

RUBIN

thePoint
acceso a casos de
estudio en línea,
imágenes y preguntas
de repaso en audio

Patología

**Fundamentos
clinicopatológicos en medicina**

SEXTA EDICIÓN

**Raphael Rubin
David S. Strayer**

Emanuel Rubin
Editor fundador y consultor



Wolters Kluwer
Health

**Lippincott
Williams & Wilkins**

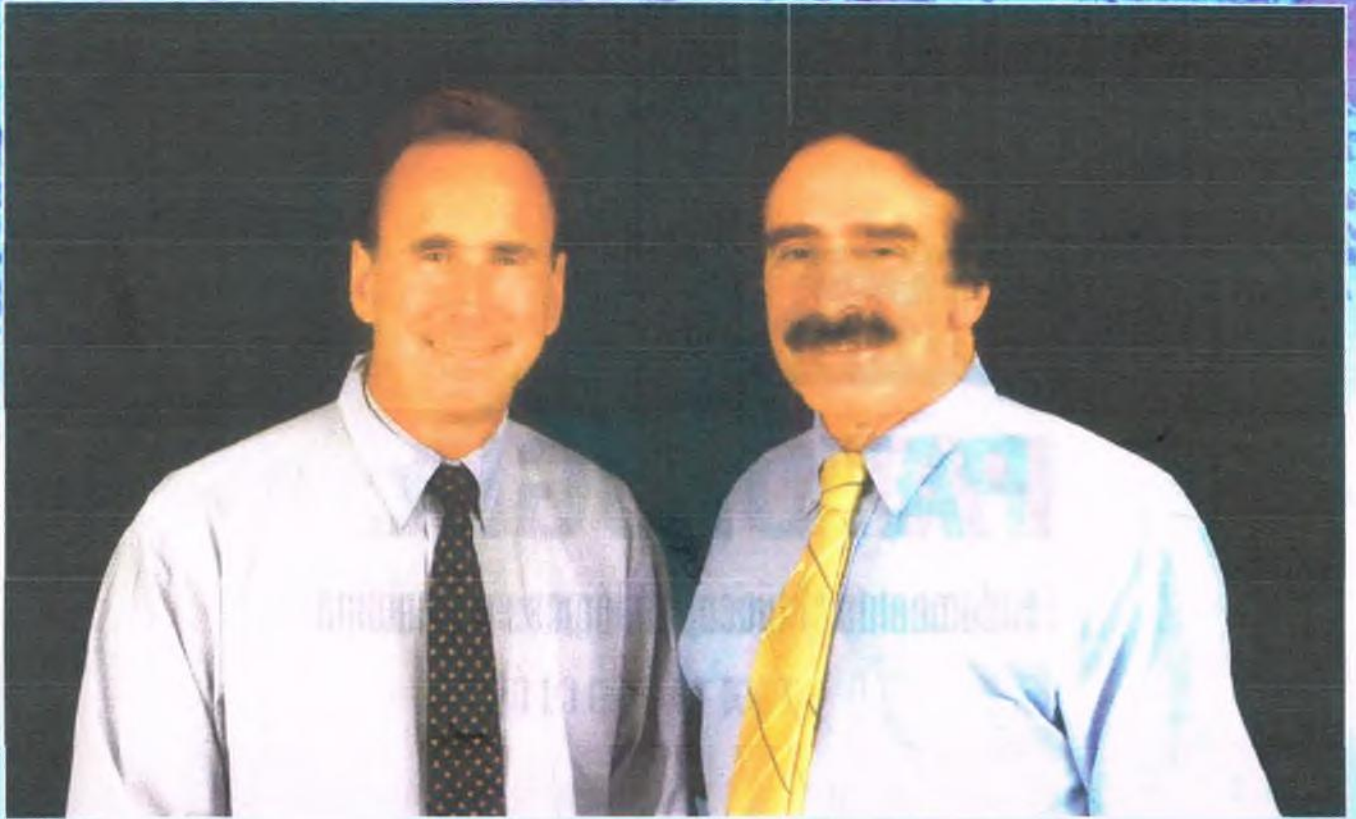


RUBIN

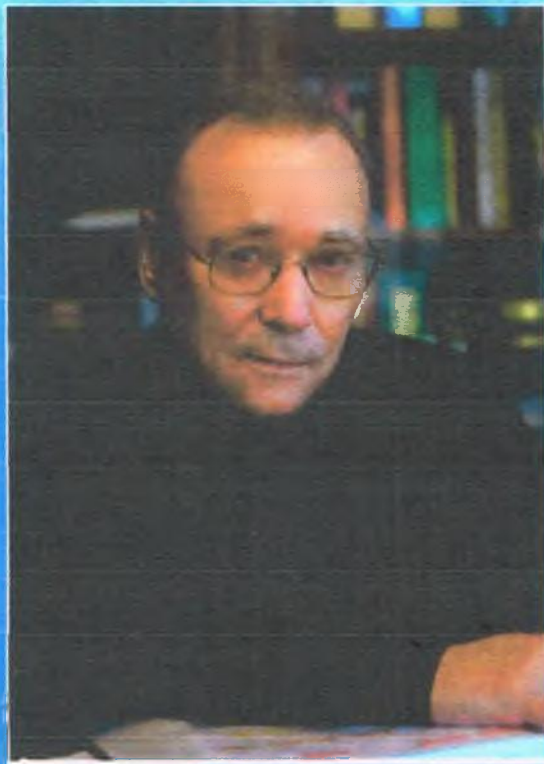
PATOLOGÍA:

Fundamentos clinicopatológicos en medicina

SEXTA EDICIÓN



Editores: Raphael Rubin, M.D. (*izquierda*) y David S. Strayer, MD., Ph. D. (*derecha*).



Editor fundador y consultor: Emanuel Rubin, M.D.

RUBIN

PATOLOGÍA:

Fundamentos clínicopatológicos en medicina

SEXTA EDICIÓN

EDITORES:

Raphael Rubin, M.D.

Catedrático de Anatomía Patológica

David S. Strayer, M.D., Ph.D.

Catedrático de Anatomía Patológica

*Departamento de Anatomía Patológica y Biología Celular
Jefferson Medical College de la Universidad Thomas Jefferson
Filadelfia, Pennsylvania*

EDITOR, FUNDADOR Y CONSULTOR:

Emanuel Rubin, M.D.

*Catedrático Distinguido de Anatomía Patológica Gonzalo Aponte
Director Emérito del Departamento de Anatomía Patológica y Biología Celular
Jefferson Medical College de la Universidad Thomas Jefferson
Filadelfia, Pennsylvania*



Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins

Health

Philadelphia • Baltimore • New York • London
Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

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

Traducción en español
Héctor Raúl Planas González
José Gabriel Pérez Rendón
Gabriela Enríquez Cotera

Se han adoptado las medidas oportunas para confirmar la exactitud de la información presentada y describir la práctica más aceptada. No obstante, los autores, los redactores y el editor no son responsables de los errores u omisiones del texto ni de las consecuencias que se deriven de la aplicación de la información que incluye, y no dan ninguna garantía, explícita o implícita, sobre la actualidad, integridad o exactitud del contenido de la publicación. Esta publicación contiene información general relacionada con tratamientos y asistencia médica que no debería utilizarse en pacientes individuales sin antes contar con el consejo de un profesional médico, ya que los tratamientos clínicos que se describen no pueden considerarse recomendaciones absolutas y universales.

El editor ha hecho todo lo posible para confirmar y respetar la procedencia del material que se reproduce en este libro y su copyright. En caso de error u omisión, se enmendará en cuanto sea posible. Algunos fármacos y productos sanitarios que se presentan en esta publicación sólo tienen la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para un uso limitado al ámbito experimental. Compete al profesional sanitario averiguar la situación de cada fármaco o producto sanitario que pretenda utilizar en su práctica clínica, por lo que aconsejamos la consulta con las autoridades sanitarias competentes.

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

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

Reservados todos los derechos.

Copyright de la edición en español © 2012 Wolters Kluwer Health España, S.A., Lippincott Williams & Wilkins

ISBN edición en español: 978-84-15419-56-3

Depósito legal: M-13798-2012

Edición española de la obra original en lengua inglesa Rubin's Pathology: Clinicopathologic foundations of medicine 6th edition, de Raphael Rubin y David S. Strayer publicada por Lippincott Williams & Wilkins.
Copyright © 2012, 2008, 2005, 2001, 1995, 1989 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.

Two Commerce Square
2001 Market Street
Philadelphia, PA 19103 USA

booksmedicos.org

ISBN edición original: 978-1-4511-0912-2

Composición: ZP Design Studio
Impresión: C&C Offset Printing Co. Ltd
Impreso en China

DEDICATORIA

Dedicamos este libro a nuestras esposas y familias, cuya tolerancia, amor y apoyo nos sustentaron durante esta iniciativa; a nuestros colaboradores, de quienes hemos aprendido tanto; a los autores de los capítulos, sin ellos no hubiera sido posible generar esta nueva edición; y a los estudiantes de todo el mundo, de cuya curiosidad y energía depende el futuro de la ciencia médica.

COLABORADORES

Michael F. Allard, MD

Catedrático de Patología y Medicina de Laboratorio
Universidad de British Columbia
Patólogo cardiovascular
Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio
The ¡CAPTURE Centre
St. Paul's Hospital
Vancouver, British Columbia, Canadá

Mary Beth Beasley, MD

Profesora Asociado de Patología
Mount Sinai Medical Center
Nueva York, Nueva York

Thomas W. Bouldin, MD

Catedrático de Patología y Medicina de Laboratorio
Chair for Faculty and Trainee Development
Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill
Director de Neuropatología
McLendon Clinical Laboratories
Hospitales de la Universidad de Carolina del Norte
Chapel Hill, Carolina del Norte

Diane L. Carlson, MD

Profesora Adjunta
Departamento de Patología
Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center
Nueva York, Nueva York

Ivan Damjanov, MD, PhD

Catedrático de Patología
Facultad de Medicina de la Universidad de Kansas
Patólogo
Departamento de Patología
Facultad de Medicina de la Universidad de Kansas
Kansas City, Kansas

Jeffrey M. Davidson, PhD

Catedrático de Patología
Facultad de Medicina de la Universidad de Vanderbilt
Sénior Research Career Scientist
Servicio de Investigación Médica
Veterans Affairs Tennessee Valley Healthcare System
Nashville, Tennessee

David E. Eider, MD, ChB, FRCPA

Catedrático de Patología y Medicina de Laboratorio
Facultad de Medicina de la Universidad de Pennsylvania
Director de Patología
Hospital de la Universidad de Pennsylvania
Filadelfia, Pennsylvania

Alina Dulau Florea, MD

Profesora Adjunta de Patología
Universidad Thomas Jefferson
Filadelfia, Pennsylvania

Gregory N. Fuller, MD, PhD

Catedrático de Patología
jefe de Neuropatología
MD Anderson Cáncer Center de la Universidad de Texas
Houston, Texas

Roberto A. García, MD

Profesor Adjunto de Patología
The Mount Sinai School of Medicine
Jefe de Ortopedia y Patología de Partes Blandas
The Mount Sinai Hospital
Nueva York, Nueva York

J. Clay Goodman, MD

Catedrático de Patología y Neurología
Cátedra Walter Henrick Moursund de Neuropatología
Decano Adjunto de Educación Médica de Graduados
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

Avrum I. Gotlieb, MD, CM, FRCP

Catedrático de Patología y Medicina de Laboratorio
Universidad de Toronto
Patólogo en plantilla
Programa de Medicina de Laboratorio
University Health Network
Toronto, Ontario, Canadá

Philip N. Hawkins, PhD, FRCP, FRCPath, FMedSci

Catedrático de Medicina
Centro para Amiloidosis y Proteínas de Fase Aguda
University College London Medical School
Director, Centro Nacional de Amiloidosis
Royal Free Hospital
Londres, Inglaterra, Reino Unido

Steven K. Herrine, MD

Catedrático de Medicina
Universidad Thomas Jefferson
Filadelfia, Pennsylvania

J. Charles Jennette, MD

Catedrático Distinguido Brinkhous y Jefe de Patología y
Medicina de Laboratorio
Universidad de Carolina del Norte, Facultad de Medicina
Jefe de Servicio
Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio
Hospitales de la Universidad de Carolina del Norte
Chapel Hills, Carolina del Norte

Lawrence C. Kenyon, MD, PhD

Profesor Asociado de Patología,
Anatomía y Biología Celular
Universidad Thomas Jefferson
Patólogo y neuropatólogo
Departamento de Patología,
Anatomía y Biología Celular
Hospital de la Universidad Thomas Jefferson
Filadelfia, Pennsylvania

Robert Kisilevsky, MD, PhD, FRCPC, FRSC

Catedrático Emérito
Departamento de Patología y Medicina Molecular
Universidad de Queen
Kingston, Ontario, Canadá

Michael J. Klein, MD

Catedrático de Patología y Medicina de
Laboratorio
Weill Medical College de la Universidad de Cornell
Patólogo Jefe y Director de Patología y
Medicina de Laboratorio
Hospital para Cirugía Especial
Nueva York, Nueva York

David S. Klimstra, MD

Jefe de Patología Quirúrgica
Departamento de Patología
Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center
Nueva York, Nueva York

Gordon K. Klintworth, MD, PhD

Catedrático de Patología
Catedrático de Investigación Oftalmológica
Joseph A. C. Wadsworth
Universidad de Duke
Durham, Carolina del Norte

Amber Chang Liu, MSc

Universidad de Toronto
Toronto, Ontario, Canadá

Peter A. McCue, MD

Catedrático de Patología
Universidad Thomas Jefferson
Director de Patología
Hospital de la Universidad Thomas Jefferson
Filadelfia, Pennsylvania

Bruce McManus, MD, PhD, FRSC

Catedrático de Patología y
Medicina de Laboratorio
Universidad de British Columbia
Director, Providence Heart and Lung Institute
St Paul's Hospital
Vancouver, British Columbia, Canadá

María J. Merino, MD

Jefa de Patología Translacional
Departamento de Patología
National Cáncer Institute
Bethesda, Maryland

Anna Marie Mulligan, MB, MSc, FRCPath

Profesora Adjunta de Patobiología y Medicina de Laboratorio
Universidad de Toronto
Anatomopatóloga
Departamento de Medicina de Laboratorio
St. Michael's Hospital
Toronto, Ontario, Canadá

Hedwig S. Murphy, MD, PhD

Profesor Asociado de Patología
Universidad de Michigan
Anatomopatólogo en plantilla
Departamento de Patología y
Medicina de Laboratorio
Veterans Affairs Ann Arbor Health System
Ann Harbor, Michigan

George L. Mutter, MD

Profesor Asociado de Patología
Facultad de Medicina de Harvard
Patólogo
Departamento de Patología
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Víctor J. Navarro, MD

Catedrático de Medicina, Farmacología y
Terapéutica Experimental
Director Médico, Transplante de Hígado
Director, Transplant Hepatology Fellowship
Departamentos de Gastroenterología y Hepatología
Universidad Thomas Jefferson
Filadelfia, Pennsylvania

Francés P. O Malley, MB, FRCPC

Catedrática de Medicina de Laboratorio y Patobióloga
Universidad de Toronto
Patóloga en plantilla
Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio
Mount Sinai Hospital
Toronto, Ontario, Canadá

Stephen Peiper, MD

Catedrático Peter. A. Herbut y Director de Anatomía
Patológica, Anatomía y Biología Celular
Universidad Thomas Jefferson, Jefferson Medical College
Filadelfia, Pennsylvania

Jaime Prat, MD, PhD, FRCPath

Catedrático de Patología
Director de Patología
Universidad Autónoma de Barcelona
Director de Patología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona, España

Martha Quezado, MD

Patóloga en plantilla
Laboratorio de Patología
National Cáncer Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Jeffrey E. Saffitz, MD, PhD

Catedrático Mallinckrodt de Medicina
Facultad de Medicina de Harvard
Director, Departamento de Patología
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts

Alan L. Schilier, MD

Catedrático de Patología
Mount Sinai School of Medicine
Director, Departamento de Patología
Mount Sinai Hospital
Nueva York, Nueva York

David A. Schwartz, MD, MSHyg, FCAP

Profesor Asociado Clínico de Patología
Facultad de Medicina de la Universidad de Vanderbilt
Nashville, Tennessee

Gregory C. Sephel, PhD

Profesor Asociado de Patología
Facultad de Medicina de la Universidad de Vanderbilt
Nashville, Tennessee

Ellas S. Siraj, MD

Profesor Asociado de Medicina
Sección de Endocrinología
Facultad de Medicina de la Universidad Temple
Program Director, Endocrinology Fellowship
Hospital de la Universidad Temple
Filadelfia, Pennsylvania

Edward B. Stelow, MD

Profesor Asociado de Patología
Universidad de Virginia
Charlottesville, Virginia

Craig A. Storm, MD

Profesor Adjunto de Patología
Facultad de Medicina de Dartmouth
Hanover, New Hampshire, Estados Unidos
Dermopatólogo en plantilla
Departamento de Patología
Dartmouth-Hitchcock Medical Center
Lebanon, New Hampshire

William D. Travis, MD

Catedrático de Patología
Facultad de Medicina Weill de la Universidad de Cornell
Anatomopatólogo torácico residente
Memorial Sloan Kettering Cáncer Center
Nueva York, Nueva York

Riccardo Valdez, MD

Profesor Adjunto de Patología
Sección Cabeza, Hematopatología
Departamento de Patología y
Medicina de Laboratorio
Clínica Mayo
Scottsdale, Arizona

Jeffrey S. Warren, MD

Catedrático Aldred S. Warthin de Patología
Director, División de Anatomopatología Clínica
Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan
Hospitales de la Universidad de Michigan
Ann Arbor, Michigan

Bruce M. Wenig, MD

Catedrático de Patología
Facultad de Medicina Albert Einstein
Bronx, Nueva York
Director
Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio
Beth Israel Medical Center
St. Luke's and Roosevelt Hospitals
Nueva York, Nueva York

Kevin Jon Williams, MD

Catedrático de Medicina
Jefe, Sección de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo
Facultad de Medicina de la Universidad Temple
Filadelfia, Pennsylvania

Robert Yanagawa, MD, PhD

Residente de Cirugía
División de Cirugía Cardíaca
Universidad de Toronto, Facultad de Medicina
Toronto, Ontario, Canadá

Mary M. Zutter, MD

Catedrática de Patología y
Biología del Cáncer
Universidad de Vanderbilt
Directora de Hematopatología
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

Preparamos esta sexta edición de *Rubín. Patología: Fundamentos clínicopatológicos* en medicina en medio de un torbellino de cambios importantes en la medicina y en la enseñanza de la misma. Estos cambios están ocurriendo a la par de grandes metamorfosis en el ámbito ecológico, social, de la tecnología de la información y científico. En conjunto, los desarrollos actuales están alterando profundamente casi todos los aspectos de la práctica de la medicina. Nuestros objetivos como autores, científicos, educadores y médicos en ejercicio son ayudar a los estudiantes de medicina a aprender lo necesario para poner en práctica la atención al paciente en el futuro cercano, y a prepararlos para los cambios vislumbrados en el horizonte, que parecen aún mayores.

Un reto clave durante la preparación de esta edición ha sido darnos cuenta de que los estudiantes de las facultades de medicina se ven sobrepasados por el contenido de la materia, desde la fisiología organográfica hasta la biología molecular, desde la genética a la terapéutica del desarrollo, desde la anatomía a la inmunología, desde la bioquímica a la proteómica. Conscientes de buscar evitar los agotadores detalles característicos de algunos libros de texto, nuestra pretensión es presentar a los estudiantes lo que deben conocer, al mismo tiempo que rehuimos las discusiones abstrusas de detalles médicos, avalanchas de datos experimentales e hipótesis atractivas pero sin demostrar. Hemos intentado orientar y formar sobre los conceptos clave de la anatomía patológica, a la vez que estimulamos el pensamiento y el interés, sin penalizar a los estudiantes con información superflua. Este libro de texto ofrece los fundamentos para entender la anatomopatología y la patogenia de las enfermedades, que guiarán en la práctica médica futura. No se pretende educar a científicos de laboratorio.

Todavía queda mucho por aprender, y mucho de esto se debe a los cambios mencionados del mundo que nos rodea. Cambios medioambientales, a saber, alteraciones del clima, reforestación, poblaciones de animales vertebrados e invertebrados y el contacto humano con ellos, exposición a sustancias químicas industriales y de otro origen, etc., todo contribuye a que cambien las características de las enfermedades. Esto se ha acentuado por la rápida aparición de enfermedades infecciosas emergentes, tales como el síndrome respiratorio agudo y grave (SARS) (véase el capítulo 9); *el tener más en cuenta los efectos de las sustancias químicas en la salud humana, por ejemplo los efectos espectaculares sobre la mortalidad cardiovascular aguda al prohibir fumar en los lugares públicos* (véase el capítulo 8); y otros muchos.

Los cambios sociales, en particular los patrones cambiantes de los viajes y migraciones humanos, han hecho que los médicos del mundo industrializado se enfrenten a enfermedades antes consideradas meras curiosidades, confinadas geográficamente en algún lugar remoto. La heterogeneidad genética de la raza humana añade una complejidad adicional a los flujos de población y contribuye a aumentar el abanico de enfermedades, la sensibilidad a éstas y las presentaciones sintomáticas individuales conocidas hasta el momento.

La evolución científica, que ahora incorpora el análisis de la enorme cantidad de datos generados por los estudios automatizados de expresión génica, de interacciones entre proteínas, de secuenciación de ADN y mucho más, convierte la comprensión de su importancia para la salud y la enfermedad humanas en un reto para los estudiantes. Al mismo tiempo se redefinen las estrategias de trata-

miento porque existen cada vez más tratamientos dirigidos centrados en moléculas específicas que intervienen en los procesos patológicos, como los anticuerpos contra ligandos. Estos tratamientos también generan nuevos conocimientos sobre los mecanismos patogénicos, ocasionan complicaciones impensables hasta ahora y, lo que quizás nos resulte más irritante, nos ayudan a darnos cuenta de la plasticidad de los procesos patológicos pues se adaptan a nuestros mejores agentes terapéuticos.

La aparición de la bioinformática, con su interminable cantidad de datos, estimulará la explotación de la potencia computacional para analizar problemas biológicos y terapéuticos. Este campo todavía está en mantillas, pero probablemente será crucial para la medicina en los próximos años.

Finalmente, la tecnología de la información está afectando a la educación médica como nunca antes; abundan los materiales electrónicos de apoyo al aprendizaje. La enseñanza médica debe incorporar las nuevas formas de llegar a los estudiantes e interactuar con ellos, que ya dominan las tecnologías, y de esta forma mejorar la presentación del propio material instructivo. En consecuencia, hemos incorporado un alojamiento de recursos diseñados para ayudar en el aprendizaje de los estudiantes y en la enseñanza de los instructores. En cada capítulo se incluyen tarjetas de memoria desarrolladas para teléfonos inteligentes, preguntas grabadas en audio descargables a reproductores MP3 para la autoevaluación, casos clínicos portátiles para ilustrar los materiales del capítulo y más.

En reconocimiento de este entorno excitante y desafiante, esta 6a edición de *Rubín. Patología: Fundamentos clínicopatológicos en medicina* se ha modificado y revisado extensamente, en comparación con su predecesor. Muchos capítulos en las áreas donde se dispone de nueva información se han reescrito y reorganizado en buena parte o de arriba a abajo. Los capítulos sobre lesión celular (capítulo 1), neoplasia (capítulo 5), mama (capítulo 19), hematopatología (capítulo 20), obesidad y diabetes (capítulo 22), amiloidosis (capítulo 23) y neuropatología (capítulo 28) se han reescrito casi en su totalidad y ofrecen una presentación actualizada del tema. Se han añadido una cantidad importante de imágenes macroscópicas y microscópicas y nuevas ilustraciones para presentar mejor el material y de manera más inteligible. Casi todos los capítulos contienen cambios importantes en los autores, como los capítulos 3-6, 9, 10, 13-15, 17-23 y 25-28. Damos la bienvenida a los nuevos autores que han participado y se unen a los que nos ayudaron a preparar las ediciones anteriores. Estas personas notables representan las mejores mentes en anatomopatología y educación médica en América del Norte y el mundo entero. Con sus esfuerzos diligentes y desinteresados se ha conseguido elaborar este libro.

La anatomopatología del siglo XXI es una disciplina dinámica y excitante. Los métodos clásicos para enseñar y comprender la patología ya no bastan. Ahora es imprescindible incluir el amplio abanico de material instructivo de apoyo, además de poner de manifiesto que la anatomopatología y la patogenia son inseparables. Juntas, son una parte indispensable de los fundamentos de toda la medicina clínica. Cualquier libro de texto como éste constituye, en el mejor de los casos, una instantánea de un objeto en movimiento. Los coordinadores y los autores hemos procurado elaborar un texto de referencia e instructivo fiable que refleje lo

conocido de la anatomopatología a la fecha. Insistimos en lo que se conoce, pero no eludimos describir los límites del conocimiento presente. Como vemos este campo desde la perspectiva de los anatomopatólogos académicos, los huecos entre nuestro conocimiento parecen expandirse exponencialmente, incluso aunque continuemos aprendiendo más y más.

El nuevo conocimiento genera incluso más cuestiones, y cualquier mente inquisitiva encontrará en este libro un trampolín para seguir explorando. Esperamos que los estudiantes y colaboradores compartan la excitación del descubrimiento que tenemos el privilegio de experimentar mientras nos formamos en esta carrera profesional.

Agradecemos enormemente la contribución inicial y continua del Dr. Emanuel Rubin, el Editor Fundador y Consultor de este volumen que lleva su nombre. Finalmente, ha sido un honor y un placer trabajar con la gente de Lippincott, Williams & Wilkins, particularmente Susan Rhyner, Sirkka Howes y Kelley Squazzo. Su energía y, lo más importante, sentido del humor han hecho posible este libro.

David S. Strayer
Raphael Rubin
Filadelfia, 2011

AGRADECIMIENTOS

Mucha gente entregada, numerosos para nombrarlos todos, nos proporcionaron la lucidez que ha hecho posible esta 6.ª edición de *Rubin. Patología: Fundamentos clinicopatológicos en mediana*. Los coordinadores queremos agradecer especialmente al personal de administración y de la editorial de Lippincott Williams & Wilkins, en particular a Susan Rhyner, a Sirkka Howes y también a Kelley Squazzo, los ánimos y su apoyo durante todas las fases de esta obra no sólo nos han conmovido enormemente en el plano personal, sino que también han sido claves para la publicación satisfactoria de este texto y sus anexos.

Los coordinadores también agradecemos las contribuciones hechas por los colaboradores que han participado en la escritura de las ediciones anteriores, así como a quienes nos enviaron sugerencias e ideas para la edición actual.

Stuart A. Aaronson
Mohammad Alomari
Adam Bagg
Sue Bartow
Douglas P. Bennett
Marluce Bibbo
Hugh Bonner
Patrick J. Buckley
Stephen W. Chensue
Daniel H. Connor
Jeffrey Cossman
John E. Craighead
Mary Cunnane
Giulia Defalco
Hormuz Ehya
Joseph C. Fantone
John L. Farber
Kevin Furlong

Antonio Giordano
Barry J. Goldstein
Stanley R. Hamilton
Terrence J. Harrist
Arthur P. Hays
Serge Jabbour
Robert B. Jennings
Kent J. Johnson
Anthony A. Killeen
Michael J. Klein
William D. Kocher
Robert J. Kurman
Ernest A. Lack
Antonio Martínez-Hernández
Steven McKenzie
Wolfgang J. Mergner
Frank A. Mitros
Adebeye O, Osunkoya

Juan Palazzo
Robert O. Peterson
Roger J. Pomerantz
Timothy R. Quinn
Stanley J. Robboy
Brian Schapiro
Roland Schwarting
Stephen M. Schwartz
Benjamín H. Spargo
Charles Steenberg, Jr.
Steven L. Teitelbaum
Ann D. Thor
John Q. Trojanowski
Benjamín F. Trump
Jianzhou Wang
Beverly Y. Wang

ÍNDICE

<i>Colaboradores</i>	<i>vi</i>
<i>Prefacio</i>	<i>ix</i>
<i>Agradecimientos</i>	<i>xi</i>

CAPÍTULO 1:

Adaptación celular, lesión celular y muerte celular	1
--	----------

David S. Strayer, Emanuel Rubin

CAPÍTULO 2:

Inflamación	47
--------------------------	-----------

Hedwig S. Murphy

CAPÍTULO 3:

Reparación, regeneración y fibrosis	83
--	-----------

Gregory C. Sephei, Jeffrey M. Davidson

CAPÍTULO 4:

Inmunopatología	115
------------------------------	------------

Jeffrey S. Warren, David S. Strayer

CAPÍTULO 5:

Neoplasias	157
-------------------------	------------

David S. Strayer, Emanuel Rubin

CAPÍTULO 6:

Transtornos de desarrollo y de origen genético	213
---	------------

Stephen Peiper, David S. Strayer

CAPÍTULO 7:

Trastornos hemodinámicos	267
---------------------------------------	------------

Bruce M. McManus, Michael F. Allard,
Robert Yanagawa

CAPÍTULO 8:

Patología ambiental y nutricional	293
--	------------

David S. Strayer, Emanuel Rubin

CAPÍTULO 9:

Enfermedades infecciosas y parasitarias ...	329
--	------------

David A. Schwartz

CAPÍTULO 10:

Vasos sanguíneos	435
-------------------------------	------------

Avrum I. Gotlieb, Amber Liu

CAPÍTULO 11:

El corazón	479
-------------------------	------------

Jeffrey E. Saffitz

CAPÍTULO 12:

El aparato respiratorio	537
--------------------------------------	------------

Mary Beth Beasley, William D. Travis, Emanuel Rubin

CAPÍTULO 13:

El aparato digestivo	605
-----------------------------------	------------

Raphael Rubin

CAPÍTULO 14:

El hígado y el sistema de vías biliares	677
---	------------

Steven K. Herrine, Víctor J. Navarro, Raphael Rubin

CAPÍTULO 15:

El páncreas	737
--------------------------	------------

David S. Klimstra, Edward B. Stelow

CAPÍTULO 16:

El riñón	753
-----------------------	------------

J. Charles Jennette

CAPÍTULO 17:

Las vías urinarias inferiores y el aparato reproductor masculino	809
---	------------

Ivan Damjanov, Peter A. McCue

CAPÍTULO 18:**Sistema reproductor femenino, peritoneo y embarazo** 847

George L. Mutter, Jaime Prat, David A. Schwartz

CAPÍTULO 19:**La mama** 923

Anna Marie Mulligan, Frances P. O'Malley

CAPÍTULO 20:**Hematopatología** 947

Ricardo Valdez, Mary Zutter, Alina Dulau Florea, Raphael Rubin

CAPÍTULO 21:**El sistema endocrino** 1037

María J. Merino, Martha Quezado

CAPÍTULO 22:**Obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico** 1081

Kevin Jon Williams, Elias S. Siraj

CAPÍTULO 23:**Las amiloidosis** 1099

Philip Hawkins, Robert Kisilevsky

CAPÍTULO 24:**La piel** 1111

Craig A. Storm, David E. Elder

CAPÍTULO 25:**Cabeza y cuello** 1169

Diane L. Carlson, Bruce M. Wenig

CAPÍTULO 26:**Huesos y articulaciones** 1199

Roberto A. García, Michael J. Klein, Alan L. Schiller

CAPÍTULO 27:**Músculo esquelético** 1273

Lawrence C. Kenyon

CAPÍTULO 28:**El sistema nervioso** 1295

Gregory N. Fuller (Sistema Nervioso Central),

J. Clay Goodman (Sistema nervioso central),

Thomas W. Bouldin (Sistema nervioso periférico)

CAPÍTULO 29:**El ojo** 1393

Gordon K. Klintworth

Agradecimiento por las figuras 1415*Índice alfabético* 1417

Adaptación celular, lesión celular y muerte celular

David S. Strayer • Emanuel Rubin

Reacciones al estrés persistente y a la lesión celular

Atrofia
Mecanismos activos de la atrofia
Hipertrofia
Mecanismos de la hipertrofia
Renovación de las células posmitóticas
Proteasomas y homeostasis celular
Autofagia
Chaperonas moleculares y chaperonopatías
Hiperplasia
Metaplasia
Displasia
Calcificación
Hialino

Mecanismos y morfología de la lesión celular

Tumefacción hidrópica
Lesión celular isquémica
Estrés oxidativo
Defensas antioxidantes celulares
Mutaciones que alteran el funcionamiento de las células sin ocasionar su muerte
Almacenamiento intracelular
Lesión por isquemia y reperfusión

Muerte celular

Anatomía patológica de la muerte celular necrótica
Procesos celulares de la muerte celular
Importancia de la acumulación de lesiones en la muerte celular

Necrosis como proceso activo
Apoptosis
Eliminación de las células apoptóticas
Apoptosis en el desarrollo y la fisiología
Apoptosis y células obsoletas
Apoptosis y células mutantes
Apoptosis e infección
Vías de señalización de la apoptosis
Interacciones ligando-receptor que desencadenan la apoptosis
Granzimas y apoptosis
Función del citocromo C en la señalización de la apoptosis
La membrana mitocondrial como regulador de la apoptosis
Liberación de Ca^{2+} del retículo endoplasmático y apoptosis
Apoptosis en las enfermedades
Autofagia y muerte celular
Radiación ionizante y estrés oxidativo
Citotoxicidad vírica
Lesión celular inducida por sustancias químicas

Envejecimiento biológico

Esperanza de vida máxima
Cambios funcionales y estructurales en el envejecimiento
Modelos experimentales de envejecimiento
Factores genéticos y medioambientales en el envejecimiento
El envejecimiento acelerado se asocia al metabolismo acelerado

La "anatomía patológica" es el estudio de las alteraciones estructurales y funcionales que se manifiestan en forma de enfermedades de órganos y aparatos. Las teorías clásicas atribuían las enfermedades a desequilibrios o efectos nocivos de los humores en determinados órganos. En el siglo XIX, Rudolf Virchow, a menudo reconocido como el padre de la anatomía patológica moderna, propuso que la base de todas las enfermedades está en la lesión a la unidad viviente más pequeña del cuerpo: la célula. Hasta la fecha, la anatomía patológica, tanto clínica como experimental, sigue enraizada en este concepto.

La teleología el estudio del diseño o el propósito en naturaleza hace tiempo que ya no forma parte de la investigación científica. Aunque los hechos sólo se puedan demostrar mediante la observación, con el fin de apreciar los mecanismos de la lesión celular el pensamiento tele-

ológico puede servir para estructurar algunas cuestiones. Recurriendo a una analogía, sería imposible saber cómo funciona un ordenador que juega al ajedrez sin conocer los objetivos de este juego ni saber de antemano que un ordenador determinado está programado para jugar al ajedrez: sería inútil buscar las fuentes de los defectos del programa específico o del sistema operativo sin conocer los objetivos del dispositivo. En este sentido, resulta útil comprender los problemas a los que se enfrenta la célula y las estrategias que han ido apareciendo a lo largo de la evolución para afrontarlos.

Una célula viva debe mantener la capacidad de generar energía. Por lo tanto, la necesidad más acuciante de las células que viven en libertad, tanto procariontas como eucariotas, consiste en establecer una barrera estructural y funcional entre su medio interno y un entorno

hostil. La membrana plasmática sirve para este propósito de varias formas:

- Mantiene una composición iónica interna constante frente a los muy extensos gradientes químicos entre los compartimentos interno y externo.
- Deja pasar selectivamente algunas moléculas al mismo tiempo que excluye o expulsa otras.
- Proporciona una envoltura estructural para alojar los componentes encargados de la información, síntesis y catabolismo de la célula.
- Proporciona un ambiente en el que albergar las moléculas de la transducción de señales que establecen la comunicación entre los medios externo e interno.

Al mismo tiempo, para sobrevivir, una célula debe ser capaz de adaptarse a las condiciones ambientales adversas, tales como los cambios de temperatura, de concentración de algunos solutos o de aporte de oxígeno, la presencia de agentes nocivos, etc. La evolución de los organismos multicelulares reduce la carga de peligrosidad de cada célula al establecer un ambiente extracelular controlado en el que la temperatura, la oxigenación, el contenido iónico y el aporte de nutrientes se mantienen relativamente constantes. Esto también permitió el lujo de que las células se diferenciaron en una enorme variedad de funciones distintas, como el almacenamiento de energía (hepatocitos con glucógeno y adipocitos), la comunicación (neuronas), la actividad contráctil (músculo cardíaco), la síntesis de proteínas o de péptidos para la exportación (células hepáticas, pancreáticas y endocrinas), la absorción (intestino) y la defensa frente a invasores extraños (leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos).

Las células se enfrentan a muchas agresiones debidas a los cambios de su ambiente interno y externo. *Los patrones de respuesta a tales situaciones de estrés constituyen la base celular de la enfermedad.* Si una lesión supera la capacidad de adaptación de la célula, ésta morirá. Una célula expuesta a una lesión subletal persistente dispone de un repertorio limitado de respuestas, cuya expresión interpretaremos como prueba de lesión celular. Por lo general, las células de los mamíferos se adaptan a las lesiones mediante la salvaguarda de los recursos: disminuyen o interrumpen las funciones específicas y se centran exclusivamente en su propia supervivencia. *Desde esta perspectiva, la anatomía patológica consiste en el estudio de la lesión celular y de la expresión de la capacidad que una célula tiene para adaptarse a esa lesión.* Una orientación de este tipo deja poco espacio para el concepto de biología paralelas (normales y patológicas).

Reacciones al estrés persistente y a la lesión celular

El estrés persistente a menudo conduce a una lesión celular crónica. En general, la lesión permanente de un órgano se relaciona con la muerte de cada una de sus células. Por el contrario, la respuesta celular a la lesión subletal persistente, tanto física como química, refleja la adaptación de dicha célula a un entorno hostil. De nuevo, la mayoría de los cambios revierten cuando desaparece la situación de estrés. La respuesta al estrés persistente sólo puede ser la muerte o la adaptación de la célula. Por lo tanto, nuestra opinión es que en el plano celular es más adecuado hablar de adaptación crónica que de lesión crónica. Las respuestas adaptativas principales son la atrofia, la hipertrofia, la hiperplasia, la metaplasia, la displasia y las acumulaciones intracelulares. Además, las respuestas adaptativas podrían llevar asociada la aparición de algunas formas de neoplasias.

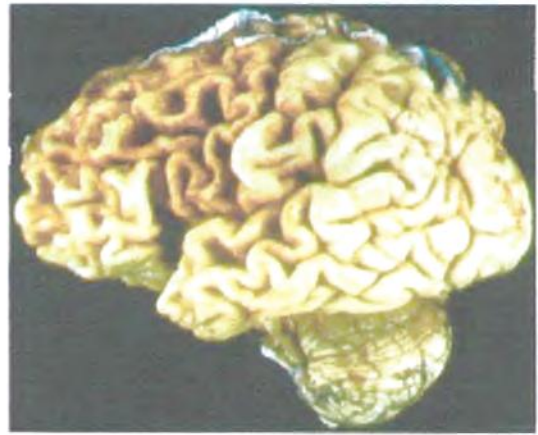


Figura 1-1. Atrofia cerebral. Fotografía del cerebro con una atrofia notable del lóbulo frontal. Las circunvoluciones son más delgadas y los surcos muestran un ensanchamiento prominente.

La atrofia es una respuesta activa a un ambiente alterado que acaba reduciendo la función o el tamaño de las células o de los órganos

Desde el punto de vista clínico, a menudo se considera que la atrofia es una disminución del tamaño o una pérdida de función de un órgano, que se puede producir en circunstancias tanto patológicas como fisiológicas. Así, por ejemplo, la atrofia puede deberse a la falta de uso del músculo esquelético o a la pérdida de las señales hormonales que siguen a la menopausia. También puede ser una respuesta adaptativa para que la célula se amolde a los cambios en el ambiente, al mismo tiempo que se retiene la viabilidad. No obstante, la atrofia más frecuente se debe a fenómenos perjudiciales, como los de algunas enfermedades crónicas y el envejecimiento biológico (v. más adelante).

Hay que distinguir la atrofia de un órgano de la atrofia celular. La reducción del tamaño de un órgano puede tener su origen en una atrofia celular reversible o en la pérdida irreversible de células. Por ejemplo, si una extremidad inmovilizada vuelve a realizar actividad física, las células del músculo atrofiado podrían recuperar su tamaño y funcionamiento habituales. En cambio, la atrofia cerebral de la enfermedad de Alzheimer* se debe a la muerte de muchas células: no se puede restaurar el tamaño del órgano (fig. 1-1). La atrofia se produce en diferentes circunstancias, como se describe a continuación (tabla 1-1).

Reducción de la demanda funcional

Una forma habitual de atrofia es la que aparece después de reducir la demanda funcional. Por ejemplo, tras la inmovilización de una extremidad con una férula de escayola como parte del tratamiento de una fractura ósea, o después de permanecer mucho tiempo en cama, se atrofian las células musculares de la extremidad y se pierde potencia muscular.

Aporte insuficiente de oxígeno

La falta de riego sanguíneo de los tejidos se denomina "isquemia". La ausencia de oxígeno que se deriva de dicha falta de riego podría no ser suficiente para acabar con las células, en cuyo caso seguirían siendo

*Una nota sobre los epónimos de las enfermedades (o sea, enfermedades que reciben el nombre de una persona) en inglés. Aunque las enfermedades que llevan los nombres de Alzheimer, Parkinson, Cushing, etc., se nombran con frecuencia como posesivos (p. ej., *Alzheimer's disease*, *Parkinson's disease*), la convención médica indica que estas enfermedades se identificarán *sin dicho posesivo* ("Classification and nomenclature of morphological defects", *Lancet* 1975; 1:513). En este texto se sigue dicha convención.

Tabla 1-1

Afecciones asociadas a la atrofia	
Enfermedad o afección	Ejemplos de afecciones con atrofia
Envejecimiento	La mayoría de los órganos no están en continuo recambio; la situación más frecuente para que se produzca una atrofia
Enfermedad crónica	El prototipo para que se produzca la atrofia en una enfermedad crónica es el cáncer; también aparece en la insuficiencia cardíaca congestiva, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en la cirrosis hepática y en el SIDA
Isquemia	Hipoxia, disminución de la disponibilidad de los nutrientes, estenosis de la arteria renal
Desnutrición	Atrofia generalizada
Disminución de la demanda funcional	Inmovilización de una extremidad, como en el caso de las fracturas
Interrupción de las señales tróficas	Atrofia por deservación tras una lesión del nervio; efecto de la menopausia sobre el endometrio y otros órganos
Aumento de la presión	Úlceras de decúbito, congestión pasiva del hígado

viables, aunque su funcionamiento sí se vería afectado. En tales circunstancias, lo normal es que se produzca una atrofia celular. Se puede observar con frecuencia alrededor los bordes mal perfundidos de la necrosis isquémica (infarto) del corazón, del cerebro y de los riñones tras la oclusión vascular de estos órganos.

Insuficiencia de nutrientes

La inanición y una desnutrición conducen al desgaste del músculo esquelético y del tejido adiposo, lo que se manifiesta al microscopio como atrofia celular. Resulta llamativo que la reducción de la masa sea

particularmente notable en las células que no resultan vitales para la supervivencia del organismo. No se puede descartar la posibilidad de que una parte de la atrofia celular atribuida a la isquemia parcial sea el reflejo de una falta de nutrientes.

Interrupción de las señales tróficas

Las funciones de muchas células dependen de las señales transmitidas por mediadores químicos. Los mejores ejemplos son el sistema endocrino y la transmisión neuromuscular. Las acciones de las hormonas o, en el caso del músculo esquelético, de la transmisión sináptica, informan de lo que se pide a las células. Se pueden eliminar al retirar la fuente de la señal (p. ej., por extirpación de una glándula endocrina o por deservación). Si se extirpa quirúrgicamente la adenohipófisis, la pérdida de la tirotropina (TSH), de la hormona adrenocorticotropa (ACTH, también denominada corticotropina) y de la folitropina (FSH) provoca la atrofia del tiroides, de la corteza suprarrenal y de los ovarios, respectivamente. La atrofia que sigue a la insuficiencia endocrina no se limita a afecciones patológicas: el endometrio se atrofia cuando la concentración de estrógenos disminuye después de la menopausia (fig. 1-2). Incluso las células cancerosas podrían atrofiarse hasta cierto punto si no reciben señales hormonales: el cáncer de próstata dependiente de andrógenos remite parcialmente después de administrar antagonistas de la testosterona; algunos tipos de cáncer tiroideos pueden dejar de crecer si se inhibe la secreción de la TSH hipofisaria mediante la administración de tiroxina. Si el daño neurológico (p. ej., por poliomielitis o por lesión traumática de la médula espinal) conduce a la deservación del músculo, se pierde la transmisión neuromuscular que mantiene su tono y se atrofan los músculos afectados.

Lesión celular persistentes

La lesión celular persistente suele deberse con mucha frecuencia a la inflamación crónica asociada a las infecciones víricas o bacterianas prolongadas. La inflamación crónica también aparece en muchas otras circunstancias, que incluyen los trastornos inmunitarios y granulomatosos. Un buen ejemplo es la atrofia de la mucosa gástrica que aparece con la gastritis crónica (v. cap. 13). De igual forma, la inflamación crónica de la enfermedad celíaca desencadena la atrofia de las vellosidades de la mucosa del intestino delgado.

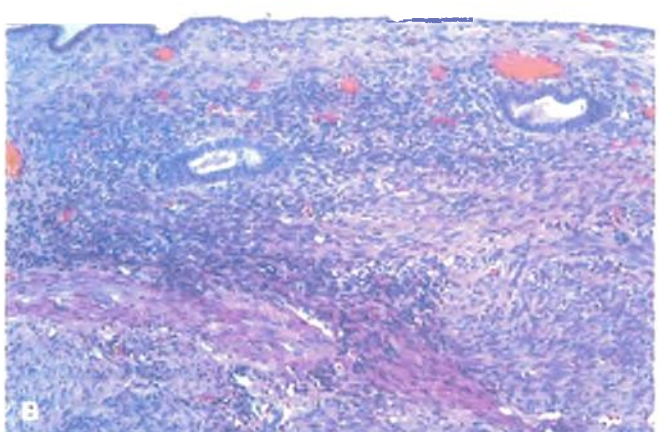
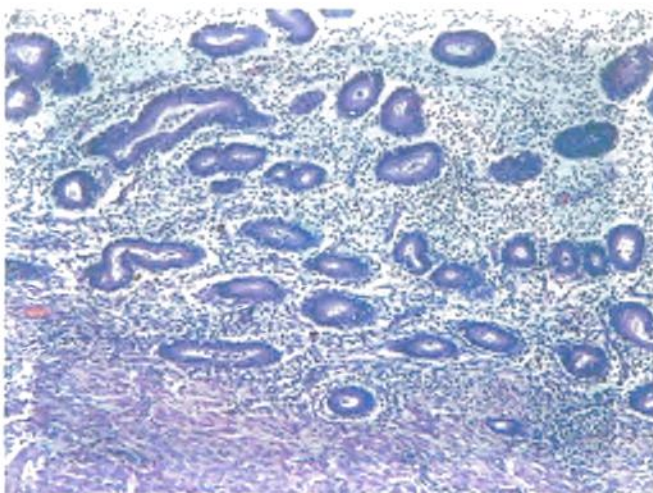


Figura 1-2. Atrofia del endometrio. **A.** Corte del útero normal de una mujer en edad fértil que revela un endometrio grueso formado por glándulas proliferativas en un estroma abundante. **B.** El endometrio de una mujer de 75 años (mostrado con el mismo aumento) es delgado y contiene sólo unas pocas glándulas atrofiadas y quísticas.

Aumento de la presión

La atrofia puede deberse incluso a una lesión física, como la presión prolongada en puntos inadecuados. El reposo prolongado en cama puede conllevar una presión continua de la piel, que la atrofia y genera las consiguientes úlceras o escaras de decúbito. La insuficiencia cardíaca hace aumentar la presión en los sinusoides del hígado porque el corazón no es capaz de bombear con eficacia el retorno venoso del órgano. En consecuencia, se atrofian las células del centro del lobulillo del hígado, que están expuestas a la mayor presión.

Envejecimiento

Además de la pérdida prominente del músculo esquelético y del tejido adiposo, uno de los distintivos del envejecimiento (v. más adelante) es la disminución del tamaño y del número de células que no se dividen, como las del cerebro y las del corazón. El tamaño de todos los órganos parenquimatosos disminuye con la edad. El tamaño encefálico disminuye invariablemente y, en las personas muy ancianas, el tamaño del corazón podría reducirse tanto que ha recibido el nombre de **atrofia senil**.

Enfermedad crónica

A menudo, las personas afectadas con enfermedades crónicas debilitantes, como el cáncer, la insuficiencia cardíaca congestiva o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), muestran una atrofia generalizada de muchos tejidos. La pérdida de tejido supera lo esperable debido a una simple disminución de la ingesta calórica y es el reflejo de las alteraciones de las citocinas y de otros mediadores.

La atrofia es un proceso activo

El tamaño de las células y los órganos es un reflejo del equilibrio entre los procesos anabólicos y catabólicos e implica cambios tanto en la producción como en la destrucción de los componentes celulares. En su sentido más básico, la atrofia consiste en una reestructuración reversible de las actividades de la célula para facilitar su propia supervivencia y adaptación a los estados en los que se use menos. Los mecanismos moleculares se explican con más detalle en este capítulo y en otros capítulos en relación con los distintos órganos.

La atrofia se ha estudiado más detalladamente en el tejido adiposo y en el músculo esquelético, que responden rápidamente a los cambios de la demanda de almacenamiento energético y de fuerza contráctil, respectivamente. Las células del músculo estriado permiten estudiar la atrofia y la hipertrofia (v. más adelante) sin la influencia de la proliferación celular, que ocasiona errores de interpretación. Cuando un músculo se inmoviliza y disminuye la necesidad de contracción ("descarga"), los miocitos instauran mecanismos de adaptación selectivos:

- **Síntesis de proteínas:** poco después de la descarga, la síntesis de proteínas disminuye porque se reduce la elongación de éstas en el ribosoma. Se trata de un efecto específico: al disminuir la síntesis de algunas proteínas, se puede aumentar la producción de otras que son importantes para esta adaptación.
- **Degradación de proteínas:** se activan determinadas vías de degradación de proteínas específicas, relacionadas con la ubiquitina (v. más adelante). Éstas intervienen en la respuesta de atrofia de varias maneras: hacen disminuir la cantidad de algunas proteínas contráctiles y de los factores de transcripción específicos que conducen la expresión de los genes de las proteínas contráctiles. Esta mayor eliminación de proteínas específicas es transitoria. Si se mantuviera el estado de atrofia, las células alcanzarían un nuevo equilibrio en el que

seguiría habiendo poca masa y el ritmo de la síntesis de proteínas se volvería a coordinar con el de su degradación.

- **Expresión génica:** se disminuye la transcripción de determinados genes, entre ellos los relacionados con actividad contráctil. En cambio se induce la transcripción de otros, en particular los que codifican componentes de la degradación de las proteínas.
- **Señalización:** se cambian las comprobaciones y los equilibrios que controlan el nivel de activación y de represión de los responsables de la señalización intracelular.
- **Utilización de la energía:** durante la respuesta a la descarga se ha observado que disminuye selectivamente el uso de ácidos grasos libres como fuente de energía en el músculo.

Por eso, la atrofia es una respuesta adaptativa activa y específica, y no una mera desactivación pasiva de los procesos celulares. Además, es reversible: al restaurar el ambiente que existía antes de que se desarrollase la atrofia, se permite que las células recuperen el tamaño y el funcionamiento normales.

La hipertrofia consiste en un aumento del tamaño celular y de su capacidad funcional

Cuando aumentan las señales tróficas o la demanda funcional, los cambios adaptativos que satisfacen estas necesidades hacen aumentar el tamaño de las células (hipertrofia) y, en algunos casos, aumentar la cantidad de células (hiperplasia; v. más adelante).

En algunos órganos (p. ej., corazón, músculo esquelético), tales respuestas adaptativas se consiguen principalmente aumentando el tamaño de las células (fig. 1-3). En otros órganos (p. ej., riñón, tiroides), pueden aumentar el número de células y su tamaño. En este apartado se abordan los mecanismos por los que las células se agrandan para satisfacer una mayor demanda funcional, y las consecuencias que esto tiene. Algunos mecanismos implicados en la respuesta hipertrofica son específicos del tipo celular, mientras que otros son más generales. Asimismo, las células con capacidad de división estimulan la mitosis mediante algunos de los mecanismos que las células que no se dividen usan para aumentar su tamaño.



Figura 1-3. Hipertrofia del miocardio. Corte transversal del corazón de un paciente con hipertensión de larga duración, que muestra una importante hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo.

Mecanismos de la hipertrofia celular

Si bien el estímulo para crecer en tamaño consiste en aumentar la carga de trabajo o los mediadores endocrinos o neuroendocrinos, hay una serie de procesos que normalmente contribuyen a generar hipertrofia celular.

Remodelación celular en la hipertrofia

Cuando se estimula a las células para que aumenten su masa, una de las primeras actividades es el aumento de la degradación proteasómica de determinadas proteínas celulares. Así pues, se degradan las proteínas que no contribuyen a las necesidades específicas de la hipertrofia, al mismo tiempo que tiende a aumentar la producción de las que favorecen la hipertrofia.

Mecanismos de señalización de la hipertrofia

Aunque varíen las señales que desencadenan las respuestas hipertroóficas, según el tipo celular y las circunstancias, el ejemplo de hipertrofia del músculo esquelético ilustra algunos principios generales críticos. Así, muchos tipos de señalización pueden conducir a una hipertrofia celular:

- **Estimulación de factores de crecimiento:** cada tejido responde a diferentes señales. En muchos casos, determinados factores de crecimiento hacen de iniciadores clave de la hipertrofia. Por ejemplo, el factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I) aumenta en la hipertrofia muscular inducida por la carga, y en las situaciones experimentales puede desencadenar hipertrofia incluso aunque la carga no aumente.
- **Estimulación neuroendocrina:** en algunos tejidos, la señalización adrenérgica puede ser importante para iniciar o facilitar la hipertrofia.
- **Canales iónicos:** los flujos de iones pueden activar la adaptación a una mayor demanda. La actividad del canal del calcio, en particular, podría estimular numerosas enzimas posteriores (p. ej., calcineurina) para que generen la hipertrofia.
- **Otros mediadores químicos:** según el tejido, factores como el óxido nítrico (NO_•), la angiotensina II y la bradicinina mantendrían las respuestas hipertroóficas celulares.
- **Aporte de oxígeno:** claramente, al aumentar la demanda funcional de las células, se requiere un mayor aporte de energía. La angiogénesis se estimula cuando se percibe un déficit de oxígeno en los tejidos y podría ser un componente indispensable de la hipertrofia adaptativa.
- **Antagonistas de la hipertrofia:** al igual que algunos mecanismos fomentan la hipertrofia celular, otros la inhiben. Los factores natriuréticos auriculares, una concentración elevada de NO_• y muchos otros factores frenan o impiden la adaptación celular mediante hipertrofia.

Vías efectoras

Cualquiera que sea el mecanismo que inicie la señalización que estimulará la hipertrofia, pocas son las vías que transmiten los efectos de tal señalización:

- **Aumento de la degradación de proteínas:** ya se ha explicado.
- **Aumento de la traducción de proteínas:** poco después de que se reciba una señal prohipertrofica, aumenta la producción de determinadas proteínas. Esto se produce muy rápidamente y sin cambios en la cantidad de ARN, a través del aumento de la eficacia traductora. En las primeras fases de la hipertrofia, a menudo se estimula la actividad de los iniciadores de la traducción y de los factores de elongación para que aumente rápidamente la cantidad de proteínas necesarias para satisfacer el incremento de la demanda funcional.
- **Aumento de la expresión génica:** la concentración de las proteínas clave también aumenta por la activación de la transcripción de sus

correspondientes genes. Muchas de las vías de señalización activadas por las citocinas, los neurotransmisores, etc., activan a su vez un abanico de factores de transcripción. Así, por ejemplo, la fosfatasa calcineurina desfosforila el factor de transcripción NFAT (*nuclear factor of activated T cells*, 'factor nuclear de linfocitos T activados'), con lo que se facilita su traslado al núcleo. Como resultado, aumenta la transcripción de los genes diana. La hipertrofia también puede conllevar un aumento de los genes que codifican los factores de transcripción que estimulan el crecimiento, como *Fos* y *Myc*.

- **Supervivencia:** entre las funciones activadas durante la hipertrofia se encuentra la inhibición de la muerte celular. Por eso, la estimulación de varios receptores hace aumentar la actividad de varias cinasas (Akt, PI3K y otras; v. más adelante), las cuales, a su vez, favorecen la supervivencia celular, en buena parte al inhibir la muerte celular programada (apoptosis; v. más adelante).
- **Funciones auxiliares:** en algunas situaciones, la hipertrofia puede implicar cambios en la relación de una célula con su entorno, como la reorganización de la matriz extracelular.
- **Atracción de células satélite:** la hipertrofia del músculo esquelético atrae a las células satélite perimusculares para que se fusionen con los sincios del músculo y proporcionen más núcleos, ya que se necesitan para mantener la incesante síntesis de proteínas que requiere el músculo en crecimiento.

Los mecanismos de la hipertrofia varían según el estímulo

La hipertrofia del músculo esquelético y del corazón puede seguir diferentes caminos, según los requisitos impuestos por el aumento de la demanda funcional. Por ejemplo, el aumento de la resistencia del músculo esquelético conlleva un incremento de la actividad aerobia (aumento del consumo de oxígeno). Por el contrario, la respuesta al aumento de la resistencia (p. ej., levantamiento de pesas) estimula la señalización que no necesita un aumento del aporte de oxígeno (fig. 1-4).

De igual forma, la hipertrofia cardíaca se puede producir en respuesta al ejercicio (**hipertrofia fisiológica**) o al aumento de la resistencia vascular (**hipertrofia patológica**). Cada estímulo conlleva diferentes mediadores solubles que, a su vez, activan distintas vías de señalización celular, de consecuencias muy diferentes (v. cap. 11).

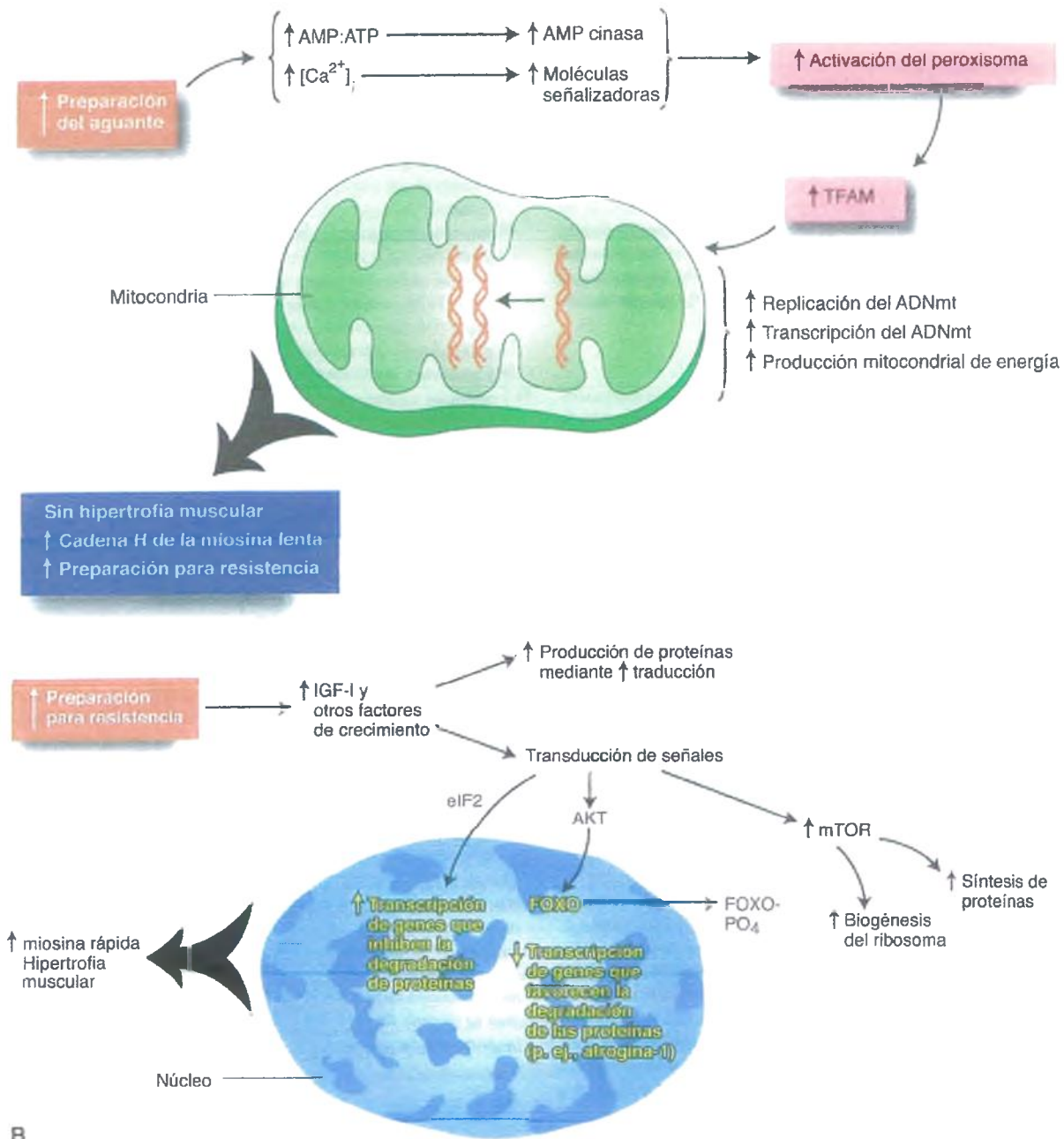
En resumen, los diversos estímulos que conducen a la hipertrofia de las células estimulan la reorganización celular adaptativa, aumentan la síntesis de proteínas, facilitan la función celular y fomentan la supervivencia celular.

Renovación de las células posmitóticas

Históricamente se consideraba que las neuronas, los miocitos cardíacos y las células del músculo esquelético no podían realizar la mitosis, por lo que durante toda su vida permanecerían en su estado diferenciado original. Esta visión suele conllevar que las neuronas y los miocitos no se pueden reemplazar y, por lo tanto, que el cerebro, el corazón y el músculo esquelético no pueden responder a la pérdida de células ni añadir células cuando aumenta la demanda.

El concepto de células posmitóticas y la diferenciación terminal

Hoy en día se considera que estos paradigmas son sólo parcialmente correctos. Mientras que las neuronas y los miocitos cardíacos no se pueden dividir por mitosis, los estudios recientes han demostrado que existen células progenitoras comprometidas que proliferan y se diferencian en respuesta a la muerte celular y a la lesión o, en el caso del músculo estriado, al aumento de la demanda funcional.



B

Figura 1-4. Mecanismos de la hipertrofia muscular. A. Preparación para el aguante. El fortalecimiento muscular para el aguante conlleva el ejercicio repetido o prolongado con cargas pequeñas y conduce a un aumento de la proporción de monofosfato de adenosina por trifosfato de adenosina (AMP:ATP), lo que desemboca en un aumento de la actividad AMP cinasa. Tal entrenamiento también incrementa la concentración citosólica de calcio ([Ca²⁺]_i), que hace aumentar una serie de intermediarios de la señalización celular. La consecuente activación del peroxisoma incrementa la cantidad de TFAM (el factor de transcripción que activa la producción de energía mitocondrial). A su vez, el aumento de TFAM activa la replicación y la transcripción del ADN mitocondrial (ADNmt). La consecuencia es que aumenta en la cadena H de la miosina lenta del músculo y mejora el aguante sin que haya hipertrofia de las células musculares. **B. Preparación para la resistencia.** El fortalecimiento del músculo mediante el levantamiento de pesas (donde lo que aumenta es la carga, no la repetición) conduce a hipertrofia de las células musculares. Se produce por el aumento del factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I) y de otros factores de crecimiento (como la hormona del crecimiento), que actúan a través de una serie de intermediarios celulares como el factor de elongación de la transcripción (eIF2), la proteína cinasa B (AKT) y la diana de la rapamicina en los mamíferos (mTOR). Cada uno de ellos provoca cambios de expresión génica y del metabolismo. La AKT fosforila e inactiva el factor de transcripción forkhead FOXO, que lo hace salir del núcleo y provocar una disminución de la transcripción de los genes que intervienen en la degradación de las proteínas (p. ej., atrogina-1). Simultáneamente, el aumento de la actividad de eIF2 activa la transcripción de los genes que inhiben la degradación de proteínas. La consecuencia es que aumenta la cadena H de la miosina rápida y aumenta el tamaño de los miocitos (hipertrofia).

Estos conceptos más nuevos también sugieren una tasa natural, aunque baja, de pérdida y reemplazo de células en los órganos que previamente se habían considerado “posmitóticos” o “diferenciados terminalmente”. Si este equilibrio se inclina hacia la pérdida de células, puede atrofiarse el órgano, como se observa en el corazón, los músculos y el cerebro de las personas muy ancianas. El equilibrio también puede inclinarse hacia la predominancia de la actividad de las células progenitoras, como ocurre en la hipertrofia muscular.

Los proteasomas son participantes clave en la homeostasis celular, en la respuesta a las situaciones de estrés y en la adaptación a ambientes extracelulares alterados

La respuesta celular a las alteraciones de su medio se estudiaban exclusivamente mediante el análisis de los cambios de la expresión génica y de la producción de proteínas. El problema de la degradación de las proteínas se ignoró o bien se relegó a la actividad proteolítica inespecífica de los lisosomas. No obstante, hoy resulta evidente que la homeostasis celular requiere mecanismos que permitan que la célula destruya selectivamente determinadas proteínas. Aunque hay pruebas de que parece existir más de una vía de este tipo, el mecanismo más conocido mediante el cual las células seleccionan las proteínas que eliminarán es el aparato proteasómico y la ubiquitina (Ub).

Proteasomas

Hay dos tipos diferentes de orgánulos proteasómicos, el 20S y el 26S. La unidad degradativa es el núcleo 20S, al cual se le anexan dos “tapas” 19S para formar el proteasoma 26S. El complejo proteasómico consta de al menos 32 proteínas diferentes que se organizan, como se muestra en la figura 1-5, con una subunidad 19S en la entrada y otra en la salida de la estructura barrilode, en la que la subunidad 20S forma el centro proteolítico.

Las proteínas que se marcan para su destrucción se modifican como se describirá más adelante, y son reconocidas por la subunidad 19S. Entonces se degradan en un proceso que requiere trifosfato de adenosina (ATP) mediante las adenosina-trifosfatasa (ATPasas) de la unidad 19S superior y un único núcleo proteolítico que se localiza dentro de la subunidad 20S. Este proceso produce péptidos de un tamaño de 3 a 25 aminoácidos, que se liberan a través de la subunidad 19S inferior. Estos péptidos son finalmente degradados por las proteasas citosólicas.

La importancia de los proteasomas resulta más evidente cuando se comprueba que llegan a suponer del 1 al 2% de la masa total de la célula. Estas estructuras están muy conservadas evolutivamente y se han descrito en todas las células eucariotas. **La mutación de cualquier proteína clave que introduzca una interferencia en el funcionamiento normal del proteasoma resultará mortal.**

Los proteasomas 20S son importantes para degradar las **proteínas oxidadas** (v. más adelante). En los proteasomas 26S se degradan las proteínas **ubiquitinadas**. En respuesta a la síntesis celular del interferón γ (IFN- γ) se forma otro tipo de proteasoma: el **inmunoproteasoma**. Los inmunoproteasomas suelen situarse cerca del retículo endoplasmático y son importantes para que las proteínas se procesen en péptidos de ocho o nueve aminoácidos que se unirán al complejo principal de histocompatibilidad de tipo I y se presentarán como antígenos al sistema inmunitario (v. cap. 4).

Ubiquitina y ubiquitinación

Las proteínas a degradar se etiquetan con la unión de cadenas pequeñas de moléculas de ubiquitina. La Ub es una proteína de 76 aminoácidos que resulta clave para la eliminación selectiva de las proteínas a las que se conjuga, como un distintivo para identificar qué proteínas se van a

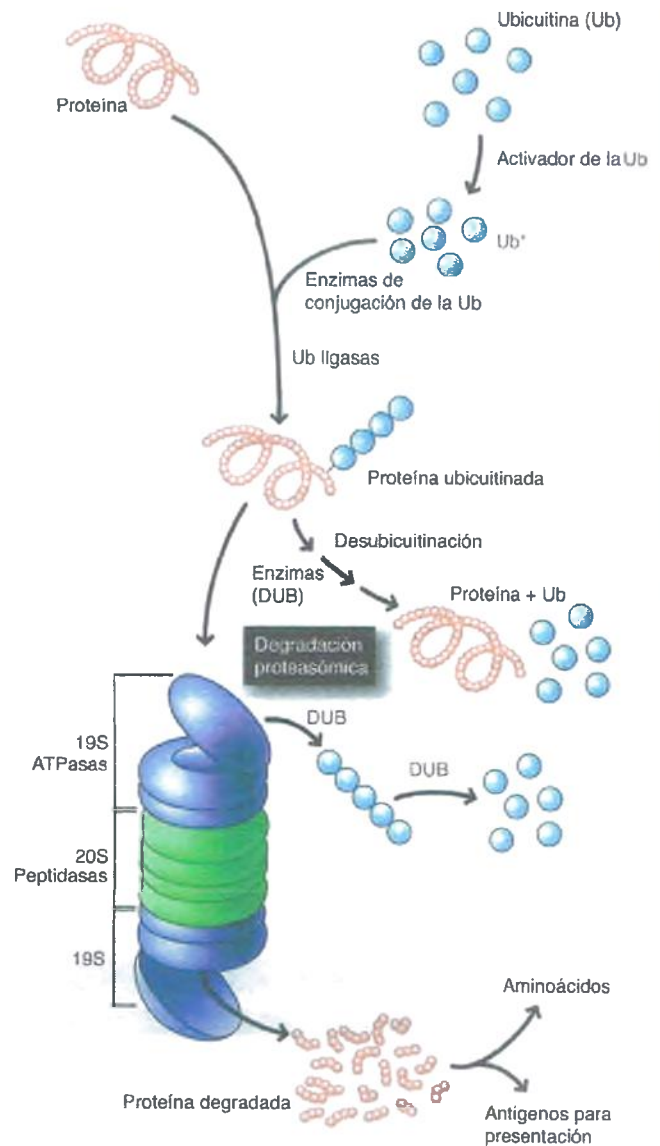


Figura 1-5. Vías de la ubiquitina y el proteasoma. Se muestran los mecanismos mediante los cuales la ubiquitina (Ub) marca las proteínas para su eliminación específica en los proteasomas. La Ub se activa (Ub*) mediante E1 (la enzima activadora de la ubiquitina), luego se transfiere a una E2 (enzima de conjugación de la ubiquitina). El complejo E2-Ub* interacciona con una E3 (ubiquitina ligasa) para fijarse a una proteína en particular. El proceso se puede repetir varias veces para adjuntar una cadena de moléculas de Ub. Estos complejos se pueden desubiquitinar por medio de las enzimas de desubiquitinación (DUB). Si se debe degradar, los proteasomas 26S reconocerán la proteína conjugada a la poli-Ub a través de la subunidad 19S y la degradarán en oligopéptidos, a la vez que los restos de Ub se devuelven al reservorio celular de monómeros de ubiquitina.

destruir. El proceso por el que se une la Ub a las proteínas se denomina ubiquitinación (o ubiquitilación).

Interviene en él una cascada de enzimas (fig. 1-5). La enzima activadora de Ub (E1) se fija a la Ub y luego la transfiere a una de las docenas de enzimas de conjugación de la Ub (E2), que actúan junto a una de las 500 a 1000 Ub-ligasas (E3) diferentes que unen la Ub a un grupo

ϵ -amino de una lisina en la proteína sentenciada. Los restos de Ub posteriores se añaden al grupo ϵ -amino de la Ub original, formando una cadena de poliubiquitinas (al menos 4 Ub). La especificidad del proceso reside en las combinaciones de las enzimas E2 y E3. Las proteínas que se degradarán tienen unas estructuras específicas denominadas *degrones*, que son espacios de reconocimiento para las combinaciones de E2-E3.

La complejidad del sistema de la ubiquitina

Algunas enzimas de desubiquitinación pueden invertir el proceso del etiquetado. Si se han añadido sólo uno o dos restos de Ub, la ubiquitinación sirve para otras funciones celulares, que incluyen la gemación de la membrana celular y la interiorización del receptor tras la unión del ligando, el transporte vesicular y la clasificación de las proteínas en los compartimentos celulares. Además, las cadenas de poli-Ub pueden adquirir diferentes configuraciones, que corresponden a diversas funciones celulares.

Algunas modificaciones de las proteínas pueden protegerlas de la ubiquitinación. Por ejemplo, cuando p53, la proteína supresora de tumores, se fosforila en respuesta a una lesión en el ADN, se protege de la degradación desencadenada por la Ub.

Hay una serie de proteínas que se parecen a la Ub, pero cuya estructura y función son bien distintas, y que resultan útiles para otros procesos. Tales proteínas (p. ej., SUMO y NEDD8) participarían en la formación de algunos complejos de E3. Sus cadenas poliméricas pueden dirigir la localización de proteínas y ayudar directamente a diversas actividades de las proteínas.

Por qué es tan importante la ubiquitinación

La ubiquitinación y la eliminación específica de proteínas no sólo son importantes para la homeostasis celular normal, sino que también son fundamentales para la adaptación celular al estrés y a las lesiones, como se mostrará en los próximos apartados. En algunos casos, las mutaciones en los constituyentes de la vía de la Ub son la causa principal de determinadas enfermedades, mientras que en muchos casos la alteración de la actividad del sistema ubiquitina-proteasoma resulta clave para la patogenia de algunas enfermedades (tabla 1-2). Por ejemplo, en varias enfermedades neurodegenerativas importantes aparece una ubiquitinación defectuosa. Las mutaciones en la parkina, una ubiquitina-ligasa, están implicadas en la patogenia de la enfermedad de Parkinson, en la cual se acumula la parkina sin degradar como cuerpos de Lewy (v. cap. 28).

La regulación de la ubiquitinación puede ser importante para el desarrollo tumoral. Por este motivo, las cepas del virus del papiloma humano que están asociadas al cáncer cervical humano (v. caps. 5 y 18) producen la proteína E6, que inactiva el supresor tumoral p53, lo que se encuentra en el origen del cáncer cervical. La E6 lleva a cabo este objetivo al fijarse a una E3 (ubiquitina-ligasa) y facilitar su asociación con la p53. Como resultado, el aumento de la ubiquitinación de p53 acelera su degradación. Finalmente, cada vez hay más resultados que sugieren que la alteración de la ubiquitinación puede ser la responsable de algunos cambios degenerativos celulares que se producen en el envejecimiento y en numerosas tesaurismosis.

La ubiquitinación también es importante para la expresión génica. El factor nuclear κ B (NF κ B) es un importante activador transcripcional que

Tabla 1-2

Implicación del sistema ubiquitina-proteasoma en ciertas enfermedades

Enfermedad	Actividad del sistema ubiquitina-proteasoma	Efecto anatómico
Enfermedades neurológicas (enfermedades asociadas a la pérdida de neuronas)		
Enfermedad de Parkinson	Disminuye	Cuerpos de Lewy
Enfermedad de Alzheimer	Disminuye	Placas amiloides, ovillos neurofibrilares
Esclerosis lateral amiotrófica	Disminuye	Agregados de superóxido-dismutasas en las neuronas motoras
Enfermedad de Huntington	Disminuye	Inclusiones de poliglutamina
Enfermedades autoinmunitarias		
Síndrome de Sjögren	Disminuye	Inflamación crónica
Enfermedades metabólicas		
Diabetes mellitus de tipo II	Aumenta	Insensibilidad a la insulina
Formación de cataratas	Disminuye	Agregados de proteínas oxidadas
Agotamiento muscular		
Envejecimiento	Aumenta	Atrofia
Cáncer y otras enfermedades crónicas	Aumenta	Atrofia
Cardiovascular		
Isquemia/reperfusión	Disminuye	Apoptosis de miocitos
Sobrecarga de presión	Disminuye	Apoptosis de miocitos

se activa de dos modos diferentes por el sistema ubiquitina-proteasoma. Primero, las formas precursoras inactivas de las dos subunidades de NFκB se ubiquitinan y se escinden en sus formas activas. Se trata de un ejemplo de degradación incompleta de las proteínas por el sistema ubiquitina-proteasoma. Igualmente, el inhibidor de NFκB, denominado IκB, se degrada por ubiquitinación. Esta etapa libera el NFκB, que interviene en la expresión de los genes que favorecen la supervivencia celular. La inhibición del proteasoma permite la persistencia del complejo IκB-NFκB y, por lo tanto, disminuye la activación transcripcional inducida por NFκB. En el caso de las células cancerosas, inhibir el funcionamiento del proteasoma menoscabaría la supervivencia de las células tumorales y, en consecuencia, es una diana para la manipulación farmacéutica.

La autofagia es un sistema autodigestivo celular multifacético que es importante para la adaptación celular y la patogénesis de enfermedades

La autofagia (del griego auto, ‘por sí mismo’, y phagia, ‘comer’) abarca vías degradativas que funcionan mediante la transferencia de los constituyentes citoplasmáticos a los lisosomas para que se degraden. Este proceso, que elimina de las células los materiales como las proteínas mal plegadas, los microorganismos y los orgánulos dañados, es una de las funciones celulares más conservadas desde el punto de vista evolutivo. El material destinado al autocanibalismo se aísla en vesículas (autofagosomas) que se fusionan con un lisosoma.

Se reconocen tres tipos de autofagia, que se ilustran en la figura 1-6. La autofagia suele actuar como una “señora de la limpieza” celular: se activa cuando la célula está en una situación de estrés (p. ej., en ayuno, hipoxia, privación de factores de crecimiento, etc.). En estas condiciones, representa una fuente alternativa de nutrientes para producir energía y reconstruir las estructuras que garanticen la supervivencia celular. No obstante, la vía autofágica también se puede utilizar para destruir células, en cuyo caso se produce una forma de muerte celular independiente de las caspasas (muerte celular autofágica). Además de intervenir en la adaptación celular ante tal adversidad, la autofagia también sirve para que las células sean capaces de eliminar los microorganismos intracelulares, como las micobacterias.

Autofagia en las enfermedades

Las proteínas oligoméricas y agregadas se degradan mal por la vía del proteasoma. En este contexto, la autofagia se vuelve importante para eliminar las proteínas mutantes o alteradas que forman agregados. Tales proteínas están particularmente implicadas en las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Así pues, se cree que la autofagia defectuosa se encuentra en la base de estos trastornos. También se cree que la interferencia con la autofagia contribuye a desarrollar muchas enfermedades, que incluyen las enfermedades degenerativas e inflamatorias, el cáncer y el envejecimiento (tabla 1-3). En la regulación de la autofagia interviene una gran familia de genes, denominados genes ATG, cuyas mutaciones se cree que contribuyen a muchas de estas enfermedades.

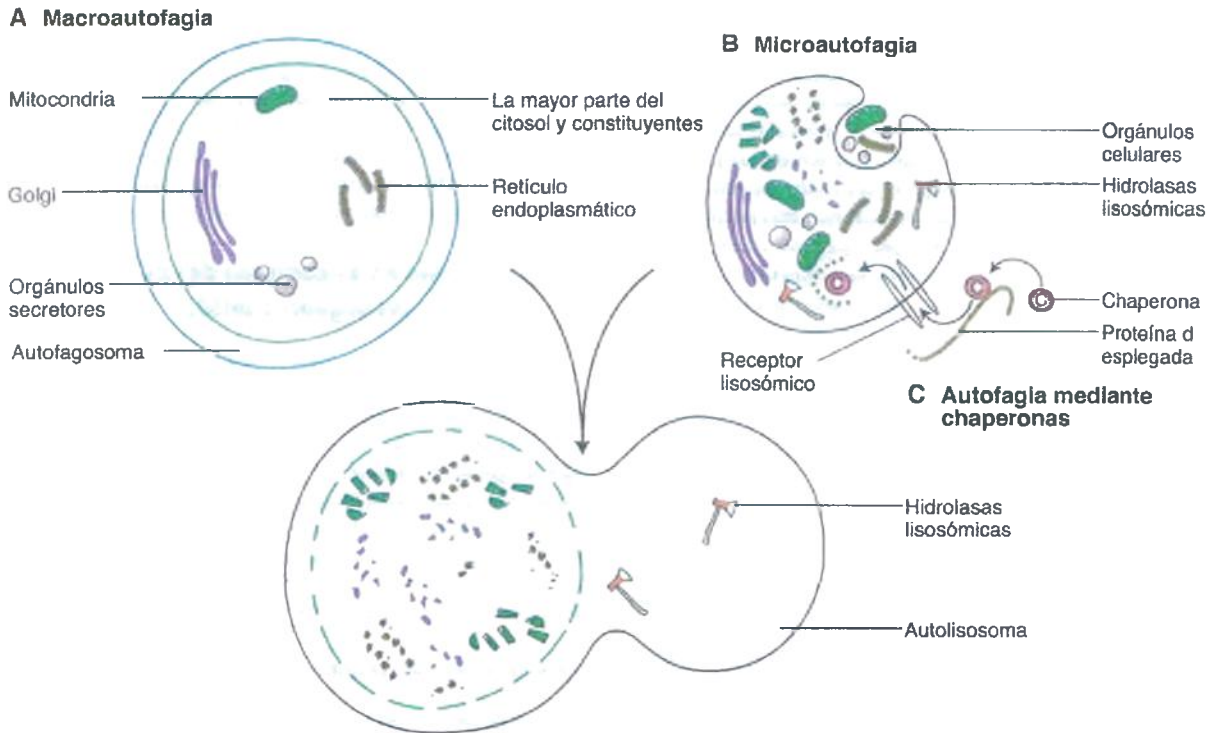


Figura 1-6. Tipos de autofagia. A. Macroautofagia, en la que un autofagosoma rodea la mayor parte del citosol y los orgánulos citoplasmáticos. **B. Microautofagia**, en la que los lisosomas engullen los orgánulos seleccionados o los materiales extraños (por ejemplo, patógenos microbianos). **C. Autofagia mediante chaperonas**, en la que las chaperonas (por ejemplo, hsc70) encauzan las macromoléculas celulares seleccionadas hacia los lisosomas, donde las proteínas receptoras lisosómicas (por ejemplo, LAMP-2A) las reconocen. El material marcado se destruye mediante la degradación lisosómica.

Tabla 1-3

Autofagia normal y anómala en las enfermedades humanas

Enfermedad	Autofagia normal	Autofagia deficiente
Cáncer	Elimina los orgánulos dañados y las proteínas anómalas Ayuda a mantener la estabilidad de los cromosomas Puede ayudar a que las células del cáncer sobrevivan a la citotoxicidad de la quimioterapia y a la escasez general de nutrientes	Algunas neoplasias malignas están asociadas a genes mutantes de la autofagia El mutante de p53 disminuye la autofagia La adquisición de mutaciones que activan oncogenes, tales como AKT, PI3K y Bcl-2, inhibe la autofagia
Enfermedad cardíaca	Facilita la adaptación a la isquemia y al aumento de la resistencia vascular periférica	Una forma de miocardiopatía familiar puede deberse a una mutación en un gen que controla la fusión del autofagosoma con el lisosoma
Enfermedades neurodegenerativas	Mantiene la homeostasis intracelular e impide que se acumulen las proteínas	La acumulación de proteínas o autofagosomas semifuncionales conduce a la acumulación tóxica de las proteínas Varias enfermedades hereditarias se deben a anomalías en la movilidad o fusión del autofagosoma
Hepatopatía	Permitiría eliminar proteínas mal plegadas, en parte eliminando los orgánulos en los que se acumulan	La autofagia demasiado activa puede ocasionar lesiones de hígado
Otras enfermedades		Las mutaciones hereditarias o adquiridas en varios genes de la autofagia pueden ser importantes en la esclerosis tuberosa, algunas formas de enfermedad de Crohn, enfermedad de Paget del hueso y otras enfermedades hereditarias

PI3K, Fosfatidilinositol 3-cinasa.

Las chaperonas moleculares son importantes para mantener la homeostasis celular

Para garantizar que la actividad funcional es la adecuada, las proteínas deben plegarse correctamente con el fin de alcanzar una conformación tridimensional particular. Este proceso está controlado tanto por la secuencia de aminoácidos como por el ambiente celular. Las predicciones del plegamiento específico de las proteínas todavía resultan demasiado complejas, incluso para los superordenadores más potentes.

Muchas proteínas requieren ayuda para plegarse correctamente. Esta ayuda la proporcionan otras proteínas, denominadas chaperonas (o carabinas) moleculares, la mayoría de las cuales son inducidas en situaciones de estrés, y muchas se denominan proteínas de choque térmico (hsp, de *heat shock proteins*). Además de intervenir en el plegamiento de las proteínas, algunas chaperonas moleculares también se encargan del "control de la calidad" celular al reconocer las proteínas que están mal plegadas y dirigir las a la degradación por la vía ubiquitina-proteasoma (v. más arriba).

Chaperonopatías

Hoy en día se sabe que las anomalías en las chaperonas moleculares provocan una serie de trastornos, denominados "chaperonopatías".

Las **chaperonopatías genéticas**, que se deben principalmente a mutaciones hereditarias en las células reproductoras que afectan a una serie de chaperonas moleculares, son responsables de algunos trastornos del desarrollo, neuropatías, miocardiopatía dilatada y hepatopatía poliquística. Además, se han encontrado algunos genes mutantes de chaperonas en determinados tipos de cáncer.

Las **chaperonopatías adquiridas** pueden surgir por varias razones. Por ejemplo, se pueden alterar las respuestas a las situaciones de estrés y sintetizar cantidades inadecuadas de chaperonas. Por el contrario, la

cantidad de sustrato (proteínas mal plegadas o degradadas) puede superar la capacidad del sistema de chaperonas. Las moléculas de chaperonas también se pueden aislar en depósitos de proteínas o se pueden inactivar mediante toxinas exógenas (p. ej., una enzima de una cepa virulenta de *Escherichia coli* escinde la Hsp70). Las chaperonas también pueden contribuir a la carcinogénesis al alterar las proteínas que regulan el ciclo celular y la muerte celular (v. más adelante). Las chaperonopatías adquiridas también intervienen en el envejecimiento biológico y en las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas.

La hiperplasia es el aumento del número de células de un órgano o tejido

La hipertrofia y la hiperplasia no se excluyen mutuamente y a menudo se producen a la vez. Los estímulos específicos que provocan la hiperplasia y los mecanismos mediante los cuales actúan varían enormemente entre los tejidos y entre los tipos de células. Muchos de los agentes que desencadenan respuestas hiperplásicas en un tejido lo consiguen por mecanismos totalmente diferentes. En esencia, incluso si se provoca, la hiperplasia implica la estimulación de las células en reposo (G0) para que entren en el ciclo celular (G1) y luego se multipliquen. Puede ser una respuesta a un medio endocrino alterado, un aumento de la demanda funcional o una lesión crónica.

Estimulación hormonal

Un cambio de concentración de las hormonas puede desencadenar la proliferación de las células pertinentes. Estos cambios pueden reflejar influencias del desarrollo, farmacológicas y patológicas. Así pues, el aumento normal de los estrógenos durante la pubertad o al comienzo del ciclo menstrual provoca un aumento del número de células del endometrio, así como del estroma uterino. La administración de estrógenos a las mujeres posmenopáusicas tiene el mismo efecto. El aumento de

tamaño de la mama del varón, denominado ginecomastia, puede aparecer con la insuficiencia hepática, cuando el hígado es incapaz de metabolizar los estrógenos endógenos, de manera que se acaban acumulando; también en los hombres a los que se les administran estrógenos como tratamiento contra el cáncer de próstata. La producción ectópica de hormonas puede ser un primer síntoma de la aparición del tumor; por ejemplo, la secreción de eritropoyetina desde un cáncer de riñón conduce a hiperplasia de los eritrocitos de la médula ósea.

Aumento de la demanda funcional

La hiperplasia, al igual que la hipertrofia, puede constituir una respuesta al aumento de la demanda fisiológica. A gran altura, el menor contenido de oxígeno de la atmósfera ocasiona una hiperplasia compensatoria de los precursores eritrocitarios en la médula ósea y un aumento del número de eritrocitos en la sangre (policitemia secundaria) (fig. 1-7). De este modo, el aumento del número de células compensa la disminución de la cantidad de oxígeno que lleva cada eritrocito. El número de eritrocitos cae inmediatamente a los valores normales al regresar al nivel del mar. De igual forma, la pérdida continua de sangre,

como en las metrorragias, también provoca la hiperplasia de los elementos eritrocitarios.

La capacidad de respuesta inmunitaria a muchos antígenos puede conducir a una hiperplasia linfocítica (p. ej., aumento de tamaño de las amígdalas y tumefacción de los ganglios linfáticos que tienen lugar con la faringitis estreptocócica). La hipocalcemia que se produce en la insuficiencia renal crónica hace aumentar la demanda de la hormona paratiroidea para que aumente la calciemia. El resultado es la hiperplasia de las glándulas paratiroideas.

Lesión crónica

La lesión persistente puede dar lugar a hiperplasia. La inflamación de larga duración o la lesión física o química continua a menudo vienen acompañadas de una respuesta hiperplásica. Por ejemplo, la presión de unos zapatos mal adaptados provoca la hiperplasia de la piel del pie, los llamados callos. Si se considera que una función principal de la piel es proteger las estructuras subyacentes, tal hiperplasia provoca su engrosamiento y potencia su capacidad funcional. La inflamación crónica de la vejiga (cistitis crónica) a menudo produce una hiperplasia

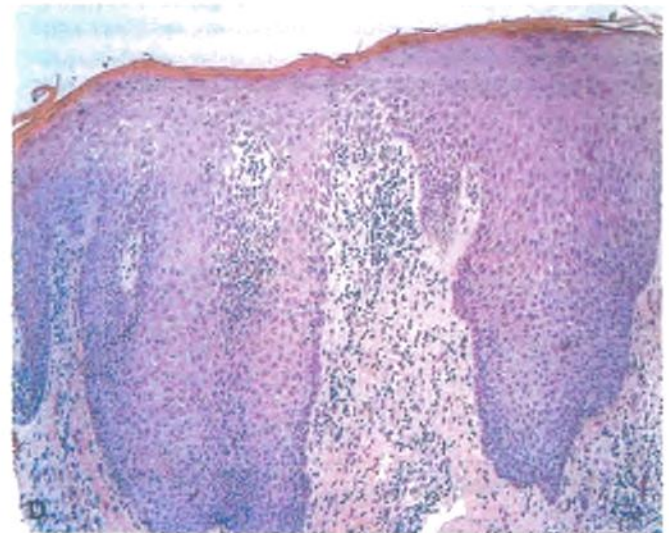
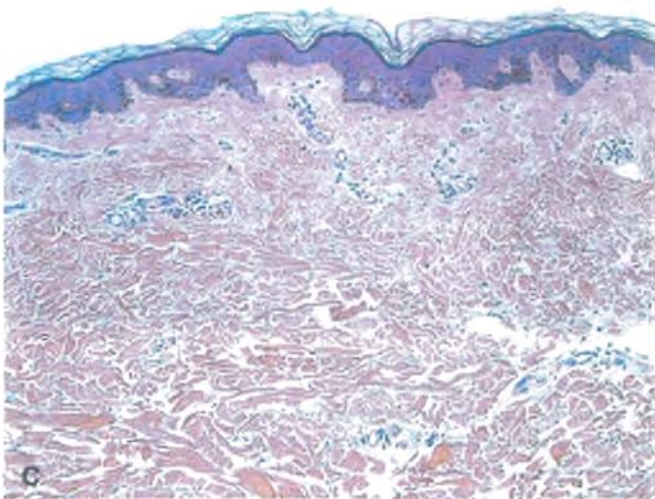
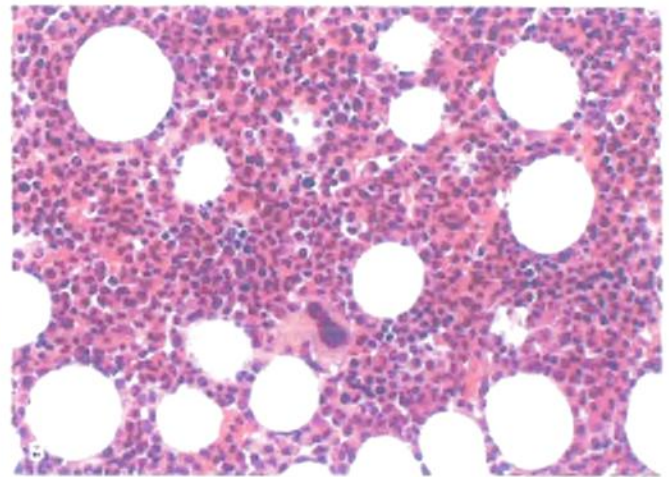
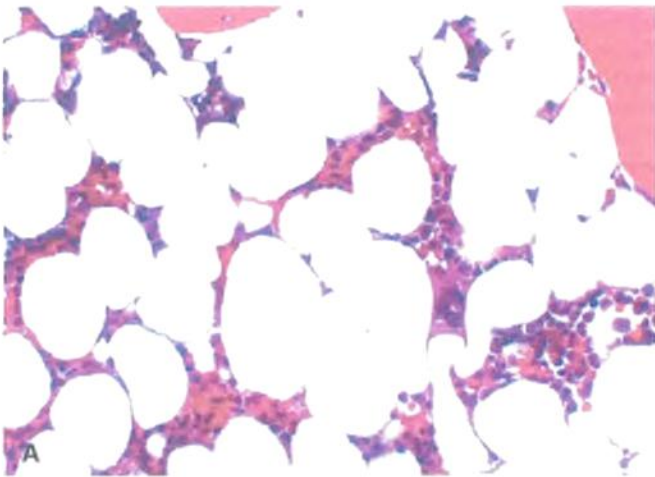


Figura 1-7. Hiperplasia. A. Médula ósea normal de adulto. B. Hiperplasia de la médula ósea. Ha aumentado la cantidad de células y ha disminuido la grasa. **C. Epidermis normal. D. Hiperplasia epidérmica** en la psoriasis a los mismos aumentos que en C. El engrosamiento de la epidermis se debe al aumento del número de células escamosas.

del epitelio vesical, visible como manchas blanquecinas en el revestimiento del órgano.

La hiperplasia desmesurada puede ser peligrosa por sí misma, como lo demuestran las consecuencias desagradables de la psoriasis, que se caracteriza por una hiperplasia cutánea prominente (fig. 1-7D). El exceso de estimulación con estrógenos, bien sean endógenos o por medio de medicamentos, podría conducir a la hiperplasia del endometrio.

Los mecanismos celulares y moleculares responsables de la respuesta hiperplásica están claramente relacionados con el control de la proliferación celular. Estos temas se estudiarán en los capítulos 3 y 5 y en el apartado de regeneración del hígado del capítulo 14.

La metaplasia es la conversión de un tipo celular diferenciado en otro

La metaplasia suele ser una respuesta adaptativa a la lesión crónica persistente. Es decir, un tejido asumirá el fenotipo que le proporcione la mejor protección frente a la agresión. Lo más frecuente es que el epitelio glandular sea reemplazado por un epitelio escamoso. Las células cilíndricas o cúbicas del revestimiento podrían estar destinadas a la producción de moco, pero serían incapaces de resistir convenientemente los efectos de la irritación crónica o de una sustancia química nociva. Por ejemplo, la exposición prolongada del epitelio bronquial al humo del tabaco conduce a una metaplasia escamosa. En el endocérvix se obtiene una respuesta similar cuando existe una infección crónica (fig. 1-8). En términos moleculares, la metaplasia representa la sustitución de la expresión de una serie de genes de diferenciación por la expresión de otros genes.

El proceso no se limita a la diferenciación escamosa. Cuando hay reflujo crónico del contenido gástrico muy ácido hacia el esófago inferior, su epitelio escamoso puede verse reemplazado por una mucosa glandular de tipo gástrico (esófago de Barrett). Se puede considerar que se trata de una adaptación para proteger el esófago frente a las lesiones de los ácidos gástricos y de la pepsina, ya que la mucosa gástrica normal es resistente a ellos. La metaplasia también puede consistir en la sustitución de un epitelio glandular por otro.

En la gastritis crónica, una enfermedad del estómago caracterizada por una inflamación crónica, las glándulas gástricas atrofiadas se reemplazan por células que se parecen a las del intestino delgado. No está claro el valor adaptativo de esta enfermedad, conocida como metaplasia intestinal. La metaplasia del epitelio de transición en epitelio glandular se produce cuando la vejiga tiene una inflamación crónica (cistitis glandular).

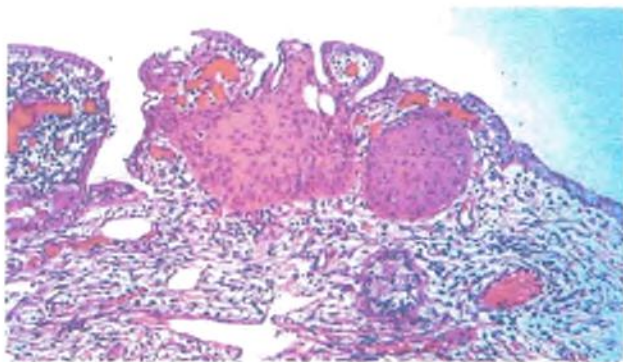


Figura 1-8. Metaplasia escamosa. Corte del endocérvix que muestra el epitelio cilíndrico normal a ambos lados y un foco de metaplasia escamosa en el centro.

Aunque la metaplasia se puede considerar un proceso adaptativo, no es necesariamente inocua. Por ejemplo, la metaplasia escamosa puede proteger un bronquio frente a las agresiones del humo del tabaco, pero también altera la síntesis de moco y la limpieza ciliar. El epitelio metaplásico puede sufrir una transformación neoplásica, y en estas áreas a menudo aparecen cánceres de pulmón, de cuello de útero, de estómago y de vejiga. Sin embargo, si la lesión deja de ser crónica, disminuirá el estímulo que hace que las células proliferen y el epitelio no se volverá neoplásico.

La metaplasia suele revertir completamente. Si se elimina el estímulo nocivo (p. ej., al dejar de fumar), el epitelio metaplásico acaba por volver a la normalidad.

La displasia es un trastorno del crecimiento y de la maduración de los componentes celulares de un tejido

Las células que comprenden un epitelio suelen presentar tamaños, formas y núcleos similares. Además, se disponen de un modo regular; por ejemplo, un epitelio escamoso progresa desde células basales redondeadas a células superficiales planas. En la displasia, este aspecto monótono se ve alterado por 1) variaciones del tamaño y de la forma de las células; 2) aumento de tamaño, irregularidad e hiperchromatismo del núcleo, y 3) distribución desordenada de las células en el epitelio (fig. 1-9). La displasia se produce más a menudo en el epitelio escamoso hiperplásico, como se observa en la queratosis actínica epidérmica (debida a la luz solar), y en áreas de metaplasia escamosa, como en el bronquio o en el cuello uterino, aunque no es exclusiva del epitelio escamoso. Por ejemplo, se producen cambios displásicos en las células cilíndricas de la mucosa del colon de la colitis ulcerosa, en el epitelio metaplásico del esófago de Barrett (v. cap. 13), en la glándula prostática de la neoplasia intraepitelial prostática y en el urotelio de la vejiga (v. cap. 17), entre otros.

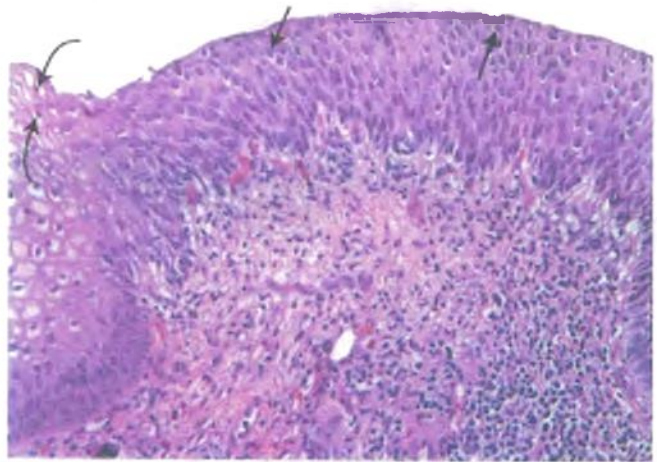


Figura 1-9 Displasia. El epitelio displásico del cuello uterino ha perdido la polaridad normal y las distintas células muestran un núcleo hipercrómico y una proporción núcleo:citoplasma mayor de lo normal. El epitelio cervical normal se encuentra a la izquierda. Compárese, por ejemplo, el tamaño y la hiperchromaticidad del núcleo en las células displásicas (flechas rectas) con las características de los equivalentes normales (flechas curvas, izquierda) a una altura parecida en el cuello uterino normal adyacente. En la displasia, la disposición celular está desordenada y carece en buena parte de una maduración histológica apropiada, desde las capas basales a la superficie.

Al igual que la metaplasia, la displasia es una respuesta a estímulos nocivos persistentes y normalmente remitirá, por ejemplo, al dejar de fumar o al desaparecer el papilomavirus humano del cuello uterino. No obstante, la displasia comparte muchas características citológicas con el cáncer, por lo que la línea de separación entre ambos acaba siendo, de hecho, muy fina. Por ejemplo, puede resultar difícil distinguir entre la displasia grave y un cáncer precoz del cuello uterino. **La displasia es una lesión preneoplásica, en el sentido de que constituye una de las etapas necesarias durante la evolución celular hacia el cáncer.** De hecho, la displasia está incluida entre las clasificaciones morfológicas de las etapas de la neoplasia intraepitelial en numerosos órganos (p. ej., cuello uterino, próstata, vejiga). La displasia grave se considera una indicación para un tratamiento preventivo agresivo con el que curar la causa subyacente, eliminar el agente nocivo o retirar quirúrgicamente el tejido agresor.

Al igual que en el desarrollo del cáncer (v. cap. 5), la displasia surge a raíz de mutaciones secuenciales en una población de células en proliferación. La fidelidad de la replicación del ADN no es total y resulta inevitable que a veces se produzcan mutaciones. Cuando una determinada mutación confiere una ventaja de crecimiento o de supervivencia, tenderá a predominar la progenie de la célula afectada. A su vez, su proliferación continua da pie a nuevas mutaciones. La acumulación de tales mutaciones distancia progresivamente la célula de las restricciones reguladoras normales. **La displasia es la expresión morfológica de una distorsión de la regulación del crecimiento.** Sin embargo, a diferencia de las células cancerosas, las células displásicas no son completamente autónomas y, con un procedimiento intervencionista, la apariencia del tejido todavía podría recuperar su aspecto normal.

La calcificación puede producirse como parte del desarrollo normal o como consecuencia de un proceso anómalo

La sedimentación de sales minerales de calcio es, por supuesto, un proceso normal durante la formación del hueso a partir del cartilago. Como hemos aprendido, el calcio termina entrando en las células muertas o moribundas porque son incapaces de mantener un gradiente del calcio pronunciado. Esta calcificación celular no se suele apreciar salvo que aparezcan inclusiones dentro de las mitocondrias.

La calcificación "distrófica" se refiere a la sedimentación macroscópica de sales de calcio en los tejidos lesionados. Este tipo de calcificación no aparece simplemente como consecuencia de una acumulación de calcio procedente de los cuerpos de las células muertas, sino que también representa un depósito extracelular de calcio procedente del torrente sanguíneo o del líquido intersticial. La calcificación distrófica requiere aparentemente la existencia de tejido necrótico, suele resultar visible a simple vista y oscila de granos gruesos que parecen arena a material duro como una roca. En muchas localizaciones, como en los casos de necrosis caseosa tuberculosa del pulmón o de los ganglios linfáticos, la calcificación no tiene consecuencias funcionales. Sin embargo, la calcificación distrófica se puede producir también en lugares cruciales, tales como las válvulas mitral o aórtica (fig. 1-10), donde bloquea la circulación de la sangre porque sus valvas se vuelven rígidas y dejan orificios más estrechos (*estenosis aórtica y mitral*). La calcificación distrófica en las arterias coronarias ateroscleróticas contribuye a la estenosis de dichos vasos. Aunque las moléculas que intervienen en el depósito del calcio fisiológico en el hueso (p. ej., osteopontina, osteonectina y osteocalcina) parece que están asociadas a la calcificación distrófica, siguen sin conocerse los mecanismos responsables de este proceso.



Figura 1-10. Estenosis aórtica por calcificación. Visto desde arriba, resultan evidentes los grandes depósitos de sales de calcio en las valvas y en los bordes libres de la válvula aórtica engrosada.

La calcificación distrófica también es importante para las radiografías diagnósticas. La mamografía se basa principalmente en la detección de calcificaciones en el cáncer de mama; la presencia de calcificación en el cerebro del lactante sugiere una toxoplasmosis congénita, que es una infección del sistema nervioso central.

La calcificación "metastásica" aparece por la distorsión del metabolismo del calcio, a diferencia de la calcificación distrófica, que tiene su origen en la lesión celular. La calcificación metastásica está asociada a un aumento de la concentración de calcio en el suero (*hipercalcemia*). Por lo general, casi cualquier trastorno que aumente la calciemia puede acabar con calcificación en lugares inapropiados, como los tabiques alveolares del pulmón, los túbulos renales y los vasos sanguíneos. La calcificación metastásica se observa en distintos trastornos, que incluyen la insuficiencia renal crónica, la intoxicación por vitamina D y el hiperparatiroidismo.

La formación de cálculos de carbonato de calcio en lugares tales como la vesícula biliar, la pelvis renal, la vejiga y el conducto pancreático constituye otra forma de calcificación patológica. En determinadas circunstancias, las sales minerales se precipitan de la solución y cristalizan alrededor de focos de material orgánico. Quienes hayan padecido el dolor de un cólico biliar o nefrítico confirmarán que este tipo de calcificación tiene unas consecuencias desagradables.

Hialino hace referencia a cualquier material que tiene un aspecto rojizo homogéneo cuando se tiñe con hematoxilina y eosina

Los estudiantes se encontrarán con el término hialino en las descripciones clásicas de lesiones diferentes sin conexión entre sí. La terminología estándar incluye la arterioesclerosis hialina, el hialino alcohólico en el hígado, las membranas hialinas del pulmón y gotitas hialinas en distintas células. Las diferentes lesiones llamadas hialinas no tienen realmente nada en común. El hialino alcohólico está compuesto por filamentos citoesqueléticos; el hialino encontrado en las arteriolas del riñón procede de la membrana basal, y las membranas hialinas están formadas por proteínas plasmáticas depositadas en los alvéolos. El término es anacrónico y de valor cuestionable, aunque todavía se sigue utilizando como descriptor morfológico.

Mecanismos y morfología de la lesión celular

Todas las células tienen mecanismos eficientes para afrontar los cambios de las condiciones ambientales. Por ese motivo, con los canales iónicos abiertos o cerrados, se desintoxicarán de las sustancias químicas dañinas, se movilizarán las reservas metabólicas tales como la grasa o el glucógeno y los procesos catabólicos conducirán a la segregación de las partículas intracelulares. La lesión celular aguda se manifiesta cuando los cambios ambientales superan la capacidad de la célula para mantener la homeostasis normal. Si desaparece a tiempo la situación de estrés o si la célula puede resistir el envite, la lesión celular será reversible y se recuperará completamente la integridad funcional y estructural. Por ejemplo, cuando se interrumpe el riego sanguíneo del corazón durante menos de 30 minutos, se ha comprobado que todas las alteraciones estructurales y funcionales son reversibles. La célula también se puede ver expuesta a situaciones de estrés subletales persistentes, como la irritación mecánica de la piel o la exposición de la mucosa bronquial al humo del tabaco, en cuyo caso consigue adaptarse a la lesión reversible de muchas formas, cada una con su contrapartida morfológica. Por otra parte, si la situación de estrés se agrava, se producirá una lesión irreversible que conducirá a la muerte celular. El momento preciso en el cual la lesión reversible se convierte en irreversible, es decir, el "punto sin retorno", no se puede identificar actualmente.

La tumefacción hidrópica consiste en un aumento reversible del volumen celular

La tumefacción hidrópica se caracteriza por un citoplasma grande y pálido y un núcleo de localización normal (fig. 1-11). El mayor volumen corresponde a un incremento del contenido de agua. La tumefacción hidrópica se debe a una lesión celular reversible aguda y puede tener orígenes tan diversos como sustancias químicas y toxinas biológicas, infecciones víricas o bacterianas, isquemia, exceso de calor o de frío.

En la microscopía electrónica, el número de orgánulos no cambia, aunque aparecen dispersos en un volumen mayor. El exceso de líquido se acumula sobre todo en las cisternas del retículo endoplasmático, que aparecen muy dilatadas, presuntamente debido a los cambios iónicos en este compartimento (fig. 1-12). La tumefacción hidrópica revierte completamente cuando se elimina la causa.

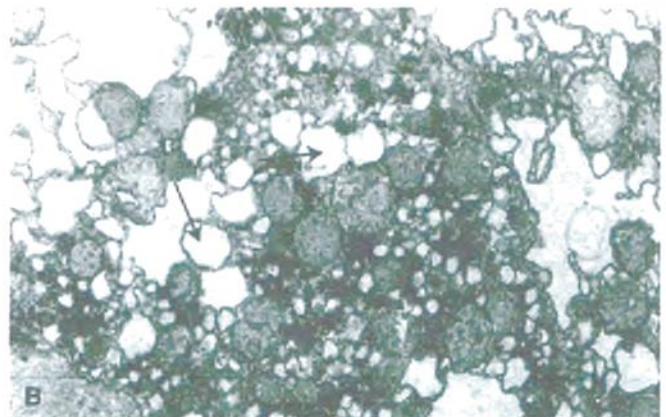
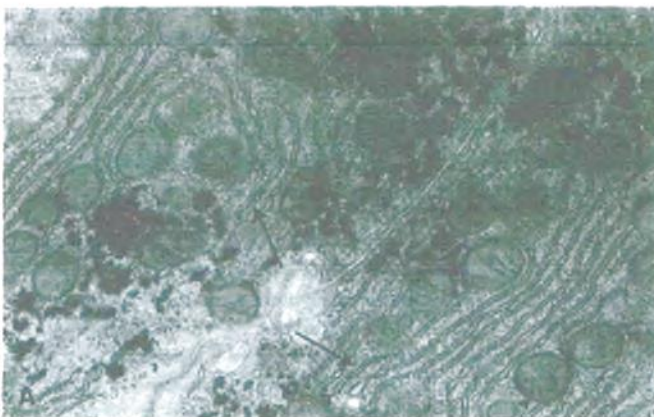


Figura 1-12. Ultraestructura de la tumefacción hidrópica de un hepatocito. A. Dos hepatocitos normales yuxtapuestos con el retículo endoplasmático rugoso (*flechas*) dispuesto en cisternas paralelas perfectamente organizadas. **B.** Hepatocito tumefacto en el que las cisternas del retículo endoplasmático se han dilatado por el exceso de líquido (*flechas*).

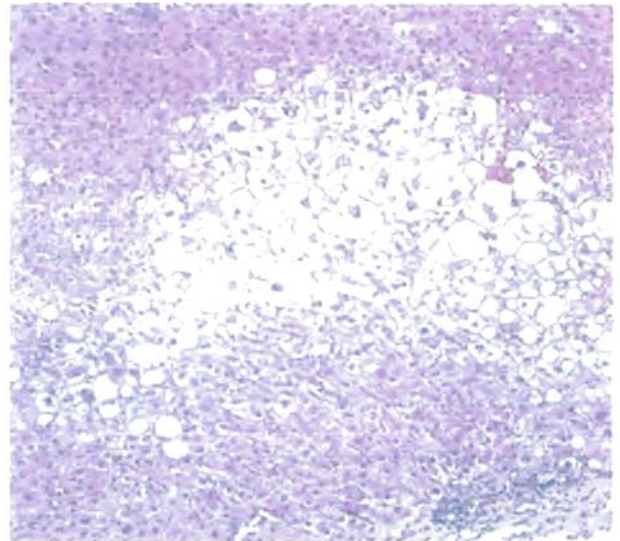


Figura 1-11. Tumefacción hidrópica. Biopsia hepática por aspiración con aguja fina de un paciente con una lesión tóxica hepática que provocó una tumefacción hidrópica grave en la zona centrilobulillar. Los hepatocitos afectados presentan el núcleo en el centro y un citoplasma distendido (inflado) por exceso de líquido.

La tumefacción hidrópica se debe a la alteración de la regulación del volumen celular, un proceso que controla la concentración de los iones en el citoplasma. En esta regulación, en particular para el sodio, intervienen tres componentes: 1) la membrana plasmática; 2) la bomba de sodio de la membrana plasmática, y 3) el aporte de ATP. La membrana plasmática supone una barrera a la entrada de sodio (Na^+) en la célula a favor del gradiente de concentración e impide la salida de potasio (K^+) desde la célula por los mismos motivos. La barrera frente al sodio es imperfecta y la permeabilidad relativa a ese ion le permite entrar pasivamente en la célula. Para compensar esta intrusión, la bomba de sodio de la membrana plasmática dependiente de energía (Na^+/K^+ -ATPasa), que obtiene la energía del ATP, lo expulsa de la célula. Los agentes perjudiciales pueden interferir con este proceso regulado por la membrana 1) al aumentar la permeabilidad de la membrana plasmática al sodio, por lo que la bomba de sodio ve superada su capacidad de expulsión del ion; 2) por alteración directa de la bomba, o 3) por interferencia con la

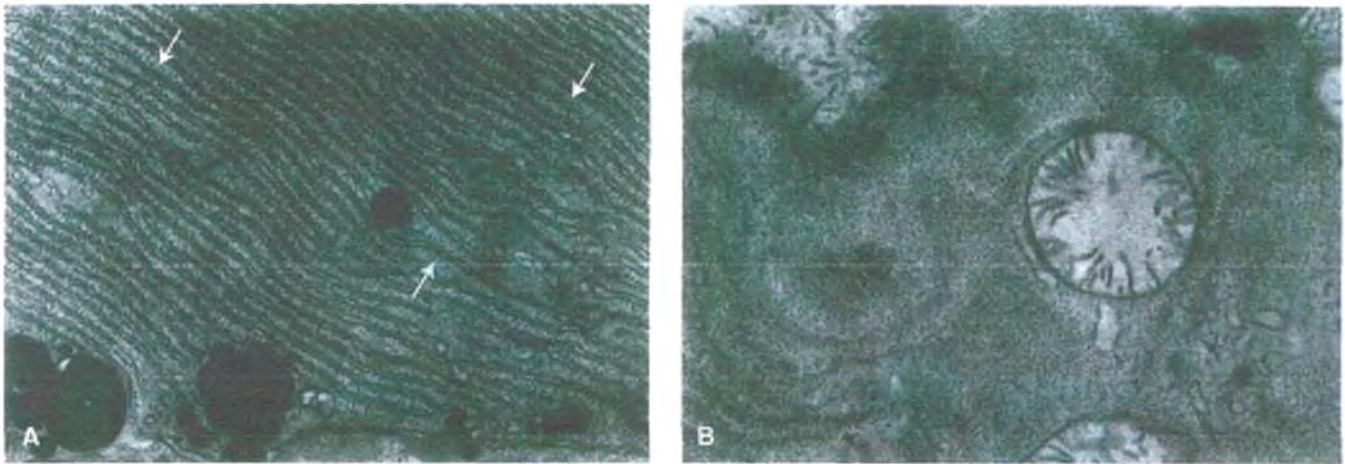


Figura 1-13. Disgregación de polirribosomas fijados a la membrana en la lesión hepática aguda reversible. **A.** Hepatocito normal, en el que la superficie del retículo endoplasmático (flechas) está plagada de ribosomas. **B.** Un hepatocito alterado, en el que se observa que los ribosomas ya no están fijados a las membranas del retículo endoplasmático y se acumulan libres en el citoplasma.

síntesis de ATP, con lo que la bomba se queda sin combustible. En cualquier caso, la acumulación intracelular de sodio hace aumentar la cantidad de agua, que mantiene las condiciones isomóticas, con la consiguiente tumefacción de la célula.

Cambios subcelulares de las células con lesiones reversibles

- **Retículo endoplasmático:** en la tumefacción hidrópica, las cisternas del retículo endoplasmático se distienden por el líquido acumulado (fig. 1-12). En otras formas de lesión celular reversible aguda, los polisomas fijados a la membrana pueden disgregarse y desprenderse de la superficie del retículo endoplasmático rugoso (fig. 1-13).
- **Mitocondrias:** en algunas formas de lesión aguda, sobre todo en la isquemia, las mitocondrias se hinchan (fig. 1-14). Este aumento del tamaño demuestra que se ha disipado el gradiente de energía y que,

en consecuencia, se ha perdido el control del volumen mitocondrial. En su interior pueden aparecer cuerpos densos amorfos ricos en fosfolípidos, pero estos efectos desaparecerán completamente cuando la célula se recupere.

- **Membrana plasmática:** de vez en cuando se observa que la membrana plasmática desprende burbujas, es decir, evaginaciones focales de citoplasma. Las burbujas se desprenden de la membrana hacia el medio extracelular sin que la célula pierda viabilidad.
- **Núcleo:** en el núcleo, la lesión reversible se manifiesta principalmente por la alteración del nucléolo, ya que sus componentes fibrilar y granular suelen separarse. Alternativamente, puede disminuir el componente granular, dejando sólo un centro fibrilar.

Estas alteraciones de los orgánulos celulares (fig. 1-15) se manifiestan como trastornos funcionales (p. ej., reducción de la síntesis de proteínas y menor producción de energía). *Después de que desaparezca la*

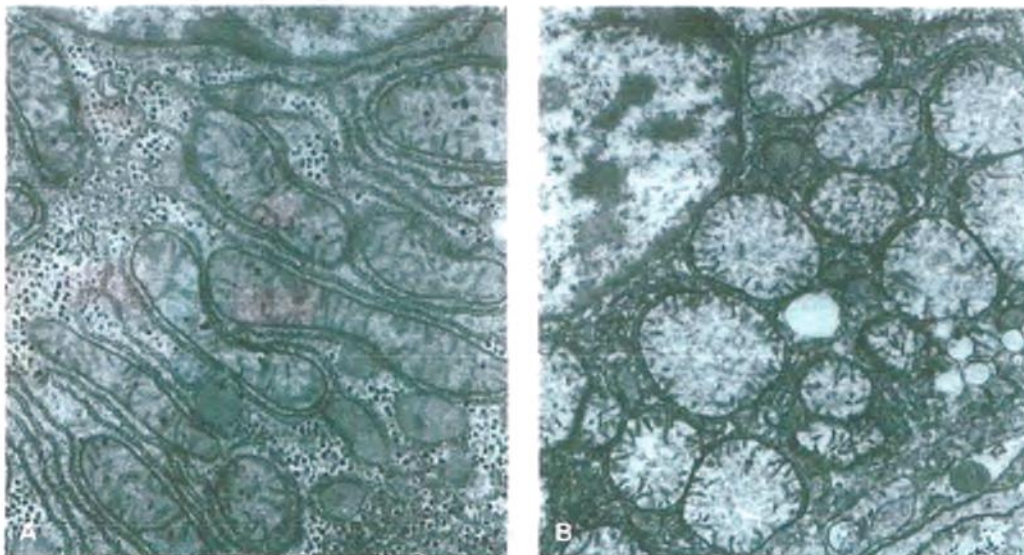


Figura 1-14. Tumefacción mitocondrial en la lesión celular isquémica aguda. **A.** Las mitocondrias normales son alargadas y contienen crestas bien visibles que cruzan la matriz mitocondrial. **B.** Las mitocondrias de una célula isquémica están hinchadas, son redondas y muestran una matriz menos densa. Las crestas se ven peor que en las mitocondrias normales.

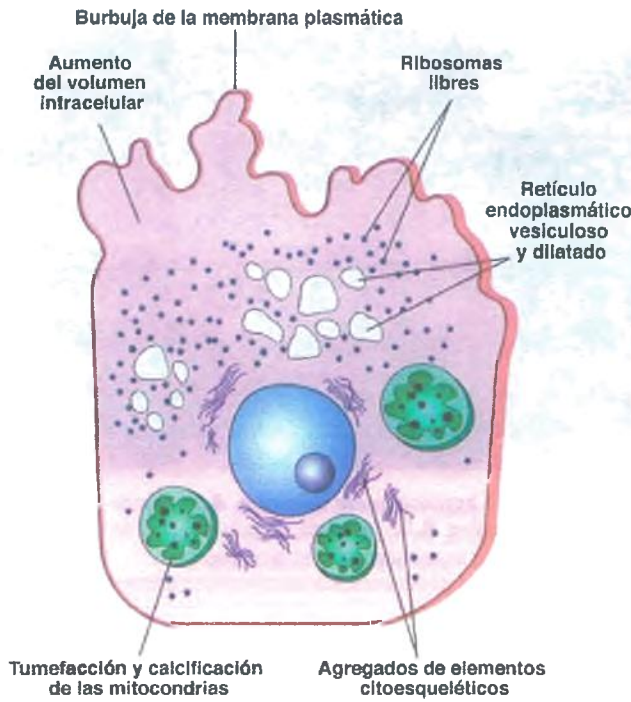


Figura 1-15. Rasgos ultraestructurales de la lesión celular reversible.

situación de estrés agudo que ha conducido a la lesión celular reversible, la célula recupera su estado normal, por definición.

La lesión celular isquémica suele deberse a la interrupción del riego sanguíneo

Cuando a los tejidos se les priva de oxígeno, el metabolismo aerobio no consigue sintetizar ATP, que pasa a generarse con poca eficacia por el metabolismo anaerobio. La isquemia pone en marcha una serie de desequilibrios químicos y de pH que van acompañados de una mayor generación de radicales libres nocivos. La lesión producida por una isquemia de corta duración tiende a ser reversible si se restaura el riego sanguíneo. Sin embargo, las células en episodios prolongados de isquemia sufrirán lesiones irreversibles y morirán. Los mecanismos de lesión celular se exponen más adelante.

El estrés oxidativo desencadena lesiones celulares y respuestas adaptativas

Para la vida de los seres humanos, el oxígeno es una bendición y una maldición. Sin él no existiría la vida, pero su metabolismo produce especies de oxígeno parcialmente reducido que reaccionan con prácticamente cualquier molécula que se encuentren.

Especies reactivas del oxígeno

Las especies reactivas del oxígeno (ERO) constituyen, según se ha observado, la causa más probable de las lesiones celulares de muchas enfermedades (fig. 1-16). El proceso inflamatorio, tanto agudo como crónico, puede ocasionar una considerable destrucción del tejido y, en estos casos, las especies con oxígeno parcialmente reducido producidas

Envejecimiento biológico

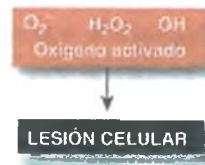
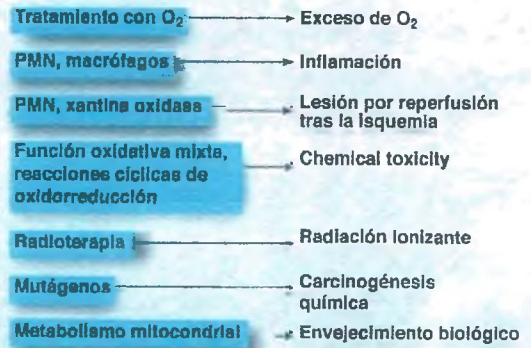


Figura 1-16. Participación de las especies activadas del oxígeno en las enfermedades humanas. H_2O_2 , peróxido de hidrógeno; NPM , neutrófilos polimorfonucleados; O_2 , oxígeno; O_2^- , superóxido; OH^\bullet , radical hidroxilo.

por las células fagocíticas intervienen claramente en la lesión celular. La alteración de las células debido a la formación de radicales de oxígeno en las células inflamatorias provoca enfermedades en las articulaciones y en muchos órganos, entre ellos los riñones, los pulmones y el corazón. La toxicidad de muchas sustancias químicas podría tener

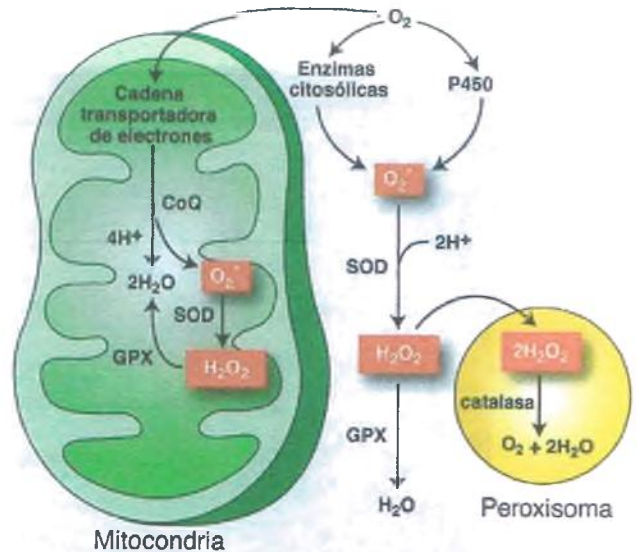


Figura 1-17. Mecanismos para generar radicales reactivos del oxígeno a partir de oxígeno molecular y que luego se desintoxican mediante enzimas celulares. CoQ , coenzima Q; GPX , glutatión-peroxidasa; H^+ , ion de hidrógeno; H_2O , agua; H_2O_2 , peróxido de hidrógeno; O_2 , oxígeno; O_2^- , superóxido; SOD , superóxido-dismutasa.

Tabla 1-4

Especies reactivas del oxígeno (ERO)

Molécula	Atributos
Peróxido de hidrógeno (H ₂ O ₂)	Forma radicales libres mediante la reacción de Fenton catalizada por Fe ²⁺ Se difunde ampliamente por la célula
Anión superóxido (O ₂ ⁻)	Se genera por las fugas de la cadena transportadora de electrones y algunas reacciones citosólicas Produce otras ERO Se difunde poco y con dificultad
Radical hidroxilo (OH•)	Se genera a partir de H ₂ O ₂ mediante la reacción de Fenton catalizada por Fe ²⁺ Se trata del radical intracelular que ataca a la mayoría de las macromoléculas
Peroxinitrito (ONOO•)	Se forma al reaccionar el óxido nítrico (NO) con el O ₂ ⁻ Daña las macromoléculas
Radicales peróxido lipídicos (RCOO•)	Radicales orgánicos que se generan durante la peroxidación de los lípidos
Ácido hipocloroso (HOCl)	Lo sintetizan los macrófagos y los neutrófilos durante el estallido respiratorio que acompaña a la fagocitosis Se disocia para producir el radical hipoclorito (OCI)

Fe²⁺, hierro ferroso.

su origen en la formación de especies tóxicas del oxígeno. Por ejemplo, la muerte celular provocada por la radiación ionizante muy probablemente se deba a la formación directa de radicales hidroxilo (OH•) por la radiólisis del agua (H₂O). También existen pruebas de que las ERO provocan las mutaciones debidas a la carcinogénesis química. Finalmente, el daño oxidativo también está entre las causas del envejecimiento biológico (v. más adelante).

Las ERO también intervienen en la señalización celular normal, incluidas la modulación de la regulación génica, la activación de las proteínas cinasas activadas por mitógenos, las modificaciones reversibles de las proteínas (p. ej., fosforilación y desfosforilación), etc. Sin embargo, las ERO pueden resultar tremendamente perjudiciales para las vías de señalización cuando se acumulan en exceso en las situaciones patológicas. Entre las vías afectadas se encuentran las que conducen a la muerte por apoptosis (v. más adelante).

Las células también se pueden lesionar cuando el oxígeno está presente a una concentración mayor de lo normal. En el pasado, esto sucedía sobre todo en situaciones terapéuticas en las que se administraba oxígeno a los pacientes a concentraciones por encima del 20% normal que hay en el aire inspirado. Los pulmones de los adultos y los ojos de los recién nacidos prematuros constituían las dianas principales de tal toxicidad del oxígeno.

REl oxígeno molecular (O₂) tiene una función metabólica importante como aceptor final del transporte de electrones mitocondrial. La citocromo-oxidasa cataliza la reducción de O₂ a H₂O por la incorpora-

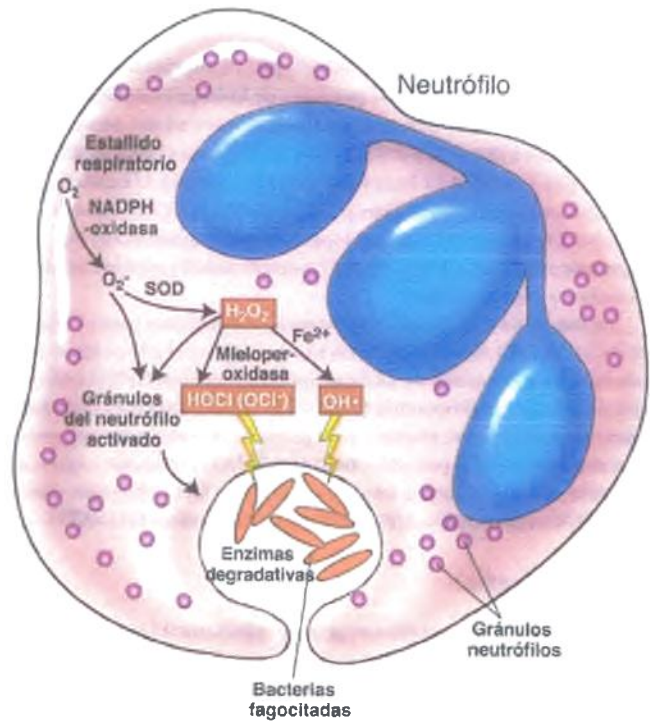


Figura 1-18. Generación de especies reactivas del oxígeno en los neutrófilos a consecuencia de la fagocitosis de las bacterias. Fe²⁺, hierro ferroso; H₂O₂, peróxido de hidrógeno; HOCl, ácido hipocloroso; NADPH, nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato; OCI, radical hipoclorito; OH•, radical hidroxilo; SOD, superóxido-dismutasa.

ción de cuatro electrones. La energía resultante se aprovecha como potencial electroquímico para la membrana interna de la mitocondria.

La reducción completa del O₂ en H₂O implica la transferencia de cuatro electrones. Se generan tres especies parcialmente reducidas entre el O₂ y el H₂O, que corresponden a la transferencia de diferentes números de electrones (fig. 1-17). Se trata del O₂⁻, superóxido (un electrón); el H₂O₂, peróxido de hidrógeno (dos electrones); y el OH•, el radical hidroxilo (tres electrones). La mayor parte de estas ERO se sintetizan principalmente por fugas en el transporte de electrones mitocondrial, con una contribución adicional del sistema oxigenasa de función mixta (P450). En la tabla 1-4 se recogen las principales formas de ERO.

Superóxido

El anión de superóxido (O₂⁻) se genera principalmente por fugas en el transporte de electrones mitocondrial o como parte de la respuesta inflamatoria. En el primer caso, la ubicuidad de la coenzima Q y otras imperfecciones de la cadena transportadora de electrones permiten que se transfieran los electrones al O₂ para generar el O₂⁻. En el caso de las células inflamatorias fagocíticas, la activación de una oxidasa de la membrana plasmática produce O₂, que luego se convierte en H₂O₂ y finalmente en otras ERO (fig. 1-18). Estas ERO se suele considerar los principales efectores de las defensas oxidativas celulares que destruyen los patógenos, los fragmentos de células necróticas, o cualquier otro material fagocitado (v. cap. 2). Ya se han logrado resultados que sugieren que su función principal en las defensas celulares puede ser como intermediarios de la señalización, para desencadenar la liberación de enzimas proteolíticas y para otras degradaciones. Estas enzimas constituyen probablemente los efectores más críticos para que los neutrófilos destruyan bacterias y otros materiales extraños.

Peróxido de hidrógeno

Los aniones de O_2 son catabolizados por la superóxido-dismutasa (SOD) para producir H_2O_2 . El peróxido de hidrógeno también es sintetizado directamente por una serie de oxidasas en los peroxisomas citoplasmáticos (fig. 1-17). Por sí mismo, el H_2O_2 no es particularmente nocivo, y se convierte en buena parte en H_2O gracias a la catalasa. No obstante, cuando se produce en exceso, se convierte en $OH\cdot$, que es muy reactivo. En los neutrófilos, la mieloperoxidasa transforma el H_2O_2 en el potente radical hipoclorito (OCl^-), que es mortal para los microorganismos y para las células.

La mayoría de las células tienen mecanismos eficaces para eliminar el H_2O_2 . Hay dos enzimas diferentes que reducen el H_2O_2 a agua: 1) la catalasa de los peroxisomas y 2) la glutatión-peroxidasa (GPX) tanto del citosol como de la mitocondria (fig. 1-17). La GPX utiliza el glutatión reducido (GSH) como cofactor para producir dos moléculas de glutatión oxidado (GSSG) por cada molécula de H_2O_2 reducida a agua. La glutatión-reductasa vuelve a reducir el GSSG a GSH utilizando como cofactor la nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato (NADPH).

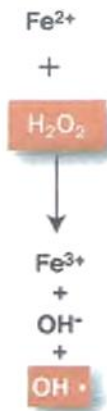
Radical hidroxilo

Los radicales hidroxilo ($OH\cdot$) se generan mediante 1) la radiólisis del agua; 2) la reacción del H_2O_2 con hierro ferroso (Fe^{2+}) (la reacción de Fenton), y 3) la reacción del O_2^- con H_2O_2 (la reacción de Haber-Weiss) (fig. 1-19). El radical hidroxilo es la molécula más reactiva de las ERO y puede dañar a las macromoléculas de varias formas.

El hierro es a menudo un participante activo en el daño oxidativo de las células (v. más adelante) gracias a la reacción de Fenton. Muchas líneas experimentales están aportando pruebas que sugieren que el H_2O_2 estimula la captación de hierro en numerosos tipos de células y, por lo tanto, hace aumentar la producción de radicales hidroxilo.

- **Peroxidación de los lípidos:** el radical hidroxilo elimina un átomo de hidrógeno de los ácidos grasos insaturados de los fosfolípidos de la membrana, un proceso que forma un radical libre lipídico (fig. 1-20), el cual, a su vez, reacciona con el oxígeno molecular y forma un radical peróxido lipídico. Este radical peróxido puede, a su vez,

Reacción de Fenton



Reacción de Haber-Weiss



Figura 1-19. Reacciones de Fenton y de Haber-Weiss para generar el radical hidroxilo, que es muy reactivo. Las especies reactivas se muestran en rojo. Fe^{2+} , hierro ferroso; Fe^{3+} , hierro férrico; H^+ , ion de hidrógeno; H_2O_2 , peróxido de hidrógeno; OH^- , hidróxido; $OH\cdot$, radical hidroxilo.

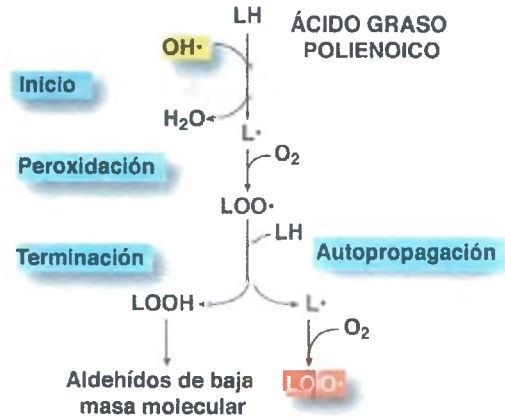


Figura 1-20. Peroxidación de los lípidos iniciada por el radical hidroxilo ($OH\cdot$). H_2O , agua; O_2 , oxígeno; $L\cdot$, radical lipídico; $LOO\cdot$, radical peróxido lipídico; $LOOH$, peróxido lipídico.

hacer de iniciador para eliminar otro átomo de hidrógeno de un segundo ácido graso insaturado. Se obtienen un peróxido lipídico y un nuevo radical lipídico y se inicia una cadena de reacciones. Los peróxidos lipídicos son inestables y se degradan en moléculas más pequeñas. La destrucción de los ácidos grasos insaturados de los fosfolípidos conlleva la pérdida de la integridad de la membrana.

- **Interacciones con las proteínas:** los radicales hidroxilo también pueden atacar las proteínas. Los aminoácidos que contienen azufre (la cisteína y la metionina), así como la arginina, la histidina y la prolina, son especialmente vulnerables al ataque por el $OH\cdot$. Como consecuencia de la lesión oxidativa, las proteínas se fragmentan, se entrecruzan, se agregan y terminan por degradarse.
- **Alteración del ADN:** el ADN es una diana importante del radical hidroxilo. Entre las numerosas alteraciones estructurales se incluyen roturas de las hebras, modificación de las bases y entrecruzamientos entre las hebras. En la mayoría de los casos se recupera la integridad del genoma mediante las diferentes vías de reparación del ADN. Sin embargo, si la lesión oxidativa del ADN estuviera muy extendida, la célula finalmente morirá.

En la figura 1-21 se resumen los mecanismos por los que las especies activadas del oxígeno provocan las lesiones celulares.

Peroxinitrito

El peroxinitrito ($ONOO\cdot$) se forma por la interacción de dos radicales libres, a saber, el superóxido (O_2^-) y el óxido nítrico ($NO\cdot$): $NO\cdot + O_2^- \rightarrow ONOO\cdot$.

El $ONOO\cdot$ ataca una amplia gama de moléculas de gran valor biológico, que incluyen los lípidos, las proteínas y el ADN. El óxido nítrico, una molécula que se genera en muchos tejidos, es un potente vasodilatador que interviene en muchos procesos biológicos importantes. Por lo tanto, la formación del peroxinitrito ocupa un lugar señalado en la toxicidad de los radicales libres.

La eficacia de las defensas celulares contra los radicales libres del oxígeno determinaría el resultado de la lesión oxidativa

Las células expresan potentes defensas antioxidantes contra las ERO, que incluyen las enzimas desintoxicantes y los depuradores de radicales

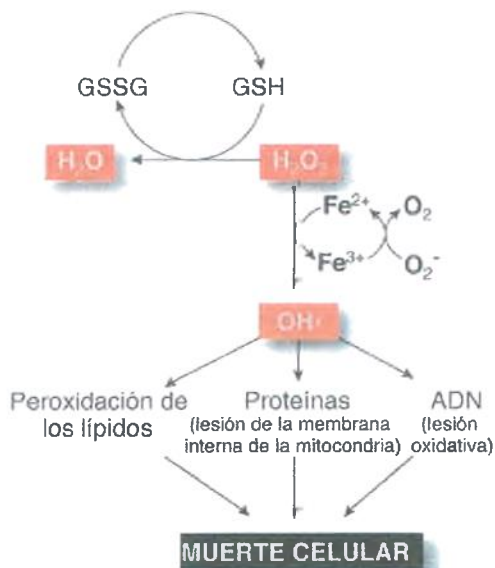


Figura 1-21. Mecanismos de lesión celular provocada por las especies de oxígeno activado. Fe^{2+} , hierro ferroso; Fe^{3+} , hierro férrico; GSH , glutatió reducido; $GSSG$, glutatió oxidado; H_2O_2 , peróxido de hidrógeno; O_2 , oxígeno; $O_2^{\cdot -}$, anión superóxido; OH^{\cdot} , radical hidroxilo.

libres exógenos (vitaminas). Las principales enzimas que convierten las ERO en moléculas menos reactivas son la SOD, la catalasa y la GPX.

Enzimas desintoxicantes

- La **SOD** es la primera línea de defensa frente al $O_2^{\cdot -}$, convirtiéndolo en H_2O_2 y O_2 (H^+ = ion de hidrógeno) ($2O_2^{\cdot -} + 2H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$).
- La **catalasa**, localizada sobre todo en los peroxisomas, es una de las dos enzimas que completan la disolución del $O_2^{\cdot -}$ por eliminación del H_2O_2 y, por lo tanto, impiden su posible conversión en OH^{\cdot} ($2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$).
- La **GPX** cataliza la reducción del H_2O_2 de los peróxidos lipídicos en la mitocondria y en el citosol ($H_2O_2 + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GSSG$).

Depuradores de las ERO

- La **Vitamin E (α -tocoferol)** es un aceptor de electrones final y, por lo tanto, bloquea las reacciones en cadena de los radicales libres. Dado que es liposoluble, ejerce su actividad en las membranas lipídicas, protegiéndolas de la peroxidación de los lípidos.
- La **Vitamin C (ascorbato)** es hidrosoluble y reacciona directamente con O_2 , OH^{\cdot} y algunos productos de la peroxidación de los lípidos. También sirve para regenerar la forma reducida de la vitamina E.
- Los **Retinoides**, precursores de la vitamina A, son liposolubles y funcionan como antioxidantes que rompen la cadena.
- El **NO^{\cdot}** es el producto de las óxido nítrico-sintasas (NOS), tanto de la inducible como de la constitutiva. Aunque se puede fijar al superóxido para formar el peroxinitrito muy reactivo, el óxido nítrico constituye el principal punto de contención de las ERO mediante distintos mecanismos, como la quelación del hierro y la depuración de los radicales libres; pero los estudios recientes sugieren que podrían estar implicada la capacidad que tiene el NO^{\cdot} de aumentar la actividad proteasómica y, por lo tanto, disminuir la captación de hierro celular mediante el receptor de la transferrina.

Algunas mutaciones pueden alterar el funcionamiento de las células sin provocar su muerte

Hay pruebas de que las mutaciones en los genes que codifican las proteínas responsables de determinadas actividades celulares pueden conducir a un amplio abanico de síndromes clínicos sin que las células afectadas tengan que morir. Cada vez es más frecuente que tales mutaciones proporcionen conexiones patógenas entre las enfermedades clínicas que no parecen tener ninguna relación.

Chaperonopatías

Como se indicó anteriormente, las chaperonas moleculares se encargan de mantener las proteínas plegadas correctamente, de reconocer las proteínas modificadas inadecuadamente o mal plegadas y de garantizar su degradación. Una serie de enfermedades, denominadas **chaperonopatías**, se han relacionado con mutaciones en los genes que codifican estas chaperonas y otras moléculas que participan en estos procesos. Los aparatos afectados y los complejos sintomáticos que se manifiestan en estas enfermedades son numerosos. Una mutación en un cofactor de chaperona es responsable de una forma de retinitis pigmentosa relacionada con el cromosoma X. La paraplejía espástica hereditaria está relacionada con una mutación en la proteína de choque térmico que es una chaperona mitocondrial ($hsp60$). En la enfermedad de Von Hippel-Lindau, una mutación en el gen de la proteína VHL conduce a que la chaperona se fije poco a ésta y, en consecuencia, el plegamiento incorrecto de esta proteína inactiva la actividad supresora de tumores del complejo del que forma parte y conduzca al desarrollo de tumores en la glándula suprarrenal, en el riñón y en el cerebro.

Canalopatías

Las canalopatías son trastornos de los canales iónicos de la membrana celular y pueden ser hereditarias o adquiridas. Los canales iónicos son proteínas transmembranarias que forman poros que permiten que los iones, principalmente Na^+ , K^+ , calcio (Ca^{2+}) y cloruro (Cl^-), entren y salgan de la célula. Se trata de funciones decisivas para muchos procesos fisiológicos, como el control del latido cardíaco, la contracción y la relajación musculares y la regulación de la secreción de la insulina en las células β del páncreas. Por ejemplo, la activación e inactivación de los canales de sodio y potasio forma el potencial de acción de las neuronas, y los canales de calcio son importantes para la contracción y la relajación de los músculos cardíaco y esquelético. Se sabe que las mutaciones en más de 60 genes de canales de iones provocan numerosas enfermedades, entre ellas arritmias cardíacas (p. ej., síndromes de QT corto y largo) y síndromes neuromusculares (p. ej., miotonias, parálisis periódica familiar). Como ejemplo, las mutaciones en los genes que codifican los canales ionótrofos para sodio dependientes de voltaje se cree que ocasionan una serie de trastornos humanos hereditarios que afectan a la contracción del músculo esquelético, al ritmo cardíaco y a las funciones del sistema nervioso. También se ha demostrado que las canalopatías intervienen en determinados síndromes de epilepsia infantil. De igual forma, los tejidos no excitables pueden verse afectados. En las células β del páncreas, los canales de potasio sensibles al ATP regulan la secreción de insulina y las mutaciones en estos genes de canales conducen a determinadas formas de diabetes.

Las manifestaciones de las diversas canalopatías contemplarían tanto la ganancia (epilepsia, miotonía) como la pérdida (debilidad) de funciones. Las diferentes mutaciones de un mismo canal iónico acabarían provocando distintas enfermedades. Por ejemplo, las mutaciones heredadas en un solo canal de sodio en el músculo esquelético pueden dar lugar a parálisis periódica hiperpotasiémica o hipopotasiémica. Por el contrario, en algunos casos, las mutaciones en diferentes genes pueden conducir al mismo fenotipo. A modo de ejemplo, las mutaciones de los diferentes canales de sodio del músculo esquelético pueden ocasionar una parálisis periódica hiperpotasiémica.

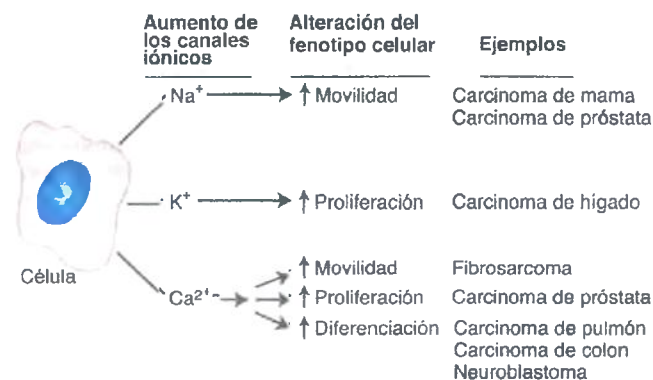


Figura 1-22. Asociación entre las anomalías del funcionamiento de los canales iónicos (canalopatías) y las neoplasias malignas. Las alteraciones adquiridas de la funcionalidad de determinados canales iónicos (izquierda) afectan a la movilidad, proliferación y diferenciación celulares (centro). Las canalopatías específicas están asociadas a determinados tipos de neoplasias malignas (derecha).

Las canalopatías adquiridas también se han identificado en otros trastornos diferentes, que incluyen algunas neoplasias malignas y enfermedades neurológicas autoinmunitarias. Se ha demostrado que los canales de sodio, de potasio y de calcio dependientes de voltaje intervienen en el comienzo, proliferación y progresión maligna de una serie de neoplasias malignas, entre ellas las de próstata, colon y cerebro (fig. 1-22).

Asimismo, se ha demostrado que los autoanticuerpos (v. cap. 4) intervienen en los trastornos de los canales ionótrofos dependientes de ligando (receptores) y los dependientes de voltaje. La miastenia grave y la neuropatía autoinmunitaria se han relacionado con autoanticuerpos contra los receptores nicotínicos de la acetilcolina, que controlan los canales iónicos. Los autoanticuerpos dirigidos contra los canales ionótrofos de calcio y potasio dependientes de voltaje están implicados en diversos trastornos neuromusculares.

Se denomina almacenamiento intracelular a la retención de materiales dentro de una célula

Cualquier sustancia que se acumule en la célula puede ser normal o anormal, endógena o exógena, peligrosa o inocua.

- Los **nutrientes**, como las grasas, el glucógeno, las vitaminas y los minerales, se almacenan para su uso posterior.
- Los **fosfolípidos degradados**, procedentes del recambio de las membranas endógenas, se almacenan en los lisosomas y pueden reciclarse.
- Las **sustancias que no se pueden metabolizar** se acumulan en las células. Entre ellas se encuentran 1) sustratos endógenos que no se procesan más porque falta una enzima clave (tesaurismosis hereditarias); 2) pigmentos endógenos insolubles (p. ej., lipofuscina y melanina); 3) agregados de proteínas normales o anormales, y 4) partículas exógenas, como sílice y carbón por inhalación o pigmentos de tatuaje por inyección.
- La **sobrecarga de componentes normales del organismo**, entre ellos hierro, cobre y colesterol, provoca lesiones en muchas células.
- Las **proteínas anómalas** pueden resultar tóxicas cuando se quedan dentro de una célula, como sucede con los cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson y con el mutante de la antitripsina $\alpha 1$.

Grasas

Las bacterias y otros microorganismos unicelulares ingieren continuamente nutrientes. Por el contrario, los mamíferos no necesitan estar comiendo constantemente, sino que se alimentan de manera periódica

y pueden sobrevivir a un ayuno prolongado gracias a que almacenan los nutrientes para su utilización posterior dentro de células especializadas (grasa en los adipocitos y glucógeno en el hígado, en el corazón y en el músculo).

La lipidosis es más evidente en el hígado (v. cap. 14). En pocas palabras, los hepatocitos contienen siempre algo de grasa porque los ácidos grasos libres liberados del tejido adiposo se captan en el hígado, donde se oxidan o se convierten en triglicéridos. La mayoría de los triglicéridos recién sintetizados se secretan desde el hígado en forma de lipoproteínas. Cuando el aporte de ácidos grasos libres al hígado aumenta, como en la diabetes, o cuando se altera el metabolismo intrahepático de los lípidos, como en el alcoholismo, los triglicéridos se acaban acumulando en los hepatocitos. La acumulación de grasas en el hígado se identifica morfológicamente como gotitas lipídicas en el citoplasma. Otros órganos, como el corazón, los riñones y el músculo esquelético, también almacenan grasa. *Hay que reconocer que el almacenamiento de grasa es siempre reversible y no existen pruebas de que el exceso de grasas en el citoplasma interfiera por sí mismo con el funcionamiento celular.*

Glucógeno

El glucógeno es un polímero largo de moléculas de glucosa que se forma y almacena principalmente en el hígado y, en menor medida, en los músculos, y que se despolimeriza de nuevo en los monómeros de glucosa para que ésta sea liberada cuando se la necesite. El glucógeno se degrada por etapas mediante una serie de enzimas, cada una de las cuales puede acabar faltando como consecuencia de una metabolopatía congénita. Independientemente de cuál sea la deficiencia enzimática, el resultado será una glucogenosis (v. cap. 6). Estos trastornos hereditarios afectan al hígado, al corazón y al músculo esquelético y oscilan entre enfermedades leves y asintomáticas y enfermedades inexorablemente progresivas y mortales (v. caps. 11, 14 y 27).

La cantidad de glucógeno almacenado en las células está normalmente regulada por la glucemia (concentración de glucosa en la sangre) y los estados hiperglucémicos están asociados a un aumento de las reservas de glucógeno. Por lo tanto, en la diabetes no controlada, los hepatocitos y las células epiteliales de los túbulos proximales del riñón aumentan de tamaño a causa del exceso de glucógeno.

Tesaurismosis hereditarias en el lisosomas

Al igual que sucede con el catabolismo del glucógeno, la degradación de determinados lípidos complejos y de los mucopolisacáridos (glucosaminoglicanos) tienen lugar mediante una secuencia de etapas enzimáticas. Como estas enzimas se localizan en los lisosomas, su ausencia se traduce en el almacenamiento lisosómico de lípidos parcialmente degradados, tales como cerebrósidos (p. ej., enfermedad de Gaucher) y gangliósidos (p. ej., enfermedad de Tay-Sachs), o de productos del catabolismo de los mucopolisacáridos (p. ej., síndromes de Hurler y Hunter). Todos estos trastornos son progresivos, pero oscilan entre la organomegalia asintomática y la afectación cerebral rápidamente mortal. Véase el capítulo 6 para las bases metabólicas de estos trastornos y los capítulos 26 y 28 para la organografía patológica específica.

Colesterol

El cuerpo humano tiene una relación de amor-odio con el colesterol. Por una parte, es un componente fundamental de la membrana plasmática. Por otra parte, cuando se acumula en exceso, está íntimamente ligado a la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares, la causa principal de muerte en Occidente (v. cap. 10).

En resumen, la lesión inicial de la aterosclerosis (estrías lipídicas) refleja la acumulación de colesterol y de sus ésteres en los macrófagos dentro de la íntima arterial. A medida que la enfermedad progresa, las células del músculo liso también almacenan colesterol, y las lesiones avanzadas de aterosclerosis se caracterizan por los depósitos en el exterior de la célula (fig. 1-23 A).

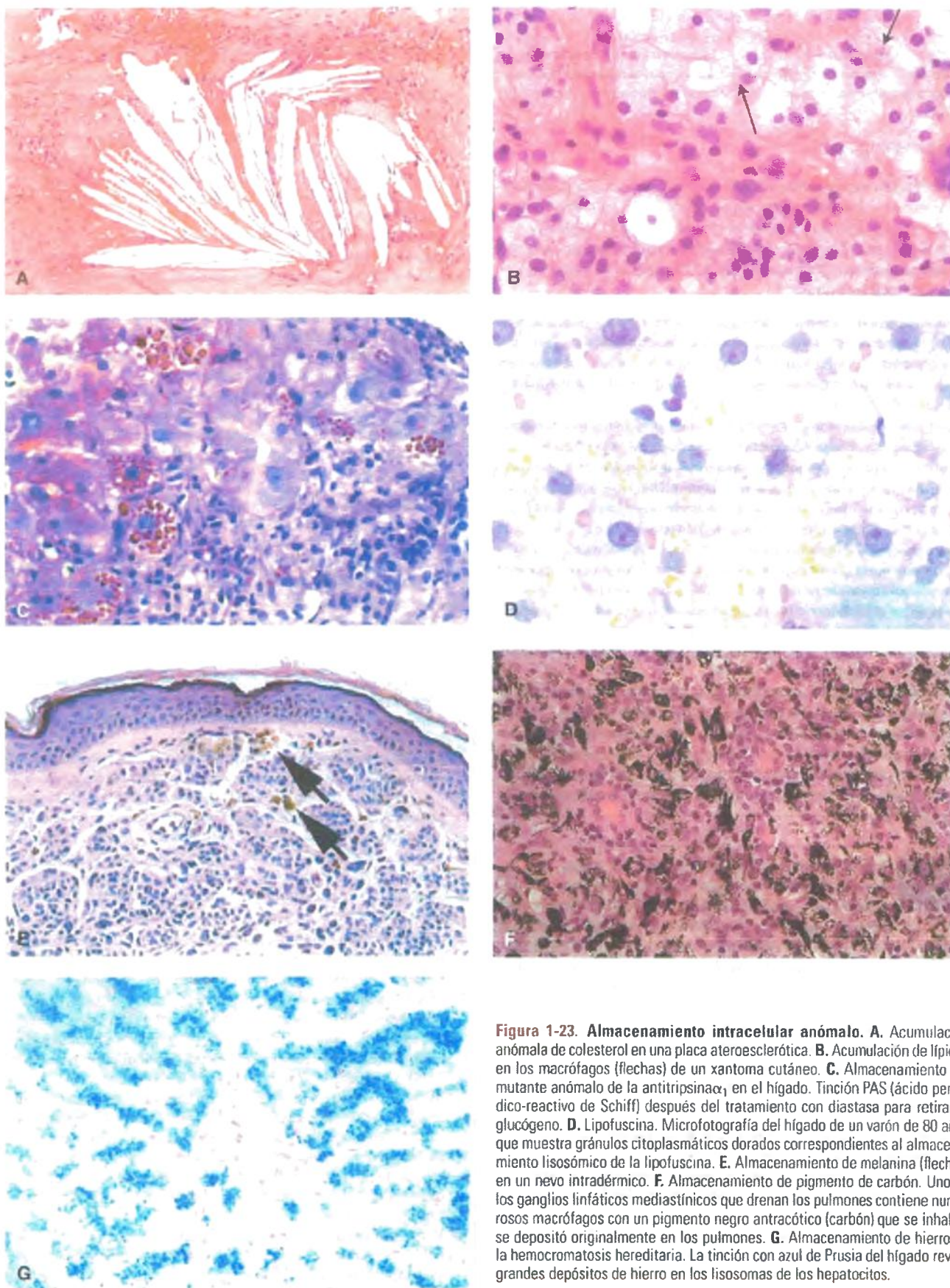


Figura 1-23. Almacenamiento intracelular anómalo. **A.** Acumulación anómala de colesterol en una placa aterosclerótica. **B.** Acumulación de lípidos en los macrófagos (flechas) de un xantoma cutáneo. **C.** Almacenamiento del mutante anómalo de la antitripsina α_1 en el hígado. Tinción PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) después del tratamiento con diastasa para retirar el glucógeno. **D.** Lipofuscina. Microfotografía del hígado de un varón de 80 años que muestra gránulos citoplasmáticos dorados correspondientes al almacenamiento lisosómico de la lipofuscina. **E.** Almacenamiento de melanina (flechas) en un nevo intradérmico. **F.** Almacenamiento de pigmento de carbón. Uno de los ganglios linfáticos mediastínicos que drenan los pulmones contiene numerosos macrófagos con un pigmento negro antracótico (carbón) que se inhaló y se depositó originalmente en los pulmones. **G.** Almacenamiento de hierro en la hemocromatosis hereditaria. La tinción con azul de Prusia del hígado revela grandes depósitos de hierro en los lisosomas de los hepatocitos.

En varios trastornos caracterizados por la elevación de la concentración de colesterol en la sangre (p. ej., hipercolesterolemia familiar o cirrosis biliar primaria), éste se almacena en los macrófagos. Cuando estas células se agrupan y se hacen visibles a simple vista en el tejido subcutáneo, los agrupamientos se denominan xantomas (fig. 1-23 B).

Proteínas anómalas

Numerosas enfermedades adquiridas y hereditarias se caracterizan por la acumulación intracelular de proteínas anómalas. La modificación de su estructura terciaria puede deberse a una mutación hereditaria que altera la secuencia primaria normal de aminoácidos o puede deberse a un defecto adquirido del plegamiento de la proteína. A continuación se exponen algunos ejemplos:

- La **deficiencia de la antitripsina α_1** es un trastorno hereditario en el que las mutaciones del gen que codifica la antitripsina α_1 sintetizan una proteína insoluble que se exporta con dificultad, por lo que se acumula en los hepatocitos (fig. 1-23 C) y provoca lesión celular y cirrosis (v. cap. 14).
- Las **enfermedades por priones** forman un grupo de trastornos neurodegenerativos (encefalopatías espongiiformes) ocasionados por la acumulación de proteínas priónicas con un plegamiento anómalo. La anomalía estriba en que la estructura en hélice α normal se convierte en una lámina de hojas β . Las proteínas priónicas anormales pueden deberse a una mutación hereditaria o a la exposición a la forma aberrante de la proteína (v. cap. 28). La función de la proteína priónica normal no está clara todavía: se ha descrito que tiene una actividad antioxidante de tipo SOD, que interviene en las interacciones de las células dendríticas y los linfocitos T, que tiene la capacidad de mejorar la proliferación de las células progenitoras neurales y que podría desempeñar una función importante en el desarrollo de la memoria a largo plazo.
- Los **cuerpos de Lewy** (sinucleína α) se observan en las neuronas de la sustancia negra de la enfermedad de Parkinson (cap. 28).
- Los **ovillos neurofibrilares** (proteína α) son característicos de las neuronas corticales de la enfermedad de Alzheimer (cap. 28).
- Los **cuerpos de Mallory** (filamentos intermedios) corresponden a inclusiones en los hepatocitos cuando se produce la lesión alcohólica del hígado (cap. 14).



PATOGENIA MOLECULAR: La traducción del ARNm por los ribosomas genera una cadena lineal de aminoácidos sin una estructura tridimensional definida. Para realizar su función específica, cada proteína se tiene que plegar en la propia conformación tridimensional nativa que le corresponde. Resulta curioso que sea más favorable para la célula desde el punto de vista energético sintetizar muchos plegamientos y luego editar el repertorio de proteínas, en lugar de producir sólo una sola conformación funcional. Las chaperonas moleculares se asocian a polipéptidos en el retículo endoplasmático y favorecen el plegamiento correcto, tras lo cual se disocian de las proteínas que han alcanzado la conformación correcta (fig. 1-24). En la síntesis de proteínas pueden ocurrir muchas cosas diferentes:

- La secuencia primaria es correcta y se pliega correctamente en la conformación funcional adecuada.
- La secuencia primaria es correcta, pero la proteína no se pliega correctamente, como se indicó arriba, debido a las fluctuaciones energéticas aleatorias.
- Una proteína está mutada (o sea, con una secuencia de aminoácidos incorrecta) y no se pliega correctamente.
- Una proteína en la conformación correcta se puede desplegar o ple-

gar incorrectamente debido a que el medio le resulta desfavorable (p. ej., cambio de pH, elevación de la fuerza iónica, oxidación, etc.).

La propia naturaleza de las proteínas hace que constantemente tiendan a plegarse de manera incorrecta. El impacto negativo que suponen las proteínas mal plegadas se elimina mediante los sistemas de control de calidad, que incluyen el sistema ubiquitina-proteasoma y las vías autofágicas. La preferencia evolutiva para la conservación de energía ha dictado que una proporción significativa de proteínas recién formadas se consideren delincuentes mal adaptados en la sociedad de las células civilizadas.

El sistema de control de calidad de las proteínas puede fallar debido a un mal funcionamiento de dicho control de la calidad o a su sobrecarga. En cualquier caso, las proteínas mal plegadas se acumulan en la célula como agregados amorfos o como fibrillas que pueden acabar dañando la célula como consecuencia de una disminución de la actividad necesaria (**pérdida de función**) o de un aumento perjudicial de actividad que altere el frágil equilibrio de fuerzas dentro de la célula (**ganancia de función**).

Son numerosas las enfermedades hereditarias y adquiridas originadas por la elusión del sistema de control de calidad encargado de fomentar el plegamiento correcto y de eliminar las proteínas defectuosas. Las proteínas mal plegadas pueden dañar la célula de diversas maneras:

- **Pérdida de función:** determinadas mutaciones impiden que las proteínas esenciales se plieguen correctamente, por lo que no funcionarán adecuadamente ni alcanzarán su localización correcta. Por ejemplo, algunas mutaciones causantes de la fibrosis quística provocan el plegamiento incorrecto de un canal iónico, que por eso se degrada. Como la proteína no consigue alcanzar su destino en la membrana celular, se produce un transporte de cloruro defectuoso que da lugar a la fibrosis quística. Otros ejemplos de pérdida de función incluyen las mutaciones del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL, del inglés low density lipoprotein) en determinados tipos de hipercolesterolemia y las mutaciones de la ATPasa transportadora de cobre en la enfermedad de Wilson.
- **Formación de agregados de proteínas tóxicas.** los defectos en la estructura de las proteínas pueden ser adquiridos o genéticos. Así pues, sobre todo en las células que no se dividen, el empeoramiento de las defensas antioxidantes celulares debidas a la edad conduce a la oxidación de las proteínas, lo que suele alterar su estructura terciaria y dejar expuestos los aminoácidos hidrófobos internos que normalmente están ocultos. En situaciones de estrés oxidativo de leve a moderado, los proteasomas 20S reconocen estas proteínas a través de los restos hidrófobos expuestos y las degradan. Sin embargo, si el estrés oxidativo es intenso, estas proteínas forman agregados gracias a una combinación de interacciones hidrófobas y enlaces iónicos. Tales agregados son insolubles y tienden a retirar iones de Fe^{2+} , que a su vez ayudan a generar más ERO (v. más arriba), tras lo cual aumenta el tamaño del agregado. Tanto si las proteínas contenidas en los agregados están ubiquitinadas como si no lo están, resultan indigeribles (fig. 1-25). Cualquier Ub unida a ellos se pierde, lo que puede terminar ocasionando un déficit celular de Ub y un empeoramiento de la degradación de proteínas en general. Como se generan más ERO tóxicas y se inhibe la degradación proteasómica, estos agregados pueden acabar provocando la muerte celular. La acumulación de la proteína α amiloide en la enfermedad de Alzheimer y de la sinucleína α en la enfermedad de Parkinson podrían generarse por este tipo de mecanismo.
- **Retención de las proteínas de secreción:** muchas proteínas que deberían secretarse desde la célula requieren que el plegamiento les proporcione la conformación correcta para su transporte a

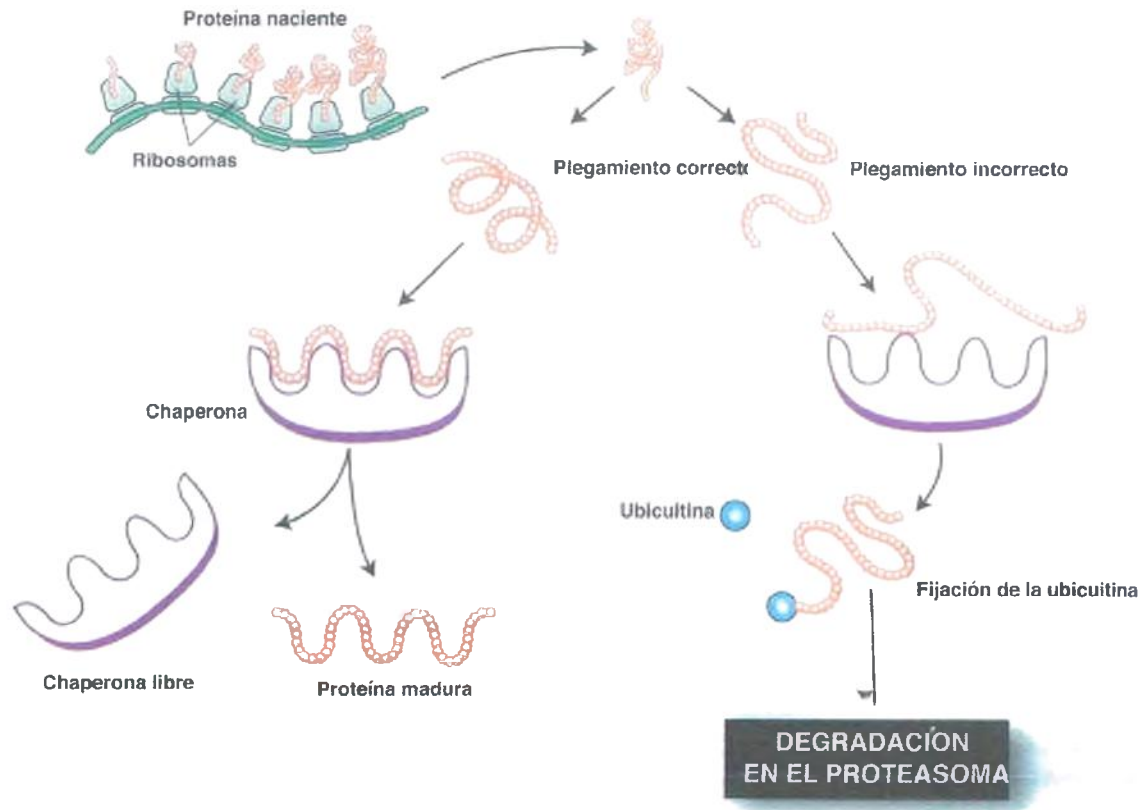


Figura 1-24. Manipulación diferencial de las proteínas que se pliegan correctamente (flechas de la izquierda) e incorrectamente (flechas de la derecha). Las proteínas que se pliegan correctamente van acompañadas por chaperonas desde que salen del ribosoma que las sintetiza hasta alcanzar su destino celular definitivo. A las proteínas que se pliegan mal se les fija la ubiquitina, una asociación que las dirige a los proteasomas, donde acabarán degradándose.

través de los compartimentos celulares y puedan así liberarse desde la membrana celular. Las mutaciones de los genes que codifican tales proteínas (p. ej., antitripsina α_1) acaban provocando la lesión celular debido a la acumulación masiva de las proteínas mal plegadas dentro del hepatocito. Al no poderse secretar esta antiproteasa en el torrente circulatorio, también se pierde la regulación de la proteólisis del tejido conjuntivo de los pulmones y se pierde el parénquima pulmonar (enfisema).

- **Depósito extracelular de agregados de proteínas:** las proteínas mal plegadas tienden a mostrar una conformación en lámina β en lugar de hélices al azar o hélices α . Estas proteínas anómalas forman a menudo agregados insolubles, que aparecen como depósitos extracelulares cuyo aspecto depende de cada enfermedad. Estas acumulaciones a menudo adquieren las formas de varios tipos de amiloide y producen lesiones celulares en las amiloidosis sistémicas (v. cap. 23) y en distintas enfermedades neurodegenerativas (v. cap. 28).

Lipofuscina

La lipofuscina es una mezcla de lípidos y proteínas que contiene un pigmento pardo-dorado denominado ceroides. Tiende a acumularse por el acrecentamiento de proteínas entrecruzadas oxidadas y es indigerible. La lipofuscina se produce principalmente en las células posmitóticas (p. ej., neuronas, miocitos cardíacos) o en las células que se replican poco (p. ej., hepatocitos) (fig. 1-23 D). A menudo resulta más evidente en las afecciones asociadas a la atrofia de un órgano.

Aunque se creía que era benigna, cada vez hay más datos que indican que la lipofuscina puede ser tanto el resultado como la causa de un aumento del estrés oxidativo de las células. Puede alterar el funcionamiento del proteasoma y la degradación lisosómica de los orgánulos senescentes o que funcionan mal. Por consiguiente, se pueden acumular las mitocondrias que funcionan mal o que son ineficientes, que generan más ERO y que perpetuarán el ciclo.

Melanina

La melanina es un pigmento pardo-negro insoluble que aparece principalmente en las células epidérmicas de la piel, pero también en el ojo y en otros órganos (Fig. 1-23E). Se localiza en los orgánulos intracelulares conocidos como melanosomas y procede de la polimerización de determinados productos de oxidación de la tirosina. La cantidad de melanina determina las diferencias del color de la piel entre las diferentes razas, así como el color de los ojos. Ejerce una función protectora debido a su capacidad para absorber la luz ultravioleta. En las personas blancas, la exposición a la luz solar aumenta la formación de melanina (bronceado). La incapacidad hereditaria para sintetizarla es el origen de un trastorno conocido como albinismo. La presencia de melanina también resulta un marcador de cáncer en los melanocitos (melanoma). Este pigmento se estudiará detalladamente en el capítulo 24.

Pigmentos exógenos

La antracosis se refiere al almacenamiento de partículas de carbón en los pulmones y en los ganglios linfáticos regionales (Fig. 1-23F). La

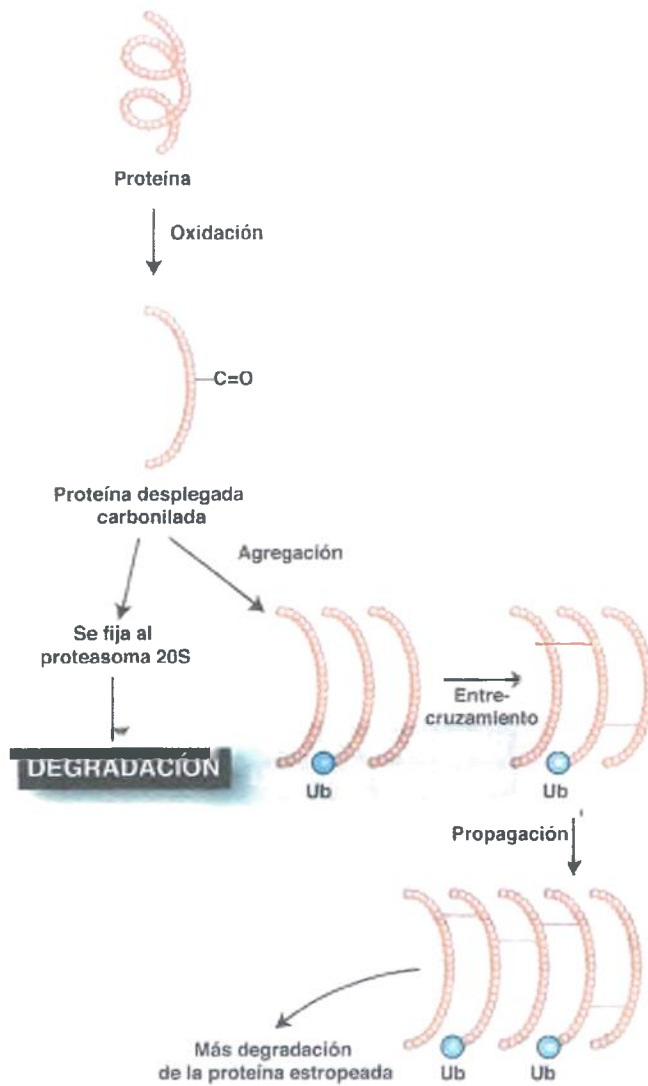


Figura 1-25. Mecanismo de acumulación y eliminación de proteínas oxidadas. Al exponerse a las especies reactivas del oxígeno (ERO), las proteínas se oxidan a carbonilos proteicos. Esto induce un cambio en la estructura terciaria de la proteína que deja expuestos los restos hidrófobos que suelen estar en el interior de la proteína. Los carbonilos proteicos se pueden eliminar en los proteasomas 20S sin ubiquitinación o, sobre todo cuando el estrés oxidativo es intenso, pueden agregarse gracias a las interacciones hidrófobas. Algunos agregados de proteínas se pueden ubiquitinar, pero no degradar. A medida que se acrecienta su acumulación, los sustituyentes de los agregados sufren un entrecruzamiento y continúan creciendo. Ub, ubiquitina.

práctica totalidad de los habitantes de las ciudades inhalan partículas de carbón orgánico generadas por la combustión de los combustibles fósiles. Estas partículas se acumulan en los macrófagos alveolares y también se transportan hacia los ganglios linfáticos hilares y mediastínicos, donde el material indigerible se almacena indefinidamente dentro de los macrófagos. Aunque el aspecto a simple vista de los pulmones de las personas con antracosis puede ser alarmante, la enfermedad es inocua.

Los tatuajes se obtienen introduciendo pigmentos vegetales y metálicos insolubles en la piel, donde los macrófagos dérmicos los absorben, y permanecen durante toda la vida.

Hierro y otros metales

Aproximadamente el 25% del contenido total de hierro del organismo se encuentra en un reservorio intracelular formado por las proteínas de almacenamiento de hierro **ferritina** y **hemosiderina**. Aunque la ferritina esté en prácticamente todas las células, son particularmente ricos en ella el hígado y la médula ósea. La hemosiderina es una forma parcialmente desnaturalizada de ferritina que se agrega con facilidad y se reconoce al microscopio como gránulos pardo-amarillentos en el citoplasma. Lo normal es que la hemosiderina se encuentre principalmente en el bazo, en la médula ósea y en las células de Kupffer del hígado.

El hierro total del organismo puede aumentar por el incremento de su absorción intestinal, como sucede en algunas anemias, o por la administración de eritrocitos con hierro en una transfusión. En cualquier caso, el exceso de hierro se almacena dentro de las células como ferritina y como hemosiderina. El aumento del contenido total de hierro en el organismo conduce a la acumulación progresiva de la hemosiderina, que se denomina **hemosiderosis**, en la que el hierro está presente no sólo en los órganos en los que aparece en condiciones normales, sino también por todo el organismo, en lugares como la piel, el páncreas, el corazón, los riñones y las glándulas endocrinas. La acumulación intracelular del hierro en la hemosiderosis no suele dañar las células, pero si el aumento en el organismo es desmesurado, hablamos de **síndromes de sobrecarga de hierro** (v. cap. 14), en los que el depósito del metal es tan intenso que daña los órganos vitales (corazón, hígado y páncreas). La sobrecarga de hierro puede deberse a una anomalía genética de su absorción: la **hemocromatosis hereditaria** (fig. 1-23 G). Alternativamente, la sobrecarga grave de hierro puede producirse tras múltiples transfusiones de sangre, en circunstancias tales como el tratamiento de la hemofilia o determinadas anemias hereditarias.

El almacenamiento excesivo de hierro en algunos órganos se asocia también a un incremento del riesgo de cáncer. La siderosis pulmonar que se observa entre algunos pulidores de metales va acompañada de una mayor incidencia del cáncer de pulmón. La hemocromatosis tiene por consecuencia una mayor incidencia del cáncer de hígado.

La acumulación excesiva de plomo, sobre todo en los niños, produce retraso mental y anemia. El almacenamiento de otros metales también resulta peligroso. En la enfermedad de Wilson, un trastorno hereditario del metabolismo del cobre, la acumulación de un exceso de cobre en el hígado y el cerebro conduce a una enfermedad crónica grave de esos órganos.

La lesión por isquemia/reperfusión es consecuencia del estrés oxidativo

Lesión por isquemia

La isquemia, definida como la interrupción del riego sanguíneo (p. ej., infarto de miocardio o accidente cerebrovascular), provoca una lesión celular o muerte por necrosis o apoptosis, o ambas. La pérdida del riego sanguíneo ocasiona una disminución del O_2 y un incremento del CO_2 intracelulares. Además, se priva a las células de nutrientes clave como la glucosa. Se originan una serie de procesos perjudiciales, que incluyen acidosis, generación de ERO, pérdida de las reservas de glucógeno, alteración de la homeostasis del Ca^{2+} que hace aumentar el Ca^{2+} intracelular, lesión mitocondrial y alteraciones del ADN. La célula soportará estos cambios durante un período de tiempo breve, pero una vez cruzado un umbral crítico acaba en muerte celular por necrosis o por apoptosis, o por ambas.

Aunque la isquemia completa y repentina puede ocasionar la muerte celular antes de que se pongan en marcha los mecanismos de adaptación, los episodios repetidos de isquemia, cuyo ejemplo sería una angina recurrente tras una arteriopatía coronaria, sí acaban produciendo respuestas adaptativas. En el corazón, estas respuestas se han denominado colectivamente precondicionamiento isquémico. El factor inducible por hipoxia es el regulador maestro de la respuesta transcripcional a la falta de oxígeno. Se trata de un factor de transcripción que se induce cuando disminuye la tensión intracelular del O_2 y que activa una serie de genes cuyos productos proteicos limitan la producción de las ERO, la acumulación de Ca^{2+} y el agotamiento del ATP. Como resultado, la inducción del factor inducible por hipoxia evita la lesión mitocondrial, las alteraciones del ADN y el estrés oxidativo, por lo que propicia la supervivencia de la célula isquémica.

Lesión por reperfusión

La reperfusión consiste en la restauración del riego sanguíneo tras una isquemia. Aunque la reperfusión resulta beneficiosa para salvar las células que han permanecido viables, el propio proceso tiene consecuencias perjudiciales, y de aquí que se denomine "lesión por reperfusión".

La lesión por isquemia/reperfusión (I/R) se debe a la interacción entre la isquemia transitoria, el daño histórico consiguiente y la exposición del tejido dañado al oxígeno que llega cuando se restablece el riego sanguíneo (reperfusión). Al principio, la lesión celular isquémica genera radicales libres. Más tarde, la reperfusión aporta abundante O_2 molecular que, al combinarse con los radicales libres, forma las ERO. En la evolución de la lesión por I/R también intervienen otros muchos factores, como los mediadores de la inflamación (factor α de la necrosis tumoral [TNF- α], interleucina-1 [IL-1]), el factor activador de las plaquetas, la NOS y el $NO\bullet$, las moléculas de adhesión celular, la desregulación de la homeostasis del Ca^{2+} y muchos otros.

Xantina-oxidasa

La xantina-deshidrogenasa se puede convertir en xantina-oxidasa por proteólisis durante un período de isquemia. Al llegar la reperfusión, reaparece el oxígeno y las muchas purinas formadas por el catabolismo del ATP durante la isquemia pasan a ser sustrato de la xantina-oxidasa. Esta enzima requiere oxígeno para catalizar la formación de ácido úrico, generando las ERO como subproductos de esta reacción. Los inhibidores de la xantina-oxidasa (p. ej., alopurinol) se encuentran en estudio clínico para comprobar si son capaces de limitar las lesiones hísticas después de la reperfusión.

Intervención de los neutrófilos

Los neutrófilos proporcionan una fuente adicional de ERO durante la reperfusión ya que ésta provoca que las células endoteliales trasladen la P-selectina ya sintetizada hacia la superficie celular. Los neutrófilos se fijan a la molécula 1 de adhesión intercelular de la membrana endotelial y ruedan a lo largo de las células endoteliales (v. cap. 2). Los neutrófilos liberan una gran cantidad de ERO y enzimas hidrolíticas que a su vez podrían lesionar las células que ya eran isquémicas.

Intervención del óxido nítrico

Hay dos formas de NOS: una constitutiva, que es habitual en las células endoteliales y parenquimatosas (p. ej., hepatocitos, neuronas), y otra inducible (NOSi), que aparece principalmente en las células inflamatorias. El óxido nítrico dilata la microvasculatura por relajación del músculo liso, inhibe la agregación plaquetaria y disminuye la adhesión entre los leucocitos y la superficie endotelial. Estas actividades depen-

den de la capacidad que el $NO\bullet$ tenga para reducir el Ca^{2+} citosólico, tanto por expulsión del calcio como por su aislamiento dentro de los depósitos intracelulares.

El $NO\bullet$ también reacciona con el O_2^- para formar $ONOO^-$, una especie muy reactiva. En circunstancias normales, la SOD evita la toxicidad del O_2^- y se genera poco $ONOO^-$. Sin embargo, la I/R estimula la NOSi y el $NO\bullet$ producido inactiva la SOD, por lo que aumenta la cantidad de $NO\bullet$ y se favorece la producción de $ONOO^-$. Todo ello acaba provocando roturas de las hebras del ADN y peroxidación de los lípidos de la membrana celular.

Por otro lado, el $NO\bullet$ es una espada de doble filo en la lesión por I/R. La isquemia hace que se liberen cationes metálicos. Los iones de Fe^{2+} resultantes son muy importantes para continuar generando ERO durante la lesión por I/R. Como se observó más arriba, el $NO\bullet$ disminuye la captación de hierro mediante la transferrina y, por lo tanto, también protege parcialmente las células de la lesión por I/R.

Citocinas inflamatorias

La lesión por I/R conduce a la liberación de citocinas, que propician la inflamación y modulan su gravedad. En este contexto se cree que son importantes las citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 e IL-2 porque 1) fomentan la vasoconstricción; 2) estimulan la adhesión de los neutrófilos y de las plaquetas al endotelio, y 3) ejercen efectos en lugares alejados de donde se produjo la lesión isquémica.

Plaquetas

Las plaquetas se adhieren a la microvasculatura del tejido dañado y liberan una serie de factores que intervienen en la lesión hística y en la citoprotección. Entre dichos factores se encuentran las citocinas, el TGF- β , la serotonina y el $NO\bullet$.

Complemento

Durante la I/R se ha comprobado que se activa el sistema del complemento (v. cap. 2), por lo que se producen depósitos de los complejos que atacan la membrana y se sintetizan agentes quimiotácticos y citocinas proinflamatorias. El resultado neto es la captación de neutrófilos y su adhesión.

Podemos comprender mejor la importancia de la lesión por reperfusión si se considera que existen tres grados diferentes de lesión celular, según la duración de la isquemia:

- Con una isquemia breve, la reperfusión (y por lo tanto la recuperación del aporte de oxígeno) restaura por completo la integridad funcional y estructural de la célula. En este caso, la lesión celular es completamente reversible.
- Con una isquemia más prolongada, la reperfusión no se asocia a la restauración de la estructura ni de la función de las células, sino más bien al deterioro y a la muerte de éstas. En este caso, se produce una lesión celular mortal durante la reperfusión.
- La lesión celular mortal puede desarrollarse mientras se produce la isquemia, en cuyo caso no será un factor a tener en cuenta. Se necesita una isquemia más duradera para producir este tercer tipo de lesión celular, que no depende de la formación de las ERO.

Proteasomas y lesión por isquemia/reperfusión

Muchas citocinas que intervienen en la alteración hística de la lesión por I/R están controladas por la expresión del NF κ B. En muchos mode-

los experimentales, la actividad proteasómica disminuye después de la I/R, lo que estabiliza el complejo NFκB-IκB (v. más arriba) y limita la alteración del tejido.

Muerte celular

La muerte celular no es un mero ejercicio académico; la manipulación de la viabilidad de las células mediante la intervención bioquímica y farmacológica constituye hoy en día uno de los campos de investigación más importantes. Por ejemplo, si conocemos la base bioquímica de la muerte de los miocitos cardíacos por isquemia, que es la principal causa de muerte en el mundo occidental, podemos ser capaces de prolongar la supervivencia después de una oclusión coronaria hasta que se restaurezca la irrigación.

Los mecanismos que intervienen en las vías principales de muerte celular pueden solaparse. Para apreciar cómo se produce la muerte celular y su posible manipulación terapéutica, es importante comprender cómo se manifiesta el proceso desde el punto de vista morfológico.

La muerte celular por necrosis se debe a un daño celular exógeno y se manifiesta como regiones de muerte celular.

En el plano celular, la necrosis se caracteriza por la tumefacción de las células y de los orgánulos, el agotamiento del ATP, el aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática, la liberación de macromoléculas desde la célula y, finalmente, la muerte celular. La respuesta a este proceso es normalmente una inflamación aguda, que a su vez suele provocar más daño celular (v. cap. 2). Los estímulos que desencadenan las vías que conducen a la necrosis son muy variables y producen distintos patrones citológicos e histológicos reconocibles. Sin embargo, como veremos más adelante, las etapas de la mecánica molecular en la mayoría de los diferentes tipos de necrosis son comunes.

Necrosis coagulativa

Necrosis coagulativa es un concepto morfológico que hace referencia a las alteraciones al microscopio óptico que aparecen en las células muertas o moribundas (Fig. 1-26). Poco después de la muerte de una

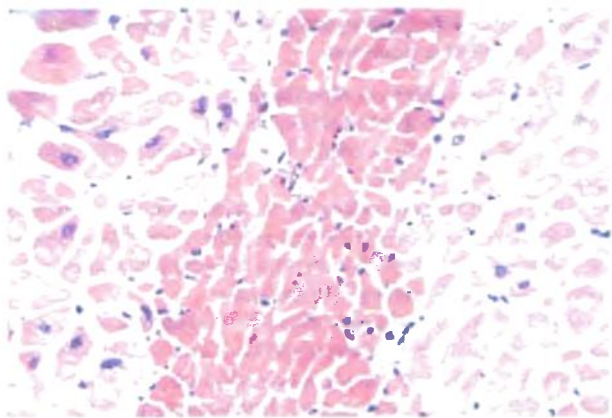


Figura 1-26. Necrosis coagulativa. Microfotografía del corazón en un paciente con un infarto agudo de miocardio. En el centro, las células necróticas muy eosinófilas han perdido el núcleo. El foco de la necrosis está rodeado por miocitos cardíacos viables más pálidos.

célula, su contorno se sigue manteniendo. Cuando se tiñe con la combinación habitual de hematoxilina y eosina, el citoplasma de una célula necrótica se verá más eosinófilo de lo habitual. En el núcleo, la cromatina inicialmente forma agregados y luego se redistribuye a lo largo de la membrana nuclear. Le siguen tres alteraciones morfológicas:

- **Picnosis:** el núcleo se hace más pequeño y adquiere una coloración basófila intensa a medida que la cromatina continúa formando agregados.
- **Cariorrhexis:** el núcleo picnótico se rompe en muchos fragmentos más pequeños que se dispersan por el citoplasma.
- **Cariólisis:** el núcleo picnótico se extruye de la célula o puede manifestar una pérdida progresiva de tinción de la cromatina.

Los cambios ultraestructurales iniciales de la célula muerta o moribunda son reflejo de la magnitud de las alteraciones asociadas a la lesión celular reversible (figs. 1-13 y 1-14). Además de los cambios nucleares descritos más arriba, la muerte celular se caracteriza por la dilatación del retículo endoplasmático, la disgregación de los ribosomas, la tumefacción y calcificación de las mitocondrias, la aparición de agregados de elementos citoesqueléticos y el burbujeo en la membrana plasmática.

Después de un tiempo que suele ser variable según el tejido y las circunstancias, la actividad lítica de las enzimas intracelulares y extracelulares consigue desintegrar la célula. En particular, es lo que ocurre cuando las células necróticas han desencadenado una respuesta inflamatoria aguda.

La apariencia del tejido necrótico se ha descrito tradicionalmente como **necrosis coagulativa** debido a su parecido con la coagulación de proteínas que se produce por calor. Aunque este término se basa en conceptos obsoletos, sigue siendo útil como un descriptor morfológico.

Mientras que la morfología de la muerte de una célula tiende a ser uniforme en los diferentes tipos de células, las respuestas de los tejidos son más variables. Esta diversidad se describe mediante una serie de términos que reflejan patrones histológicos específicos que dependen del órgano y de las circunstancias.

Necrosis por licuefacción

Cuando la velocidad de disolución de las células necróticas es muy superior a la capacidad de reparación, el aspecto morfológico resultante se denomina necrosis por licuefacción. Los leucocitos polimorfonucleares de una reacción inflamatoria aguda contienen unas hidrolasas potentes capaces de digerir las células muertas. Un conjunto localizado

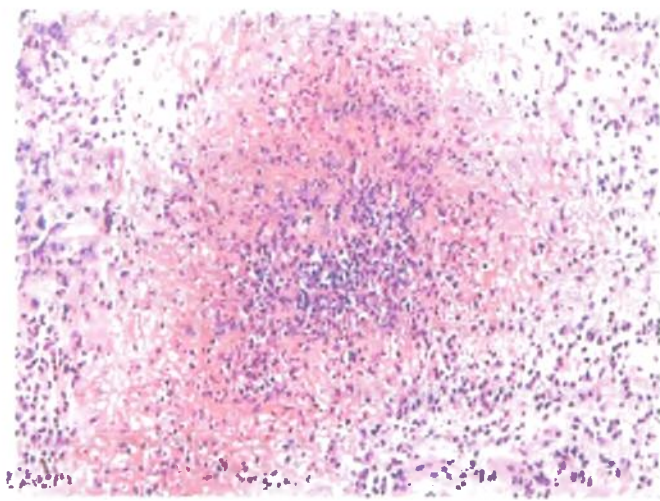


Figura 1-27. Necrosis por licuefacción en un absceso de la piel. La cavidad del absceso está llena de leucocitos polimorfonucleares.

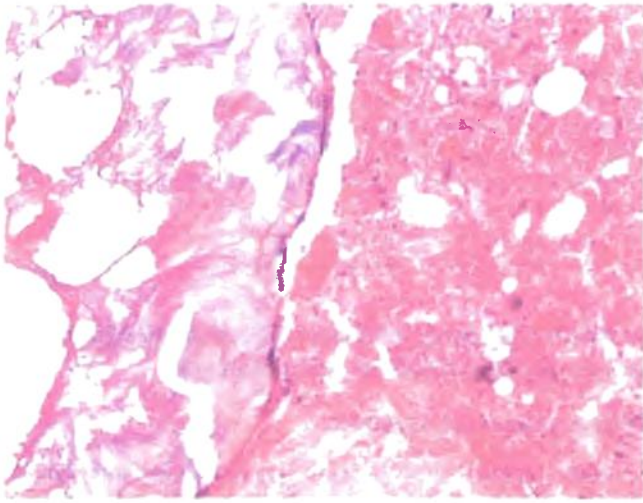


Figura 1-28. Esteatonecrosis. Microfotografía de un tejido adiposo peripancreático de un paciente con una pancreatitis aguda, en el que se observa una isla de adipocitos necróticos adyacentes a un área de inflamación aguda. Los ácidos grasos se precipitan como jabones cálcicos, que se acumulan como depósitos basófilos amorfos en la periferia de la isla irregular de adipocitos necróticos.

y bien definido de estas células en la inflamación aguda, por lo general en respuesta a la infección bacteriana, produce rápidamente la muerte celular y la disolución del tejido. El resultado habitual es un absceso (fig. 1-27), que consiste en una cavidad en un tejido sólido formada por necrosis por licuefacción. Finalmente, el absceso está delimitado por una cápsula fibrosa que rodea el contenido.

La necrosis coagulativa del cerebro debida a la oclusión de una arteria cerebral suele ir acompañada de la disolución rápida -necrosis por licuefacción- del tejido muerto por un mecanismo que no se puede atribuir a la acción de una respuesta inflamatoria aguda. No está claro por qué a la necrosis coagulativa en el cerebro, y no en ninguna otra

parte, le sigue la desaparición de las células necróticas, pero el fenómeno podría estar relacionado con una mayor abundancia de enzimas lisosómicas o de hidrolasas diferentes específicas de las células del SNC. La necrosis por licuefacción de zonas grandes del SNC puede acabar formando a una cavidad verdadera o quiste que persistirá durante el resto de la vida de la persona.

Esteatonecrosis

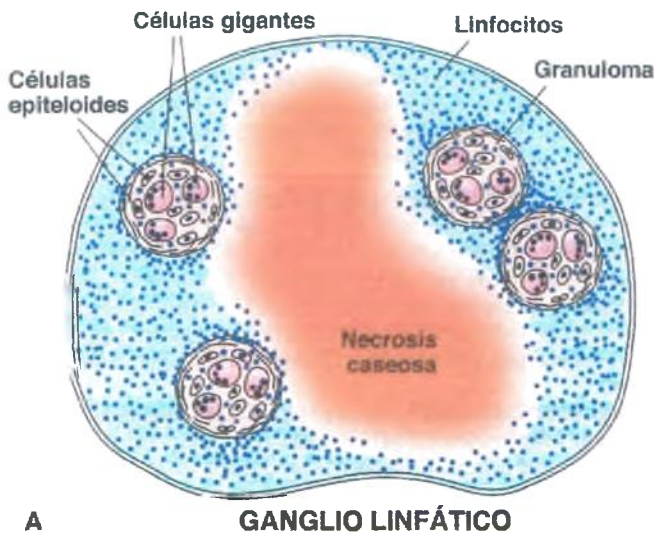
La esteatonecrosis afecta específicamente al tejido adiposo y lo más habitual es que se deba a una pancreatitis o a un traumatismo (fig. 1-28). El rasgo específico que caracteriza a este tipo de necrosis es la presencia de triglicéridos en el tejido adiposo. El proceso comienza cuando las enzimas digestivas, que suelen encontrarse sólo en el conducto pancreático y en el intestino delgado, se liberan en el espacio extracelular desde las células acinosas y desde los conductos pancreáticos lesionados. Al activarse fuera de la célula, estas enzimas digieren el propio páncreas así como los tejidos circundantes, entre ellos los adipocitos:

1. Las fosfolipasas y las proteasas atacan la membrana plasmática de los adipocitos y se liberan los triglicéridos almacenados.
2. La lipasa pancreática hidroliza los triglicéridos y se generan ácidos grasos libres.
3. Los ácidos grasos libres se fijan al calcio y se precipitan como jabones cálcicos con forma de depósitos basófilos amorfos en la periferia de los islotes irregulares de los adipocitos necróticos.

A simple vista, la esteatonecrosis aparece como un área blanca yesosa e irregular incrustada en un tejido adiposo por lo demás normal. En el caso de una esteatonecrosis traumática, los triglicéridos y las lipasas se liberan desde los adipocitos dañados. En la mama, la esteatonecrosis aparece con frecuencia tras un traumatismo y puede parecerse a un tumor, sobre todo si se ha producido algo de calcificación.

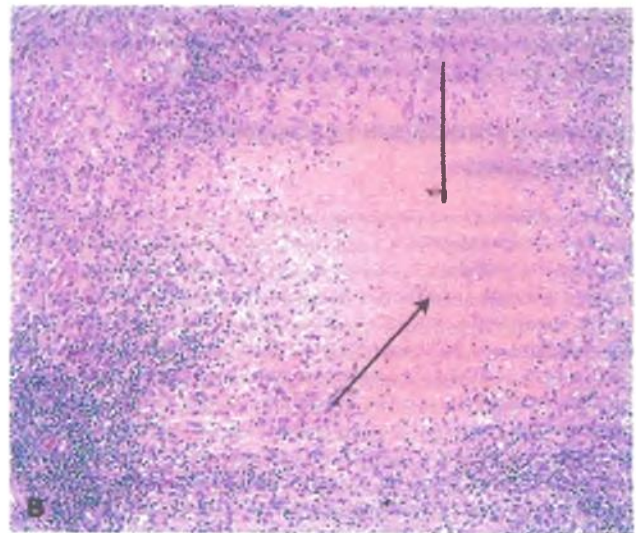
Necrosis caseosa

La necrosis caseosa es característica de la tuberculosis (Fig. 1-29). Las lesiones de la tuberculosis son granulomas tuberculosos (tubérculos) en



A

GANGLIO LINFÁTICO



B

FIGURE 1-29. Necrosis caseosa en un ganglio linfático tuberculoso. A. El centro necrótico, eosinófilo, granular y amorfo típico está rodeado por la inflamación granulomatosa. B. La microfotografía muestra un granuloma tuberculoso con una necrosis caseosa en el centro (flechas).

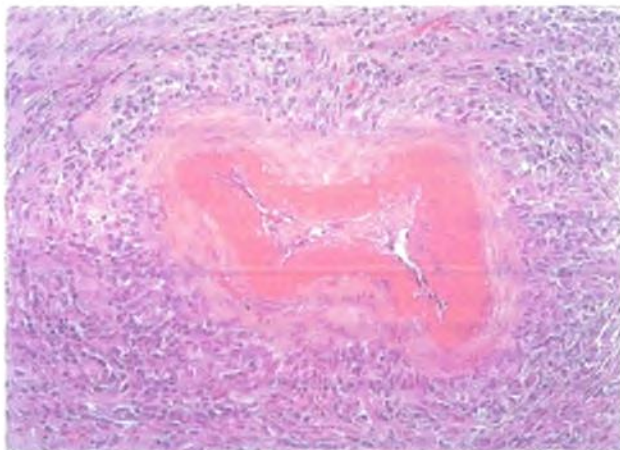


Figura 1-30. Necrosis fibrinoide. Una arteria muscular inflamada de un paciente con arteritis sistémica, en la que se observa una zona de necrosis muy eosinófila, homogénea y muy bien delimitada.

cuyo centro van muriendo las células mononucleares acumuladas que intervienen en la reacción inflamatoria crónica contra la micobacteria patógena. En la necrosis caseosa, las células necróticas, a diferencia de la necrosis coagulativa, conservan su contorno celular, y a diferencia de la necrosis por licuefacción, tampoco desaparecen por lisis. En su lugar, las células muertas permanecen indefinidamente como desechos eosinófilos amorfos y groseramente granulares. A simple vista, estos desechos son de color blanco grisáceo, blandos y desmenuzables. Se parecen a los grumos del queso, de ahí el nombre necrosis caseosa. Este tipo de necrosis tan característico se relaciona generalmente con los efectos tóxicos de la pared celular de las micobacterias, rica en ceras complejas (peptidoglicolipidos) que ejercen efectos biológicos potentes.

Necrosis fibrinoide

La necrosis fibrinoide supone una alteración de los vasos sanguíneos, en los que la sufusión y la acumulación de proteínas plasmáticas hacen que la pared adquiera una tinción intensa con eosina (Fig. 1-30). La denominación no es muy acertada porque la eosinofilia de las proteínas plasmáticas que se acumulan enmascara las alteraciones subyacentes de los vasos sanguíneos, haciendo que sea prácticamente imposible determinar si se trata de una verdadera necrosis de la pared vascular.

Las células participarían activamente en su propia muerte

La muerte celular es un campo que despierta cada vez más interés, como área de investigación y como una diana importante para la manipulación terapéutica. Se han trazado tres vías principales que conducen a la muerte celular: la necrosis, la apoptosis y, más recientemente, la autofagia, procesos que se venían estudiando como rutas independientes que no se interferían. La necrosis se definía como la muerte celular accidental a consecuencia de un entorno hostil al que una célula no ha sido capaz de adaptarse con eficacia. Por lo tanto, se consideró un proceso pasivo en el que la célula moría por "ser más papista que el papa". La apoptosis es una forma de suicidio celular en el que la célula contribuye activamente a su propia desaparición. Se ha considerado que es un mecanismo mediante el cual cada célula utiliza sus propios sistemas de señalización para autoinmolarse con el fin de preservar el organismo. La autofagia (v. más arriba) es también un proceso de señalización activo que se desencadena cuando la agresividad del medio requiere la autodigestión de una parte de los constituyentes macromoleculares de la célula.

Se está extendiendo la idea de que las distintas formas de muerte celular no son estrictamente independientes, sino que más bien comparten efectores moleculares y vías de señalización. Los procesos celulares implicados en una pueden ser cómplices en las otras y una muerte celular determinada puede suponer la combinación de dos de estos mecanismos, o de todos ellos. Por motivos didácticos, los mecanismos de muerte celular por necrosis, apoptosis y autofagia se presentan por separado, pero es importante comprender que todos estos procesos intercambian información unos con otros, requieren señalizaciones y colaboran entre sí.

La necrosis suele producirse tras la acumulación de una serie de lesiones intracelulares

Muerte celular por isquemia

Las células coexisten en un equilibrio sesgado con el entorno que las rodea. La membrana plasmática constituye la barrera que separa el líquido extracelular del medio intracelular. Sea cual sea la naturaleza del daño letal, la necrosis celular va precedida de la pérdida de su función por parte de la barrera de permeabilidad de la membrana plasmática. Lo normal es que la concentración extracelular de sodio y calcio sea varios órdenes de magnitud mayor de la que hay dentro de la célula, al contrario de lo que le ocurre al potasio. La permeabilidad selectiva de los iones requiere 1) mucha energía; 2) la integridad estructural de la bicapa lipídica; 3) la integridad de las proteínas de los canales de iones, y 4) una asociación normal de la membrana con los constituyentes del citoesqueleto. Cuando uno o varios de estos elementos se alteran gravemente, se produce una distorsión del equilibrio iónico intracelular que según se cree representa el "punto sin retorno" para la célula alterada.

La intervención del calcio en la patogenia de la muerte celular merece una mención especial. La concentración del Ca^{2+} en los líquidos extracelulares es del orden de milimoles (10-3 M), mientras que en el citosol es 1/10 000 veces menor, del orden de 10^{-7} M. Muchas funciones celulares esenciales están estrictamente reguladas por fluctuaciones mínúsculas de la concentración citosólica de calcio libre ($[\text{Ca}^{2+}]_i$). Por lo tanto, la entrada masiva de Ca^{2+} a través de una membrana plasmática dañada es sinónimo de pérdida de viabilidad celular.

Los procesos mediante los cuales las células mueren por necrosis varían según la causa, órgano y tipo de célula. El ejemplo mejor estudiado y más importante desde el punto de vista clínico es la necrosis isquémica de los miocitos cardíacos. Los mecanismos responsables de la muerte de los miocitos cardíacos son en parte únicos, pero los procesos básicos que intervienen son comparables a los de otros órganos. Algunos de los acontecimientos pueden producirse simultáneamente; otros serían secuenciales (fig. 1-31).

1. **La interrupción del riego sanguíneo disminuye el suministro de O_2 y de glucosa.** La anoxia, tanto si surge de la isquemia (p. ej., aterosclerosis de la arteria coronaria) o por otras causas (p. ej., pérdida de sangre por un traumatismo), disminuye el aporte de oxígeno y de glucosa a los miocitos. Para la mayoría de las células, pero sobre todo para los miocitos cardíacos (que no almacenan mucha energía), esta agresión combinada acaba siendo insoportable.
2. **La glucólisis anaerobia conduce a una sobreproducción de lactato y a una disminución del pH intracelular.** La falta de O_2 durante la isquemia del miocardio bloquea la producción de ATP e inhibe la oxidación del piruvato en las mitocondrias: en lugar de entrar en el ciclo del ácido cítrico, se reduce a lactato en el citosol por un proceso denominado glucólisis anaerobia. La acumulación de lactato disminuye el pH intracelular y la consecuente acidificación del citosol inicia una espiral de acontecimientos que conduce a la célula hacia el desastre.
3. **La distorsión de la actividad de las bombas en la membrana plas-**

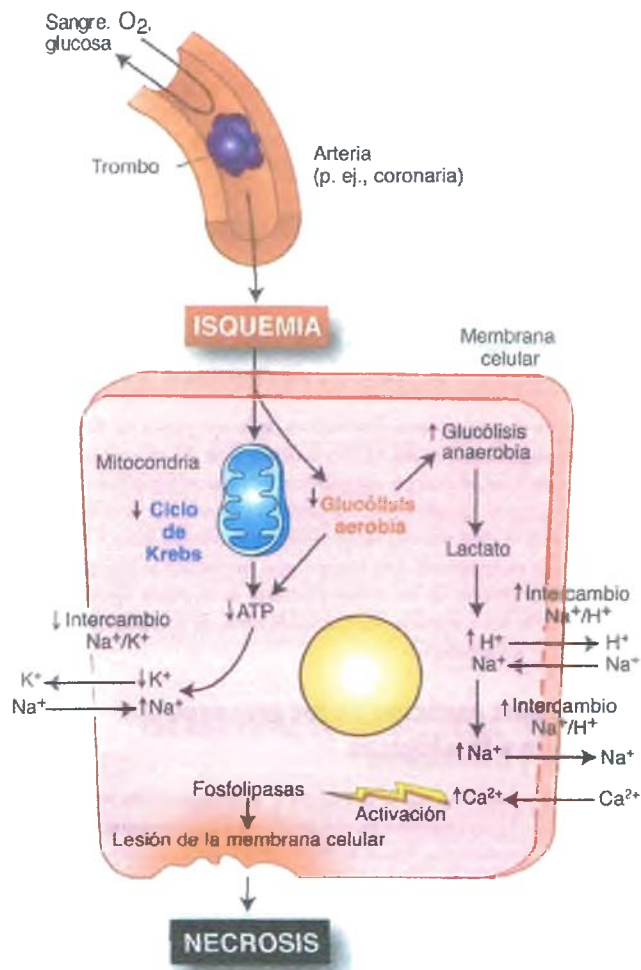


Figura 1-31. Mecanismos por los que la isquemia conduce a la muerte celular. ATP, trifosfato de adenosina; Ca^{2+} , ion de calcio; H^+ , ion de hidrógeno; K^+ , ion de potasio; Na^+ , ion de sodio; O_2 , oxígeno.

mática altera el equilibrio iónico de la célula. El Na^+ se acumula porque la falta de ATP impide el intercambiador de iones Na^+/K^+ , un efecto que conduce a la activación del intercambiador de iones Na^+/H^+ . Esta bomba suele estar inactiva, pero cuando la acidosis intracelular se vuelve peligrosa, expulsa los H^+ en intercambio con Na^+ para mantener el pH intracelular adecuado. El incremento resultante de sodio intracelular activa el intercambiador de los iones Na^+/Ca^{2+} , lo que incrementa la entrada de calcio. Lo habitual es que el exceso de Ca^{2+} intracelular se extraiga con una bomba de calcio dependiente de ATP, pero cuando hay poco aporte de ATP, el Ca^{2+} se acumula dentro de la célula.

4. **La activación de la fosfolipasa A_2 y de las proteasas destruye la membrana plasmática y el citoesqueleto.** Una concentración de calcio elevada en el citosol de una célula isquémica activa a la fosfolipasa A_2 y conduce a la degradación de los fosfolípidos de la membrana y a la consiguiente liberación de ácidos grasos libres y de lisofosfolípidos. Estos últimos actúan como detergentes que disuelven la membrana celular. Los ácidos grasos y los lisofosfolípidos son también potentes mediadores de la inflamación (v. cap. 2), un efecto que puede además acabar con la integridad de una célula ya dañada.

El calcio también activa una serie de proteasas que atacan al citoesqueleto y sus conexiones con la membrana celular. Cuando se destruye la interacción entre las proteínas citoesqueléticas y la mem-

brana plasmática, ésta forma burbujas y se altera el contorno de la célula. La combinación del desequilibrio electrolítico y el aumento de la permeabilidad de la membrana celular provoca la tumefacción de la célula, un prelude morfológico frecuente de su disolución.

5. **La falta de O_2 destruye el transporte de electrones mitocondrial, lo que disminuye la síntesis de ATP y facilita la producción de las ERO.** En circunstancias normales, cerca del 3% del oxígeno que entra en la cadena de transporte de electrones mitocondrial se convierte en una ERO. Durante la isquemia se generan más ERO debido a 1) la menor disponibilidad de sustratos preferentes de la cadena transportadora de electrones; 2) la alteración de los elementos de la cadena, y 3) la menor actividad de la SOD mitocondrial. Entre otros efectos, las ERO provocan la peroxidación de la cardiolipina, un fosfolípido de la membrana que es específico de la mitocondria y sensible al daño oxidativo debido a su elevado contenido de ácidos grasos insaturados. Este ataque inhibe el funcionamiento de la cadena transportadora de electrones y disminuye su capacidad de síntesis de ATP.
6. **Las lesiones mitocondriales estimulan la liberación del citocromo c al citosol.** En las células normales, el poro transitorio de permeabilidad mitocondrial (PTPM) se abre y se cierra esporádicamente. La lesión isquémica de las mitocondrias provoca la apertura continua del PTPM, con la consiguiente pérdida del citocromo c de la cadena transportadora de electrones. Este proceso disminuye aún más la síntesis de ATP y podría acabar desencadenando en algunas situaciones la muerte celular por apoptosis (v. más adelante).
7. **La célula se muere.** Cuando la célula ya no puede seguir manteniendo una unidad metabólica, sobreviene la muerte celular por necrosis. La línea que separa el daño celular reversible del irreversible (esto es, el "punto sin retorno") no está definida con precisión, pero probablemente se alcance casi en el momento en el que se abre el PTPM. Aunque este acontecimiento por sí mismo no es necesariamente mortal, cuando sucede, la alteración de la cadena transportadora de electrones ya es irreparable y no se podrá evitar la muerte celular por necrosis.

La necrosis necesitaría una señalización activa

Aunque en algunos casos la muerte celular necrótica es instantánea, o al menos rápida, en otras circunstancias la necrosis depende de las cascadas de señalización. Por ejemplo, se ha identificado una familia de receptores de reconocimiento de patógenos que es responsable del reconocimiento de numerosos componentes bacterianos y de otro tipo. Este reconocimiento desencadena las vías de señalización que acaban alterando las mitocondrias, los lisosomas y la membrana celular, y son independientes de la apoptosis mediada por la caspasa (v. más adelante). Los participantes cruciales en estas vías de señalización incluyen las ERO, una serina-treonina cinasa denominada RIP1 y ligandos extracelulares de los receptores de la membrana celular (p. ej., $TNF-\alpha$ y ligando de Fas [FasL]). Este último interviene en la apoptosis (v. más adelante), pero cuando este proceso se inhibe al bloquear la actividad de la caspasa, estos ligandos pueden iniciar las cascadas de señalización de la necrosis.

La interferencia farmacológica con una serie de acontecimientos implicados en la patogénia de la necrosis celular puede finalmente preservar la viabilidad celular después de una lesión isquémica y constituye un área de investigación en auge.

La apoptosis, o muerte celular programada, es un mecanismo de señalización mediante el cual se suicidan las células

La apoptosis presenta un perfil de muerte celular característico que se desencadena por diversos estímulos extracelulares e intracelulares.

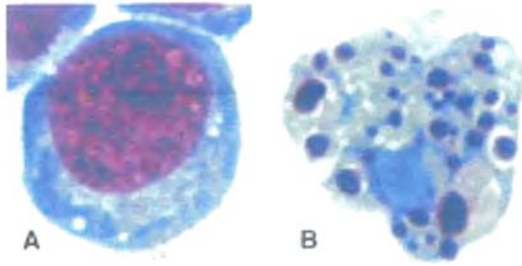


Figura 1-32. Apoptosis. Una célula leucémica viable (A) se diferencia de una célula apoptótica (B) en que el núcleo se ha condensado y fragmentado.

res y que transcurre por cascadas de señalización celular organizadas. Forma parte del equilibrio entre la vida y la muerte de las células y determina que una célula muera cuando ha dejado de ser útil o cuando puede ser peligrosa para el organismo. También constituye un mecanismo de autodefensa que destruye las células infectadas por patógenos o las que contienen alteraciones genómicas. En este contexto, muchos patógenos han desarrollado mecanismos para inactivar los componentes clave de las cascadas de señalización apoptótica. La apoptosis detecta y destruye las células portadoras de mutaciones peligrosas, gracias a lo cual se mantiene una coherencia genética y se impide el desarrollo de un cáncer. Por el contrario, los clones de las células tumorales a menudo desarrollan mecanismos para eludir la apoptosis, como en el caso de los agentes infecciosos que vencen la resistencia antimicrobiana.

Morfología de la apoptosis

Las células apoptóticas se reconocen por sus núcleos fragmentados y picnóticos, generalmente sobre un fondo de células viables. Es importante destacar que la apoptosis afecta a las células individuales o a pequeños grupos de células, mientras que lo característico de la necrosis es que afecta a zonas más grandes. Los rasgos ultraestructurales de las células apoptóticas incluyen 1) la condensación y fragmentación del núcleo; 2) la segregación de los orgánulos citoplasmáticos en regiones independien-

tes; 3) burbujeo de la membrana plasmática, y 4) fragmentos celulares rodeados por una membrana, que a menudo carecen de núcleo (fig. 1-32). Las células que se mueren por necrosis tienden a desencadenar una respuesta inflamatoria fuerte que, en cambio, no se suele observar cerca de las células en apoptosis (fig. 1-33). Los fagocitos mononucleares pueden contener restos de las células apoptóticas, pero no resulta frecuente encontrarse con agrupamientos de neutrófilos ni de linfocitos (v. cap. 2). Ante las numerosas funciones fisiológicas, de desarrollo y protectoras que tiene la apoptosis, la ausencia de inflamación resulta obviamente beneficiosa para el organismo.

Los macrófagos histiósicos eliminan las células apoptóticas sin provocar una reacción inflamatoria

Una vez que el proceso autodestructivo de la apoptosis ha llevado a la célula a la fragmentación del ADN y la disolución del citoesqueleto, sólo queda la fase final, el cuerpo apoptótico. Los macrófagos histiósicos fagocitan los cuerpos apoptóticos. La fosfatidilserina, un fosfolípido que suele estar en la cara interna de la membrana celular, pasa a la externa en las células en apoptosis. Los macrófagos reconocen la fosfatidilserina y activan la ingestión de los restos mortales de la célula apoptótica sin llegar a liberar los componentes intracelulares, de manera que se evita una reacción inflamatoria.

La apoptosis participa en los procesos del desarrollo y fisiológicos

El desarrollo fetal implica la aparición y la desaparición sucesivas de muchas estructuras anatómicas: desaparecen algunos arcos aórticos, el mesonefros involucrena hacia el metanefros, desaparecen los tejidos interdigitales para permitir la separación de los dedos de manos y pies y se reduce el exceso de neuronas del cerebro en desarrollo. En la generación de la diversidad inmunitaria, gracias a la apoptosis se pierden los clones de células que reconocen los autoantígenos normales.

La apoptosis fisiológica afecta principalmente a la progenie de las células progenitoras que se están dividiendo continuamente (p. ej., hemocitoblastos del sistema hematopoyético, de la mucosa gastrointestinal y de la epidermis). La apoptosis de las células maduras de estos órganos evita la superpoblación de los compartimentos celulares res-

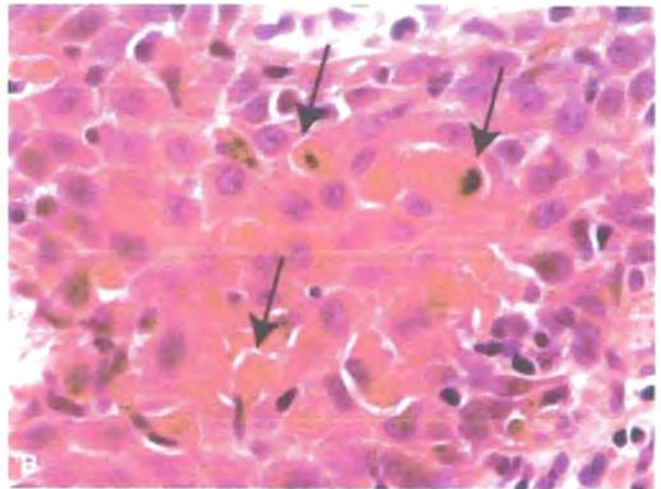
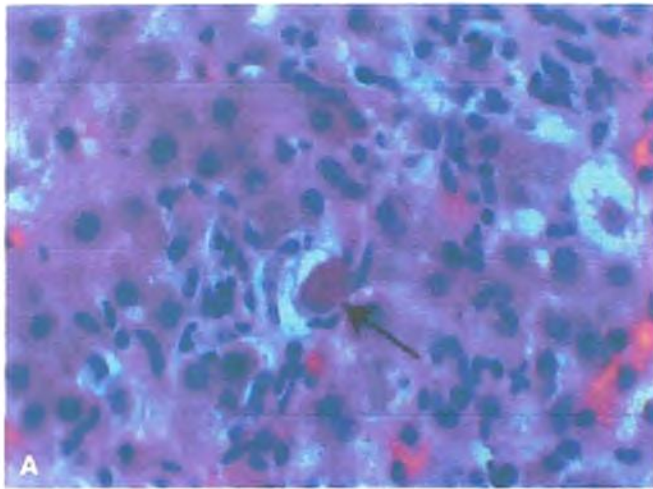


Figura 1-33. Ilustraciones histopatológicas de apoptosis hepática en la hepatitis vírica (A) y en la piel en el eritema multiforme (B). Las células apoptóticas se señalan con flechas.

pectivos al eliminar las células senescentes para mantener la disposición y el tamaño normales de los aparatos

La apoptosis elimina las células obsoletas

Muchos órganos necesitan un recambio normal de sus células para mantener el tamaño y la función de los compartimentos celulares. Por ejemplo, a medida que se produce el suministro continuo de células a la sangre en circulación, hay que eliminar los leucocitos más viejos y menos funcionales para mantener el complemento normal de células. De hecho, la acumulación patológica de los leucocitos polimorfonucleares en la leucemia mieloide crónica se debe a una mutación que inhibe la apoptosis y alarga la vida de estas células. En la mucosa del intestino delgado, las células migran desde la profundidad de las criptas a los extremos de las vellosidades, donde sufren la apoptosis y se descaman a la luz.

La apoptosis también mantiene el equilibrio del número de células de los órganos que responden a estímulos tróficos, como las hormonas. Se puede ilustrar este efecto con la regresión de la hiperplasia de la lactancia de la mama de la mujer cuando deja de amamantar a su hijo. En el otro lado del ciclo reproductor, las mujeres posmenopáusicas sufren una atrofia del endometrio cuando cesa el estímulo hormonal

La apoptosis elimina las células mutantes

La integridad de un organismo requiere el reconocimiento de los daños irreparables del ADN, tras lo cual hay que deshacerse, mediante apoptosis, de las células afectadas. La replicación del ADN tiene una tasa de error mensurable debido a los errores que cometen las ADN-polimerasas. Además, también pueden alterar su estructura las situaciones de estrés ambiental, como la luz ultravioleta (UV), la radiación ionizante y las sustancias químicas que se fijan al ADN. Existen varios caminos, entre los que quizá el de p53 sea el más importante, mediante los que la célula reconoce las anomalías genómicas y “evalúa” si las puede reparar. Si la alteración del ADN es tan grave que resulta irreparable, se activa una cascada de acontecimientos que conducirán a la apoptosis y la célula se morirá. Este proceso protege al organismo frente a las consecuencias de una célula no funcional o de una que haya escapado al control de su propia proliferación (p. ej., una célula cancerosa).

Las células cancerosas deben eludir la apoptosis muchas veces durante la oncogénesis. Muchos tumores han desarrollado mecanismos para atajar o inhibir la apoptosis que de otro modo eliminaría las células que hayan acumulado numerosas mutaciones características del cáncer (v. cap. 5).

La apoptosis impide la diseminación de la infección

Cuando una célula “detecta” la replicación del ADN episómico (extracromosómico), como sucede en una infección vírica, tiende a iniciar la apoptosis. Este efecto se puede considerar como una manera de eliminar las células infectadas antes de que sirvan para la diseminación del virus. Muchos virus han desarrollado mecanismos de protección que manipulan la apoptosis celular. En muchos de ellos se han identificado los productos génicos que inhiben la apoptosis, como en el VIH, el virus del papiloma humano, los adenovirus y muchos otros. En algunos casos, estas proteínas víricas se fijan a determinadas proteínas celulares (p. ej., p53) que son importantes para la señalización de la apoptosis y las inactivan. En otros casos actúan en diversos puntos de las vías de señalización que activan la apoptosis.

La apoptosis incluye varias vías de señalización

La apoptosis puede originarse por diferentes vías que conducen a puntos finales similares. La *apoptosis extrínseca* aparece cuando unos ligandos

activan determinados receptores (p. ej., el ligando FasL sobre el receptor Fas [CD95] o el ligando TNF- α sobre el receptor del TNF- α). La *vía intrínseca*, por el contrario, se estimula por diversas situaciones de estrés intracelular y las mitocondrias constituyen allí un elemento clave. La apoptosis también puede estar relacionada con los procesos inflamatorios o los *agentes infecciosos*. Los agentes infecciosos intracelulares y extracelulares podrían desencadenar este tipo de apoptosis de distintas maneras. Un cuarto tipo de apoptosis es la *vía de la perforina/granzima*. Este mecanismo está provocado por las interacciones de los linfocitos T citotóxicos con su diana celular y está activada por la transferencia de la granzima B desde el linfocito citolítico hacia la célula que se destruirá. Estas vías no constituyen categorías rígidas, sino que más bien son paradigmas que en conjunto abarcan características importantes de los diversos mecanismos de señalización que conducen a la apoptosis. De hecho, las diferentes vías se entrecruzan y se solapan a la hora de desencadenar la apoptosis.

Las interacciones entre un receptor y su ligando en la membrana celular pueden desencadenar la apoptosis

Los ejemplos mejor conocidos de inicio de la apoptosis en la membrana celular son la unión del TNF- α a su receptor (RTNF) y el reconocimiento de FasL por su receptor, Fas. El TNF- α aparece con más frecuencia como una citocina soluble, mientras que el FasL se encuentra normalmente en la membrana plasmática de determinadas células, tales como los linfocitos citotóxicos efectores.

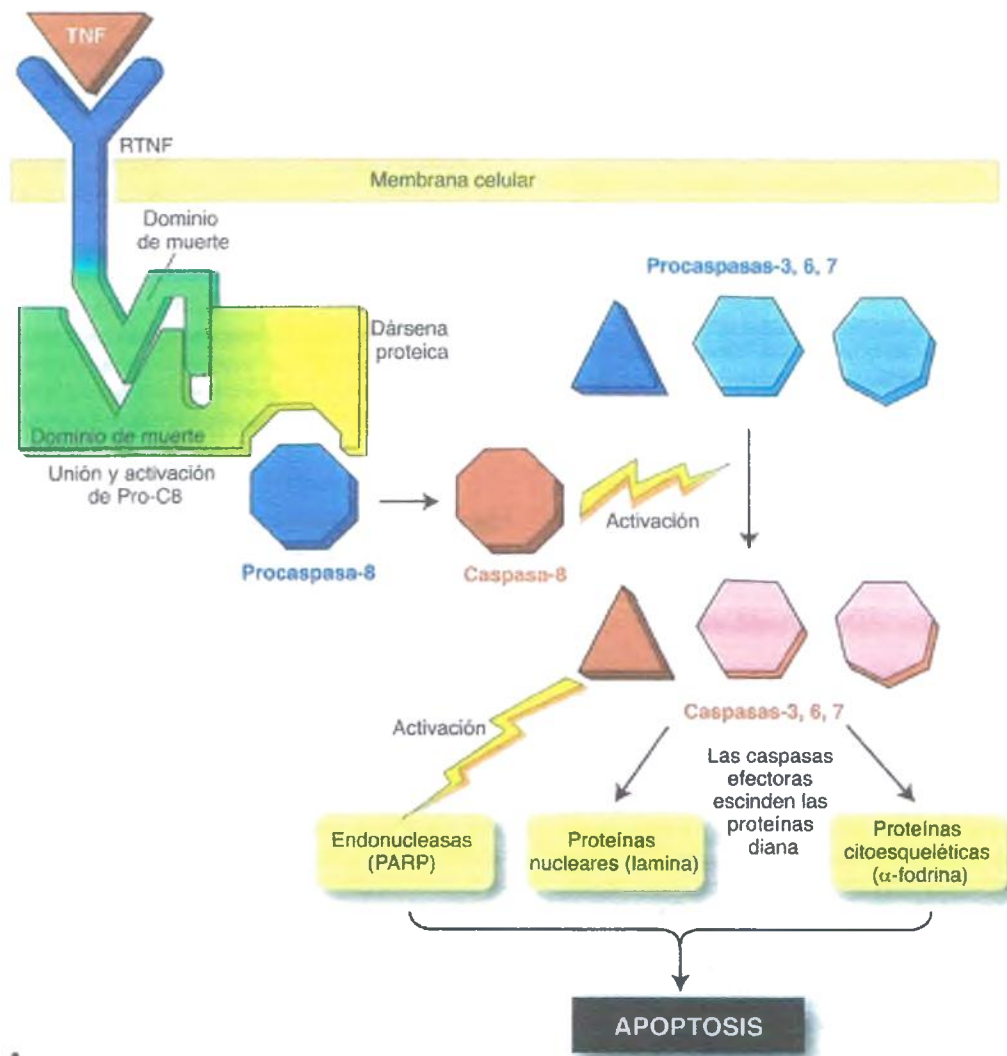
El RTNF y el Fas se activan cuando se les fijan sus ligandos. Las secuencias de aminoácidos específicas de las colas citoplasmáticas de estos receptores transmembranarios, denominados dominios de muerte, actúan como dárseas para los dominios de muerte correspondientes de otras proteínas que transmiten señales intracelulares proapoptóticas que conducen a la apoptosis (fig. 1-34 A). Después de fijarse a los receptores, estas últimas proteínas activan las moléculas de señalización que actúan después, sobre todo la procaspasa 8, para convertirla en su forma activada, la caspasa 8. A su vez, la caspasa 8 activa las caspasas que actúan tras ella en la vía de la apoptosis.

Las caspasas finales que se activan en este proceso son las caspasas “efectoras” o “ejecutoras”, a saber, las caspasas 3, 6 y 7. La caspasa 3 es la caspasa efectora que se activa con más frecuencia, que, su vez, activa las enzimas responsables de la fragmentación nuclear (p. ej., ADNasa activada por la caspasa, que se encarga de la degradación del ADN cromosómico). La caspasa 3 también desestabiliza el citoesqueleto cuando la célula comienza a fragmentarse en los cuerpos apoptóticos.

Las granzimas liberadas por los linfocitos T citotóxicos provocan la muerte celular al activar la apoptosis

La activación de la señalización de las caspasas también se produce cuando los linfocitos citolíticos, principalmente los linfocitos T citotóxicos, reconocen una célula como extraña. Estos linfocitos liberan la perforina y la granzima B. La perforina, como su nombre indica, forma agujeros en la membrana plasmática de una célula diana, a través de los cuales penetrarán las proteínas que el linfocito envíe a la célula diana. La granzima B escinde las proteínas por los restos de aspartato, por lo que activa directamente las procaspasas, en especial la procaspasa 10 (fig. 1-34 B) y también la procaspasa 3.

Asimismo se ha demostrado que la granzima B altera el equilibrio de las actividades proapoptóticas y antiapoptóticas en la membrana mitocondrial: activa la proteína Bid, por lo que hace aumentar la liberación del citocromo c mitocondrial. Se ha demostrado que la granzima A, otro constituyente de los linfocitos T citotóxicos liberados en las células diana, desencadena la apoptosis mediante mecanismos que no



A

Figura 1-34. Mecanismos mediante los cuales se podría iniciar, señalar y ejecutar la apoptosis. A. Interacciones entre el receptor y el ligando que conducen a la activación de las caspasas. PARP, poli-ADP-ribosilopimerasa; TNF, factor de necrosis tumoral; RTNF, receptor del factor de necrosis tumoral (continúa).

dependen de las caspasas. Activa una enzima que mella el ADN (le corta sólo una hebra), llamada NM23-H1, que conduce a la degradación apoptótica del ADN genómico de la célula.

El citocromo c es un factor clave en muchas vías intracelulares de señalización de la apoptosis

El citocromo (Cit) c está normalmente fijado a un fosfolípido, la cardiolipina (CL), en la membrana interna de la mitocondria. El Cit c participa en muchos procesos mitocondriales, como el transporte de electrones y la fluidez de la membrana. Las ERO (p. ej., superóxido) pueden desencadenar la apoptosis al abrir los PTPM de la membrana externa de la mitocondria. Este proceso puede implicar la oxidación de la CL, lo que da lugar a la liberación del Cit c a través del poro transitorio de permeabilidad (v. más adelante).

La formación del radical de óxido nítrico (NO•) tiene consecuencias similares. Las ERO también activan la esfingomielinasa neutra, una enzima citosólica que libera ceramida a partir de la esfingomielina de la membrana plasmática. A su vez, la ceramida estimula las respuestas de

estrés celular (proteína cinasas activadas por el estrés), que luego activarán la procaspasa 8.

La membrana mitocondrial ayuda a regular la vía intrínseca de la apoptosis

Las proteínas mitocondriales de la familia Bcl-2 son la clave de este equilibrio entre la vida y la muerte de la célula y se dividen en dos grupos según las consecuencias de su sobreexpresión o preponderancia. Los miembros antiapoptóticos de esta familia son Bcl-2, Bcl-X_L y otros (tabla 1-5), y los proapoptóticos son Bad, Bak, Bax y otros, que a su vez se dividen en dos grupos según el mecanismo de acción. Se cree que algunas de estas proteínas proapoptóticas son activadores (p. ej., Bad, Bim, Bik, Puma, Noxa), cuya participación consiste en activar las otras (especialmente Bak y Bax) (tabla 1-5).

Los miembros antiapoptóticos de la familia Bcl-2 son homodímeros o heterodímeros en parejas incómodas con determinados miembros del lado proapoptótico de la familia (p. ej., Bax, Bak). Tales uniones

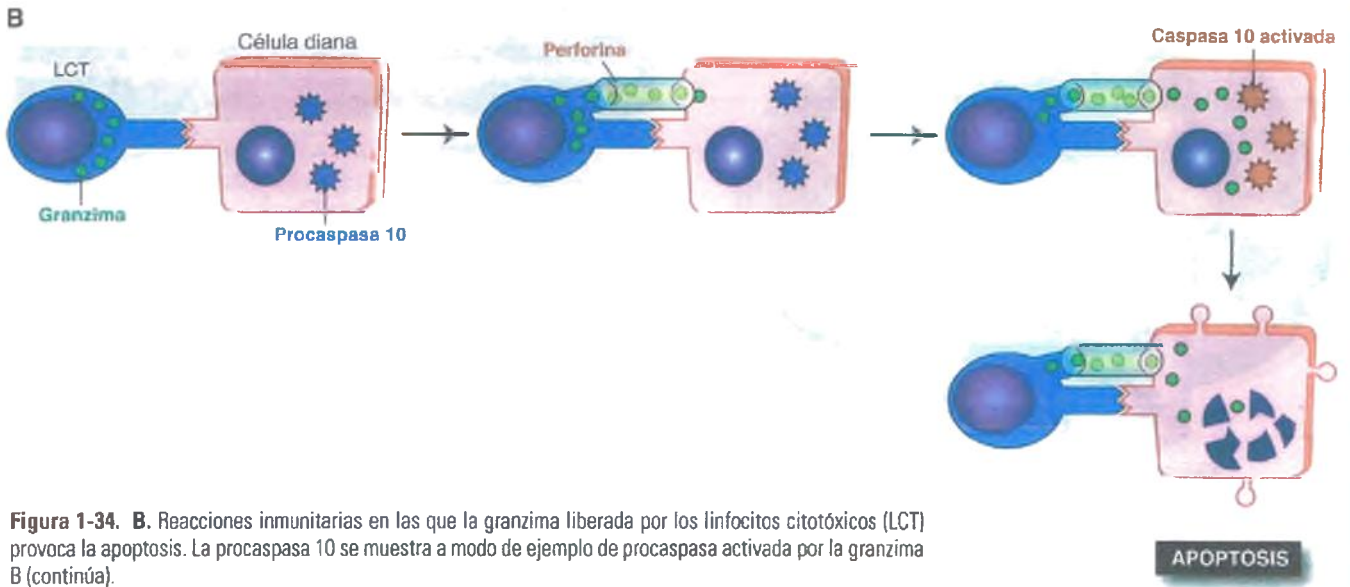


Figura 1-34. B. Reacciones inmunitarias en las que la granzima liberada por los linfocitos citotóxicos (LCT) provoca la apoptosis. La procaspasa 10 se muestra a modo de ejemplo de procaspasa activada por la granzima B (continúa).

1 | Adaptación celular, lesión celular y muerte celular

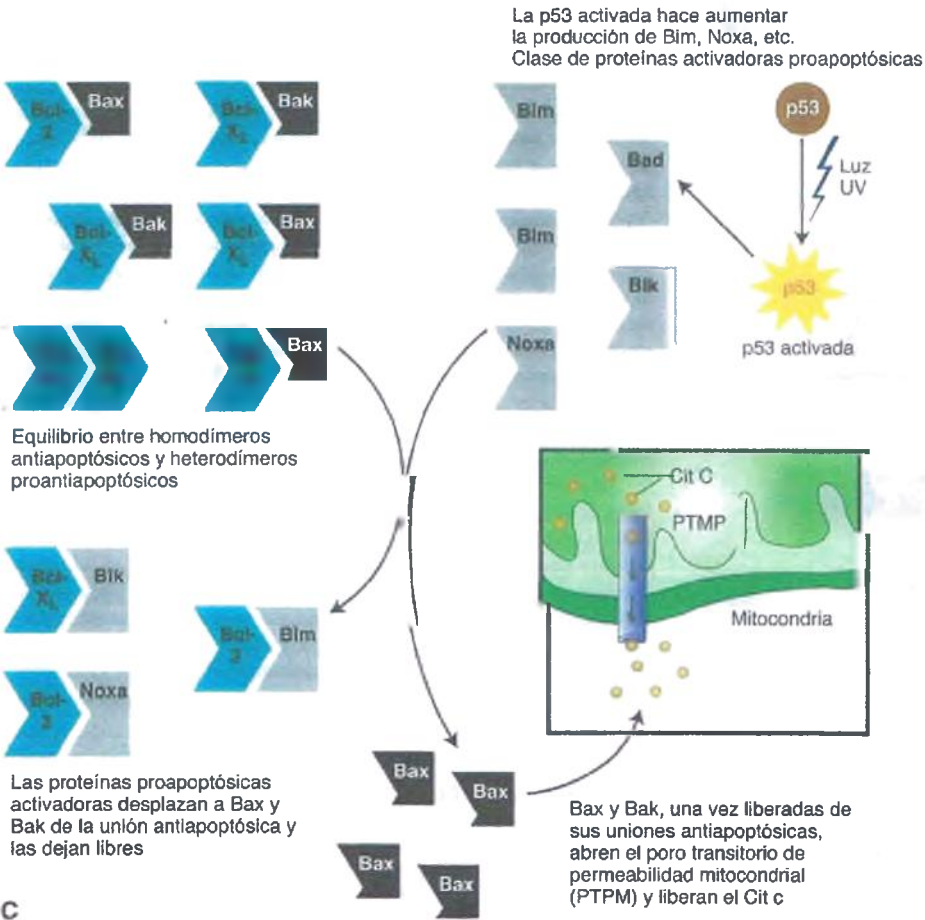
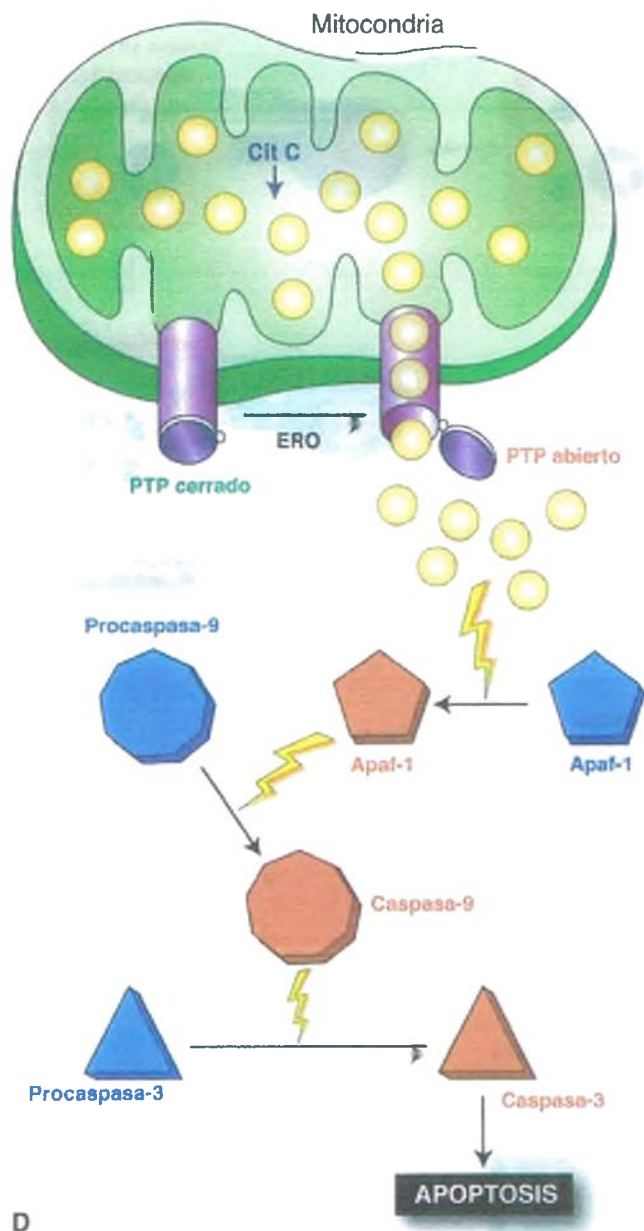


Figura 1-34. C. El equilibrio entre los miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia de proteínas Bcl-2 se basa en la fijación de miembros antiapoptóticos a sí mismos (homodímeros) o a las proteínas proapoptóticas Bak y Bax. La activación de p53, por ejemplo, hace aumentar la producción de los miembros proapoptóticos de la familia Bcl-2 (p. ej., Bim, Puma; v. tabla 1-5), que desplazan a Bax y Bak de la fijación con Bcl-2 y con Bcl-X_L, y liberan a Bax y a Bak para que abran el poro transitorio de permeabilidad mitocondrial (PTPM) (continúa).



D

Figura 1-34. (Continuación) **D.** Apertura del poro transitorio de permeabilidad mitocondrial, que conduce a la activación de Apaf-1 y desencadena la cascada apoptótica. Cit c, citocromo c; ERO, especies reactivas del oxígeno; PTP, poros transitorios de permeabilidad.

heterodiméricas favorecen la supervivencia celular al retirar la actividad destructiva de las proteínas proapoptóticas (fig. 1-34 C).

Sin embargo, cuando se activa la p53 (v. más adelante), por ejemplo mediante estímulos como la irradiación UV, aumenta la producción de las proteínas proapoptóticas que las preceden en la vía (p. ej., Noma, Puma, Bim) y estas "vampiresas" desplazan a Bax y Bak de la fijación a sus supervisores antiapoptóticos, Bcl-2 y Bcl-XL. Así liberadas, Bax y Bak pueden entonces abrir el poro transitorio de permeabilidad mitocondrial, que permite que el Cit c salga de las mitocondrias y pase al citosol. En paralelo, el desplazamiento del equilibrio entre los miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia Bcl-2 a favor de la apoptosis libera a Apaf-1 de un complejo con Bcl-2, lo que conduce a la activación de Apaf-1. A continuación se activa la procaspasa 9. Un com-

Tabla 1-5

Miembros representativos de la familia de Bcl-2 y sus funciones

Proapoptótico		
Se fijan a las proteínas antiapoptóticas	Desplazan a Bax y a Bak	Antiapoptótico
Bax	Bad	Bcl-2
Bak	Bid	Bcl-X _L
	Bik	Bcl-X
	Nox	A1
	Puma	Ku70
	Noxa	Mcl-1

plejo del Cit c, Apaf-1 y la caspasa 9 ahora activa se denomina a veces **apoptosoma**. Su formación activa la procaspasa 3 a caspasa 3 (fig. 1-34 D), lo que a su vez activa las enzimas que degradan el ADN (ADNasas; v. más arriba).

El equilibrio entre las señales proapoptóticas y antiapoptóticas

La apoptosis se puede considerar una vía por defecto, y la supervivencia de muchas células depende de que se mantenga el predominio de las señales antiapoptóticas (prosupervivencia). En otras palabras, la célula debe elegir la vida en vez de sucumbir a la desesperación de la apoptosis. Las señales de supervivencia se transmiten a través de receptores vinculados a la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), la enzima que fosforila el bifosfato y el trifosfato de fosfatidilinositol (PIP₂ y PIP₃). Al oponerse a la apoptosis, la PI3K desempeña una función esencial para la viabilidad celular. Un receptor prototípico que envía señales a través de este mecanismo es el receptor del factor de crecimiento insulinoide de tipo I (IGF-IR, del inglés insulin-like growth factor-I receptor). Paradójicamente, tras la fijación del TNF-α, el RTNF también activa la PI3K. Así pues, el mismo receptor de la membrana celular que induce la apoptosis en determinadas circunstancias también puede iniciar la señalización antiapoptótica en otras.

La PI3K ejerce su efecto antiapoptótico a través de mediadores intracelulares que favorecen la supervivencia por activación de la proteína cinasa B (PCB), también denominada Akt. A su vez, esta última inactiva varias proteínas proapoptóticas importantes (p. ej., el miembro Bad de la familia Bcl-2), y lo que resulta más importante, la PCB activa el NFκB, un factor de transcripción importante que estimula la expresión de las proteínas (como A1 y Bcl-XL) que se encargan de impedir que el Cit c salga de las mitocondrias, y de favorecer la supervivencia celular. La PCB también estimula los mecanismos de señalización que activan la división celular.

La proteína p53 activa la apoptosis

Una molécula fundamental en el baile de la vida y la muerte de la célula es la versátil proteína p53, que preserva la viabilidad de una célula alterada cuando se puede reparar el ADN, pero la impulsa hacia la apoptosis si el daño es irreparable (p53 se explicará con más detalle en el cap. 5).

Homeostasis de p53

Existe un equilibrio delicado entre la estabilización y la destrucción de p53. Así pues, p53 se une a varias proteínas (p. ej., Mdm2) que estimulan su degradación a través de la ubiquitinación. La capacidad de p53

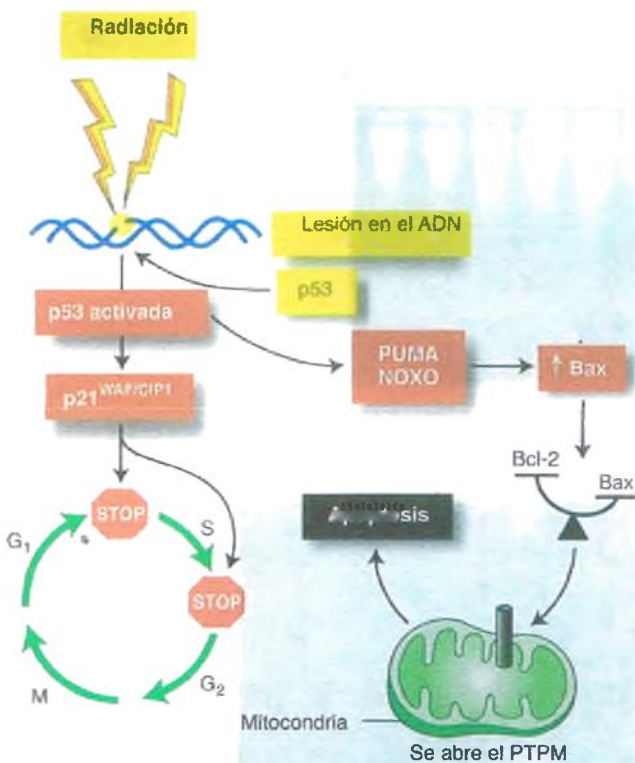


Figura 1-35. Apoptosis originada por p53. La p53 se ve atraída hacia las zonas donde hay lesiones del ADN después de, por ejemplo, la irradiación externa. La activación de la p53 activa a su vez la p21^{WAF/CIP1}, que detiene la progresión del ciclo celular en los puntos de transición G₁/S y G₂/M. Si las lesiones del ADN son irreparables, la p53 activa la transcripción de NOXA y PUMA, que alteran el equilibrio de las proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas de la familia Bcl-2 de la membrana mitocondrial en favor de la apoptosis. Se abre el PTPM (v. fig. 1-34C) y se desencadena la apoptosis.

para evitar esta perversa asociación depende de determinados cambios estructurales de la proteína en respuesta a las situaciones de estrés, a la alteración del ADN, etc. Estas modificaciones moleculares disminuyen su interacción con Mdm2, por lo que refuerzan la supervivencia de p53 y permiten su acumulación.

Función de p53

Después de unirse a las zonas donde se ha dañado el ADN, la p53 activa las proteínas, en particular p21^{WAF/CIP1}, que detienen la célula en la fase G₁ del ciclo celular, para dar tiempo a que se repare el ADN. También dirige las enzimas de reparación del ADN hacia el lugar del daño. Si el ADN no se puede reparar, la p53 activará los mecanismos que conducen a la apoptosis (fig. 1-35).

Uno de los mecanismos principales mediante los cuales p53 provoca la muerte celular consiste en alterar el equilibrio de los miembros de la familia Bcl-2 en la mitocondria. Gracias a su actividad de factor de transcripción, disminuye la transcripción de la proteína antiapoptótica Bcl-2 e induce la transcripción de los genes proapoptóticos bax y bak. También aumenta la producción de Noxa y Puma, que son necesarias para la apertura del PTPM inducida por p53. Además, algunas ADN-helicases y otras enzimas se activan por el reconocimiento del daño del ADN mediado por p53, un efecto que traslada una serie de proteínas proapoptóticas (p. ej., Fas) de la membrana celular al citosol.

La p53 por sí misma también se fija a Bcl-2 y a Bcl-XL, lo que altera el equilibrio de las fuerzas proapoptóticas y antiapoptóticas en la membrana mitocondrial. Por lo tanto, la radiación ionizante provoca el traslado de p53 a la membrana mitocondrial. Esta función la

ejerce p53 a través de su dominio de fijación al ADN, pero es independiente de la activación transcripcional.

Las situaciones de estrés también inducen la acumulación de p53. La activación de determinados oncogenes, como *c-myc*, aumenta la cantidad de una proteína de fijación a Mdm2 (p14^{ARF}), con lo que p53 queda protegida de la destrucción inducida por Mdm2. Otras formas de estrés que conducen a la acumulación de p53 incluyen la hipoxia, el agotamiento de los ribonucleótidos y la pérdida de la adherencia intercelular durante la oncogénesis.

Inactivación de p53

Las proteínas de una serie de virus oncógenos inactivan la p53 al fijarse a ella. De hecho, la p53 se identificó primero como una proteína celular que coprecipitaba con dicha proteína (antígeno T grande de SV40). Las mutaciones que inactivan la p53 corresponden al tipo alteración del ADN más frecuente en el cáncer humano (v. cap. 5), lo que subraya su importancia como interruptor que permite la reparación del ADN, pero que desencadena el suicidio celular si no se puede reparar.

La liberación del Ca²⁺ del retículo endoplasmático desencadenaría la apoptosis

Las células mantienen un considerable gradiente de concentración de calcio ([Ca²⁺]) respecto al espacio extracelular, donde la [Ca²⁺] es unas cuatro veces mayor que la del citosol. A menudo, los cambios de la concentración del calcio citosólico ([Ca²⁺]_i) inducidos por ligandos, y de otro tipo, constituyen señales secundarias importantes para la activación celular y la mitosis. Sin embargo, los cambios de la [Ca²⁺]_i también pueden inducir la apoptosis porque el retículo endoplasmático (RE) almacena una cantidad considerable de calcio, que se puede liberar en respuesta a diversos estímulos. En determinadas circunstancias se acaba desencadenando la apoptosis, como cuando se activa la liberación del Ca²⁺ del RE y, en concreto, si la liberación de Ca²⁺ es duradera.

La proximidad entre el RE y la mitocondria es clave para este proceso, para que el Ca²⁺ liberado por el RE sea tomado por la mitocondria y el incremento del [Ca²⁺]_m mitocondrial resultante provoque la apertura del PTPM, con la liberación del Cit c y la activación de la señalización, al igual que en la cascada intrínseca de la apoptosis (v. más arriba). Existen pruebas de que los miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia de proteínas de Bcl-2 son importantes para regular la [Ca²⁺]_i del RE.

Además, la liberación prolongada de Ca²⁺ desde los depósitos del RE provoca la liberación de la caspasa 12. Esta proteína, que está fijada a la membrana del RE, se activa al liberarse. A su vez, la activación de la caspasa 12 activa la caspasa 9 en el apoptosoma (v. más arriba), que a su vez estimula a las caspasas ejecutoras (principalmente la caspasa 3).

La apoptosis sería responsable de muchos procesos patológicos

Cuando se descontrola la regulación de la apoptosis, se monta un caos de cuidado. La apoptosis es fundamental para que el desarrollo embrionario transcurra correctamente, para que se eliminen los clones de los linfocitos B y T autorreactivos y muchas otras funciones normales del organismo. Como mecanismo autoprotector, la apoptosis se encarga de evitar la proliferación celular descontrolada (p. ej., cáncer), que surge por la acumulación de mutaciones en el ADN (v. cap. 5).

Poca apoptosis

Si se muta una proteína importante para la defensa del organismo, como la p53, se pone en jaque la función protectora de la apoptosis y se podrían acumular otras mutaciones sin que nada lo impidiese. Tales vías se suelen considerar importantes para el desarrollo y la progresión de los tumores (v. cap. 5). Otro tipo de ejemplo sería el hecho de que la capacidad que algunos virus tienen para bloquear la apoptosis les per-

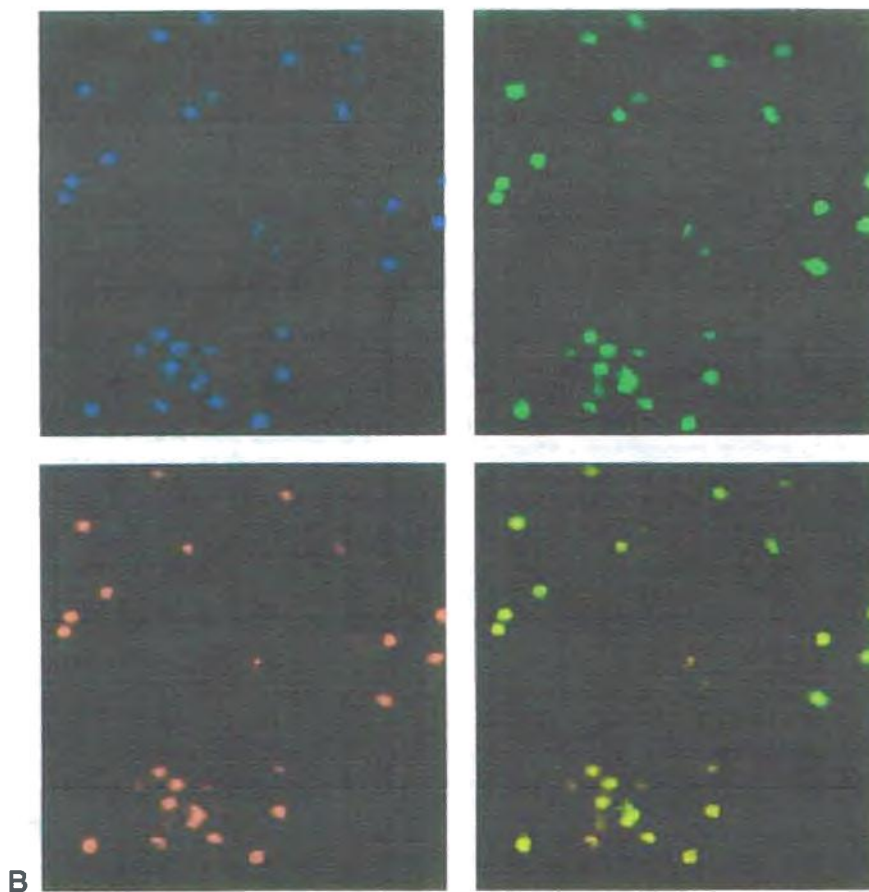
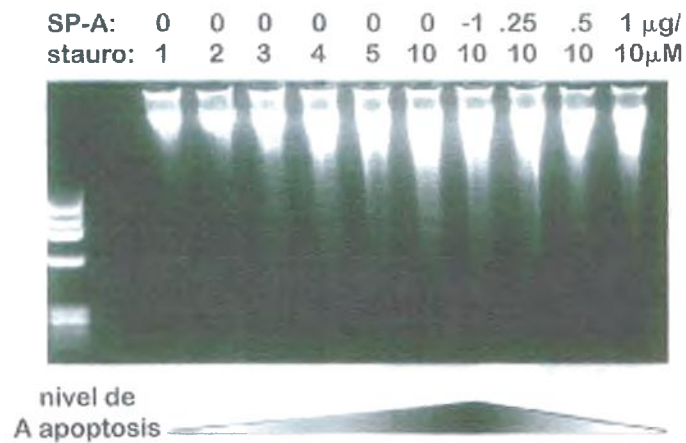


Figura 1-36. Fragmentación del ADN en la apoptosis. A. Electroforesis en gel de agarosa de ADN aislado de células epiteliales de pulmón tratadas con diferentes cantidades de estaurosporina, que induce la apoptosis, y con diferentes cantidades de proteína A tensioactiva (SP-A), que protege a las células frente a la apoptosis. El esquema inferior ilustra la magnitud de la apoptosis observada en estas células en función de la concentración de estas dos sustancias. A concentraciones bajas de estaurosporina, o a concentraciones elevadas de SP-A, el ADN genómico aparece poco fragmentado y por eso se sitúa en la parte superior del gel. Por el contrario, la escisión del ADN por las posiciones internucleosómicas, característica de la apoptosis, se refleja en los numerosos fragmentos de ADN genómico repartidos con regularidad, que recuerdan a una escalera. Este fenómeno se denomina "escalonamiento". **B. Visualización fluorescente de las células apoptósicas.** Las neuronas humanas en cultivo se expusieron a la glucoproteína (gp120) de la envoltura del VIH-1, que desencadena la apoptosis en estas células. Las imágenes ilustran (superior izquierda) la visualización con DAPI de todos los núcleos del cultivo; (superior derecha) con Neuro-Trace (NT), una tinción fluorescente Nissl que resalta las neuronas; (inferior izquierda) un ensayo TUNEL fluorescente para visualizar células que contienen roturas en su ADN genómico desencadenadas por la gp120, y (inferior derecha) superposición de NT y TUNEL, en la que las células doblemente positivas (esto es, neuronas en apoptosis) se ven de color amarillo.

mite replicarse con menos impedimentos, por lo que se diseminan más ampliamente de lo que cabría esperar.

Demasiada apoptosis

En algunos casos, el descenso del número de células debido a que hay “demasiada” apoptosis puede ser fundamental para la aparición de ciertas enfermedades. Por ejemplo, algunas enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la acumulación de proteínas intracelulares dentro de las neuronas, lo que desencadena la apoptosis y conlleva la reducción del número de neuronas y la pérdida de determinadas funciones.

nes.

Análisis cuantitativos de la apoptosis

Las células apoptóticas se pueden detectar demostrando que su ADN está fragmentado. Un método popular se basa en demostrar el “escalonomiento” nucleosómico. Este patrón prácticamente diagnóstico de la degradación del ADN característico de la muerte celular por apoptosis se debe a que éste se escinde entre los nucleosomas por la acción de endonucleasas activadas. Dado que los nucleosomas están espaciados con regularidad a lo largo del genoma, se observa un patrón de bandas regulares cuando los fragmentos del ADN celular se separan por electroforesis (fig. 1-36 A).

También se utilizan otras pruebas para detectar y cuantificar la apoptosis. Una es el análisis por marcación de extremos con uridinas marcadas con digoxigenina mediante la desoxinucleotidil-transferasa terminal (TUNEL, del inglés terminal deoxyribonucleotidyl transferase [TdT]-mediated deoxyuridine triphosphate [dUTP]-digoxigenin nick end labeling), en el que la desoxinucleotidil-transferasa terminal transfiere un nucleótido fluorescente a los puntos de rotura expuestos del ADN. Las células apoptóticas que incorporan el nucleótido marcado se visualizan al microscopio de fluorescencia (fig. 1-36 B) o con citometría de flujo. Las células apoptóticas que han expulsado parte del ADN no poseen contenido diploide normal, por lo que la medición automática del contenido de ADN en cada una por separado mediante el citómetro de flujo reproduce la distribución de la población según el contenido de ADN (citofluorografía). Otros métodos de detección de la apoptosis dependen de la cuantificación de las formas activadas de las enzimas que señalizan esta vía, incluidas las proteínas nucleares PARP y la lamina A.

Resumen de la apoptosis

En resumen, las células se encuentran continuamente en equilibrio entre la supervivencia y la apoptosis: su destino depende del equilibrio entre poderosas fuerzas intracelulares y extracelulares, cuyas señales actúan constantemente sobre ellas y se contrarrestan entre sí. La apoptosis funciona a menudo como un mecanismo programado de autoprotección que conduce al suicidio de la célula cuando su supervivencia resultaría perjudicial para el organismo. En otros casos, la apoptosis se comporta como un proceso patológico que contribuye a muchos trastornos, en especial a las enfermedades degenerativas. Por lo tanto, la manipulación farmacológica de la apoptosis es una frontera activa para el desarrollo de nuevos fármacos.

La autofagia es otra forma de muerte celular programada

El fenómeno de la autofagia se había descrito anteriormente como un mecanismo mediante el cual la célula aísla y recicla los orgánulos y macromoléculas dañados. Existen numerosas pruebas que sugieren que, en algunas situaciones, se activan los mecanismos de la autofagia para acabar con las células mediante una muerte celular programada independiente de las caspasas. Por lo tanto, ahora se propone que la muerte celular por autofagia es una alternativa legítima a la apoptosis.

La muerte celular por autofagia conllevaría la eliminación de demasiados orgánulos celulares, lo que interfiere irrevocablemente con las funciones celulares vitales. La autofagia también puede destruir algunas de las proteínas que mantienen la supervivencia de la célula. En este con-

texto, la inhibición experimental de la autofagia, así como la interferencia con la actividad de los genes implicados con los procesos autofágicos, ha impedido la muerte celular inducida por una serie de agentes. No obstante, en este momento no existe acuerdo sobre si la autofagia es responsable de un tipo de muerte celular programada y tampoco sobre el alcance de tal muerte celular.

La radiación ionizante produce estrés oxidativo

El término “radiación ionizante” implica una capacidad para provocar la radiólisis del agua, lo que conlleva directamente la formación de radicales hidroxilo. Como ya se ha mencionado, los radicales hidroxilo interactúan con el ADN e inhiben su replicación. Para una célula que no está en proliferación, como un hepatocito o una neurona, la incapacidad para dividirse tiene pocas consecuencias. Sin embargo, para una célula en proliferación, la imposibilidad de entrar en mitosis supone una pérdida funcional catastrófica. Cuando una célula en proliferación deja de dividirse, muere por apoptosis para eliminar el cuerpo de las células que han perdido su función primordial. También resultan importantes los efectos mutágenos directos de la radiación ionizante sobre el ADN. Los efectos citotóxicos de la radiación ionizante son proporcionales a la dosis. Mientras que la exposición a una cantidad significativa de radiación altera la capacidad replicativa de las células que se encuentran de forma activa en el ciclo celular, las dosis masivas de radiación pueden matar directamente estas células, así como las que están en reposo. En la figura 1-37 se resumen los mecanismos de muerte celular mediante radiación ionizante.

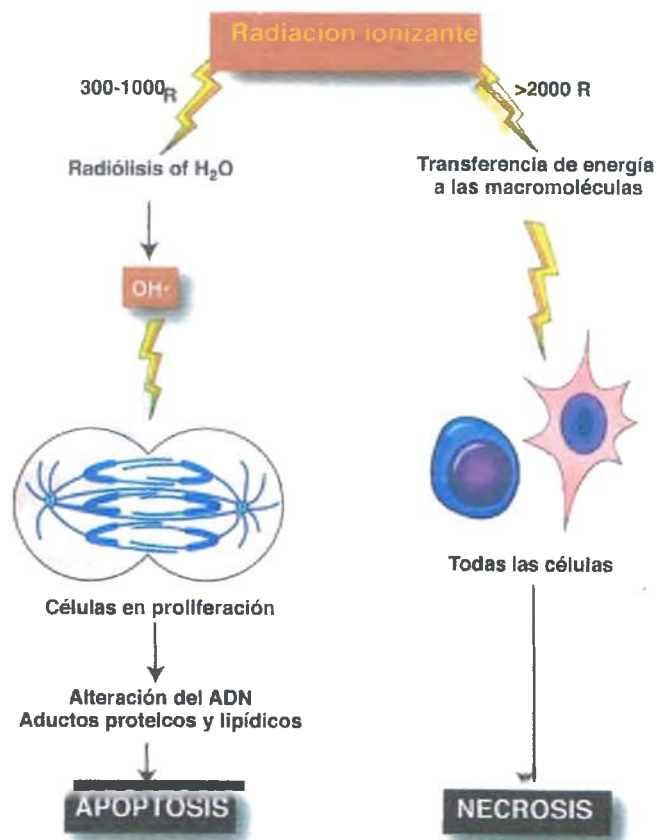
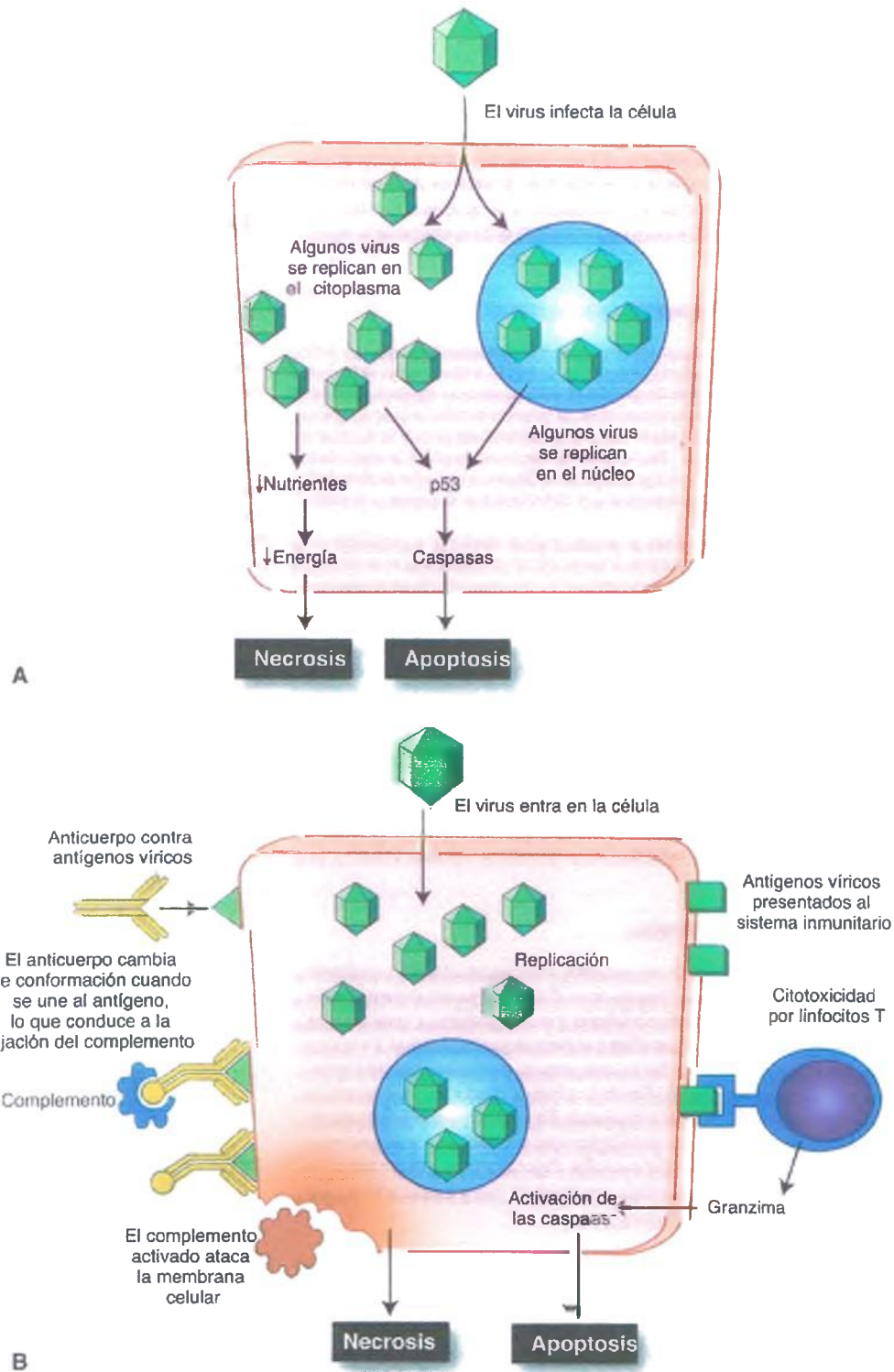


Figura 1-37. Mecanismos mediante los cuales las dosis bajas y altas de radiación ionizante provocan la muerte celular. H₂O, agua, OH• radical hidroxilo; R, Rad.

Figura 1-38. Lesión celular ocasionada por una infección vírica. **A.** Lesión directa debida a la infección vírica, en la que se agotan los recursos celulares y se activan los mecanismos de señalización apoptótica. **B.** Mecanismos que conducen a la destrucción inmunitaria de las células infectadas por virus.



La citotoxicidad vírica puede ser directa o por mecanismos inmunitarios

Los medios mediante los cuales los virus ocasionan daños celulares y terminan en la muerte de la célula son tan diversos como los propios virus. A diferencia de las bacterias, un virus requiere un hospedador celular que 1) le dé cobijo; 2) le proporcione enzimas, sustratos y otros recursos para su replicación, y 3) le sirva para diseminarse cuando los viriones maduros estén listos para propagarse a otras células. Los virus han generado mecanismos que les impiden morder la mano que les da de comer (al menos hasta que estén listos para alimentarse de otras manos). Su capacidad para persistir en una célula infectada depende de una relación parasitaria, aunque temporal, con la célula hospedadora. Durante esta fase vulnerable, el virus juega al ratón y al gato con el sistema inmunitario como método para evitar que lo expulsen de la célula infectada. A este período le sigue la fase de diseminación del virus, bien mediante gemación (que no destruye necesariamente la célula), bien por lisis (que sí la destruye). En algunas infecciones víricas (p. ej., herpes simple, sarampión, varicela-zóster), la infección de una célula hospedadora puede durar muchos años o incluso toda la vida, en cuyo caso la célula no se destruye. Hay patrones de daño celular relacionados con las infecciones víricas que merecen un breve comentario:

- **Toxicidad directa:** los virus pueden dañar las células directamente al privarlas de sus nutrientes y al trastocar las enzimas celulares, con lo que se altera la homeostasis normal. Sin embargo, los mecanismos responsables de la lisis celular inducida por el virus serán probablemente más complejos (fig. 1-38 A).
- **Manipulación de la apoptosis:** durante su ciclo de replicación, y antes de que se complete el ensamblaje de los viriones, muchas actividades víricas son capaces de desencadenar la apoptosis. Por ejemplo, la apoptosis se activa cuando la célula detecta la replicación de un ADN episómico (extracromosómico). Dado que los virus deben procurar que la célula no se muera antes de que hayan generado una progenie infecciosa, han desarrollado mecanismos que contrarrestan este efecto al inducir las proteínas antiapoptóticas e inhibir las proapoptóticas. Algunos virus también codifican proteínas que inducen la apoptosis una vez que los nuevos viriones están maduros (fig. 1-38 A).
- **Citotoxicidad por mecanismos inmunitarios:** tanto la inmunidad humoral como la celular protegen de los efectos perjudiciales de las infecciones víricas mediante la eliminación de las células infectadas. Por consiguiente, la presentación de las proteínas víricas al sistema inmunitario en el contexto de un complejo principal de histocompatibilidad sobre la superficie celular inmuniza al organismo frente al invasor y estimula la actividad de los linfocitos citolíticos y la síntesis de los anticuerpos antivíricos. Estas acciones del sistema inmunitario eliminan las células infectadas por el virus al inducir la apoptosis o la lisis con el complemento (fig. 1-38 B) (v. cap. 4).

Las lesiones provocadas por las sustancias químicas pueden ser directas o indirectas

Muchísimas sustancias químicas son capaces de alterar casi cualquier célula del organismo. La toxicología intenta definir los mecanismos que determinan la especificidad de la célula diana y el mecanismo de acción de dichas sustancias químicas. Los compuestos tóxicos se dividen entre los que 1) interaccionan directamente con los componentes celulares sin requerir la activación metabólica, y los que 2) no son tóxicos por sí mismos, sino que tienen que metabolizarse para producir una toxina que interacciona con la célula diana. Sea cual sea el mecanismo, la consecuencia suele ser la muerte celular por necrosis (v. a continuación).

Necrosis hepática como consecuencia de los productos metabólicos de las sustancias químicas

El estudio de unos cuantos compuestos que producen daños hepáticos en los roedores han ampliado nuestros conocimientos sobre la manera en la que las sustancias químicas alteran las células. Estos estudios se han centrado sobre todo en los compuestos que se convierten en metabolitos tóxicos. El tetracloruro de carbono (CCl_4) y el paracetamol son toxinas hepáticas bien estudiadas cuyo metabolismo por el sistema oxidasa de función mixta del retículo endoplasmático provoca la necrosis de los hepatocitos. Estas toxinas hepáticas se metabolizan de modo distinto y es posible que la evolución posterior de la lesión celular mortal esté relacionada con las características específicas de este metabolismo.

Tetracloruro de carbono

El metabolismo del CCl_4 es un modelo para los estudios toxicológicos. Esta sustancia se metaboliza a través del sistema oxidasa de función mixta (P450) para dar un ion cloruro y un radical libre de triclorometilo, muy reactivo ($\text{CCl}_3\cdot$).



Al igual que el radical hidroxilo, el triclorometilo es un potente iniciador de la peroxidación de los lípidos, aunque también puede interaccionar con otras macromoléculas. Sin embargo, teniendo en cuenta la rapidez con que el CCl_4 destruye las células (en horas), lo más probable es que lo haga a través de una lesión por peroxidación de la membrana plasmática.

Paracetamol

El paracetamol es un componente importante de muchos analgésicos. Aunque sea inocuo en las dosis recomendadas, si se consume en exceso resultará muy tóxico para el hígado, de manera que su sobredosis, ya sea por intento de suicidio o accidental, es una causa frecuente de insuficiencia hepática aguda. La mayor parte del paracetamol se convierte enzimáticamente en metabolitos inocuos por glucuronidación o por sulfatación. Menos del 5% del paracetamol se metaboliza habitualmente, mediante las isoformas del citocromo P450, a N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), una quinona muy reactiva (fig. 1-39). Sin embargo, cuando una gran dosis de paracetamol desborda la capacidad de la vía de glucuronidación, se forman cantidades tóxicas de NAPQI, que es el causante de la toxicidad relacionada con el paracetamol al conjugarse con el GSH o con los grupos sulfhidrilo en las proteínas hepáticas para formar ésteres tiólicos. Estos últimos provocan la propagación de la disfunción celular que acabará en daño. Al mismo tiempo, la NAPQI agota el antioxidante GSH, por lo que la célula será más sensible al daño inducido por los radicales libres. Por este motivo, las condiciones que promueven el agotamiento del GSH (p. ej., inanición) potencian la toxicidad del paracetamol. Además, el alcoholismo acelera el metabolismo del paracetamol porque el etanol causa la acumulación de la isoforma 3A4 del P450. El resultado es que se acumula rápidamente una cantidad tóxica de NAPQI capaz de destruir el hígado.

Resumiendo, las sustancias químicas tóxicas para el hígado se metabolizan mediante la oxidación de función mixta, lo que provoca daños celulares a través de la unión covalente de los metabolitos reactivos y la peroxidación de los fosfolípidos de la membrana. Esto último se inicia mediante 1) un metabolito del compuesto original (como en el caso del CCl_4) o 2) las ERO formadas durante el metabolismo del tóxico (como en el caso del paracetamol), que se potencia con el debilitamiento de las defensas antioxidantes.

Sustancias químicas que no se metabolizan

Las sustancias químicas de acción citotóxica directa interaccionan con los componentes celulares y no necesitan ningún tipo de conversión metabólica. Las dianas celulares clave son muy diversas, y entre ellas se

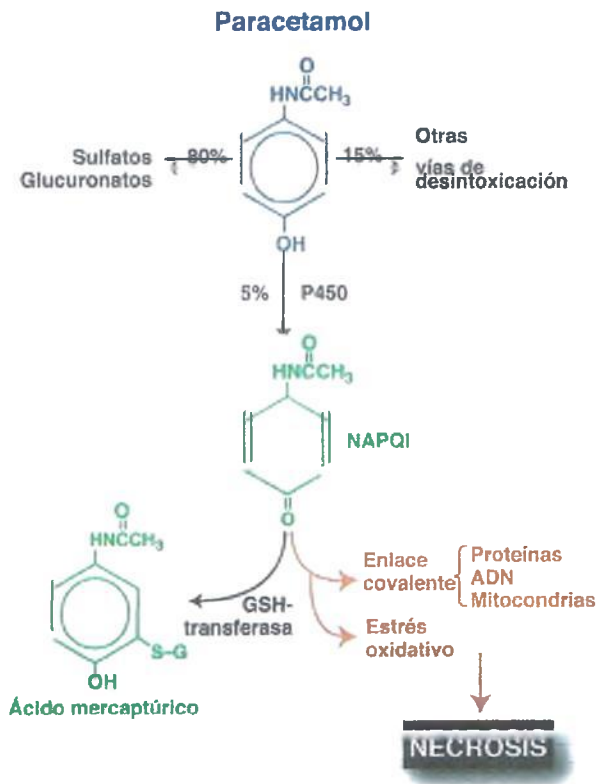


Figura 1-39. Reacciones químicas de la toxicidad hepática del paracetamol. GSH, glutatión; NAPQI, *N*-acetil-*p*-benzoquinonaimina.

incluyen, por ejemplo, las mitocondrias (metales pesados y cianuro), el citoesqueleto (faloidina, paclitaxel) y el ADN (agentes alquilantes quimioterápicos). De igual forma, la interacción directa de las sustancias citotóxicas (agentes alquilantes) con el glutatión debilita las defensas antioxidantes de la célula.

Envejecimiento biológico

La actriz Bette Davis mantenía que la edad dorada no es para los cobardes. Lo que no mencionó fue que la vejez tiende a ser una consecuencia de vivir en la sociedad moderna que es difícil encontrar entre los animales salvajes o en las sociedades humanas primitivas. Desde un punto de vista evolutivo, el envejecimiento presenta dificultades conceptuales. Dado que los animales salvajes no suelen alcanzar su longevidad máxima, ¿cómo evolucionó la longevidad? La longevidad biológica, que generalmente se interpreta como la extensión de la vida mucho más allá del período reproductor y de crianza de los hijos, no se esperaría que supusiera ninguna ventaja selectiva para las especies y no debería afectar significativamente a la evolución. Sin embargo, está claro que la mayoría de los humanos sobreviven más allá de su edad reproductora. ¿Qué determina la esperanza de vida? ¿Cómo cambian los organismos en función de la edad?

El envejecimiento biológico se puede definir como un gran grupo de cambios estructurales y funcionales perjudiciales que son consecuencias inevitables de la longevidad. Es importante destacar que el envejecimiento no es una enfermedad: aunque pueda aumentar la vulnerabilidad a muchas enfermedades, es independiente de la patogenia de cualquier enfermedad específica.

La esperanza de vida máxima no ha cambiado

Hace dos mil años el escritor de los salmos alabó una esperanza de vida natural de 70 años, que con vigor podría extenderse a 80 años. Por el contrario, se estima que la edad habitual de la muerte en los humanos del Neolítico oscilaba entre los 20 y los 25 años, y que la esperanza de vida actual en algunas regiones subdesarrolladas apenas la supera en 10 años.

La diferencia entre los humanos que habitan entornos primitivos o más desarrollados es análoga a la observada entre los animales cuando están en su hábitat natural o en un zoológico (fig. 1-40). Después de una mortalidad elevada inicial durante la maduración, los animales salvajes experimentan un declive lineal progresivo de la supervivencia, que finaliza en la esperanza de vida máxima para cada especie. Esta disminución constante del número de animales maduros no se debe al envejecimiento, sino más bien a acontecimientos esporádicos, como encuentros con depredadores, traumatismos accidentales, infecciones, inanición, etc. Por otra parte, la supervivencia en el entorno protegido de un zoológico se caracteriza por un desgaste lento hasta una edad avanzada, momento en el cual el descenso brusco de la población se puede atribuir al envejecimiento. *Aunque tal entorno proteja de la depredación, no alterará de forma significativa la esperanza de vida máxima que se podría alcanzar.* En los estudios sobre la mortalidad humana se observa una situación similar. Hace menos de un siglo, la inclinada pendiente lineal de la mortalidad de los adultos tenía por causas principales los accidentes e infecciones aleatorias. Con las mejoras de la seguridad y de la higiene, los antibióticos y otros fármacos y los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos, la tasa de muerte ajustada a la edad en Estados Unidos ha disminuido un 35% desde 1970. En 2007, la esperanza de vida al nacer era de 80,4 años para las mujeres y 75,3 años para los hombres.

No obstante, la esperanza de vida máxima de los humanos permanece constante en unos 105 años, aunque una proporción muy pequeña de la población consigue vivir más. Incluso aunque las enfermedades asociadas al envejecimiento, tales como la enfermedad cardiovascular y el cáncer, se eliminasen, sólo se apreciaría un modesto aumento de la esperanza de vida media. Un largo período de buena salud y de tasa de mortalidad baja iría seguido de un aumento brusco de la mortalidad debido al propio envejecimiento biológico. Dada la esperanza de vida actual, la prevención o curación de las causas de la muerte prematura tendrían poco impacto sobre la longevidad media.

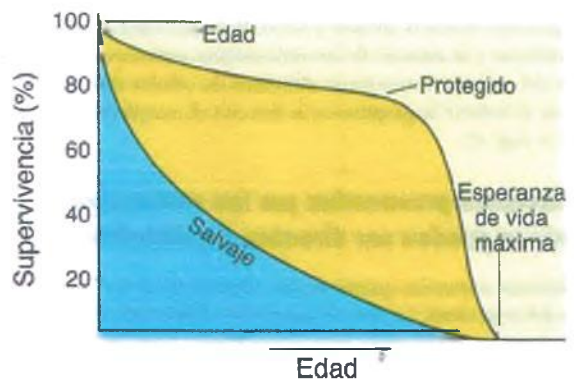


Figura 1-40. Esperanza de vida de los animales en su entorno natural en comparación con un hábitat protegido. Obsérvese que ambas curvas alcanzan la misma esperanza de vida máxima.

¿Por qué las mujeres viven más que los hombres? La mayor longevidad femenina es casi universal en el reino animal. La proporción de hombres por mujeres al nacer es de 106:100, pero a partir de ese momento, la supervivencia femenina es mayor que la masculina en todas las edades, y a los 75 años la proporción hombre:mujer es aproximadamente 2:3. En el plano celular, las células somáticas femeninas no son más fuertes que las masculinas. Los factores que intervienen en las diferencias de la media de la longevidad humana incluyen la mayor mortalidad del hombre por causas violentas y una mayor susceptibilidad a la enfermedad cardiovascular, al cáncer, a las enfermedades respiratorias y a la cirrosis en las edades media a avanzada. Las diferencias históricas entre los sexos en cuanto al tabaquismo y el alcoholismo también contribuyen a su diferente longevidad. Por lo tanto, los hombres que eludan estos riesgos podrían esperar una longevidad sólo ligeramente menor que la de las mujeres.

Modificaciones funcionales y estructurales que acompañan al envejecimiento

Los efectos graduales del envejecimiento se pueden detectar en personas que, por lo demás, están sanas. En muchos deportes, un atleta de 30 años se puede considerar "viejo". Incluso en ausencia de enfermedades concretas o de anomalías vasculares, a los cuarenta y pocos años de vida comienza un declive progresivo de muchas funciones fisiológicas (fig. 1-41), que incluirían parámetros tan fáciles de medir como la fuerza muscular, la reserva cardíaca, el tiempo de conducción nerviosa, la capacidad vital pulmonar, la filtración glomerular y la elasticidad vascular. Estos deterioros funcionales están acompañados de cambios estructurales. La masa muscular disminuye y la proporción de grasa aumenta. Los componentes de la matriz del tejido conjuntivo comienzan a entrecruzarse. El pigmento lipofuscina ("desgaste y desgarró") se acumula en órganos tales como el cerebro, el corazón y el hígado.

En algunos parámetros, el impacto más apreciable del envejecimiento se encuentra en la eficacia de la respuesta a un aumento de la demanda funcional. Por lo tanto, aunque el pulso en reposo no cambie, su incremento máximo al realizar ejercicio disminuye con la edad, al igual que se prolonga el tiempo necesario para que la frecuencia cardíaca vuelva a normalizarse. De igual forma, en los ancianos suele ir empeorando la capacidad de adaptación a la ingesta de glúcidos; la glucemia en ayunas suele ser similar a la observada en las personas más jóvenes, pero aumenta en mayor grado tras la ingestión de glúcidos y tarda más en volver a la normalidad.

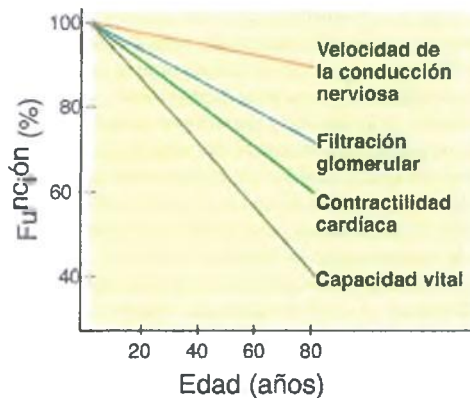


Figura 1-41. Disminución de las capacidades fisiológicas humanas en función de la edad.

Se utilizan diferentes modelos experimentales para aclarar los distintos aspectos de la fisiología del envejecimiento

El estudio del envejecimiento biológico se centra en la naturaleza y las causas de los procesos responsables de la pérdida progresiva de robustez fisiológica y estructural, pero existe un acuerdo general en cuanto a su mecanismo. Sin embargo, las observaciones experimentales con células en cultivo, con animales inferiores y con humanos han identificado una serie de factores que influyen en la progresión de los cambios en relación con la edad.

Estudios con cultivos de tejidos

Las células en cultivo se prestan a numerosas manipulaciones genéticas y ambientales que facilitan el aislamiento e identificación de influencias importantes sobre la capacidad de las células para reemplazar las que se han perdido. En este contexto, los fibroblastos normales humanos cultivados se someten a unas 50 duplicaciones de la población, tras lo cual dejan de dividirse y se detienen irreversiblemente en la fase G1 del ciclo celular. Este proceso se llama **senescencia replicativa**. Además, las células de personas afectadas por un síndrome de envejecimiento precoz, como la progeria (v. más adelante), sufren muchas menos divisiones celulares in vitro. Sin embargo, si las células normales en cultivo se exponen a un virus neoplásico o a un carcinógeno químico, continúan replicándose indefinidamente (esto es, se **inmortalizan**).

Aunque la inmortalidad por sí misma no confiere capacidad oncogénica, contribuye a ella (v. cap. 5). Por lo tanto, un aumento de la capacidad replicativa de las células puede rescatarlas de la senescencia a costa de empujarlas hacia el desarrollo de un tumor. No obstante, como veremos más adelante, algunos factores que facilitan la carcinogénesis también pueden acelerar la pérdida celular y alterar la longevidad celular.

Modelos con animales enteros

La mayoría de los experimentos sobre el envejecimiento de los animales se realizan en el nematodo *Caenorhabditis elegans*, en la mosca de la fruta (*Drosophila*) y en los roedores, porque tienen una vida corta y son fáciles de manipular. Se ha trabajado mucho menos con los animales superiores, pero se han extraído correlaciones interesantes de los estudios con humanos y con primates no humanos (v. más adelante).

Telómeros, telomerasa y senescencia

Los **telómeros** son una serie de secuencias nucleotídicas repetitivas cortas (TTAGGG en los vertebrados) que se localizan en los extremos 3' del ADN de los cromosomas. Como la ADN-polimerasa replica el ADN desde el extremo 5' al extremo 3', no puede copiar los cromosomas lineales de punta a punta y los telómeros tienden a acortarse con cada división celular, con lo que desempeñan varias funciones importantes. Impiden que, con las sucesivas divisiones celulares, se pierdan los genes que sean importantes para la viabilidad y la replicación celulares y que además se encuentren cerca de los extremos de los cromosomas. Se podría decir que actúan como un "reloj replicativo" (esto es, llevan la cuenta y limitan el número de divisiones a las que una célula puede someterse).

Para vencer estas limitaciones de la replicación de los extremos, muchas células eucariotas expresan una enzima ribonucleoproteica, la **telomerasa**, que extiende la longitud de los telómeros en los extremos de los cromosomas y permite que continúe la división celular. Como las células humanas tienen telómeros cortos, la telomerasa se expresa continuamente en los tejidos que se renuevan con frecuencia (por ejemplo, la mucosa gastrointestinal). En otras células, el acorta-

miento de los telómeros con cada ciclo de división celular funciona como un mecanismo supresor de tumores al limitar su capacidad proliferativa in vivo. Por eso, muchos tumores humanos expresan constantemente la telomerasa (v. cap. 5).

Se ha encontrado que el acortamiento de los telómeros en las células mononucleares de la sangre se correlaciona como marcador con la presencia de varias enfermedades relacionadas con la edad, tales como la aterosclerosis y la enfermedad de Alzheimer. En la anemia aplásica, un trastorno caracterizado por la alteración de la replicación de las células progenitoras hematopoyéticas, se ha observado que los telómeros aparecen muy cortos en ellas, cuando normalmente proliferan con rapidez.

Sin embargo, es poco probable una explicación simple de la función de la senescencia replicativa en el envejecimiento o en la supresión tumoral. Primero, muchas especies (p. ej., ratones) tienen telómeros muy largos, y aun así envejecen, obviamente con independencia del acortamiento de los telómeros. Debido a estos telómeros tan largos, los tumores murinos no requieren telomerasa. En cambio, el acortamiento de los telómeros se observa en una serie de afecciones asociadas al desarrollo tumoral, como el esófago de Barrett, la cirrosis hepática, algunos síndromes mieloproliferativos y las etapas preinvasoras de algunas formas de cánceres humanos.

Aunque resulte atractivo conectar la senescencia replicativa, como mecanismo de envejecimiento, con la supresión tumoral, esto sigue siendo una conjetura. Hoy en día no obstante resulta útil sospechar que el envejecimiento se debe al acortamiento de los telómeros.

Factores genéticos y medioambientales que influyen en el envejecimiento

En el nematodo *C. elegans* se han identificado mutaciones monogénicas (mutaciones de Age) que amplían la esperanza de vida hasta cinco veces, un aumento mayor del que se ha descrito para muchos otros modelos. Además de prolongar la esperanza de vida, las mutaciones Age en *C. elegans* también confieren una compleja colección de fenotipos distintos. Por ejemplo, las llamadas mutaciones reloj (*clk*) entorpecen la mayoría de las funciones relacionadas con el índice metabólico global (progresión del ciclo celular, natación, bombeo del alimentos, etc.) (v. más adelante). Las mutaciones Age también confieren resistencia frente a las situaciones de estrés ambiental (extrínseco) e intrínseco, que incluyen las ERO, el choque térmico y la radiación UV. Así pues, los genes que prolongan la vida en *C. elegans* parece que reducen la acumulación de "daños" celulares que tienden a acortar la esperanza de vida del gusano.

En los experimentos con *Drosophila* resulta fácil obtener cepas longevas cruzando las moscas de más edad con las otras, con lo que se estableció que la mejor salud de las moscas viejas era a cambio de una disminución de la forma física de las moscas jóvenes. Esto se puso de manifiesto porque disminuía la actividad y la fertilidad en comparación con las moscas silvestres. Por lo tanto, la población original debía de tener un conjunto de alelos que conducían a una mejor forma física en la juventud y un deterioro de la misma a edades más avanzadas, un fenómeno denominado **pleotropía antagonista**. Esta doctrina también se aplica a la protección contra el cáncer mediante mecanismos oncosupresores que a su vez van en contra de la longevidad.

Sirtuinas y envejecimiento

Las sirtuinas son una familia de proteínas que se han conservado mucho durante la evolución. Los mamíferos tienen siete proteínas de este tipo, de las que Sirt1 es la más estudiada. Estas proteínas son desacetilasas dependientes de NAD que tienen un amplio abanico de funciones. En la mayoría de las circunstancias, *Sirt1* favorece la supervivencia celular y la resistencia a las situaciones de estrés (v. más adelante), aunque en algunas situaciones reprimirá el factor NFκB favorecedor de la supervivencia, por lo que se facilita la apoptosis (fig 1-42). Tanto en *C. elegans*

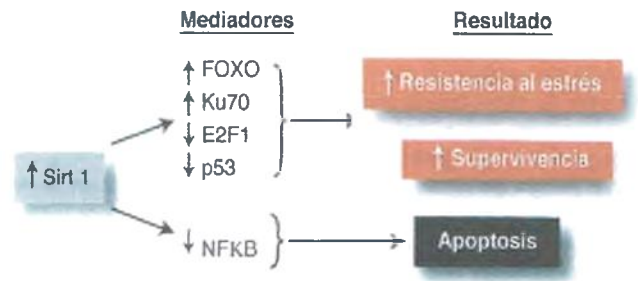


Figura 1-42. Sirtuina 1 y sus actividades. Las sirtuinas son enzimas dependientes de NAD/NADH que desacetilan otras proteínas. Al activarse, aumentan la actividad del factor de transcripción forkhead FOXO y de Ku70 (el homólogo antiapoptótico de Bcl-2). Disminuye la actividad de E2F1 y de p53. Como consecuencia, las células mejoran su resistencia a las agresiones y su supervivencia. También puede disminuir la actividad del factor de transcripción nuclear α B (NFκB), lo que favorecería la apoptosis.

como en *Drosophila*, la sobreexpresión de los homólogos de sirt1 incrementan la esperanza de vida en torno al 50%. En los mamíferos, las manipulaciones que alargan la vida están asociadas a un incremento de la cantidad de Sirt1 (v. más abajo).

La actividad desacetilasa de Sirt1 favorece la supervivencia celular al inhibir la apoptosis de varios modos. Activa una proteína llamada Ku70, que conduce a un aumento de la retirada de Bax hacia el citosol, por lo que ésta ya no podrá activar el poro transitorio de permeabilidad mitocondrial. La Sirt1 también activa un factor de transcripción, FOXO1, que dirige el aumento de la transcripción de las enzimas de reparación del ADN, a la vez que reprime la transcripción de las proteínas proapoptóticas. Entre sus muchas funciones, Sirt1 también activa la p53. Por lo tanto, la Sirt1 probablemente actúa de muchos modos y uno de los más importantes podría ser propiciar la longevidad.

Restricción calórica, sirtuinas y extensión de la esperanza de vida

Se sabe desde hace tiempo que la restricción calórica (RC) en los roedores y en las especies inferiores aumenta la longevidad. Desgraciadamente, hoy en día hay pocas probabilidades de que a los seres humanos nos vaya a ocurrir lo mismo, a pesar de que los estudios con primates no humanos muestran una menor incidencia de las enfermedades relacionadas con la edad en los monos tratados con RC. Hay datos que indican que la extensión de la esperanza de vida del roedor mediante la restricción calórica se asocia a un estado hipometabólico, análogo al efecto de las mutaciones "reloj" en *C. elegans*. Los invertebrados y los roedores sometidos a una RC muestran una atenuación del incremento, relacionado con la edad, de la cantidad de ERO que se generan en la mitocondria; una menor acumulación de daño oxidativo, como se pone de manifiesto por una disminución de la peroxidación de los lípidos, y alteraciones oxidativas de las proteínas. Los estudios recientes con primates no humanos sugieren que a los humanos se les podrían aplicar también conclusiones similares.

La RC ejerce estos efectos, al menos en parte, mediante un incremento de la expresión de las sirtuinas, pero también actuaría por otros caminos. Disminuye la concentración de insulina e IGF-I en el suero e inhibe la señalización a través de sus receptores correspondientes. Estas actividades tienden a disminuir el nivel de activación celular (aumento del índice metabólico). Además de reforzar este efecto, la RC inhibe la actividad de una molécula señalizadora clave, mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos); además desacelera la actividad celular (fig. 1-43). Es interesante destacar que los informes recientes sugieren que la rapamicina (que también disminuye la actividad de mTOR) aumenta la longevidad de los roedores.

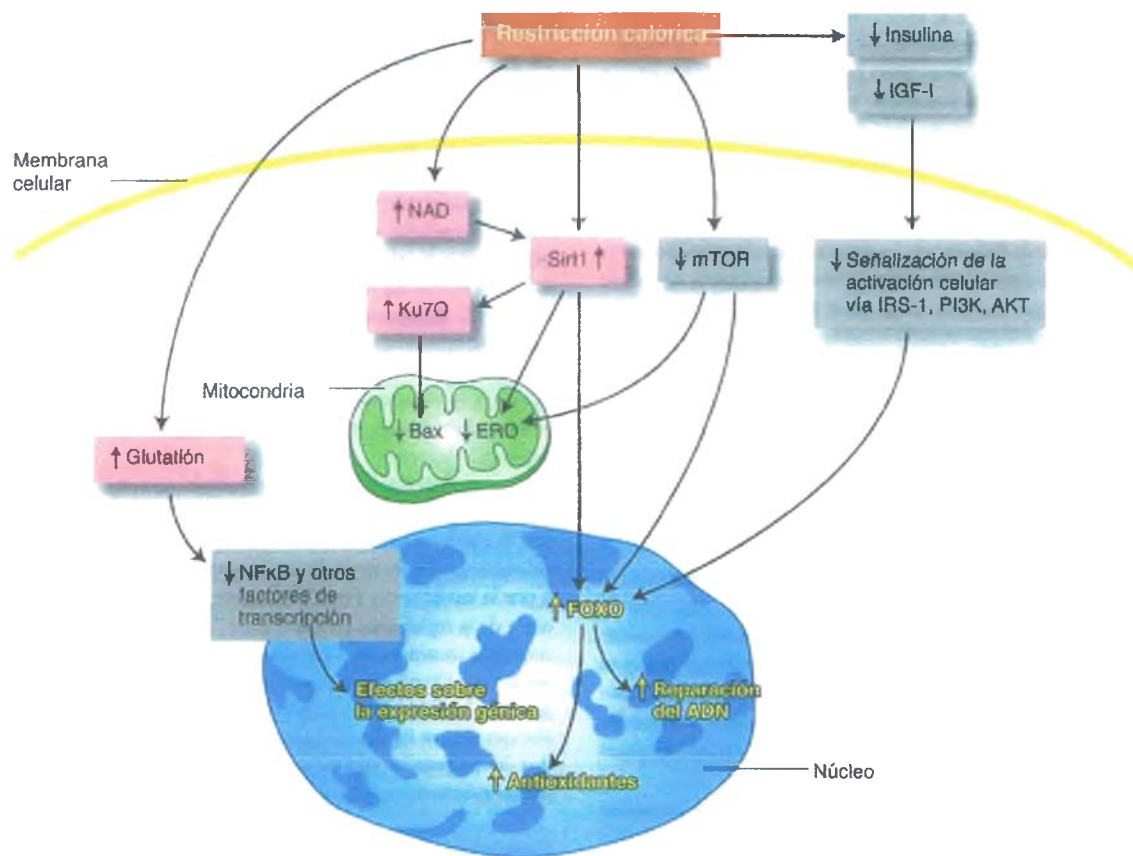


Figura 1-43. Consecuencias de la restricción calórica sobre el metabolismo celular y sobre las vías de supervivencia. La restricción calórica (RC) estimula la resistencia celular frente a las situaciones de estrés, inhibe la apoptosis, favorece la reparación del ADN e incrementa la producción celular de antioxidantes. La RC disminuye la cantidad de factor de crecimiento insulinoide (IGF-I) en la sangre y de insulina, a la vez que disminuye la señalización mediante estos factores a través del sustrato 1 de respuesta a la insulina (IRS-1, del inglés *insulin response substrate-1*), fosfoinositol-3-cinasa (PI3K) y AKT. También disminuye la actividad de la diana de la rapamicina en los mamíferos (mTOR, del inglés *mammalian target of rapamycin*) y aumenta la Sirt1. Todas estas funciones consiguen aumentar la actividad de FOXO, lo que conduce a que el ADN se repare con más eficacia y a que aumente la producción de antioxidantes. Como se indicó en la figura 1-42, el aumento de la actividad de Sirt1 también estimula la supervivencia al aumentar Ku70 y, por lo tanto, inhibir a Bax. La RC aumenta el reservorio celular del glutatión antioxidante (GSH), lo que a su vez podría hacer disminuir la actividad del factor nuclear κB(NFκB).

p53 y envejecimiento

La p53 es una molécula versátil que interviene en la apoptosis (v. más arriba), en el control del ciclo celular, en la supresión tumoral (v. cap. 5) y en la regulación transcripcional, y también participa en el envejecimiento. Suele estar presente en el citosol formando un complejo con Mdm2, una ubiquitina-ligasa E3 que regula la cantidad de p53 al dirigir su degradación proteasómica. La Mdm2 se puede degradar y permitir la liberación de p53 en respuesta a la lesión del ADN, al acortamiento de los telómeros, al estrés oxidativo, a la activación de los oncogenes y a otros estímulos. Al actuar a través de varios intermediarios que son proteínas supresoras de tumores, la p53 gobierna la apoptosis y la parada del ciclo celular. Mientras que tales actividades son beneficiosas para impedir que sobrevivan las células con una alteración grave del ADN y con activación de los oncogenes, también sugieren que la activación de p53 puede reducir la longevidad. De hecho, cuando se acorta la esperanza de vida, como se puede observar en los ratones que carecen de Ku70 o de varios genes supresores de tumores, se puede rectificar con la destrucción de p53. Y a la inversa, los ratones con una elevada expresión de p53 o que disminuyen la de Mdm2 tienen una esperanza de vida más corta y son propensos al

desarrollo acelerado de cambios degenerativos, tales como la atrofia de órganos, de piel y de huesos y a tolerar mal las situaciones de estrés (v. a continuación). Por consiguiente, la actividad supresora de tumores de p53 podría estar asociada perversamente a la disminución de la longevidad.

Algunas observaciones epidemiológicas con seres humanos apoyan esta posibilidad. En los humanos hay un pleomorfismo de p53 en el codón 72. Algunas poblaciones, generalmente cerca del ecuador, son homocigóticas para la prolina en esa posición, mientras que las poblaciones más al norte tienden a tener arginina en su lugar. Aunque este último genotipo de p53 proporciona una protección más eficaz contra el cáncer, después de la corrección para eso, las personas homocigóticas para la prolina en el codón 72 muestran un aumento de la supervivencia del 40%. Por este motivo se puede adquirir una medida de protección de los tumores a costa de disminuir la longevidad.

El impacto de las situaciones de estrés en el envejecimiento

El estrés oxidativo es una consecuencia inevitable de la vida en una atmósfera rica en oxígeno. Una hipótesis respetable sostiene que la pér-

dida de función que caracteriza al envejecimiento está ocasionada por un aumento progresivo e irreversible del daño oxidativo molecular. Tales lesiones se pueden manifestar como 1) peroxidación de los lípidos de la membrana; 2) modificaciones del ADN (rotura de las hebras, alteración de las bases, entrecruzamiento del ADN con proteínas), y 3) oxidación de las proteínas (pérdida de los grupos sulfhidrilo, carbonilación). El estrés oxidativo en las células normales dista mucho de ser trivial, ya que hasta el 3% del consumo total de oxígeno genera aniones superóxido y peróxido de hidrógeno. La mayor parte de este 3% representa una "fuga" de la cadena transportadora de electrones mitocondrial. Se ha estimado que una sola célula sufre 100 000 agresiones en el ADN al día por las ERO, y que en todo momento el 10% de las moléculas de proteínas de la célula están modificadas por aductos de carbonilo. Así pues, las defensas antioxidantes no son totalmente eficaces: se puede acumular el daño oxidativo progresivo y acabar por alterar varias funciones celulares.

Se ha puesto de manifiesto que el estrés oxidativo influye en el envejecimiento mediante los experimentos realizados en *Drosophila*, en los que la sobreexpresión de los genes de la SOD o de la catalasa prolonga significativamente la esperanza de vida de la mosca. Además, como se señaló anteriormente, prácticamente todos los gusanos y moscas longevos muestran un aumento de las defensas antioxidantes. Se ha descrito que la actividad de la SOD del hígado de los diferentes primates es directamente proporcional a la esperanza de vida máxima. La correlación del daño oxidativo con el envejecimiento queda demostrada además por un aumento del daño oxidativo de los lípidos, de las proteínas y del ADN en los animales viejos.

La RC (v. más arriba) en los roedores y en los primates no humanos hace aumentar la expresión de las enzimas antioxidantes, tales como la catalasa, la SOD1 (SOD dependiente de Cu/Zn, una enzima citosólica), la SOD2 (SOD dependiente de Mn, una enzima mitocondrial) y la glutatión-peroxidasa. La RC también está asociada a una disminución de la síntesis de proteínas, de lípidos y de productos de oxidación del ADN. De igual forma, los roedores que ingieren dietas que contienen las calorías normales, pero que son bajas en metionina, se vuelven muy longevos, de forma parecida a los animales tratados con RC. El efecto protector de las dietas bajas en metionina se ha atribuido a que se sintetizan menos ERO y a que disminuyen los daños oxidativos de las macromoléculas celulares. Conviene destacar que la cantidad de aminoácidos de los tejidos se midió en ocho especies de mamíferos y se comparó con la longevidad de dichas especies. Sólo la concentración de metionina mostró una relación significativa con la esperanza de vida: las especies con menos metionina en los tejidos vivieron más tiempo.

Las situaciones de estrés pueden ser de muchos tipos y no constituyen por sí mismas ninguna amenaza para la lucha entre la vida y la muerte de un organismo. Por esta razón, las agresiones episódicas pueden prolongar la supervivencia y hacer que el organismo las resista mejor. Los gusanos de *C. elegans* que se seleccionaron por expresar más cantidad de proteínas de choque térmico en respuesta al choque térmico vivieron más tiempo. Ya se ha señalado anteriormente que el estado isquémico refuerza el corazón y mejora la supervivencia cardíaca ante una falta de oxígeno.

Por si acaso uno acaba encontrándose a gusto con la idea de que el envejecimiento representa básicamente acumulación de daños oxidativos o de otro tipo, conviene resaltar que se han realizado una serie de estudios con cientos de miles de personas a las que se les dieron complementos dietéticos de antioxidantes. En ninguno de los estudios se consiguió encontrar que los antioxidantes alteraran significativamente ni la esperanza de vida, ni el desarrollo de la enfermedad, ni la salud de los humanos.

El envejecimiento acelerado se asocia al metabolismo acelerado

Muchos de los factores que prolongan la vida en los sistemas experimentales están asociados a una desaceleración del metabolismo, a una disminución de la actividad mitocondrial y a una mejora de la adaptación a las situaciones de estrés. Las condiciones que hacen aumentar la actividad metabólica celular también están asociadas a una disminución de la longevidad. Por lo tanto, el aumento de la señalización de IGF-I, de la insulina y de la hormona de crecimiento, así como de la activación de la vía de mTOR, conducen a que se consuma más glucosa, a que aumente la fosforilación oxidativa y a que disminuya la activación de FOXO1 (y, en consecuencia, se pierdan las defensas oxidativas relacionadas con FOXO1). Junto con lo dicho, las manipulaciones que disminuyen la actividad metabólica (p. ej., RC o una dieta baja en metionina) prolongan la esperanza de vida.

De igual forma, hay muchos resultados que indican que la concentración de chaperonas moleculares (p. ej., HSP70 [v. más arriba]) disminuye con la edad. Su pérdida hace empeorar la eliminación de las proteínas alteradas mediante la vía de la ubiquitina y el proteasoma (v. más arriba) y, por lo tanto, afecta a muchos aspectos del funcionamiento de los órganos y de la reparación celular. La hsp70 actúa sobre varios aspectos de la respuesta inmunitaria, como la síntesis de citocinas y la presentación de antígenos. Otros datos sugieren que los polimorfismos alélicos de los genes de hsp70 también pueden influir en la longevidad de los humanos. Por ejemplo, se ha descrito que las personas cuya secuencia de aminoácidos de la proteína HSP70 tiene metionina en la posición 493 viven de media más tiempo que los que tienen treonina en dicha posición.

Envejecimiento y células progenitoras

La mayoría de los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento implican la pérdida progresiva de funcionalidad de los órganos (p. ej., corazón, cerebro) cuyas principales actividades dependen de células que no se dividen. Como se mencionó más arriba, las células de estos órganos ni son eternas ni son incapaces de dividirse por mitosis, puesto que existe un cierto recambio. Por ejemplo, los miocitos cardíacos senescentes o alterados se reemplazan gracias a la población de células progenitoras residentes. Sin embargo, con el envejecimiento va disminuyendo la capacidad las células progenitoras para reponer las células perdidas, lo que se debe a una serie de factores que incluyen 1) alteración de los mecanismos de reparación del ADN y 2) acumulación de los inhibidores mitóticos, como los supresores tumorales p16^{INK4A}, p14^{ARF} y p53. En particular, la actividad de p16^{INK4A} y de p14^{ARF} está regulada por un grupo de proteínas llamadas polycomb (PcG). La manipulación genética para eliminar las proteínas PcG conduce a un deterioro prematuro del funcionamiento de las células progenitoras y a la insuficiencia multiorgánica (fig. 1-44). El equilibrio entre las PcG y las proteínas de control del ciclo celular cambia en respuesta a estímulos tales como la alteración del ADN. Muchas enfermedades humanas de envejecimiento prematuro han perdido a su vez proteínas que son importantes para la reparación del ADN (v. a continuación). La disminución de la función supresora de tumores de p14^{ARF} se ha asociado en los ratones a una disminución de la debilidad y la pérdida de este gen estimula una actividad robusta y continua de las células hematopoyéticas y de otras células progenitoras con un aumento de la edad.

Enfermedades de envejecimiento prematuro

En los humanos, la modesta correlación de la longevidad entre las personas emparentadas y la excelente concordancia de la esperanza de vida entre los gemelos llevó a que se aceptase la idea de que los factores genéticos influyen en el envejecimiento. La existencia de enfermedades

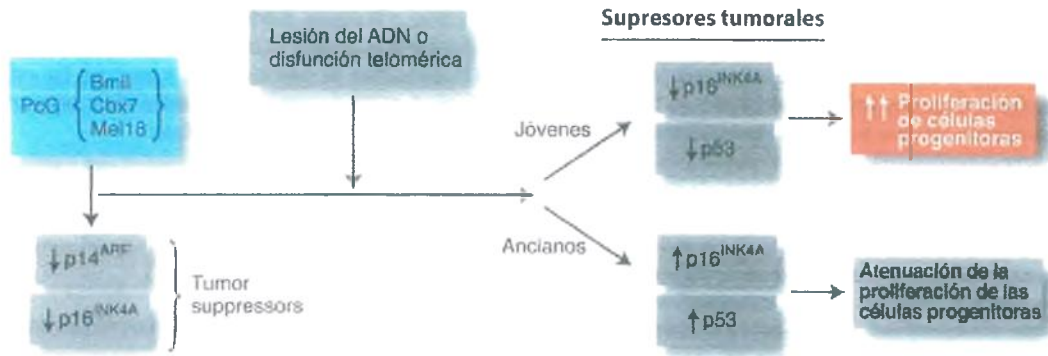


Figura 1-44. Efectos de las proteínas del grupo polycomb (PcG) sobre el funcionamiento de las células progenitoras en individuos jóvenes y ancianos. Las PcG, un complejo de tres proteínas, suelen inhibir el funcionamiento de las proteínas de control del ciclo celular p14^{ARF} y p16^{INK4A}, y se pueden activar por una serie de estímulos relacionados con las lesiones celulares. En los individuos más jóvenes, inhiben el control del ciclo celular mediado por p14^{ARF} y p16^{INK4A}, facilitando la proliferación de las células progenitoras para que reparen o reemplacen el tejido dañado. En los ancianos hay menos actividad de PcG, lo que conduce a una respuesta diferente a tal lesión: el aumento de la actividad de p14^{ARF} y de p16^{INK4A} conduce a una menor actividad proliferativa de las células progenitoras y a que proliferen con menos eficacia.

hereditarias asociadas a un envejecimiento acelerado respalda esta idea. En el síndrome genético denominado **progeria de Hutchinson-Gilford**, el proceso completo del envejecimiento, con sus características calvicie de patrón masculino, cataratas y arteriopatía coronaria, se condensa en un intervalo de menos de 10 años (fig. 1-45). La causa de la progeria es aparentemente una mutación en el gen LMNA, cuyo producto es una proteína denominada **lamina A**. El gen mutante codifica un precursor defectuoso de dicha proteína, que se ha denominado **progerina**, y que se acumula en el núcleo de una generación celular a la



Figura 1-45. Progeria. Una niña de 10 años con las características típicas del envejecimiento prematuro asociado a la progeria.

siguiente, por lo que interfiere con su integridad estructural y da lugar a una forma lobulada. El aumento de la progerina también interfiere con la organización de la heterocromatina nuclear, la cual también regula la expresión de numerosos genes. Conviene destacar que los cambios nucleares en las células de los pacientes con progeria se corrigieron tratando las células con inhibidores de la farnesil-transferasa, una enzima que impide que la progerina se “farnesile”. La supresión experimental de la producción de progerina también ha servido para corregir los cambios nucleares en las células cultivadas de pacientes con progeria.

Hoy en día se sabe que la progeria de Hutchinson-Gilford es uno de los aproximadamente 10 trastornos asociados a las mutaciones en el gen LMNA, que comprende un grupo denominado “laminopatías”. No se sabe si los cambios de la lamina A contribuyen al envejecimiento, pero el núcleo de las células de los ancianos muestra defectos similares a los observados en las células de los pacientes con progeria.

El **síndrome de Werner** es una enfermedad rara autosómica recesiva caracterizada por cataratas precoces, caída de cabello, atrofia de la piel, osteoporosis y aterosclerosis. Los afectados también tienen más

Tabla 1-6

Factores experimentales que influyen en el envejecimiento prematuro

Factores que aumentan la longevidad	Factores que disminuyen la longevidad
Mutaciones en p53, p14 ^{ARF} , p16 ^{INK4A} , etc.	Aumento de la activación de p53
Disminución del índice metabólico	Aumento del índice metabólico
Restricción calórica	Aumento del estrés oxidativo
Aumento de Sir1	Aumento de la actividad de mTOR
Mutaciones Age	Aumento de las proteínas de control del ciclo celular
Aumento de las defensas antioxidantes	Factores genéticos
Episodios de agresión	
Factores genéticos	

mTOR, diana de la rapamicina en los mamíferos.

riesgo de sufrir diversos tipos de cánceres y suelen fallecer en el quinto decenio de vida como consecuencia de un cáncer o de una enfermedad cardiovascular. El fenotipo de los pacientes con síndrome de Werner da la impresión de envejecimiento prematuro. El síndrome de Werner se debe a la pérdida de función del gen de Werner, que codifica una proteína (WRN) con varias actividades enzimáticas dependientes del ADN, como ATPasa, helicasa, exonucleasa y emparejamiento de hebras. Existen pruebas experimentales de que WRN interviene en la resolución del bloqueo de la replicación y en el mantenimiento de los telómeros. Su pérdida conduce a un procesamiento defectuoso de los daños del ADN y de su replicación. Desde el punto de vista experimental, la inactivación de WRN da lugar a inestabilidad cromosómica y al aumento de la apoptosis. Se cree que el aumento de la incidencia del cáncer en el síndrome de Werner puede reflejar cambios cromosómicos, mientras que el envejecimiento acelerado probablemente se deba a la disfunción de los telómeros.

El **síndrome de Cockayne** está ocasionado por un defecto en alguno de los dos genes que participan en la reparación del ADN acoplada a la transcripción: CSA y CSB. Los pacientes con esta enfermedad dejan de crecer prematuramente. Padecen trastornos desmielinizantes, que conducen al desarrollo muy prematuro de la pérdida sensorial y de

las cataratas, y le siguen debilidad y caquexia. La esperanza de vida de tales pacientes es de unos 12 años. Se sospecha que los defectos enzimáticos responsables de este síndrome hacen que las células acumulen daños en el ADN, lo que provoca fallos de la transcripción y acaba desembocando en la muerte de la célula.

En la **tricodistrofia** también se observa una reparación defectuosa acoplada a la transcripción, que está asociada al envejecimiento rápido, y a cabello y uñas quebradizos. Se debe a mutaciones en los genes de XPB y de XPD, que codifican componentes del complejo helicasa del factor de transcripción IIH.

Son muchos los factores que determinan la velocidad a la que los organismos entran en senescencia

Diversos procesos determinan la esperanza de vida de los distintos organismos e influyen en su robustez o debilidad con el avance de la edad (tabla 1-6). Hoy en día sigue sin haber acuerdo, salvo en el hecho de que la senescencia y la longevidad representan la expresión final de la interacción entre los muchos mecanismos que intervienen en la alteración, reparación y muerte de la célula. Es difícil encontrar una explicación unitaria para el envejecimiento biológico.

2

Inflamación

Hedwig S. Murphy

Descripción de la inflamación

Inflamación aguda

Secuencia de acontecimientos en la inflamación aguda

Regulación de los líquidos vasculares e hísticos

Mediadores de la inflamación plasmáticos

Factor de Hageman

Cininas

Sistema del complemento y el complejo de ataque a la membrana

Sistema del complemento y moléculas proinflamatorias

Mediadores de la inflamación celulares

Ácido araquidónico y factor de activación plaquetario

Prostanoides, leucotrienos y lipoxinas

Citocinas

Especies reactivas de oxígeno

Proteínas de estrés

Neurocininas

Mediadores de la matriz extracelular

Células inflamatorias

Reclutamiento leucocitario en la

Inflamación aguda

Adhesión leucocitaria

Reclutamiento leucocitario

Moléculas quimiotácticas

Leucocitos que atraviesan la barrera de células endoteliales para obtener acceso a los tejidos

Funciones leucocitarias en la inflamación aguda

Fagocitosis

Enzimas neutrófilas

Actividad bactericida oxidativa y no oxidativa

Regulación de la respuesta inflamatoria aguda

Vías intracelulares comunes

Respuesta génica

Resultados de la inflamación aguda

Inflamación crónica

Células participantes en la inflamación crónica

Daño y reparación en la inflamación crónica

Respuesta inflamatoria extensa

Mecanismos de reparación alterados

Inflamación granulomatosa

Inflamación crónica y enfermedades malignas

Manifestaciones sistémicas de inflamación

La inflamación es una reacción, tanto sistémica como local, de los tejidos y la microcirculación frente a una agresión patógena. Se caracteriza por la producción de mediadores inflamatorios y movimiento de líquidos y leucocitos desde la sangre a los tejidos extravasculares. Esta respuesta localiza y elimina células alteradas, partículas extrañas, microorganismos y antígenos y prepara el camino para el retorno de la normalidad estructural y funcional.

Los signos clínicos de la inflamación, denominada *flogosis* por el médico griego Galeno, e *inflammation* en latín, fueron descritos en época clásica. En el siglo I d. C., el enciclopedista romano Aulus Celsus describió los cuatro signos fundamentales de la inflamación, a saber, **rubor** (enrojecimiento), **calor** (calentura), **tumor** (hinchazón) y **dolor**. Estas características corresponden a los episodios inflamatorios de vasodilatación, edema y daño hístico. De acuerdo con los conceptos medievales, la inflamación representa un desequilibrio de varios "humores", entre los que se incluyen la sangre, el moco y la bilis. El concepto moderno respecto del fundamento vascular de la inflamación surgió en el siglo XVIII con John Hunter, el cual advirtió la dilatación de los vasos sanguíneos y determinó que el pus era material acumulado procedente de la sangre. Rudolf Virchow fue el primero en describir la inflamación como una reacción a una lesión hística previa. Además,

agregó un quinto a los cuatro signos fundamentales: *functio laesa* (pérdida de la función). Un discípulo de Virchow, Julius Cohnheim, fue el primero en relacionar la inflamación con la emigración de los leucocitos a través de las paredes microvasculares. A finales del siglo XIX, el eminente zoólogo ruso Eli Metchnikoff destacó el papel de la fagocitosis en la inflamación. Por último, en 1927, Thomas Lewis describió la importancia de los mediadores químicos, al demostrar que la histamina y otras sustancias incrementan la permeabilidad vascular y causan la migración de los leucocitos al espacio extravascular. Algunos estudios más recientes revelaron las bases moleculares y genéticas de la inflamación aguda y crónica.

Descripción de la inflamación

La función principal de la respuesta inflamatoria consiste en eliminar una agresión patógena y borrar los componentes hísticos dañados para así permitir que tenga lugar la reparación hística. El cuerpo intenta contener o eliminar los agentes ofensores, y de ese modo proteger tejidos, órganos y, por último, todo el cuerpo de cualquier daño. Se recurre a células específicas para que ataquen y destruyan los agen-

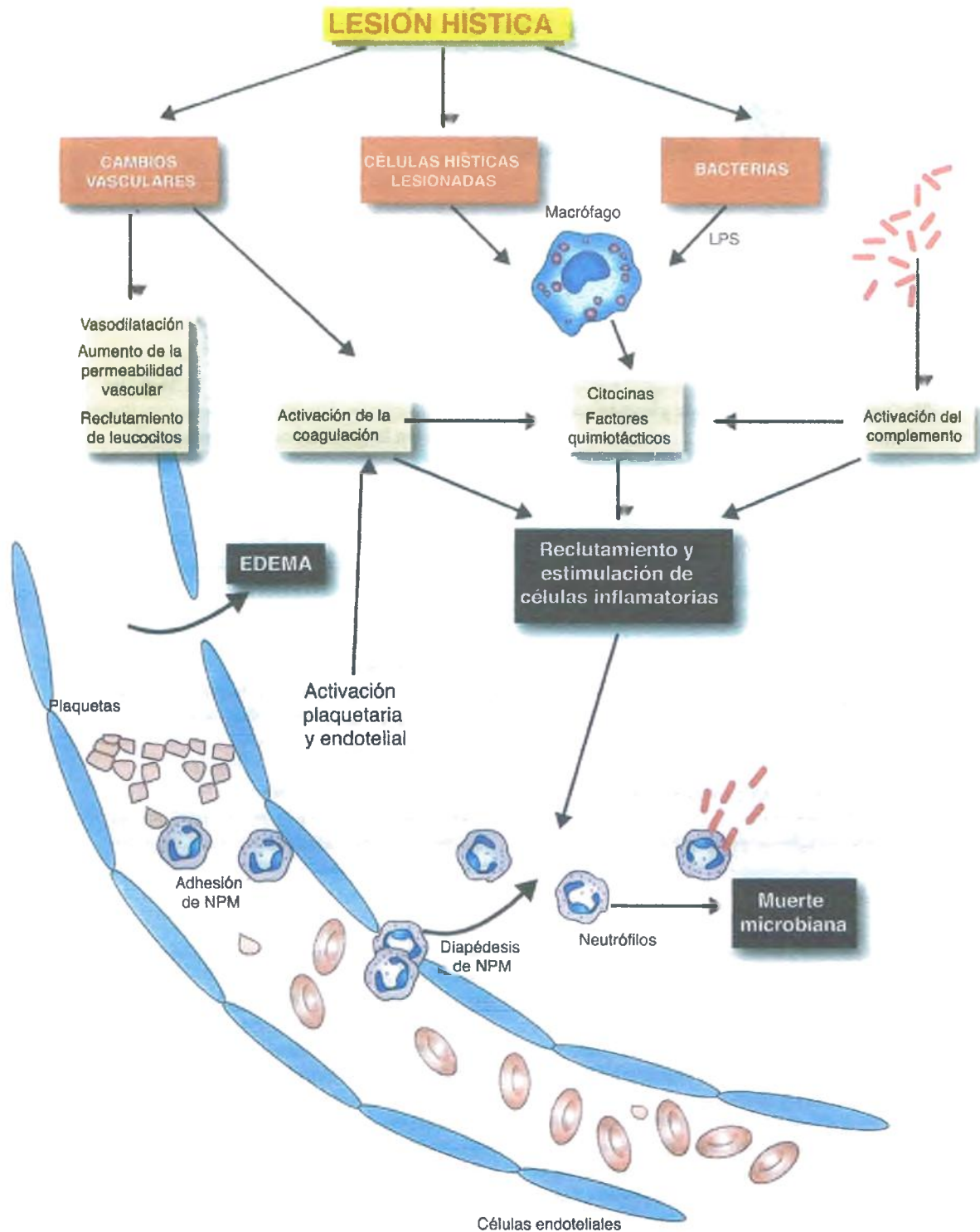


Figura 2-1. Respuesta inflamatoria a la lesión. Después de la lesión hística, se liberan mediadores químicos y células desde el plasma. La vasodilatación y la lesión vascular conducen a la fuga de líquidos hacia los tejidos (edema). Las plaquetas se activan para iniciar la formación del coágulo y la hemostasia y para incrementar la permeabilidad vascular por medio de la liberación de histamina. Las células del endotelio vascular contribuyen a la formación del coágulo, cuya retracción permite incrementar la permeabilidad vascular, y fijan los neutrófilos circulantes por medio de sus moléculas de adhesión. Los microbios (*bastones rojos*) inician la activación de la cascada del complemento, la cual, junto con mediadores solubles provenientes de los macrófagos, recluta neutrófilos hacia el lugar de la lesión hística. Los neutrófilos eliminan los microbios y borran el tejido dañado de modo que la reparación pueda comenzar. LPS, lipopolisacárido; NPM, neutrófilo polimorfonuclear.

tes lesivos (por ejemplo, microorganismos infecciosos, toxinas y material extraño), los digieren mediante enzimas y los eliminan o retiran. Durante este proceso, las células y tejidos dañados se digieren y eliminan para permitir la reparación. La respuesta a muchos agentes dañinos es inmediata y estereotipada. El carácter de la respuesta inflamatoria se ve “modulado” por numerosos factores, como la naturaleza del agente ofensor, la duración de la agresión, la extensión del daño hístico y el microambiente.

- La **iniciación** de una respuesta inflamatoria tiene como consecuencia la activación de mediadores solubles y el reclutamiento de células inflamatorias hacia el área lesionada. Se liberan moléculas desde el agente lesivo, las células dañadas y la matriz extracelular que alteran la permeabilidad de los vasos sanguíneos adyacentes al plasma, otras moléculas solubles y células inflamatorias circulantes. Esta respuesta estereotipada e inmediata conduce a una rápida inundación de los tejidos lesionados con líquidos, factores de la coagulación, citocinas, quimiocinas, plaquetas y células inflamatorias, en particular neutrófilos (figs. 2-1 y 2-2). El proceso completo se denomina **inflamación aguda**.
- La **amplificación** depende de la extensión de la lesión y de la activación de mediadores como las cininas y componentes del complemento. Se reclutan leucocitos y macrófagos adicionales para el área.
- La **destrucción** de los agentes lesivos coloca el proceso bajo control. La digestión enzimática y la fagocitosis reducen o eliminan el material extraño o los microorganismos infecciosos. Al mismo tiempo, los componentes del tejido dañado también se eliminan y desbridan, todo lo cual contribuye al inicio de la reparación (v. cap. 3).
- La **finalización** de la respuesta inflamatoria recibe la mediación de mecanismos antiinflamatorios intrínsecos que limitan el daño hístico y permiten la reparación y un retorno a la función fisiológica normal. Alternativamente, de acuerdo con la naturaleza de la lesión y de la respuesta inflamatoria y reparadora específica, puede desarrollarse una cicatriz en lugar del tejido normal. Muy importantes, asimismo,

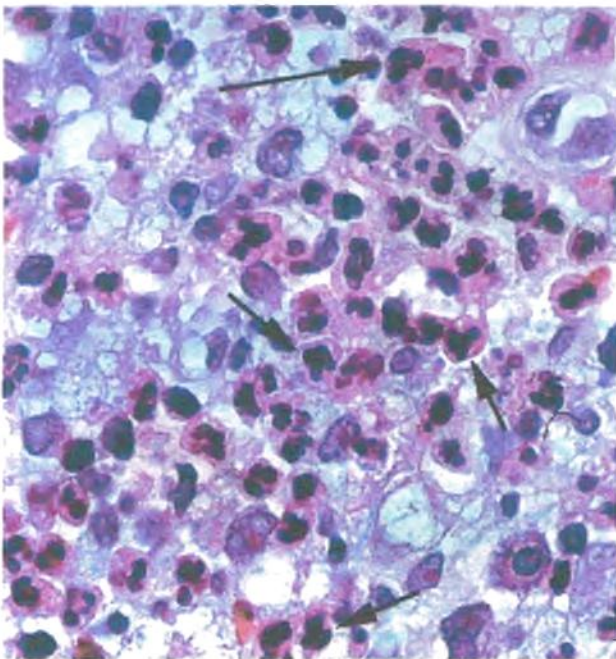


Figura 2-2. Inflamación aguda con gran cantidad de neutrófilos polimorfonucleares (NPM) con núcleos multilobulados (flechas).

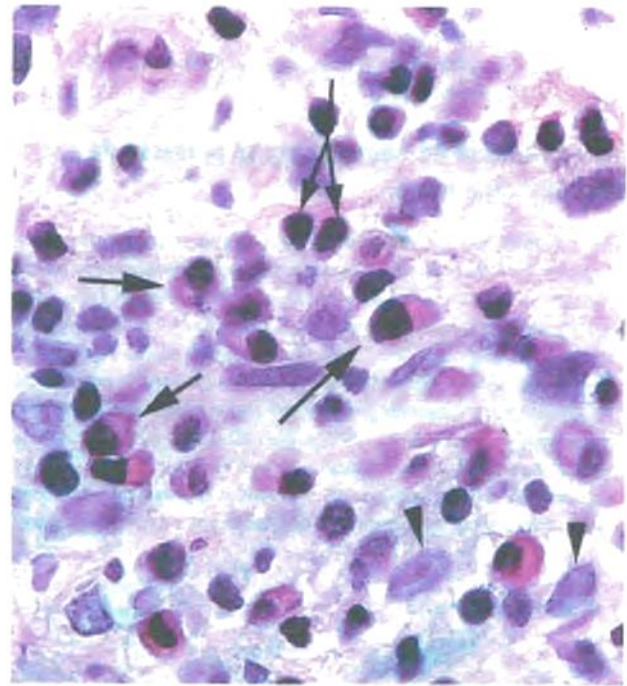


Figura 2-3. Inflamación crónica. Se observan linfocitos (flecha con dos puntas), células plasmáticas (flechas) y unos pocos macrófagos (puntas de flechas).

son los mecanismos intrínsecos de la zona, que concluyen el proceso inflamatorio, evitan la entrada adicional de líquidos, mediadores y células inflamatorias e impiden la digestión de las células y tejidos normales.

Ciertos tipos de lesiones desencadenan una respuesta inflamatoria e inmunitaria sostenida que se muestra incapaz de eliminar el tejido dañado y los agentes extraños. Esta respuesta persistente se denomina **inflamación crónica**. Los infiltrados inflamatorios crónicos están compuestos sobre todo de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos (fig. 2-3). Con frecuencia coexisten los infiltrados inflamatorios agudo y crónico.

Aunque de manera habitual la inflamación desempeña un papel defensivo, también puede ser perjudicial. La respuesta inflamatoria aguda puede ser desmesurada o sostenida, con o sin eliminación del agente ofensor. La consecuencia puede ser el daño hístico, testimonio de lo cual son los estragos causados por una neumonía bacteriana, debidos a la inflamación aguda o la destrucción articular, en la artritis séptica. La inflamación crónica también puede dañar tejidos y llevar a la cicatrización y pérdida funcional de los mismos. De hecho, la inflamación crónica es la base de muchas enfermedades degenerativas.

El deterioro de las respuestas inflamatorias puede provocar infecciones descontroladas, como en los hospederos con inmunodepresión. Varias enfermedades congénitas se caracterizan por una respuesta inflamatoria deficiente debido a defectos en la función de las células inflamatorias o en la inmunidad.

Inflamación aguda

La respuesta inflamatoria aguda comienza con el daño directo o la estimulación de los componentes celulares o estructurales de un tejido, como:

- Células parenquimatosas
- Microvasculatura

- Macrófagos histiósicos y células cebadas
- Células mesenquimatosas (por ejemplo, fibroblastos)
- Matriz extracelular (MEC)

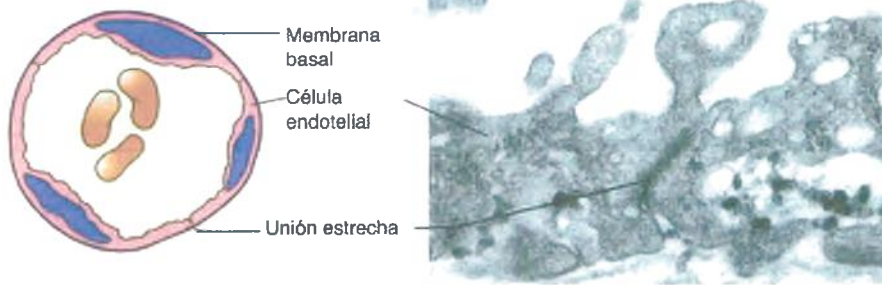
Una secuencia de sucesos sigue al inicio de la inflamación aguda

- **Inmediatamente en respuesta a una lesión o traumatismo, con rapidez y de manera transitoria, los vasos sanguíneos se contraen y luego se dilatan.** Bajo la influencia del óxido nítrico, la histamina y otros agentes solubles, se produce la vasodilatación, lo que permite que el flujo sanguíneo se incremente y el lecho capilar se expanda.
- **El aumento de la permeabilidad vascular condiciona la acumulación de líquido y componentes plasmáticos en los tejidos afectados por la inflamación.** El intercambio de líquidos entre los espacios intravascular y extravascular constituye un hecho normal, en el que el endotelio forma una barrera a la permeabilidad. Las células endoteliales están conectadas unas con otras mediante uniones estrechas y separadas del tejido

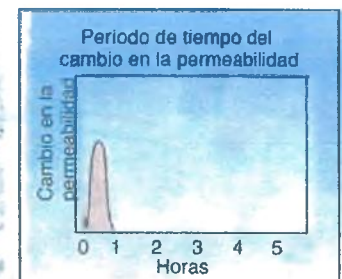
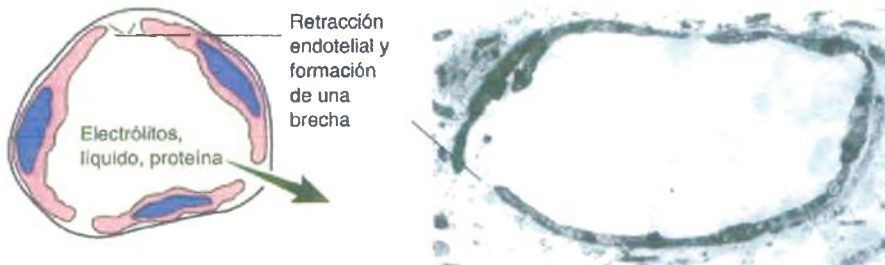
subyacente por una membrana basal limitante (fig. 2-4). **La rotura de esta barrera es un hecho característico de la inflamación aguda.** Una de las respuestas iniciales a la lesión histiósica se produce en los capilares y en las vénulas poscapilares. En el lugar de la lesión se desarrollan mediadores inflamatorios específicos que actúan directamente sobre los vasos sanguíneos para incrementar la permeabilidad vascular. La fuga vascular es causada por la contracción de las células endoteliales, su retracción y alteraciones en la transcitosís. Las células endoteliales también resultan afectadas, ya sea por una lesión directa o por una lesión indirecta en la que participan los leucocitos. Puede originarse una pérdida extensa de la barrera a la permeabilidad y pueden escaparse líquido y células hacia el espacio extravascular, lo que se conoce como edema (fig. 2-4).

- **Estimulación intravascular de plaquetas y células inflamatorias, así como liberación de mediadores solubles.** Los mediadores inflamatorios específicos que se producen en los lugares dañados estimulan las plaquetas y las células inflamatorias intravasculares. Se produce la activación de cininas, complemento y componentes de la cascada de la coagulación (figs. 2-1 y 2-5), lo que aumenta la permeabilidad vascular y el edema.

A VÉNULA NORMAL



B LESIÓN INDUCIDA POR UN MEDIADOR VASO



C LESIÓN DIRECTA EN EL ENDOTELIO

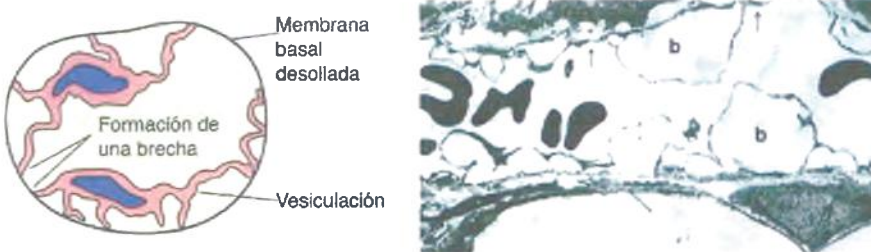


Figura 2-4. Respuestas de la microvasculatura a la lesión. **A.** La pared de las vénulas normales está sellada por uniones estrechas entre las células endoteliales adyacentes. **B.** Durante la lesión leve inducida por un mediador vasoactivo, las células endoteliales se separan y permiten el paso de los constituyentes líquidos de la sangre. **C.** Ante una lesión directa grave, las células endoteliales forman ampollas (*b*) y se separan de la membrana basal. Las áreas de membrana basal desollada (*flechas*) permiten el escape prolongado de elementos líquidos desde la microvasculatura.

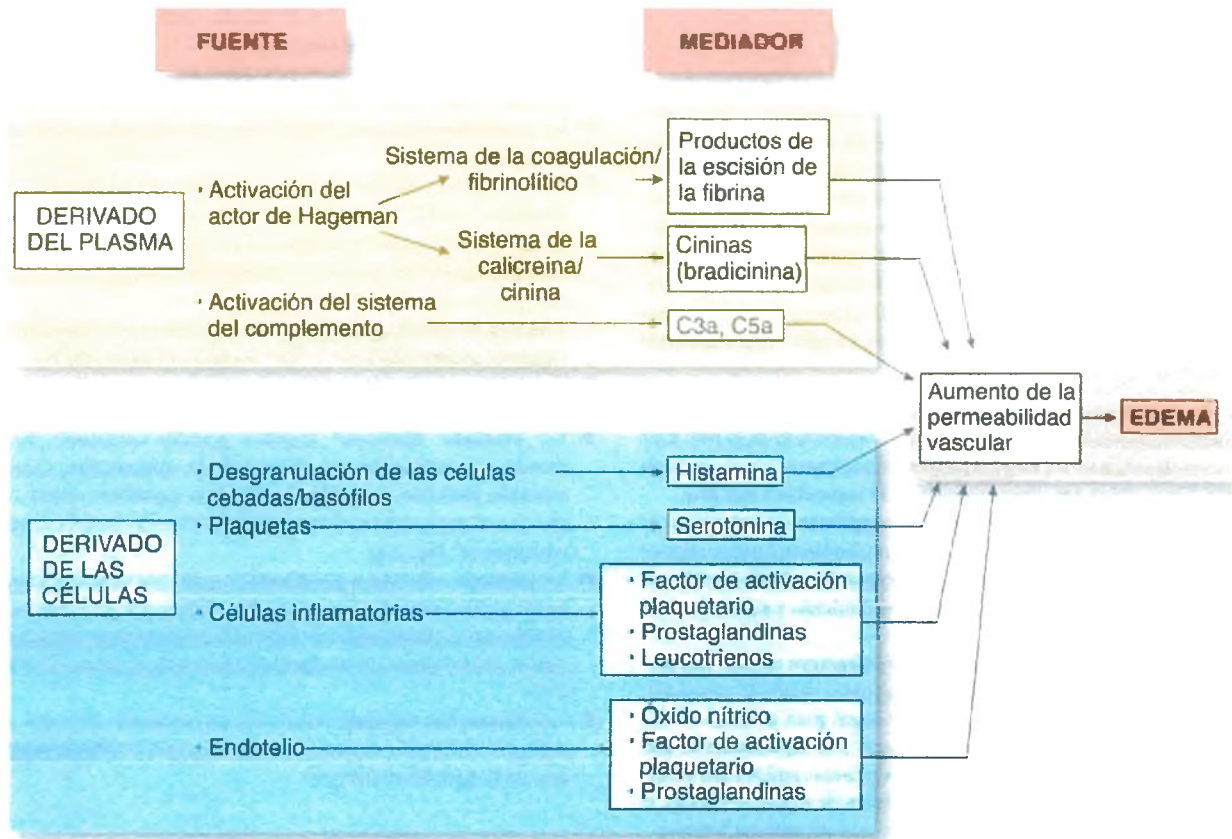


Figura 2-5. Mediadores inflamatorios del aumento de la permeabilidad vascular.

■ **Reclutamiento de neutrófilos hacia el lugar dañado.** Los cambios vasculares, la vasodilatación y el edema aumentan la concentración de eritrocitos y leucocitos dentro de la red capilar. En esa situación, los factores quimiotácticos reclutan leucocitos, en especial neutrófilos, desde el compartimento vascular hacia el tejido lesionado (figs. 2-1 y 2-2). Cuando se presentan en los tejidos, los leucocitos reclutados inician el proceso de eliminación de agentes ofensores, de manera que los componentes dañados puedan retirarse y dé comienzo la reparación del tejido. Estas células secretan mediadores adicionales, los cuales aumentan o inhiben la respuesta inflamatoria.

Los niveles de líquido intravascular e hístico son regulados por un balance de fuerzas

Bajo circunstancias normales, impera un movimiento continuo de líquidos desde el compartimento vascular hacia el espacio extravascular. El líquido que se acumula en el espacio extravascular se elimina entonces a través del sistema linfático y retorna a la circulación. La regulación del transporte líquido a través de las paredes vasculares se describe en parte por el **principio de Starling**. De acuerdo con esta ley, el intercambio de líquidos entre los compartimentos vascular y extravascular resulta de un balance de fuerzas que extraen líquido hacia el espacio vascular o hacia los tejidos (v. cap. 7). Estas fuerzas incluyen:

■ **La presión hidrostática**, que resulta del flujo sanguíneo y del volumen plasmático. Cuando las fuerzas de la presión hidrostática se elevan, sale líquido de la vasculatura.

- **La presión oncótica**, que refleja la concentración de proteínas plasmáticas, la cual extrae líquido hacia los vasos.
- **La presión osmótica**, que depende de las cantidades relativas de sodio y agua en los espacios vascular e hístico.
- **El flujo linfático**; el paso de líquidos a través del sistema linfático drena continuamente líquido de los tejidos hacia el espacio linfático.

Edema no inflamatorio

Cuando el balance de fuerzas que regulan el transporte líquido se altera, el flujo dentro del compartimento extravascular o la depuración a través del sistema linfático se interrumpen. El resultado es la acumulación de líquidos en el espacio intersticial (**edema**). Este exceso de líquido expande el espacio intercelular y entre los elementos de la MEC y produce tumefacción hística. Son varias las afecciones clínicas, ya sean específicas de sistemas o de órganos, que se acompañan de edema. La obstrucción del flujo venoso (**trombosis**) o la **disminución de la función ventricular derecha** (insuficiencia cardíaca congestiva) causan presión retrógrada en la vasculatura, y por tanto incrementan la presión hidrostática (v. cap. 7). La pérdida de albúmina (trastornos renales) o la reducción de la síntesis de proteínas plasmáticas (hepatopatía, desnutrición) disminuyen la presión oncótica del plasma. Cualquier anomalía que implique retención de sodio o agua modifica la presión osmótica y el balance de las fuerzas que actúan sobre los líquidos. Para finalizar, la obstrucción del flujo linfático puede presentarse en contextos clínicos disímiles, pero lo más frecuente es que se deba a la eliminación quirúrgica de los ganglios linfáticos o a una obstrucción tumoral. Esta acumulación líquida se ha denominado **linfedema**.

Edema inflamatorio

Entre las respuestas más tempranas a la lesión histórica están las alteraciones en la anatomía y la función de la microvasculatura, las cuales pueden promover la acumulación de líquido en los tejidos (figs. 2-4 y 2-5). Estos cambios patológicos son característicos de la clásica "triple respuesta", que describiera por primera vez sir Thomas Lewis en 1924. En los experimentos originales, se desarrolló una línea roja deslustrada en el lugar de un traumatismo leve de la piel, seguida por un **enrojecimiento** (halo rojo) y luego por una **roncha** (hinchazón). Lewis postuló que un mediador vasoactivo causó la vasodilatación y aumentó la permeabilidad vascular en el lugar de la lesión. La triple respuesta puede explicarse como sigue:

1. La **vasoconstricción transitoria de las arteriolas** en el espacio dañado es la respuesta vascular inicial a la lesión leve de la piel. Este proceso depende de un sistema mediador neurógeno y uno químico y por lo general se resuelve en cuestión de segundos a minutos..
2. La **vasodilatación de las arteriolas precapilares** incrementa acto seguido el flujo de sangre hacia el tejido, un fenómeno que se conoce como **hiperemia**. La vasodilatación responde a la liberación de mediadores específicos y explica el enrojecimiento y aumento de la temperatura del lugar dañado.
3. Un **incremento en la permeabilidad de la barrera celular endotelial** produce el edema. La pérdida de líquidos desde el compartimento intravascular a medida que la sangre pasa a través de las vénulas capilares determina la estasis local y el taponamiento con eritrocitos de los pequeños vasos dilatados. Estos cambios son reversibles después de una lesión leve: en cuestión de minutos a horas, el líquido extravascular es recanalizado a través del sistema linfático.

La respuesta vascular a la lesión es un hecho dinámico que incluye cambios fisiológicos y patológicos secuenciales. Los **mediadores vasoactivos**, que se originan tanto en el plasma como en las células, se generan en espacios de lesión histórica (fig. 2-5). Esos mediadores se unen a receptores específicos del endotelio vascular y de células del músculo liso para causar vasoconstricción o vasodilatación. La vasodilatación de las arteriolas incrementa el flujo sanguíneo y puede exacerbar la fuga de líquido hacia los tejidos. La vasoconstricción de las vénulas poscapilares aumenta la presión hidrostática del lecho capilar, lo que potencia la formación de un edema. La vasodilatación de las vénulas reduce la presión hidrostática capilar e inhibe el movimiento de líquidos hacia el espacio extravascular.

Luego de la lesión, los mediadores vasoactivos se unen a receptores específicos de las células endoteliales, lo que causa la contracción reversible de la célula endotelial y la formación de brechas intercelulares. Esa rotura de la barrera endotelial condiciona la extravasación (fuga) de líquidos intravasculares hacia el espacio extravascular. La lesión leve y directa del endotelio provoca una respuesta bifásica: en el período de los 30 min siguientes a la lesión se produce un cambio temprano en la permeabilidad, seguido por un segundo aumento de la permeabilidad vascular después de 3 a 5 h. Cuando el daño es serio, la exudación de líquido intravascular hacia el espacio extravascular se incrementa en forma progresiva y alcanza el pico 3 a 4 h después de la lesión.

La lesión grave directa al endotelio, como la que causan las quemaduras y las sustancias químicas cáusticas, puede concluir en un daño irreversible. En tales casos, el endotelio vascular se separa de la membrana basal, lo que da como resultado la formación de ampollas (o burbujas entre el endotelio y la membrana basal). Lo anterior deja áreas de membrana basal descubiertas (fig. 2-4 C), e interrumpe la barrera entre los espacios intravascular y extravascular.

Es importante formular varias definiciones para comprender las consecuencias de la inflamación:

- El **edema** es la acumulación de líquido dentro del compartimento extravascular y los tejidos intersticiales.
- Un **derrame** es un exceso de líquido en las cavidades corporales (p. ej., peritoneo o pleura).
- Un **trasudado** es líquido de edema con un contenido proteínico bajo (densidad).
- Un **exudado** es líquido de edema con un contenido proteínico alto (densidad >1.015) y con frecuencia contiene células inflamatorias. Los exudados se observan desde el principio de una reacción inflamatoria aguda y los producen lesiones leves como las quemaduras solares y las ampollas traumáticas.
- Un **exudado seroso**, o **derrame**, se caracteriza por la ausencia de una respuesta celular marcada y tiene un color amarillo pajizo.
- El término **serosanguinolento** se refiere a un exudado seroso, o derrame, que contiene eritrocitos y presenta un aspecto rojizo.
- Un **exudado fibrinoso** contiene grandes cantidades de fibrina debido a la activación del sistema de la coagulación. Cuando un exudado fibrinoso se produce sobre una superficie serosa como la pleura o el pericardio se denomina "pleuritis fibrinosa" o "pericarditis fibrinosa" (fig. 2-6).
- Un **exudado o derrame purulento** es aquel que contiene un componente celular elevado. Los exudados y derrames purulentos suelen producirse a consecuencia de infecciones bacterianas piógenas en las cuales predominan los neutrófilos polimorfonucleares (NPM) (fig. 2-7).
- La **inflamación supurativa** describe una situación en la que un exudado purulento se acompaña de una necrosis lícuefactiva significativa; es el equivalente del pus.



Figura 2-6. Pericarditis fibrinosa. El corazón de un paciente que falleció de una insuficiencia renal con uremia muestra un exudado fibrinoso velludo que cubre todo el pericardio visceral.

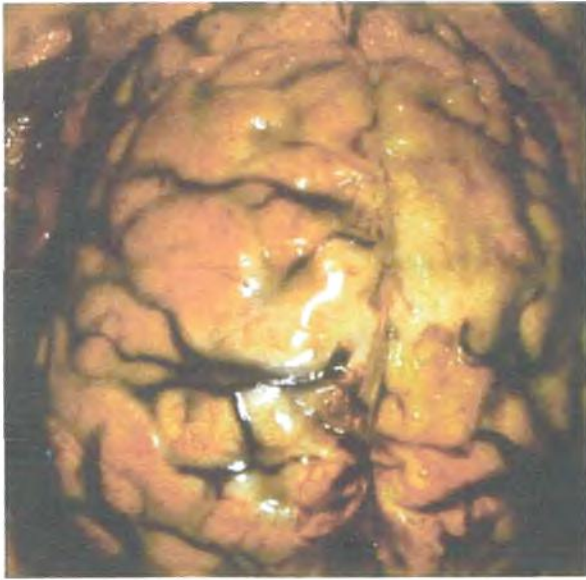


Figura 2-7. Exudado purulento. En este paciente con meningitis bacteriana, se observa un exudado inflamatorio agudo, espeso y de color cremoso dentro del espacio subaracnoideo.

Mediadores de la inflamación plasmáticos

Muchos mediadores químicos son parte integral en la iniciación, amplificación y finalización del proceso inflamatorio (fig. 2-8). Los mediadores derivados de las células y el plasma actúan armónicamente en la activación de las células al unirse a receptores específicos, activando células, reclutándolas para lugares dañados y estimulando la liberación de mediadores solubles adicionales. En sí mismos, estos mediadores son de vida relativamente corta, o bien los inhiben mecanismos intrínsecos, que desactivan la respuesta de manera efectiva y permiten que el proceso se resuelva. Por consiguiente, representan importantes mecanismos de control del “encendido” y el “apagado”. Los mediadores derivados de las células son analizados a continuación.

El plasma contiene los elementos de tres cascadas enzimáticas principales, cada una compuesta de una serie de proteasas. La activación secuencial de las proteasas produce la liberación de mediadores químicos importantes. Estos sistemas interrelacionados incluyen 1) la cascada de la coagulación; 2) la generación de cinina, y 3) el sistema del complemento (fig. 2-9) La cascada de la coagulación se describe en los capítulos 10 y 20; los sistemas de la cinina y el complemento se presentan aquí.

El factor de Hageman es un iniciador clave de la respuesta vasoactiva

El factor de Hageman (factor de la coagulación XII), que se origina en el plasma, se activa al exponerse a superficies con carga negativa como las membranas basales, las enzimas proteolíticas, los lipopolisacáridos

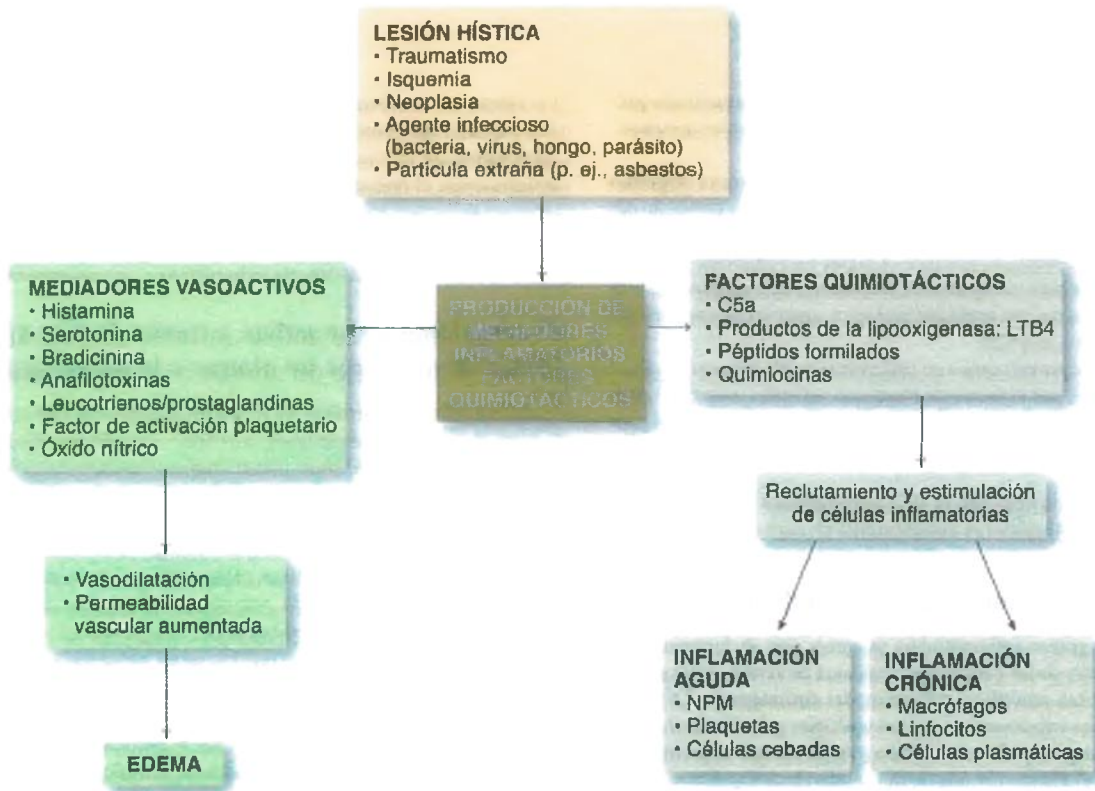


Figura 2-8. Mediadores de la respuesta inflamatoria. La lesión física estimula la producción de mediadores inflamatorios plasmáticos que se liberan en la circulación. Las células de los tejidos y las inflamatorias originan factores adicionales. Dichos factores vasoactivos y quimiotácticos promueven el edema y el reclutamiento de células inflamatorias hacia el lugar dañado. NPM, neutrófilos polimorfonucleares.

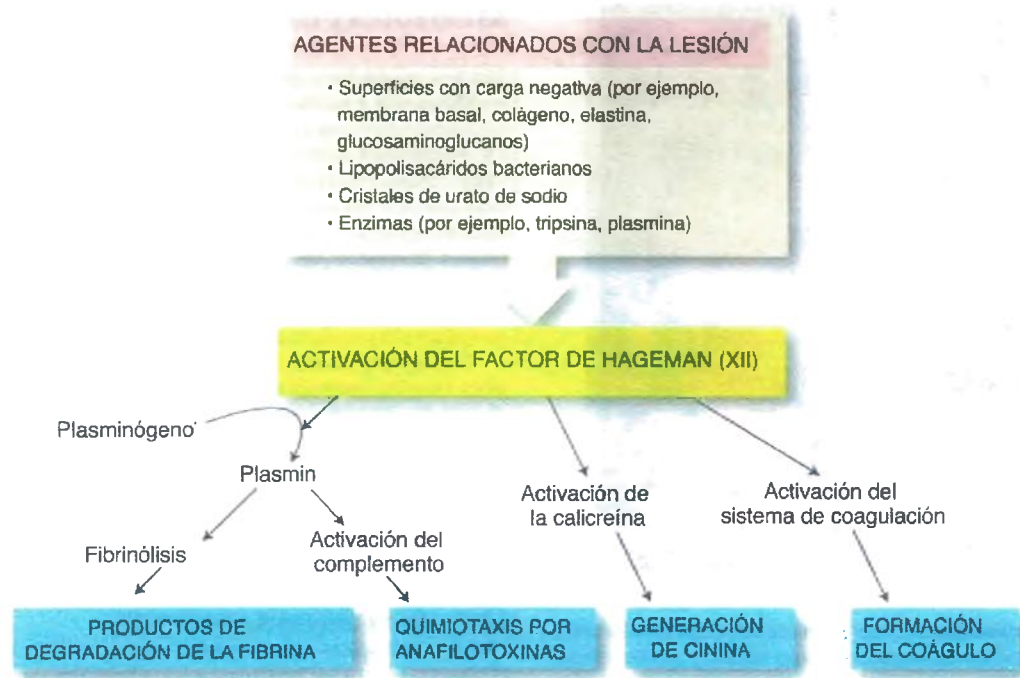


Figura 2-9. Activación del factor de Hageman y producción de mediador inflamatorio. La activación del factor de Hageman es un hecho clave que lleva a la conversión del plasminógeno en plasmina, lo que deriva en la generación de productos de la escisión de la fibrina y activa productos del complemento. La activación de la calicreína produce cininas y la activación del sistema de la coagulación desemboca en la formación del coágulo.

bacterianos y materiales extraños. Esto desencadena la activación de proteasas plasmáticas adicionales, lo que conduce a las siguientes acciones:

- **Conversión del plasminógeno en plasmina:** la plasmina originada por el factor de Hageman activado causa fibrinólisis. Los productos de la degradación de la fibrina (productos de la escisión de la fibrina) aumentan la permeabilidad vascular en la piel y los pulmones. La plasmina también escinde componentes del sistema del complemento, lo que genera productos con actividad biológica, entre los que se incluyen las anafilotoxinas C3a y C5a.
- **Conversión de la precalicreína en calicreína:** la calicreína plasmática, también generada por el factor de Hageman activado, escinde el cininógeno de alto peso molecular, y de este modo produce diversos péptidos vasoactivos de alto peso molecular, que en conjunto se denominan cininas.
- **Activación de la vía alternativa del complemento**
- **Activación del sistema de la coagulación** (v. caps. 10 y 20)

Las cininas amplifican la respuesta inflamatoria

Las cininas son agentes inflamatorios potentes que se forman en el plasma por la acción de las calicreínas proteasas de serina sobre glucoproteínas plasmáticas específicas denominadas **cininógenos**. La bradisinina y los péptidos relacionados regulan múltiples procesos biológicos como la presión sanguínea, la contracción y relajación del músculo liso, la extravasación del plasma, la migración celular, la activación de células inflamatorias y las respuestas al dolor de origen inflamatorio. Dos receptores participan en los efectos inmediatos de las cininas: mediadores inflamatorios inducen a los receptores B1 y los metabolitos de la bradisinina los activan de manera selectiva; los receptores B2 presentan una expresión constitutiva y amplia.

Las cininas inactivan con rapidez a las cininas, que en consecuencia desempeñan funciones rápidas y de vida corta. Quizá la función más significativa de las cininas es su capacidad de amplificar las respuestas inflamatorias al estimular las células de los tejidos locales y las células inflamatorias para que generen mediadores adicionales como los prostanoïdes, las citocinas (en especial el factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α] y las interleucinas), el óxido nítrico y las taquicinas.

El complemento se activa a través de tres vías para formar el complejo de ataque a la membrana

El sistema del complemento es un grupo de proteínas que se hallan en el plasma y sobre las superficies celulares. Su función principal es la defensa contra los microbios. Identificado en primera instancia como un factor sérico lábil al calor que destruye bacterias y "complementa" a los anticuerpos, el sistema del complemento consiste en más de 30 proteínas entre las que se incluyen enzimas plasmáticas, proteínas reguladoras y proteínas que lisan células. El espacio sintético principal de estas proteínas es el hígado, y se activan de manera secuencial. Las actividades fisiológicas del sistema del complemento incluyen 1) la defensa contra las infecciones por bacterias piógenas mediante opsonización, quimiotaxis, activación de leucocitos y lisis de bacterias y células; 2) interconectar la inmunidad innata y adaptativa para la defensa contra los agentes microbianos al aumentar las respuestas de los anticuerpos y aumentar la memoria inmunológica, y 3) la eliminación de los productos inmunitarios y los productos de la lesión inflamatoria mediante la depuración de los complejos inmunitarios de los tejidos y la eliminación de las células apoptóticas. Ciertos componentes del complemento, las **anafilotoxinas**, son mediadores vasoactivos. Algunos componentes fijan opsoninas sobre la superficie celular, mien-

tras otros provocan la lisis celular al generar el complejo lítico C5b-9 (complejo de ataque a la membrana [CAM]). Las proteínas que intervienen en la activación del sistema del complemento se activan a sí mismas por medio de tres vías convergentes que se llaman clásica, lectina de unión a la manosa (LUM) y alternativa.

Vía clásica

Los activadores de la vía clásica incluyen los complejos antígeno-anticuerpo (Ag-Ac), productos de las bacterias y los virus, proteasas, cristales de urato, células apoptóticas y polianiones (polinucleótidos). Las proteínas de esta vía va de C1 a C9, y su designación sigue el orden histórico de su descubrimiento. Los complejos Ag-Ac activan C1, ante lo cual se inicia la cascada que conduce a la formación del CAM, que procede como sigue (fig. 2-10):

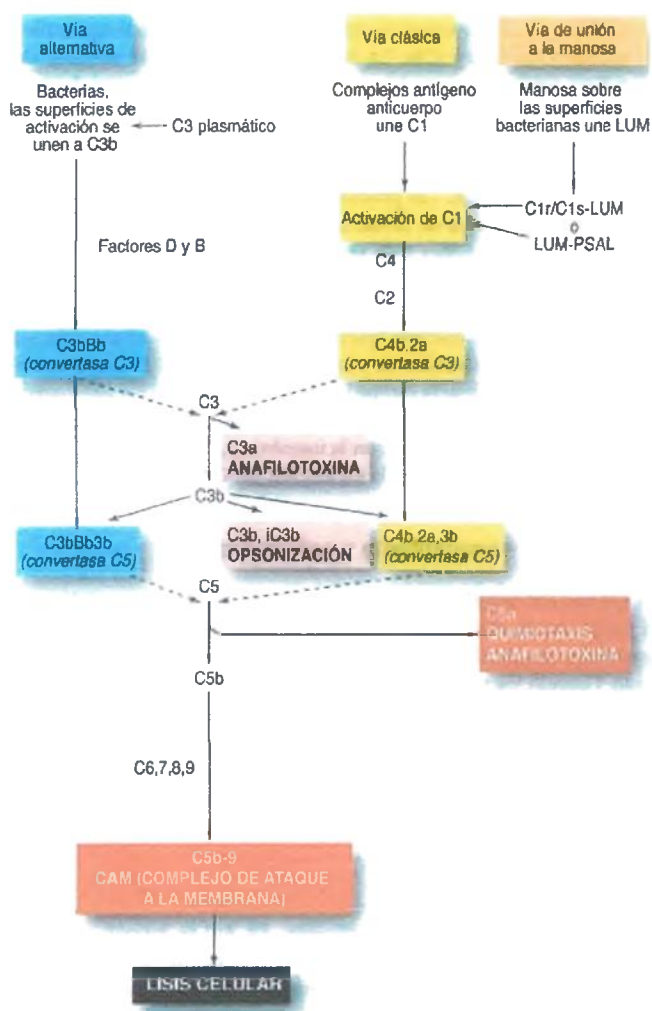


Figura 2-10. Activación del complemento. Las vías alternativa, clásica y de unión a la manosa conducen a la generación de los mediadores inflamatorios de la cascada del complemento y a la lisis celular a través del complejo de ataque de la membrana (CAM). LUM, lectina de unión de la manosa; LUM-PSAL, proteasa de serina asociada a la LUM.

1. Los anticuerpos se unen a los antígenos localizados sobre la superficie de las células bacterianas unidas al complejo C1. El complejo C1 consta de C1q, dos moléculas de C1r y dos moléculas de C1s. Los anticuerpos de los complejos inmunitarios se unen a C1q, lo que desencadena la activación de C1r y C1s.
2. En primer lugar, C1s divide C4, el cual se une a la pared bacteriana y allí escinde C2. Las moléculas escindidas resultantes forman el complejo enzimático C4b2a, también llamado convertasa C3, la cual permanece unida de forma covalente a la superficie celular. Esto fija el sistema del complemento a espacios históricos específicos. Si no se forma una unión covalente, el complejo se inactiva, y la cascada del complemento no tiene lugar en las células y tejidos de un hospedero normal.
3. La convertasa C3 divide C3 en C3a y C3b. Éste es un paso crítico en la generación de componentes del complemento con actividad biológica. El C3a se libera como una anafilotoxina. El C3b reacciona con las proteínas celulares para localizarse, o "fijarse", sobre la superficie celular. El C3b y sus productos de degradación, en particular iC3b, en la superficie de los agentes patógenos, aumentan la fagocitosis. Este procedimiento de revestir un agente patógeno con una molécula que aumenta la fagocitosis se conoce como opsonización, y la molécula que lo hace se denomina opsonina.
4. El complejo formado por C4b, C2a y C3b (denominado convertasa C5) divide C5 en C5a y C5b. El C5a también es una anafilotoxina, en tanto que C5b actúa como un nido en la unión secuencial subsiguiente de C6, C7 y C8 para formar el CAM.
5. El CAM se ensambla en las células objetivo. El CAM se inserta directamente en la membrana plasmática por unión hidrofoba de C7 a la bicapa lipídica. El canal transmembrana cilíndrico resultante rompe la función de barrera de la membrana plasmática y conduce a la lisis celular.

Vía de unión a la manosa

La vía de unión a la manosa o a la lectina tiene algunos componentes en común con la vía clásica. Se inicia con la unión de los microbios portadores de grupos manosa terminales a la LUM, un miembro de la familia de las lectinas dependientes de calcio llamadas colectinas. Esta proteína de fase aguda multifuncional muestra propiedades similares a las del anticuerpo de la inmunoglobulina M (IgM) (se une a un amplio espectro de estructuras de oligosacáridos), IgG (interactúa con receptores fagocitarios) y C1q. Esta última propiedad le permite interactuar con C1r-C1s o con una proteasa de serina llamada proteasa de serina asociada a la LUM (PSAL) para activar al complemento de la siguiente forma (fig. 2-10):

1. La LUM interactúa con C1r y C1s para producir actividad de esterasa C1. De manera alternativa y preferencial, la LUM forma un complejo con un precursor de la PSAL. La LUM y la PSAL se unen a los grupos manosa de las glucoproteínas o carbohidratos situados en la superficie de las células bacterianas. Después que la LUM se une al sustrato, la proenzima PSAL es dividida en dos cadenas y expresa actividad de esterasa C1.
2. La actividad de esterasa C1, ya sea por la interacción de C1r/C1s-LUM o por la de LUM-PSAL, escinde C2 y C4, lo que conduce al ensamblaje de la convertasa C3 de la vía clásica. En este punto, la cascada del complemento continúa como se describió en la vía clásica.

Vía alternativa

La vía alternativa se inicia por productos derivados de microorganismos como las endotoxinas (de las superficies de las células bacterianas), el cimosano (paredes de las células de levadura), los polisacáridos, el factor

venenoso de la cobra, virus, células tumorales y materiales extraños. Las proteínas de la vía alternativa se llaman "factores", seguidos por una letra. La activación de esta vía procede como sigue (fig. 2-10):

1. **Una pequeña cantidad de C3 plasmática se divide en C3a y C3b.** Este C3b se une de forma covalente a los carbohidratos y proteínas de la pared de la célula microbiana. Esto une factor B y factor D para formar la convertasa C3 de la vía alternativa, C3bBb. La **properdina** estabiliza la convertasa C3.
2. **La convertasa C3 genera C3b y C3a adicionales.** El enlace de una segunda molécula de C3b a la convertasa C3 convierte ésta en una convertasa C5, C3bBb3b.
3. **Como en la vía clásica, la escisión de C5 por la convertasa C5 origina C5a y C5b y lleva al ensamblaje del CAM.**

El sistema del complemento cuenta con una regulación estrecha para producir moléculas proinflamatorias

Actividades biológicas de los componentes del complemento

El punto final de la activación del complemento es la formación del CAM y la lisis celular. Los productos escindidos en cada paso catalizan el paso siguiente de las cascadas y encierran propiedades en sí mismos que los vuelven importantes moléculas inflamatorias.

- **Anafilotoxinas (C3a, C4a, C5a):** estas moléculas proinflamatorias participan en la contracción del músculo liso y aumentan la permeabilidad vascular (fig. 2-11).
- **Oponinas (C3b, iC3b):** la opsonización bacteriana es el proceso por medio del cual una molécula específica (por ejemplo, IgG o C3b) se une a la superficie de la bacteria. Este proceso aumenta la fagocitosis al habilitar receptores en las membranas de las células fagocitarias (por ejemplo, el receptor Fc o el receptor C3b) para reconocer y unir

bacterias opsonizadas. Los virus, parásitos y células transformadas también activan el complemento mediante mecanismos similares, un efecto que conduce a su inactivación o muerte:

- **Moléculas proinflamatorias (CAM, C5a):** estos factores quimiotácticos también activan leucocitos y células de los tejidos para generar oxidantes y citocinas e inducir la desgranulación de las células cebadas y los basófilos.
- **Lisis: (CAM):** el C5b une C6 y C7 y luego C8 a la célula objetivo; se cataliza la polimerización de C9 para lisar la membrana celular.

Regulación del sistema del complemento

Las proteínas séricas y de las superficies celulares protegen al hospedero de lesiones indiscriminadas por la regulación de la activación del complemento. Existen cuatro mecanismos principales para ello:

- **Decadencia espontánea:** C4b2a y C3bBb y sus productos de escisión, C3b y C4b, disminuyen por decadencia.
- **Inactivación proteolítica:** los inhibidores plasmáticos incluyen el factor 1 (un inhibidor de C3b y C4b) y la carboxipeptidasa sérica N (CPSN). La CPSN separa la arginina carboxiterminal de las anafilotoxinas C4a, C3a y C5a. La eliminación de este solo aminoácido reduce acentuadamente la actividad biológica de cada una de estas moléculas.
- **Unión de los componentes activos:** el inhibidor de la esterasa C1 une C1r y C1s, con lo cual se forma un compuesto inactivo de manera irreversible. Las proteínas de unión adicional en el plasma incluyen la proteína de unión del factor H y de C4b. Este complejo de proteínas con C3b y C4b, respectivamente, aumenta su susceptibilidad a la escisión proteolítica del factor 1.
- **Moléculas asociadas a la membrana celular:** dos proteínas ligadas a la membrana celular por fijación al glucosfosfoinositol son el factor acelerador de la decadencia y la protectina (CD59). El factor acelerador de la decadencia rompe la convertasa C3 de la vía alternativa; la CD59 (proteína del cofactor de membrana protectina) se enlaza al C4b y C3b relacionados con la membrana, promueve su inactivación por el factor I y evita la formación del CAM.

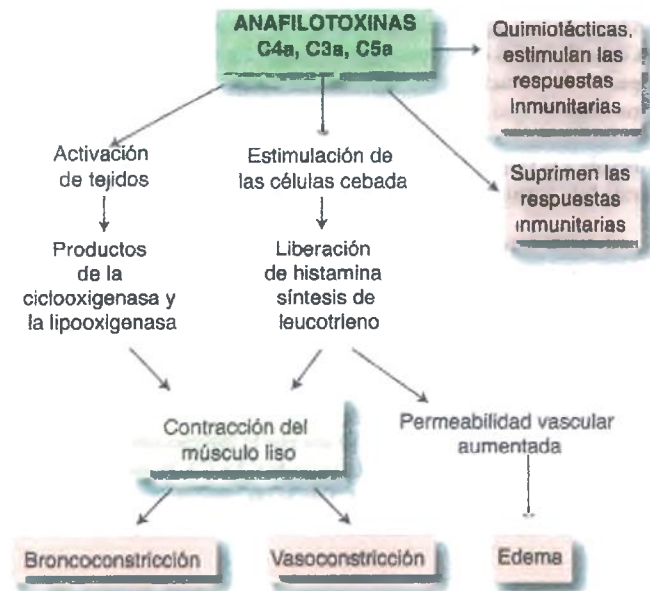


Figura 2-11. Actividad biológica de las anafilotoxinas. Los productos de la activación del complemento, que se generan durante la activación de la cascada del complemento, regulan la permeabilidad vascular, el reclutamiento celular y la contracción del músculo liso.

Sistema del complemento y enfermedad

El sistema del complemento cuenta con una regulación exquisita, con el fin de que su activación se enfoque en la superficie de los microorganismos, donde el depósito de células y tejidos normales está limitado. Cuando los mecanismos que regulan este balance no funcionan de manera adecuada, o resultan deficientes debido a alguna mutación, el desequilibrio consecuente en la actividad del complemento puede causar lesiones históricas (tabla 2-1). La activación sistémica descontrolada del complemento puede suscitarse durante una sepsis, y por tanto desempeña un papel central en el desarrollo del choque séptico.

Complejos inmunitarios

Los complejos inmunitarios (complejos Ag-Ac) se forman sobre las superficies bacterianas y al asociarse con C1q activan la vía clásica. A partir de ahí, el complemento promueve la depuración fisiológica de los complejos inmunitarios circulantes. Sin embargo, cuando estos complejos se forman de manera continua, y en exceso (por ejemplo, en la respuesta inmunitaria crónica), la activación implacable del complemento tiene como resultado su consumo y, por consiguiente, su agotamiento total. La ineficiencia del complemento, cuando obedece a su agotamiento, a la unión deficiente del complemento o a los defectos en su activación, condiciona el depósito inmunitario y la inflamación, que a su vez puede desencadenar la autoinmunidad.

Tabla 2-1

Deficiencias hereditarias del complemento

Deficiencia del complemento	Asociación clínica
C3b, iC3b, C5, LUM	Infecciones bacterianas piógenas Glomerulonefritis membranoproliferativa
C3, properdina, proteínas CAM	Infección por <i>Neisseria</i>
Inhibidor C1	Angioedema hereditario
CD59	Hemólisis, trombosis
C1q, C1r y C1s, C4, C2	Lupus eritematoso sistémico
Factor H y factor I	Síndrome urémico-hemolítico Glomerulonefritis membranoproliferativa

CAM, complejo de ataque a la membrana; LUM, lectina unida a la manosa.

Enfermedad infecciosa

La defensa contra la infección es una función clave de los productos del complemento. El funcionamiento defectuoso del sistema del complemento condiciona un incremento en la susceptibilidad a la infección.

- Los defectos en la producción de anticuerpos, de proteínas del complemento o de la función fagocitaria se acompañan de susceptibilidad aumentada a una infección piógena a causa de microorganismos como *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.
- Las deficiencias en la formación del CAM se relacionan con un aumento de las infecciones, en particular por meningococos.
- La deficiencia de la LUM del complemento condiciona infecciones recurrentes en niños pequeños.

Las cápsulas gruesas pueden proteger a algunas bacterias de la lisis del complemento. Adicionalmente, las enzimas bacterianas pueden inhibir los efectos de los componentes complementarios, en especial los de C5a, o aumentar el catabolismo de los componentes, como C3b, y en consecuencia reducir la formación de la convertasa C3. Por otra parte, los virus pueden aprovechar los componentes y receptores unidos a la célula para facilitar su entrada a ésta. *Mycobacterium tuberculosis*, el virus de Epstein-Barr, el virus del sarampión, el VIH y los flavivirus usan componentes del complemento contra las células inflamatorias o epiteliales objetivo.

Inflamación y necrosis

El sistema del complemento amplifica la respuesta inflamatoria. Las anafilotoxinas C5a y C3a activan los leucocitos, y la C5a y el CAM activan las células endoteliales e inducen la producción de oxidantes y citocinas que son peligrosas para los tejidos cuando están presentes en exceso (v. cap. 1). Los tejidos inviables o dañados no pueden regular el complemento de la manera habitual.

Deficiencias del complemento

La importancia de un sistema del complemento intacto y regulado adecuadamente se ejemplifica en gente que es portadora de deficiencias adquiridas o congénitas de componentes del complemento o de proteínas reguladoras específicas (tabla 2-1). El defecto congénito más común es una deficiencia de C2 que se hereda como un rasgo autosómico codominante. Las deficiencias adquiridas de los componentes iniciales del complemento surgen en pacientes con alguna enfermedad autoinmunitaria, en particular en aquellas que cursan con complejos inmunitarios circulantes. Entre las mismas se incluyen ciertas formas de glomerulonefritis membranosa y de lupus eritematoso sistémico.

Las deficiencias en los componentes iniciales del complemento (por ejemplo, C1q, C1r, C1s y C4) guardan una relación estrecha con la susceptibilidad al lupus eritematoso sistémico; los pacientes que carecen de los componentes medios (C3, C5) muestran tendencia a sufrir infecciones piógenas recurrentes, glomerulonefritis membranoproliferativa y exantemas; aquellos que carecen de los componentes finales (C6, C7 o C8) son vulnerables a las infecciones por especies de *Neisseria*. Tales diferencias en la susceptibilidad subrayan la importancia de los componentes individuales del complemento en la protección del hospedero a las infecciones. Los defectos congénitos en las proteínas que regulan al sistema del complemento (es decir, el inhibidor de C1 y la CP5N) tienen como resultado la activación crónica del complemento. La deficiencia del inhibidor de C1 también se relaciona con el síndrome de angioedema hereditario.

Mediadores de la inflamación celular

Las plaquetas, basófilos, NPM, células endoteliales, monocitos/macrófagos, células cebadas hísticas y tejidos dañados que son circulantes en sí mismos resultan en todos los casos fuentes celulares potenciales de mediadores vasoactivos. En general, estos mediadores son 1) derivados del metabolismo de los fosfolípidos y del ácido araquidónico (por ejemplo, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, lipoxinas, factor de activación plaquetario [FAP]); 2) gránulos citoplasmáticos preformados y almacenados (por ejemplo, histamina, serotonina, hidrolasas lisosómicas), o 3) derivados de la producción alterada de reguladores normales de la función vascular (por ejemplo, óxido nítrico y neurocininas).

El ácido araquidónico y el factor de activación plaquetario son derivados de los fosfolípidos de la membrana

Las células inflamatorias y los tejidos dañados se metabolizan y se convierten en mediadores y reguladores homeostáticos de los derivados de los fosfolípidos y de los ácidos grasos liberados de las membranas plasmáticas (fig. 2-12). Como parte de una red reguladora compleja, prostanooides, leucotrienos y lipoxinas, todos ellos derivados del ácido araquidónico, facilitan e inhiben la inflamación (tabla 2-2). El impacto neto depende de diversos factores, como los niveles y perfiles de producción de prostanooides, los cuales se modifican durante la respuesta inflamatoria.

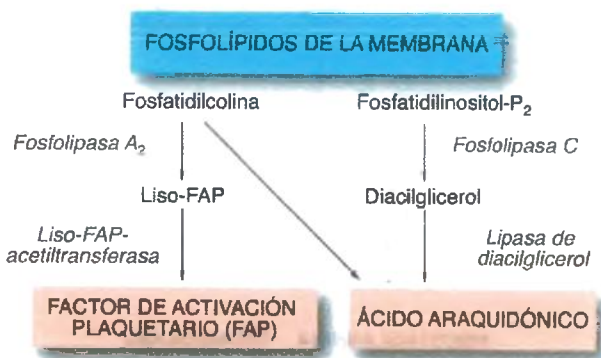


Figura 2-12. Mediadores de la membrana celular. El factor de activación plaquetario (FAP) deriva de glicerofosfolípidos membranosos que contienen colina. El ácido araquidónico deriva de fosfatos de fosfatidilinositol y de la fosfatidilcolina.

Tabla 2-2

Actividades biológicas de los metabolitos del ácido araquidónico

Metabolito	Actividad biológica
PGE ₂ , PDG ₂	Causan vasodilatación, broncodilatación; inhiben la función celular inflamatoria
PGI ₂	Causa vasodilatación, broncodilatación; inhibe la función celular inflamatoria
PGF _{2α}	Causa vasodilatación, broncoconstricción
TXA ₂	Causa vasoconstricción, broncoconstricción; aumenta las funciones celulares inflamatorias (en especial, plaquetas)
LTB ₄	Quimiotáctico para las células fagocitarias, también estimula la adhesión de estas células; aumenta la permeabilidad microvascular
LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄	Causan la contracción del músculo liso; constriñen las vías aéreas pulmonares; incrementan la permeabilidad microvascular

PG= prostaglandina; LT= leucotrieno; TXA₂ = tromboxano A₂.

Ácido araquidónico

De acuerdo con la célula inflamatoria específica y la naturaleza del estímulo, las células activadas producen ácido araquidónico por una de dos posibles vías (fig. 2-12). Una vía incluye la liberación de ácido araquidónico a partir del glicerol estructural de los fosfolípidos de la membrana celular (en especial, fosfatidilcolina) por activación de la fosfolipasa A₂ (FLA₂), que inducen ciertos estímulos. La otra es el metabolismo del fosfato de fosfatidilinositol a diacilglicerol y fosfato de ino-

sitol por la fosfolipasa C. Entonces, la lipasa de diacilglicerol separa el ácido araquidónico del diacilglicerol. Una vez generado, el ácido araquidónico se metaboliza de manera adicional a través de dos vías: 1) **ciclooxigenación**, con producción subsiguiente de prostaglandinas y tromboxanos, y 2) **lipooxigenación**, para formar leucotrienos y lipoxinas (fig. 2-13).

Los **corticosteroides** se usan en forma extensa para suprimir la destrucción de los tejidos que acompaña a muchas enfermedades inflamatorias, como las respuestas alérgicas, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Éstos inducen la síntesis de un inhibidor de la FLA₂ y bloquean la liberación del ácido araquidónico de las células inflamatorias. Aunque los corticosteroides (por ejemplo, la prednisona) se usan extensamente para suprimir la respuesta inflamatoria, su administración prolongada puede provocar efectos nocivos significativos, como un riesgo mayor de infección, el daño del tejido conjuntivo y la atrofia de la glándula suprarrenal.

Factor de activación plaquetario

Otro potente mediador inflamatorio derivado de los fosfolípidos de la membrana es el FAP, que sintetizan prácticamente todas las células inflamatorias activadas, las células endoteliales y las células de los tejidos lesionados. Durante las respuestas inflamatoria y alérgica, el FAP deriva de los glicerofosfolípidos que contienen colina en la membrana celular, de manera inicial por la acción catalítica de la FLA₂, seguido por una acetilación que lleva a cabo una acetiltransferasa (fig. 2-12). En el plasma, la acetilhidrolasa del FAP regula la actividad del mismo.

El FAP tiene diversas funciones. Estimula plaquetas, neutrófilos, macrófagos/monocitos, células endoteliales y células vasculares del músculo liso. El FAP induce la agregación plaquetaria y la desgranulación en los lugares de daño histórico y aumenta la liberación de serotonina, por lo que altera la permeabilidad vascular. Debido a que el FAP ceba leucocitos, incrementa las respuestas funcionales (p. ej., producción de O₂, desgranulación) a un segundo estímulo e induce la expresión de las moléculas de adhesión, específicamente de las integrinas. El

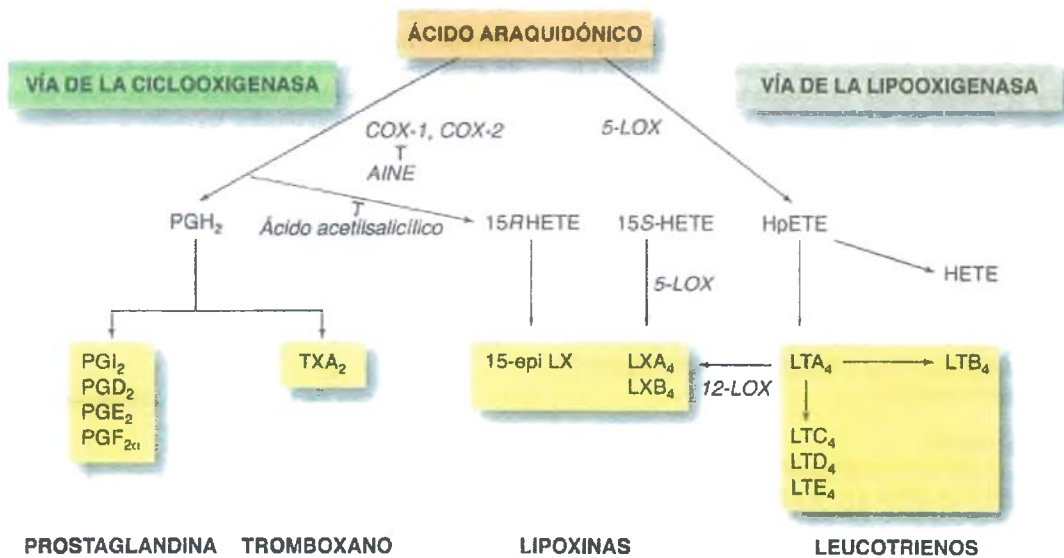


Figura 2-13. Metabolitos del ácido araquidónico con actividad biológica. La vía de la ciclooxigenasa (COX) del metabolismo del ácido araquidónico genera prostaglandinas (PG...) y tromboxano (TXA₂). La vía de la lipooxigenasa (LOX) forma lipoxinas (LX...) y leucotrienos (LT...). El ácido acetilsalicílico bloquea la formación de 5-HETE (HETE, ácido hidroxicoosetetraenoico). HpETE, ácido 5-hidroxiperóxicoosetetraenoico.

FAP es también un vasodilatador muy potente que aumenta la permeabilidad de la microvasculatura en los lugares de daño histórico. El FAP que producen las células endoteliales coopera con la P-selectina. Cuando la P-selectina enlaza ligeramente un leucocito a una célula endotelial, el FAP de la célula endotelial se une a su receptor leucocitario y provoca la señalización intracelular.

Los prostanoídes, leucotrienos y lipoxinas son metabolitos con actividad biológica del ácido araquidónico

Prostanoídes

Las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2) metabolizan de manera adicional el ácido araquidónico, de lo cual resultan los prostanoídes (fig. 2-13). Casi todas las células expresan constitutivamente la COX-1, que se incrementa bajo la activación celular. Representa una enzima clave para la síntesis de prostaglandinas, las cuales a su vez 1) protegen el revestimiento mucoso digestivo; 2) regulan el equilibrio hidroelectrolítico; 3) estimulan la agregación plaquetaria para mantener la hemostasia normal, y 4) mantienen la resistencia a la trombosis en las células de la superficie endotelial vascular. La expresión de COX-2 es por lo regular baja o indetectable, pero se incrementa sustancialmente bajo estimulación, tras lo cual se originan metabolitos importantes en la inducción del dolor y la inflamación.

La respuesta prostanoide inflamatoria inicial depende de COX-1; la COX-2 ocupa su lugar como fuente principal de prostanoídes a medida que la inflamación progresa. Ambas isoformas de la COX producen prostaglandina H (PGH₂), la cual se convierte en el sustrato para producir prostaciclina (PGI₂), PGD₂, PGE₂, PGF₂α y TX₂2 (tromboxano). El perfil de la producción de prostaglandinas (es decir, la cantidad y variedad producida durante la inflamación) depende en parte de las células presentes y de su estado de activación. Así, las células cebadas (o mastocitos) producen de manera predominante PGD₂; los macrófagos originan PGE₂ y TXA₂; las plaquetas constituyen la fuente principal de TXA₂, y las células endoteliales producen PGI₂. Los prostanoídes afectan la función de la célula inmunitaria al unirse a los receptores de la superficie celular acoplados a la proteína G, lo que produce la activación de un espectro de vías de señalización en las células inmunitarias y las células de los tejidos residentes. El repertorio de los receptores de los prostanoídes expresado por varias células inmunitarias difiere, de manera que la respuesta funcional de dichas células puede modificarse de manera diferente de acuerdo con los prostanoídes presentes.

La inhibición de la COX es uno de los mecanismos por medio de los cuales los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se incluyen el ácido acetilsalicílico, la indometacina y el ibuprofeno, ejercen sus potentes efectos analgésicos y antiinflamatorios. Los AINE bloquean la formación de prostaglandinas inducida por la COX-2, y de este modo mitigan el dolor y la inflamación. Pese a ello, estos fármacos también afectan a la COX-1, lo que disminuye las funciones homeostáticas, y de esa manera influyen negativamente sobre el estómago y los riñones. Esta complicación llevó al desarrollo de inhibidores específicos de la COX-2.

Leucotrienos

La sustancia de reacción lenta de la anafilaxis se ha reconocido desde hace largo tiempo como un estimulante del músculo liso y un mediador de las reacciones de hipersensibilidad. En la práctica, es una mezcla de leucotrienos, la segunda familia en importancia de derivados del ácido araquidónico (fig. 2-13). La enzima 5-lipooxigenasa (5-LOX) sintetiza ácido 5-hidroxiperoxiicosatetraenoico (5-HpETE) y leucotrieno A₄ (LTA₄) a partir del ácido araquidónico; el último es un precursor de otros leucotrienos. En los neutrófilos y ciertas poblaciones de macrófa-

gos, el LTA₄ se metaboliza a LTB₄, que realiza una potente actividad quimiotáctica para los neutrófilos, monocitos y macrófagos. En otros tipos celulares, sobre todo células cebadas, basófilos y macrófagos, el LTA₄ se convierte en LTC₄ y después en LTD₄ y LTE₄. Estos tres cisteinil leucotrienos 1) estimulan la contracción del músculo liso; 2) aumentan la permeabilidad vascular, y 3) son los responsables de gran parte de los síntomas clínicos que se observan en las reacciones de tipo alérgico. Por lo tanto, desempeñan un papel clave en el desarrollo del asma. Los leucotrienos ejercen su acción a través de receptores específicos de alta afinidad que pueden llegar a ser objetivos importantes de la farmacoterapia.

Lipoxinas

Las lipoxinas, la tercera clase de derivados del ácido araquidónico, se producen en la luz vascular como consecuencia de interacciones celulares (fig. 2-13). Son eicosanoides proinflamatorios que contienen trihidrotetraeno y que se originan durante la inflamación, la aterosclerosis y la trombosis. Varios tipos celulares sintetizan lipoxinas a partir de los leucotrienos. El LTA₄ que liberan los leucocitos activados está disponible para la conversión enzimática transcelular por parte de los tipos celulares vecinos. Cuando las plaquetas se adhieren a los neutrófilos, el LTA₄ que liberan estos últimos es convertido por la 12-lipooxigenasa plaquetaria, que forma lipoxinas A₄ y B₄ (LXA₄ y LXB₄). Los monocitos, los eosinófilos y las células epiteliales de las vías respiratorias generan ácido 15S-hidroxiicosatetraenoico (15S-HETE), que es tomado por los neutrófilos y convertido en lipoxinas a través de la 5-LOX. La activación de esta vía también puede inhibir la biosíntesis de leucotrienos y de ese modo proporcionar una vía reguladora.

El ácido acetilsalicílico inicia la biosíntesis transcelular de un grupo de lipoxinas denominado "lipoxinas desencadenadas por el ácido acetilsalicílico" o lipoxinas 15-epiméricas (15-epi-LX). Cuando el ácido acetilsalicílico se administra en presencia de mediadores inflamatorios, la COX-2 produce 15R-HETE. Los neutrófilos activados convierten las 15R-HETE en 15-epi-LX, que son mediadores lipídicos antiinflamatorios. Por consiguiente, ésta es otra vía a través de la cual el ácido acetilsalicílico ejerce un efecto beneficioso.

Las citocinas son proteínas de bajo peso molecular que secretan las células

En las zonas de inflamación se producen muchas citocinas, entre las cuales destacan las interleucinas, los factores de crecimiento, los factores estimulantes de colonias, los interferones y las quimiocinas (fig. 2-14).

Citocinas

Las citocinas producidas en los lugares de lesión celular regulan las respuestas inflamatorias, que van desde los cambios iniciales en la permeabilidad vascular a la resolución y restauración de la integridad histórica. Estas moléculas son hormonas inflamatorias que desarrollan las funciones **autocrina** (se afectan a sí mismas), **paracrina** (afectan a las células vecinas) y **endocrina** (afectan a las células de otros tejidos). Aunque la mayoría de las células producen citocinas, difieren en sus respectivos repertorios de citocinas. *A través de la producción de citocinas, los macrófagos son determinantes en la estructuración de la respuesta inflamatoria histórica.*

El **lipopolisacárido (LPS)**, una molécula derivada de la membrana celular externa de las bacterias gramnegativas, es uno de los activadores más potentes de los macrófagos. También activa las células endoteliales y los leucocitos (fig. 2-15). El LPS se une a receptores celulares específicos de manera directa o después de unirse a una proteína sérica de unión de LPS. Esto representa un estímulo potente para la producción

Interleucinas	Factores de crecimiento	Quimiocinas	Interferones	Citocinas proinflamatorias
IL-1 IL-6 IL-8 IL-13 IL-10	GM-CSF M-CSF	CC CXC XC CX3C	IFN α IFN β IFN γ	TNF α
• Activación de células inflamatorias	• Macrófago • Actividad bactericida • Función de linfocito citolítico natural y célula dendrítica	• Quimiotaxis leucocitaria • Activación leucocitaria	• Antiviral • Activación leucocitaria	• Fiebre • Anorexia • Choque • Citotoxicidad • Inducción citocínica • Activación de células endoteliales y células de los tejidos

Figura 2-14. **Citocinas importantes en la inflamación.** GM-CSF = factor estimulante de la colonia de macrófagos-granulocitos; IL = interleucina; LCN = linfocito citolítico natural; IFN = interferón; FNT = factor de necrosis tumoral.

de TNF- α e interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 y otras). Las citocinas derivadas de los macrófagos modulan la adhesión de los leucocitos a la célula endotelial (TNF- α), el reclutamiento leucocitario (IL-8), la respuesta de fase aguda (IL-6, IL-1) y las funciones inmunitarias (IL-1, IL-6 e IL-12).

La IL-1 y el TNF- α , producidos por los macrófagos y otras células, son centrales en el desarrollo y amplificación de las respuestas inflamatorias. Estas citocinas activan las células endoteliales para que expresen moléculas de adhesión y liberen citocinas, quimiocinas y especies reactivas de oxígeno (ERO; v. a continuación). El TNF- α induce el cebamiento y agregación de los neutrófilos. La IL-1 y el TNF- α se hallan también entre los mediadores de la fiebre, el catabolismo muscular, los cambios en la síntesis de las proteínas y los efectos hemodinámicos relacionados con los estados inflamatorios (fig. 2-15).

El interferón gamma (IFN- γ), otro estímulo potente para la activación de los macrófagos y la producción de citocinas, es producido por un subgrupo de linfocitos T como parte de la respuesta inmunitaria (v. cap. 4). También lo sintetizan los linfocitos citolíticos naturales durante la respuesta primaria del hospedero a los agentes patógenos intracelulares (por ejemplo, *Listeria monocytogenes*) y ciertas infecciones virales. Los linfocitos citolíticos naturales migran dentro de los tejidos en los espacios lesionados. Cuando se exponen a la IL-12 y al TNF- α , los linfocitos citolíticos naturales se activan y producen IFN- γ . Por lo tanto, existe una vía de amplificación por medio de la cual los macrófagos hísticos activados producen TNF- α e IL-12, lo que estimula la producción de IFN- γ por parte de los linfocitos citolíticos naturales, con la estimulación subsiguiente de macrófagos adicionales.

Quimiocinas

Las citocinas quimiotácticas, o quimiocinas, dirigen la migración celular (quimiotaxis). La acumulación de células inflamatorias en los lugares de lesión hística requiere su migración desde el espacio vascular hacia el tejido extravascular. Durante esta migración, las células extienden pseudópodos hacia la concentración de quimiocinas más alta. En la parte frontal principal del pseudópodo, los cambios marcados en los niveles del calcio intracelular se relacionan con el ensamblaje y la con-

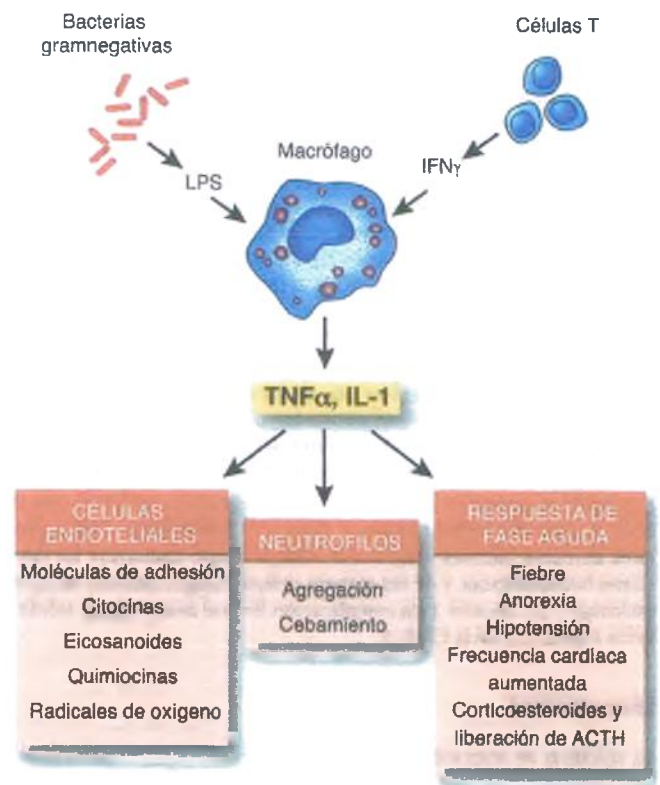


Figura 2-15. **Papel central de la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en la inflamación.** El lipopolisacárido (LPS) y el IFN- α activan los macrófagos para que liberen citocinas inflamatorias, principalmente IL-1 y TNF- α , responsables de dirigir las respuestas inflamatorias local y sistémica. ACTH, corticotropina.

tracción de las proteínas del citoesqueleto. Este proceso extrae la parte restante de la célula a lo largo del gradiente químico. Los factores quimiotácticos más importantes para los NPM son:

- C5a, derivado del complemento
- Productos bacterianos y mitocondriales, en particular péptidos N-formilados de bajo peso molecular (como la N-formil-metionil-leucil-fenilalanina)
- Productos del metabolismo del ácido araquidónico, en especial LTB₄
- Quimiocinas

Las quimiocinas son una clase grande de citocinas (más de 50 miembros conocidos) que regulan el tráfico leucocitario de la inflamación y la inmunidad. A diferencia de otras citocinas, las quimiocinas son moléculas pequeñas que interactúan con los receptores acoplados a la proteína G sobre las células objetivo. Estas proteínas de secreción son producidas por varios tipos celulares, ya sea de manera constitutiva o después de su inducción, y difieren ampliamente en cuanto a su acción biológica. Esta diversidad se basa en la especificidad de las células objetivo, la activación de un receptor específico y las diferencias en la señalización intracelular.

Se distinguen dos clases funcionales de quimiocinas: quimiocinas inflamatorias y quimiocinas recirculantes. Varias células hícticas, así como los linfocitos por sí mismos, producen las quimiocinas inflamatorias en respuesta a las toxinas bacterianas y a las citocinas inflamatorias (en especial, IL-1, TNF- α e IFN- γ). Estas moléculas reclutan linfocitos durante la respuesta inflamatoria del hospedero. Las quimiocinas recirculantes se expresan de manera constitutiva, se regulan al alza durante los estados de enfermedad y dirigen el tráfico y la llegada de los linfocitos y las células dendríticas en el tejido linfoide durante la respuesta inmunitaria (v. cap. 4).

Estructura y nomenclatura

Las quimiocinas se sintetizan como proteínas de secreción y consisten en alrededor de 70 a 130 aminoácidos, con cuatro cisteínas conservadas ligadas por enlaces de disulfuro. Las dos principales subpoblaciones, denominadas quimiocinas CXC y CC (designadas de manera formal quimiocinas alfa y beta), se distinguen por la posición de las primeras dos cisteínas, las cuales se encuentran separadas por un aminoácido (CXC) o se sitúan adyacentes una a la otra (CC). Se han identificado dos clases adicionales de quimiocinas, constituidas cada una por un solo miembro. La linfotactina tiene dos cisteínas conservadas en lugar de las cuatro habituales (XC), y la fractalina (o neurotactina) tiene tres aminoácidos entre las primeras dos cisteínas (CX₂C). Las quimiocinas se nombran de acuerdo con su estructura seguida por una "L" y el número de su gen (CCL1, CXCL1, etc.). Pese a ello, muchos de los nombres tradicionales de las quimiocinas siguen en uso. Los receptores de las quimiocinas se nombran de acuerdo con su estructura, "R", y un número (CCR1, CXCR1, etc.); la mayoría de los receptores reconoce más de una quimiocina y casi todas las quimiocinas se unen a más de un receptor. Los receptores unidos a quimiocinas pueden producir una actividad agonista o antagonista. La misma quimiocina puede actuar como un agonista en un receptor y como un antagonista en otro receptor. El reclutamiento de linfocitos o los mensajes linfocitarios se modulan mediante una combinación de tales actividades agonistas y antagonistas.

Fijación y actividad

Las quimiocinas funcionan como moléculas inmóviles o solubles. Producen un gradiente quimiotáctico al unirse a los proteoglicanos de la MEC o a la superficie celular. En consecuencia, en los lugares de lesión celular persisten altas concentraciones de quimiocinas. Los receptores específicos de la superficie de los leucocitos migrantes se unen a las quimiocinas unidas a la matriz y a las moléculas de adhesión asociadas, las cuales tienden a mover estas células a lo largo del gradiente quimiotáctico hacia el lugar dañado. Este proceso de respuesta a una sustancia quimiotáctica unida a la matriz se conoce como haptotaxis. Las quimiocinas también se despliegan sobre las células endoteliales vasculares

activadas por citocinas. Este proceso puede aumentar la adhesión de los leucocitos dependiente de la integrina antígeno muy tardío 4, que tiene como resultado su detención firme. En tanto que moléculas solubles, las quimiocinas controlan la motilidad de los leucocitos y su localización en los tejidos extravasculares al establecer un gradiente quimiotáctico. La multiplicidad y combinación de los receptores de las quimiocinas sobre la superficie de las células permite una extensa variedad de funciones biológicas. Neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos comparten algunos receptores pero expresan otros de manera exclusiva. Por consiguiente, algunas combinaciones específicas de las quimiocinas pueden reclutar poblaciones celulares selectivas.

Las quimiocinas en la enfermedad

Las quimiocinas están implicadas en una amplia variedad de enfermedades agudas y crónicas. Esto incluye trastornos con un componente inflamatorio pronunciado, en cuyo caso se expresan múltiples quimiocinas en los tejidos inflamados. Son ejemplos de ello la artritis reumatoide, la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, la inflamación pulmonar (bronquitis crónica, asma), las enfermedades autoinmunitarias (esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico) y enfermedades vasculares como la aterosclerosis.

Las especies reactivas de oxígeno son moléculas transductoras de señales, bactericidas y citotóxicas

Las ERO son moléculas con reactividad química derivadas del oxígeno. Habitualmente se inactivan con celeridad, pero cuando se generan de manera inadecuada pueden ser tóxicas para la célula (v. cap. 1). Las ERO activan vías de transducción de señales y se combinan con proteínas, lípidos y ADN, lo cual puede conducir a la pérdida de la función celular y a la muerte de la célula. Las ERO derivadas de los leucocitos, que se liberan dentro de los fagosomas, son bactericidas. Las ERO importantes en la inflamación incluyen el superóxido (O₂[•], O₂⁻), el óxido nítrico (NO[•]), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y el radical hidroxilo (OH[•]) (fig. 2-16).

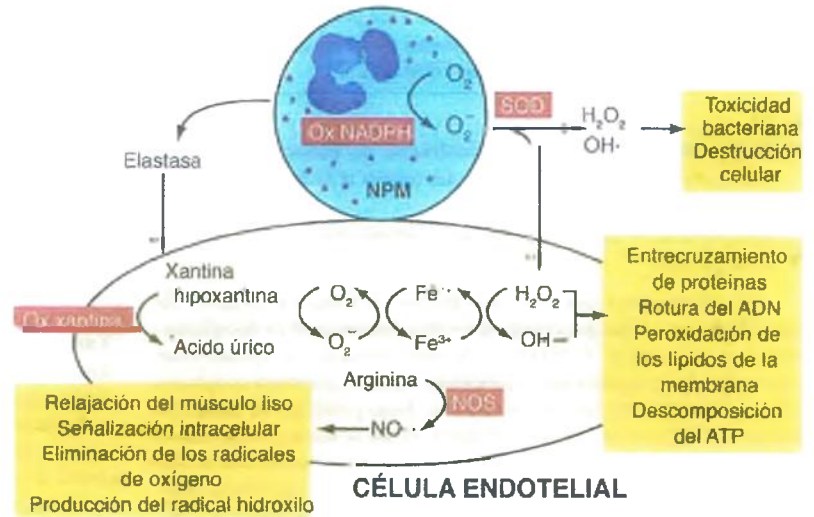
Superóxido

El oxígeno molecular se convierte en anión superóxido (O₂⁻) por diversas vías: 1) dentro de las células, el O₂⁻ se produce de manera espontánea en la proximidad de la membrana mitocondrial interna; 2) en las células endoteliales vasculares, el O₂⁻ se origina por la acción de flavoenzimas como la oxidasa de xantina, así como de la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa, y 3) en un contexto inflamatorio, los leucocitos y las células endoteliales utilizan la oxidasa del fosfato del dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADPH) para producir O₂⁻.

Dentro de las células endoteliales, la oxidasa de xantina, una enzima que metaboliza purinas, convierte la xantina y la hipoxantina en ácido úrico, y de ese modo produce O₂⁻. Esta vía es una de las principales fuentes intracelulares de O₂⁻ en la lesión celular ocasionada por los neutrófilos. Los mediadores proinflamatorios, como la elastasa leucocitaria y varias citocinas, convierten la deshidrogenasa de xantina en oxidasa de xantina activa. El O₂⁻ intracelular interactúa con el factor nuclear κ B (NF κ B), lo que activa la proteína activante 1 (PA-1) y otras moléculas para que activen las vías de transducción de señales. Adicionalmente, el O₂⁻ es metabolizado a otros radicales libres, en particular OH[•], que contribuye con la lesión celular propia de la inflamación.

La oxidasa del NADPH de las células fagocitarias, neutrófilos y macrófagos es un complejo enzimático que origina altas concentraciones extracelulares e intracelulares de O₂⁻, sobre todo para que desarrolle funciones bactericidas y citotóxicas. Esta oxidasa utiliza el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) y el NADPH como sustratos para la transferencia de electrones al oxígeno molecular. Un complejo enzimático parecido forma parte de las células endoteliales vasculares, donde produce concentraciones significativas de O₂⁻, aunque menores.

Figura 2-16. Hechos bioquímicos en las interacciones entre células endoteliales y neutrófilos. Cuando los neutrófilos establecen un contacto firme con las células endoteliales, los radicales de oxígeno y otras moléculas activas que producen ambas células interactúan. El superóxido (O_2^-) que origina la oxidasa de NADPH del neutrófilo (ox NADPH) se convierte en el tóxico peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y en el radical hidroxilo (OH^\bullet). En la célula endotelial, la oxidasa de xantina (ox xantina) convierte a la xantina en ácido úrico, que termina por generar O_2^- del oxígeno molecular. La sintasa de óxido nítrico (NOS) origina óxido nítrico (NO^\bullet) a partir de la arginina. Las especies reactivas de oxígeno contribuyen a numerosos hechos celulares. ATP, trifosfato de adenosina; Fe^{2+} , ion ferroso; Fe^{3+} , ion férrico; NPM, neutrófilo polimorfonuclear.



Óxido nítrico

La sintasa de óxido nítrico (NOS) sintetiza NO^\bullet , que promueve la oxidación del nitrógeno de la guanidina de la L-arginina en presencia de O_2 . Existen tres isoformas principales de la NOS: las formas que se expresan de manera constitutiva en las neuronas (nNOS) y el endotelio (eNOS) y una isoforma inducible (iNOS). Las citocinas inflamatorias aumentan la expresión de iNOS, lo que origina NO^\bullet intracelular y extracelular. El NO^\bullet desempeña diferentes papeles en la fisiología y fisiopatología del sistema vascular, como las siguientes:

- El NO^\bullet generado por la eNOS actúa como el factor de relajación derivado del endotelio, encargado de mediar la relajación del músculo liso vascular.
- En concentraciones fisiológicas, el NO^\bullet , solo y en equilibrio con el O_2^- , es un mensajero intracelular.
- El NO^\bullet evita la adhesión y agregación plaquetarias en los lugares de lesión vascular, reduce el reclutamiento leucocitario y elimina los radicales de oxígeno.
- La producción excesiva de NO^\bullet , en especial paralelamente al O_2^- , genera una de las especies más reactivas y citotóxicas, el peroxinitrito ($ONOO^\bullet$).

Las proteínas de estrés protegen contra la lesión inflamatoria

Cuando las células se someten a condiciones de estrés, muchas sufren lesiones irreversibles o mueren. Otras pueden recibir un daño grave. Sin embargo, el tratamiento con calor leve antes de una lesión letal proporciona tolerancia a lesiones sucesivas. Este fenómeno refleja la expresión aumentada de la familia del choque por calor de las proteínas de estrés (Hsp). Las proteínas de estrés pertenecen a familias multigénicas y se nombran de acuerdo con el tamaño molecular, por ejemplo, Hsp-27, Hsp-70 y Hsp-90. Los diversos tipos de estrés las regulan al alza, como el estrés oxidativo/isquémico y la inflamación, y proporcionan protección durante la sepsis y el estrés metabólico. El daño proteínico y las proteínas mal plegadas son denominadores comunes en la lesión y la enfermedad. Las Hsp participan en la protección contra muchos tipos de estrés no letal, donde actúan como chaperonas moleculares e incrementan la expresión proteínica al aumentar el plegamiento de las proteínas nacientes y prevenir el mal plegamiento. Las funciones potenciales de las proteínas de estrés incluyen la supresión de las citocinas proinflamatorias y de la oxidasa de NADPH, el incremento de la citoprotección que suministra el óxido nítrico y el aumento de la síntesis de colágeno.

Las neurocininas enlazan los sistemas endocrino, nervioso e inmunitario

La familia de péptidos de las neurocininas incluye la sustancia P (SP) y a las neurocininas A (NCA) y B (NCB). Estos péptidos se distribuyen a través de los sistemas nerviosos central y periférico y representan un enlace entre los sistemas endocrino, nervioso e inmunitario. Estos péptidos guardan relación con un amplio espectro de procesos biológicos, como la extravasación de las proteínas plasmáticas y el edema, la vasodilatación, la contracción y relajación del músculo liso, la secreción salival, la contracción de las vías aéreas y la transmisión de respuestas nocirreceptivas. Hace tanto como en 1876, Stricker notó una relación entre nervios aferentes sensoriales e inflamación. *Ahora se reconoce que la lesión de las terminales nerviosas durante la inflamación provoca un aumento de las neurocininas, lo que influye en la producción de mediadores inflamatorios, como la histamina, el NO^\bullet y las cininas.* La activación de cuando menos tres clases de receptores — NC-1, NC-2 y NC-3 —, que se encuentran ampliamente distribuidos por todo el cuerpo, media la acción de las neurocininas. El sistema de la neurocinina se relaciona con la inflamación en los siguientes escenarios:

- **Formación de edema:** la SP, la NCA y la NCB provocan el edema al facilitar la liberación de histamina y serotonina por las células cebadas.
- **Lesión térmica:** la SP y la NCA se producen después de que se produzca la lesión térmica y participan en el edema inicial.
- **Artritis:** la SP presenta una amplia distribución en los nervios articulares, donde influye en la permeabilidad vascular. La SP y la NCA pueden modular la actividad de las células inflamatorias e inmunitarias.
- **Inflamación de la vía aérea:** la SP y la NCA han sido implicadas en la broncoconstricción, el edema mucoso, la adhesión leucocitaria y la activación e incremento de la permeabilidad vascular.

Mediadores de la matriz extracelular

Las interacciones entre las células y la matriz extracelular regulan las respuestas de los tejidos a la inflamación. El medio ambiente extracelular consiste en una matriz macromolecular específica para cada tejido. Durante la lesión, las células inflamatorias residentes interactúan con esta matriz y usan esta estructura para migrar a lo largo del gradiente de las quimiocinas. El colágeno, las fibras elásticas, las proteínas de la membrana basal, las glucoproteínas y los proteoglicanos se hallan entre las macromoléculas estructurales de los mediadores de la matriz extracelular (MME) (v. cap. 3). Las proteínas de la matriz celular son macromoléculas

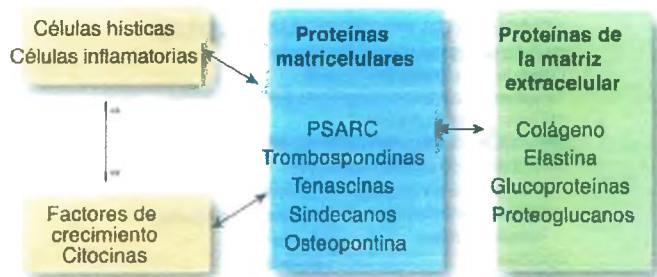


Figura 2-17. Relación dinámica entre células asociadas, mediadores solubles y proteínas matricelulares con la matriz extracelular (MEC). PSARC, Proteína secretada ácida y rica en cisteína.

secretadas que se enlazan a células de la MEC o que interrumpen las interacciones entre células y MEC. Las citocinas y los factores de crecimiento influyen en las asociaciones entre células, MEC y proteínas de la matriz celular (fig. 2-17). Entre estas proteínas se reconocen:

- La **proteína secretada ácida y rica en cisteína** es una glucoproteína multifuncional que organiza los componentes de la MEC y modula la actividad de los factores de crecimiento. Afecta a la proliferación, migración y diferenciación celular y es antiadherente, en especial con las células endoteliales.
- Las **trombospondinas** son glucoproteínas secretadas que modulan las interacciones entre células y matriz, influyen en la agregación plaquetaria y apoyan la quimiotaxis y adhesión de los neutrófilos.
- Las **tenascinas** C, X y R son proteínas antiadherentes que se expresan durante el desarrollo, el daño hístico y la cicatrización de la herida.
- Los **sindecanos** son proteoglicanos de sulfato de heparano que intervienen en la coagulación, la señalización de factores de crecimiento, la adhesión celular a la MEC y en la oncogenia.
- La **osteopontina** es una glucoproteína fosforilada importante en la mineralización ósea. También 1) media las interacciones entre célula y matriz; 2) activa la señalización celular (en particular en las células T); 3) es quimiotáctica de los leucocitos y refuerza su adhesión, y 4) tiene efectos antiinflamatorios a través de la regulación funcional de los macrófagos.

Células inflamatorias

Los leucocitos son el principal componente celular de la respuesta inflamatoria; incluyen neutrófilos, linfocitos T y B, monocitos, macrófagos, eosinófilos, células cebadas y basófilos. Cada uno de estos tipos celulares desempeña funciones específicas, que pueden variar y superponerse a medida que la inflamación progresa. *Las células inflamatorias y las células residentes de los tejidos interactúan unas con otras continuamente durante la inflamación.*

Neutrófilos

El NPM es el principal participante celular en la inflamación aguda. Los NPM presentan un citoplasma granulado y un núcleo con entre dos y cuatro lobulillos, se almacenan en la médula ósea, circulan en la sangre y se acumulan con celeridad en el lugar de la lesión o la infección (fig. 2-18 A). Los receptores de los neutrófilos reconocen la porción Fc de la IgG y la IgM; los componentes del complemento C5a, C3b e iC3b; los metabolitos del ácido araquidónico; los factores quimiotácticos y las citocinas. En los tejidos, los NPM fagocitan los microbios invasores y el tejido muerto y luego se someten a la apoptosis, un acontecimiento que corresponde a la fase de resolución de la inflamación aguda.

Células endoteliales

Las células endoteliales, una monocapa de células que reviste los vasos sanguíneos, ayudan a separar el espacio intravascular del extravascular. Producen agentes antiplaquetarios y antitrombóticos que mantienen la permeabilidad de los vasos sanguíneos y también vasodilatadores y vasoconstrictores que regulan el tono vascular. La lesión de la pared vascular interrumpe la barrera endotelial y la expone a las señales procoagulantes locales (fig. 2-18 B).

Las células endoteliales son guardianes del reclutamiento celular inflamatorio: pueden facilitar o inhibir la perfusión en los tejidos y la entrada de células inflamatorias. Los agentes inflamatorios como la bradicinina y la histamina, las endotoxinas y las citocinas inducen a las células endoteliales a exhibir las moléculas de adhesión que fijan y activan los leucocitos, a presentar las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase I y II y a producir mediadores vasoactivos e inflamatorios determinantes. Entre estos mediadores se incluyen los siguientes:

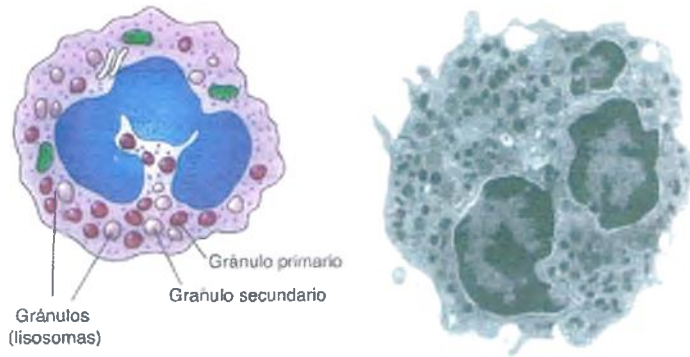
- **Óxido nítrico (NO•):** identificado de manera original como el “factor de relajación derivado del endotelio”, el NO• es un vasodilatador de bajo peso molecular que inhibe la agregación plaquetaria, regula el tono vascular al estimular la relajación del músculo liso y reacciona con las ERO para crear especies de radicales muy reactivas (v. a continuación).
- **Endotelinas:** las endotelinas 1, 2 y 3 son péptidos de bajo peso molecular que producen las células endoteliales. Se trata de agentes vasoconstrictores y de presión potentes que inducen la vasoconstricción prolongada del músculo liso vascular.
- **Factores constrictores derivados del ácido araquidónico:** los radicales de oxígeno que origina la actividad de hidroxiperoxidasa de la ciclooxigenasa y los prostanooides como el TXA₂ y la PGH₂ inducen la contracción del músculo liso.
- **Factores relajantes derivados del ácido araquidónico:** el oponente biológico del TXA₂, la PGI₂, inhibe la agregación plaquetaria y causa vasodilatación.
- **Citocinas:** las células endoteliales activadas producen IL-1, IL-6, TNF-α y otras citocinas inflamatorias.
- **Anticoagulantes:** las moléculas heparinoides y la trombomodulina inactivan la cascada de la coagulación (v. caps. 10 y 20).
- **Factores fibrinolíticos:** el activador del plasminógeno de tipo hístico facilita la actividad fibrinolítica.
- **Agentes protrombóticos:** el factor de Von Willebrand facilita la adhesión de las plaquetas, en tanto que el factor hístico activa la cascada de la coagulación extrínseca.

Monocitos/macrófagos

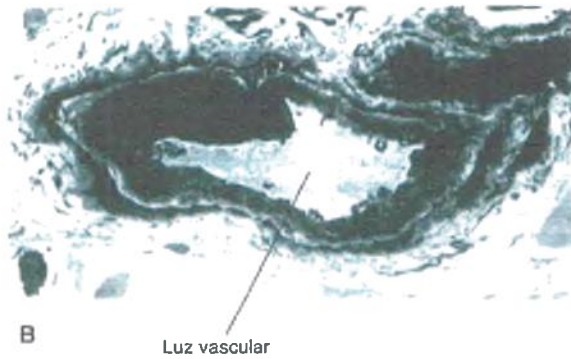
Los monocitos circulantes (fig. 2-18 C) son células que derivan de la médula ósea con un núcleo unilobulado o en forma de riñón. Pueden salir de la circulación para migrar a los tejidos, donde se vuelven macrófagos residentes. En respuesta a los mediadores inflamatorios, se acumulan en sitios de inflamación aguda, donde atrapan y procesan los microbios. Los monocitos/macrófagos producen potentes mediadores vasoactivos, como las prostaglandinas y los leucotrienos, el FAP y las citocinas inflamatorias, y resultan de especial importancia en el mantenimiento de la inflamación crónica.

Células dendríticas

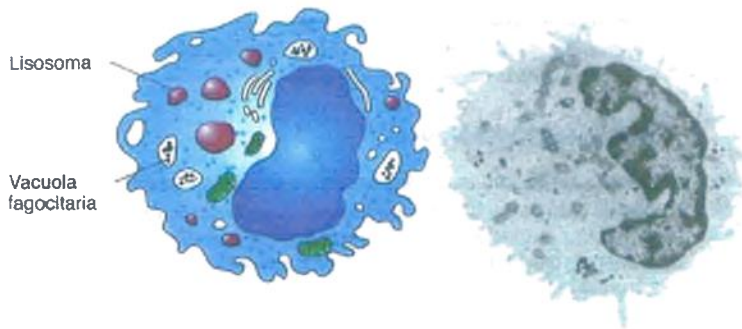
Las células dendríticas derivan de progenitores de la médula ósea, circulan en la sangre como precursores inmaduros y después se distribuyen extensamente en los tejidos, donde se diferencian. Estas células presentadoras de antígenos de alta eficiencia estimulan las células T vírgenes. Los antígenos se unen al **complejo principal de histocompatibilidad clase II** sobre células dendríticas y se presentan a los linfocitos, que a continuación se activan.



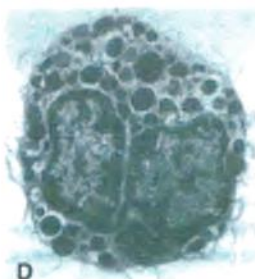
A



B



C



D

CÉLULA CEBADA (BASÓFILO)

CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES

- Une moléculas de IgE
- Contiene gránulos electrónicos densos

MEDIADORES INFLAMATORIOS PRIMARIOS

- Histamina
- Leucotrienos (LTC, LTD, LTE)
- Factor de activación plaquetario
- Factores quimiotácticos eosinófilos
- Citocinas (p. ej., TNF- α IL-4)

LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES

CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES

- Central en la inflamación aguda
- Fagocitosis de microorganismos y restos histicos
- Median la lesión histica

MEDIADORES INFLAMATORIOS PRIMARIOS

- Metabolitos de oxígeno reactivos
- Contenido de los gránulos lisosómicos

Gránulos primarios	Gránulos secundarios
Mieloperoxidasa	Lisozima
Lisozima	Lactoferrina
Defensinas	Colagenasa
Proteína bactericida y que incrementa la permeabilidad	Activador del complemento
Elastasa	Fosfolipasa A ₂
Catepsinas Proteasa 3	CD-11b/CD-18
Glucuronidasa	CD-11c/CD-18
Manosidasa	Laminina
Fosfolipasa A ₂	Gránulos terciarios
	Gelatinasa
	Activador del plasminógeno
	Catepsinas
	Glucuronidasa
	Manosidasa

CÉLULAS ENDOTELIALES

CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES

- Mantienen la integridad vascular
- Regulan la agregación plaquetaria
- Regulan la contracción y relajación vascular
- Median el reclutamiento leucocitario en la inflamación

MEDIADORES INFLAMATORIOS PRIMARIOS

- Factor de Von Willebrand
- Óxido nítrico
- Endotelinas
- Prostanoides

MONOCITO/MACRÓFAGO

CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES

- Regula la respuesta inflamatoria
- Regula la vía de la coagulación/fibrinolítica
- Regula la respuesta inmunitaria (v. cap. 4)

MEDIADORES INFLAMATORIOS PRIMARIOS

- Citocinas
 - IL-1
 - TNF- α
 - IL-6
- Quimiocinas (p. ej., IL-8, PQM-1)
- Enzimas lisosómicas
 - Hidrolasas ácidas
 - Proteasas de serina
 - Metaloproteasas (p. ej., colagenasa)
- Proteínas catiónicas
- Prostaglandinas/leucotrienos
- Activador del plasminógeno
- Actividad procoagulante
- Formación de metabolitos del oxígeno

Figura 2-18. Células de la inflamación: morfología y función. A. Neutrófilo. B. Célula endotelial. C. Monocito/macrófago. D. Célula cebada. *IL* = interleucina; *PQM-1* = proteína 1 quimiotáctica del monocito; *TNF- α* = factor de necrosis tumoral α .

Células cebadas y basófilos

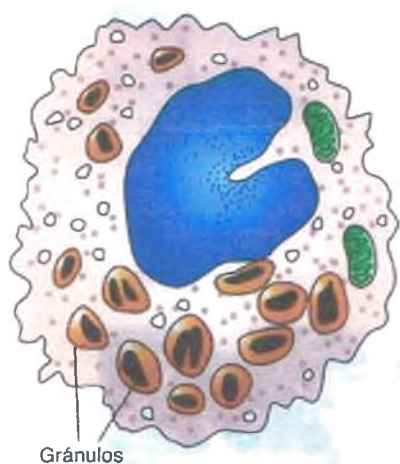
Los productos de las células cebadas desempeñan un papel importante en la regulación de la permeabilidad vascular y la tonicidad del músculo liso bronquial, en particular en las reacciones de hipersensibilidad alérgicas (v. cap. 4). Las células cebadas se encuentran en los tejidos conjuntivos y sobre todo prevalecen en el pulmón y la superficie mucosa digestiva, la dermis y la microvasculatura. Los basófilos circulan en pequeño número y pueden migrar a los tejidos.

Las células cebadas con gránulos y los basófilos (fig. 2-18 D) contienen receptores para la IgE en la superficie celular. Cuando las células cebadas o los basófilos sensibilizados con la IgE reciben el estímulo de un antígeno, de agonistas físicos como el frío o un traumatismo, o de proteínas catiónicas, secretan los mediadores inflamatorios que residen en sus densos gránulos citoplasmáticos en los tejidos extracelulares. Estos gránulos contienen mucopolisacáridos ácidos (como la heparina), proteasas de serina, mediadores quimiotácticos para los neutrófilos y los eosinófi-

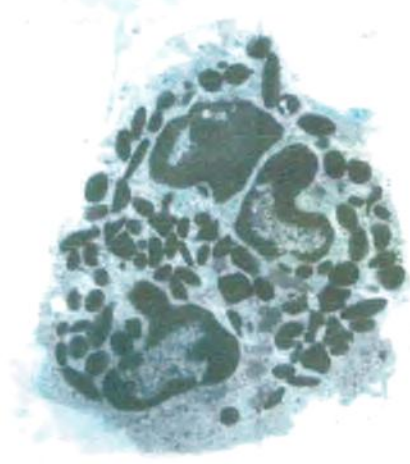
los, e histamina, un mediador principal de la incrementada permeabilidad vascular inicial. La histamina se une a receptores específicos H1 de la pared vascular, con lo que provoca la contracción celular, la formación de brechas y un edema, un efecto que los antagonistas del receptor H1 pueden inhibir por mecanismos farmacológicos. La estimulación de las células cebadas y los basófilos también puede llevar a la liberación de productos del metabolismo del ácido araquidónico como el LTC₄, LTD₄ y LTE₄ y de citocinas como el TNF- α y la IL- α .

Eosinófilos

Los eosinófilos circulan en la sangre y se reclutan para los tejidos de manera similar a lo que sucede con los NPM. Suelen verse en las reacciones mediadas por la IgE, como las de hipersensibilidad, las alérgicas y las asmáticas (fig. 2-19 A). Los eosinófilos contienen leucotrienos y FAP, así como fosfatasa ácida y peroxidasa. Expresan receptores para la IgA y contienen gránulos grandes con la proteína básica principal eosinófila, dos de los cuales participan en la defensa contra los parásitos.



A



EOSINÓFILOS

CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES

- Se relacionan con:
 - Reacciones alérgicas
 - Reacciones inflamatorias relacionadas con parásitos
 - Inflamación crónica
- Modulan las reacciones mediadas por las células cebadas

MEDIADORES INFLAMATORIOS PRIMARIOS

- Metabolitos de oxígeno reactivos
- Enzimas de los gránulos lisosómicos (gránulos cristaloides primarios)
 - Proteína básica principal
 - Proteína catiónica eosinófila
 - Peroxidasa eosinófila
 - Fosfatasa ácida
 - Glucuronidasa β
 - Ariilsulfatasa B
 - Histaminasa
- Fosfolipasa D
- Prostaglandinas de la serie E
- Citocinas

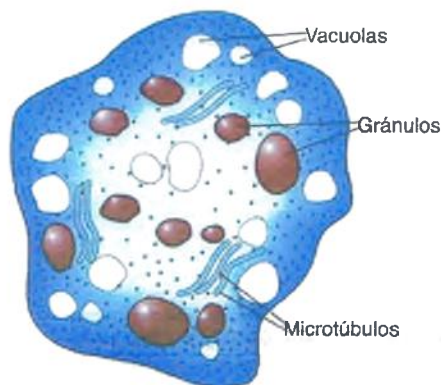
PLAQUETAS

CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES

- Trombosis; promueven la formación del coágulo
- Regulan la permeabilidad
- Regulan la respuesta proliferativa de las células mesenquimatosas

MEDIADORES INFLAMATORIOS PRIMARIOS

- Gránulos densos
 - Serotonina
 - Ca²⁺
 - Difosfato de adenosina
- Gránulos α
 - Proteínas catiónicas
 - Fibrinógeno y proteínas de la coagulación
 - Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
- Lisosomas
 - Hidrolasas ácidas A₂



B

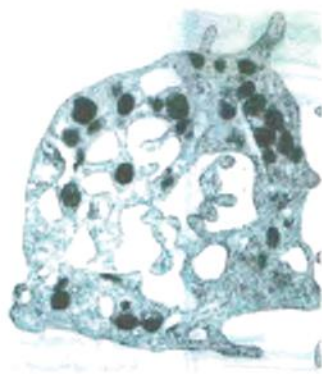


Figura 2-19. Más células de la inflamación: morfología y función. A. Eosinófilo. B. Plaqueta.

Plaquetas

Las plaquetas desempeñan un papel esencial en la homeostasis normal y en la iniciación y regulación de la formación del coágulo (v. cap. 20). Son fuentes de mediadores inflamatorios, entre los que se incluyen potentes sustancias vasoactivas y factores del crecimiento que modulan la proliferación de las células mesenquimatosas (fig. 2-19 B). Estas células son pequeñas (con un tamaño medio de 2 μm de diámetro), carecen de núcleo y contienen tres diferentes clases de componentes: 1) **gránulos densos**, ricos en serotonina, histamina, calcio y difosfato de adenosina; 2) **gránulos alfa**, que contienen fibrinógeno, proteínas de la coagulación, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y otros péptidos y proteínas, y 3) **lisosomas**, los cuales secuestran hidrolasas ácidas.

Las plaquetas se adhieren, agregan y desgranulan cuando hacen contacto con el colágeno fibrilar (por ejemplo, después de una lesión vascular que expone la matriz intersticial) o la trombina (después de que se activa el sistema de la coagulación) (fig. 2-20). La desgranulación se acompaña de la liberación de serotonina (5-hidroxitriptamina), la cual, como la histamina, aumenta directamente la permeabilidad vascular. Además, el metabolito TXA_2 del ácido araquidónico producido por las plaquetas cumple un papel decisivo en la segunda onda de la agregación plaquetaria e influye en la constricción del músculo liso. Una vez que se activan las plaquetas, al igual que las células fagocitarias, secretan proteínas catiónicas que neutralizan las cargas negativas del endotelio y facilitan el aumento de la permeabilidad.

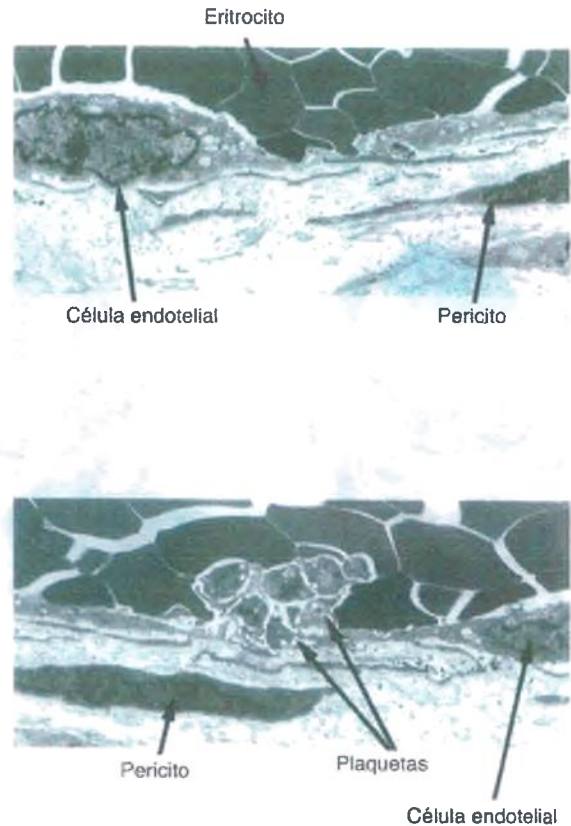
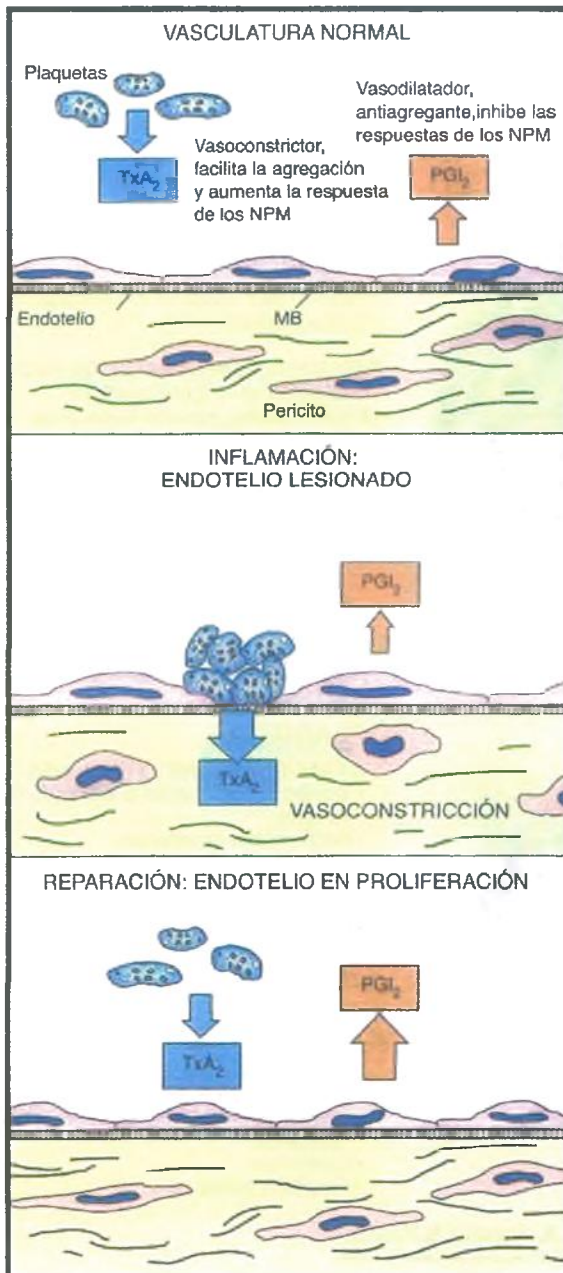


Figura 2-20. Regulación de las interacciones entre plaquetas y células endoteliales por el tromboxano A_2 (TXA_2) y la prostaglandina I_2 (PGI_2). Durante la inflamación, el equilibrio normal se desplaza hacia la vasoconstricción, agregación plaquetaria y las respuestas de los neutrófilos polimorfonucleares (NPM). Durante la reparación, predomina el efecto de las prostaglandinas. MB, membrana basal.

Reclutamiento leucocitario en la inflamación aguda

Una característica fundamental de la inflamación es la acumulación de leucocitos, en particular NPM, en los tejidos infectados. Los leucocitos se adhieren al endotelio vascular y se activan durante el proceso. Luego se aplanan y migran desde la vasculatura, a través de la capa de células endoteliales, hacia los tejidos circundantes. En el tejido extravascular, los NPM ingieren el material extraño, los microbios y el tejido muerto (fig. 2-21).

La adhesión de los leucocitos al endotelio es consecuencia de la interacción de moléculas de adhesión complementarias

El reclutamiento leucocitario hacia las vénulas poscapilares comienza con la interacción de los leucocitos con las selectinas de las células endoteliales, las cuales se redistribuyen sobre la superficie de las células endoteliales durante la activación. Esta interacción, denominada **atracción**, lentifica los leucocitos en el flujo sanguíneo (fig. 2-22). A continuación, los leucocitos se mueven a lo largo de la superficie de las células endoteliales vasculares con un movimiento compuesto de saltos que se designa **rodamiento**. Los NPM se activan debido a la proximidad del endotelio y a raíz de los mediadores inflamatorios, y se adhieren con firmeza a las moléculas de adhesión intercelular (MAIC) del endotelio (**paro leucocitario**). A medida que las células endoteliales se separan, los leucocitos **transmigran** a través de la pared vascular y, bajo la influencia de los factores quimiotácticos, acceden al espacio lesionado.

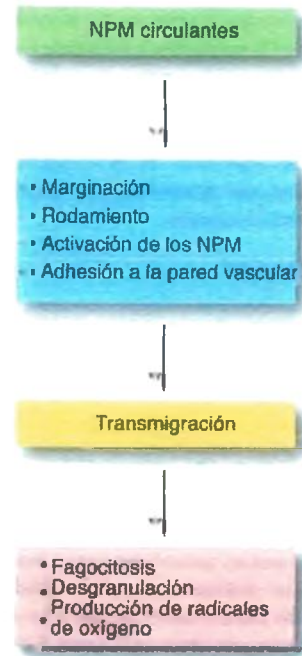


Figura 2-21. Reclutamiento y activación leucocitarios. NPM, neutrófilos polimorfonucleares.

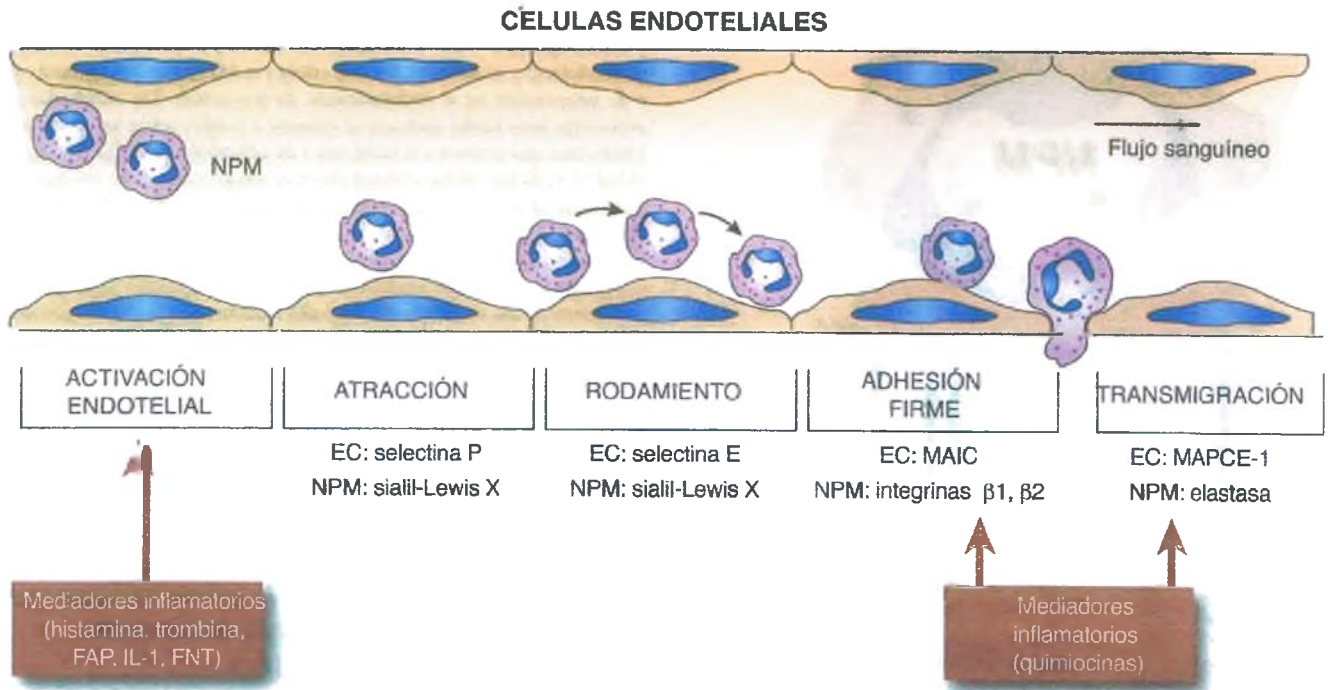


Figura 2-22. Adhesión y extravasación de neutrófilos. Los mediadores inflamatorios activan las células endoteliales para que incrementen la expresión de las moléculas de adhesión. La sialil-Lewis X, la glucoproteína 1 de la selectina P y el ligando de la selectina E se unen a las selectinas P y E para facilitar la atracción y el rodamiento de los neutrófilos. Las integrinas aumentadas sobre los neutrófilos activados se unen a la molécula 1 de adhesión intercelular (MAIC-1) de las células endoteliales para formar una adhesión firme. Las adhesiones a las células endoteliales se liberan una a una, lo que posibilita que los neutrófilos pasen entre las células separadas para entrar en el tejido. CE = célula endotelial; IL = interleucina; FAP = factor de activación plaquetario; MAPCE-1 = molécula de adhesión a la plaqueta de la célula endotelial 1. NPM = neutrófilo polimorfonuclear; FNT = factor de necrosis tumoral.

Los acontecimientos que forman parte del reclutamiento leucocitario son regulados por 1) mediadores inflamatorios, que estimulan las células residentes de los tejidos, entre otras las células endoteliales vasculares; 2) la expresión de moléculas de adhesión sobre las superficies de las células endoteliales vasculares, las cuales se unen a las moléculas recíprocas de las superficies de los leucocitos circulantes, y 3) factores quimiotácticos, que atraen leucocitos mediante un gradiente químico hacia el espacio lesionado.

Moléculas de adhesión

En el reclutamiento leucocitario participan cuatro familias moleculares de moléculas de adhesión: selectinas, adresinas, integrinas e inmunoglobulinas (fig. 2-23).

Selectinas

La familia de la selectina incluye la selectina P, la selectina E y la selectina L, que se expresan de manera respectiva en las superficies plaquetarias, endoteliales y leucocitarias. Las selectinas comparten una estructura molecular similar, que incluye una cadena de glucoproteínas transmembrana con un dominio extracelular unido a la lectina. Esta lectina dependiente del calcio o tipo C se une a los oligosacáridos sialilados, en particular a una parte de la sialil-Lewis X de las adresinas, cuya unión permite la rápida adhesión y rodamiento de las células.

La **selectina P** (CD62P, GMP-140, PADGEM) se preforma y almacena dentro de los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales y en los gránulos alfa de las plaquetas. Bajo la estimulación con

histamina, trombina o citocinas inflamatorias específicas, la selectina P se transporta con rapidez a la superficie celular, donde se une a la sialil-Lewis X de la superficie leucocitaria. La selectina P preformada puede liberarse con rapidez hacia la superficie celular, lo que permite la pronta interacción adherente entre las células endoteliales y los leucocitos.

La **selectina E** (CD62E, ELAM-1) no se expresa de manera habitual sobre las superficies de las células endoteliales, pero los mediadores inflamatorios como las citocinas o el LPS bacteriano la inducen. La selectina E influye en la adhesión de neutrófilos, monocitos y ciertos linfocitos mediante la unión al factor de Lewis X o de Lewis A.

La **selectina L** (CD62L, LAM-1, Leu-8) se expresa en muchos tipos de leucocitos. De manera original, se la definió como el "receptor doméstico" de los linfocitos. Une los linfocitos a las vénulas de endotelio alto del tejido linfoide, y de este modo regula su tráfico a través de este tejido. La selectina L se une a la molécula 1 de adhesión celular portadora de glucano (GlyCAM-1), a la molécula 1 de adhesión celular de la adresina mucosa (MadCAM-1) y a CD-34.

Adresinas

Las adresinas vasculares son glucoproteínas similares a la mucina entre las que se incluyen la GlyCAM-1, la glucoproteína 1 de la selectina P (PSGL-1), el ligando de la selectina E (LSE-1) y CD34. Todas poseen sialil-Lewis X, que se une al dominio lectina de las selectinas. Las adresinas se expresan en las superficies leucocitarias y del endotelio. Regulan la localización de las subpoblaciones de leucocitos e intervienen en la activación linfocitaria.

Integrinas

Las quimiocinas, los mediadores lipídicos y las moléculas proinflamatorias activan las células para que expresen las moléculas de adhesión de la familia de las integrinas (v. cap. 3). Las integrinas poseen cadenas alfa y beta dispuestas como heterodímeros. Participan en las interacciones intercelulares y en la unión entre la célula y la MEC. Las integrinas β_1 , β_2 y β_7 intervienen en el reclutamiento de leucocitos. Las moléculas de activación muy tardía incluyen la número 4 ($\alpha_4\beta_1$) sobre los leucocitos y linfocitos que se unen a la molécula 1 de adhesión de células vasculares (MACV-1) de las células endoteliales. Las integrinas β_2 (CD-18) forman moléculas al asociarse con cadenas de integrinas alfa: $\alpha_1\beta_2$ (también llamada CD-11a/CD-18 o LFA-1) y $\alpha_m\beta_2$ (también denominada CD11b/CD18 o Mac-1) se unen a MAIC-1 e MAIC-2, respectivamente. Las integrinas leucocitarias existen en un estado de afinidad baja, pero se convierten en un estado de afinidad alta cuando estas células se activan.

Inmunoglobulinas

Las moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas incluyen MAIC-1, MAIC-2 y MACV-1, todas las cuales interactúan con integrinas de los leucocitos para influir en el reclutamiento. Se expresan sobre las superficies de las células endoteliales y algunos leucocitos estimulados por citocinas, así como en ciertas células epiteliales como las células alveolares del pulmón.

La atracción, el rodamiento y la adhesión firme son prerequisites del reclutamiento de leucocitos desde la circulación a los tejidos

Para que una célula rodante se adhiera, primero se debe verificar una reducción de la velocidad de rodamiento dependiente de la selectina. El aumento inicial del rodamiento depende de la selectina P, en tanto que la selectina E inducida por las citocinas inicia la adhesión inicial. Los miembros de la familia de las integrinas funcionan en cooperación con las selectinas para facilitar el rodamiento y la subsiguiente adhesión firme de los leucocitos. La integrina leucocitaria que se une a la integrina de la superfamilia Ig de ligandos que se expresan sobre el endotelio vascular retarda

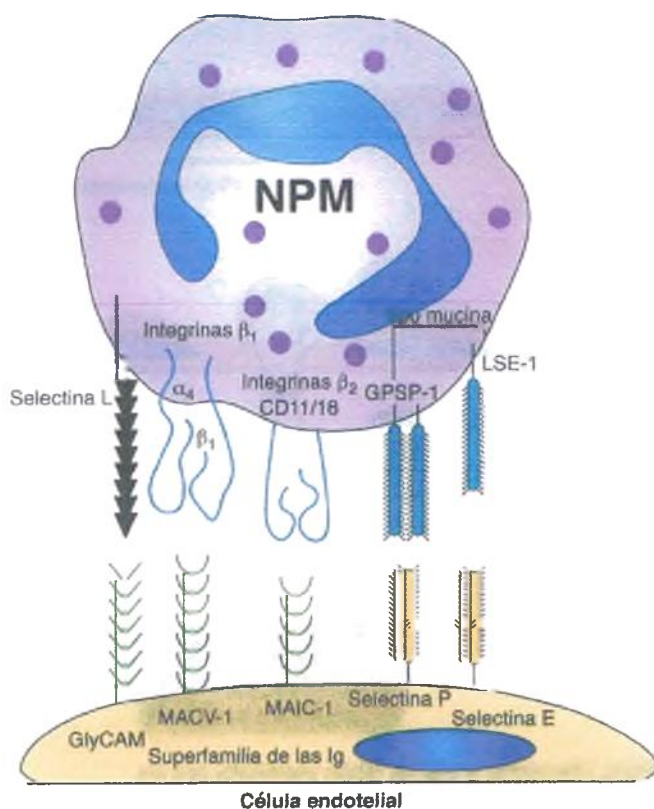


Figura 2-23. Moléculas de adhesión de los leucocitos y de las células endoteliales. GlyCAM = molécula de adhesión celular portadora de glucano; GPSP-1 = glucoproteína 1 de la selectina P; LSE-1 = ligando de la selectina E 1; MAIC-1 = molécula 1 de adhesión intercelular; MACV = molécula de adhesión de la célula vascular.

adicionalmente los leucocitos, lo que incrementa la extensión de la exposición de cada leucocito al endotelio. Al mismo tiempo, la participación de las moléculas de adhesión activa la señal intracelular de transducción. En consecuencia, los leucocitos y las células endoteliales se activan en forma adicional, con la subsiguiente regulación al alza de la selectina L y unión a la integrina. El resultado neto es una adherencia firme.

El reclutamiento de subgrupos específicos de leucocitos hacia áreas de inflamación puede ser una consecuencia de que existan patrones exclusivos o densidades relativas de las moléculas de adherencia sobre las superficies celulares. En los subgrupos de leucocitos, cada tipo celular puede expresar moléculas de adhesión específicas. Las citocinas y quimiocinas específicas para el proceso inflamatorio inducen el despliegue de las moléculas de adhesión sobre el endotelio vascular y cambios en la afinidad de estas moléculas por sus ligandos. Por ejemplo, en la inflamación alérgica o asmática, la inducción de las citocinas del MACV-1 de las células endoteliales aumenta el reclutamiento de eosinófilos portadores de antígeno muy tardío 4 sobre el de los neutrófilos, los cuales no expresan el antígeno muy tardío 4.

En algunos tejidos, el reclutamiento leucocitario puede no seguir este paradigma. En el hígado, puede que no sea necesario que los leucocitos rueden en los estrechos sinusoides antes de adherirse al endotelio. La adhesión leucocitaria a las arteriolas y capilares también presenta diferentes requerimientos, lo que refleja las diferentes fuerzas hidrodinámicas imperantes en estos vasos.

Las moléculas quimiotácticas dirigen a los neutrófilos hacia los lugares dañados

Los leucocitos deben situarse de manera precisa en los lugares de la lesión inflamatoria para poner en juego sus funciones biológicas. Para que los subgrupos específicos de leucocitos lleguen de una manera oportuna, han de recibir instrucciones muy específicas. **Los leucocitos son guiados a través de los espacios vascular y extravascular por una interacción compleja de moléculas atrayentes, repelentes y de adhesión.** La quimiotaxis es un proceso dinámico y dependiente de energía que dirige la migración celular. Las células endoteliales liberan sustancias quimiotácticas para reclutar los leucocitos sanguíneos. Luego, migran desde el endotelio hacia el tejido objetivo bajo el gradiente de una sustancia quimiotáctica en respuesta a un segundo gradiente quimiotáctico más distal.

Los neutrófilos deben integrar las diversas señales con el fin de llegar al sitio correcto en el momento adecuado para realizar la tarea asignada. Los factores quimiotácticos más importantes para los NPM son C5a, productos bacterianos y mitocondriales (en especial, péptidos N-formilados de bajo peso molecular como la N-formil-metionil-leucil-fenilalanina), productos del metabolismo del ácido araquidónico (sobre todo LTB₄), productos de la degradación de la MEC y las quimiocinas. Estas últimas representan un mecanismo clave del reclutamiento leucocitario debido a que originan un gradiente quimiotáctico al unirse a proteoglicanos de la MEC. Como resultado de ello, en los tejidos lesionados imperan altas concentraciones de quimiocinas. A su vez, los receptores específicos de los leucocitos migrantes se unen a quimiocinas enlazadas a la matriz, lo que mueve las células a lo largo del gradiente quimiotáctico hacia el lugar de la lesión.

También se producen factores quimiotácticos para los otros tipos celulares, como los linfocitos, los basófilos y los eosinófilos en los lugares del daño histico y pueden secretarlos células endoteliales activadas, células de tejidos parenquimatosos u otras células inflamatorias. Éstas incluyen al FAP, al factor del crecimiento transformante beta (TGF- β), a las proteínas catiónicas neutrófilas y a las linfocinas. **El coctel de quimiocinas que se presenta en un tejido determina en gran medida el tipo de leucocitos que se atraen hacia la zona.** Las células que llegan a su destino deben entonces ser capaces de detenerse en el mismo. La guía de contacto, que es regulada por señales de adhesión o inhibitorias, puede determinar la detención final de células específicas en localizaciones histicas determinadas.

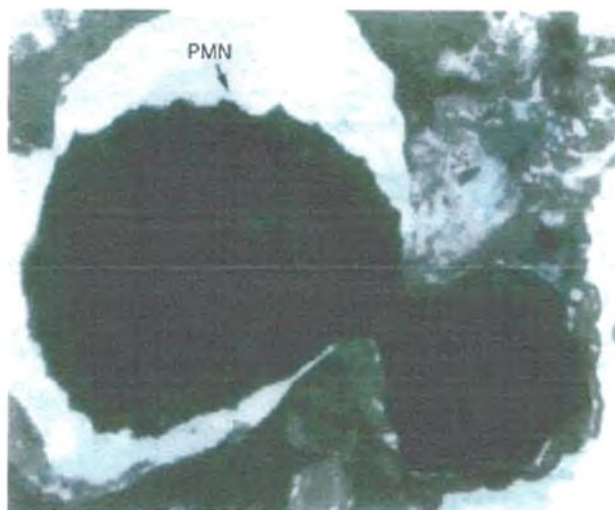


Figura 2-24. Microfotografía electrónica de transmisión en la que se muestra la transmigración neutrófila. Un neutrófilo abandona el espacio vascular mediante diapédesis a través del endotelio vascular. NPM, neutrófilo polimorfonuclear.

Los leucocitos atraviesan la barrera celular endotelial para lograr el acceso a los tejidos

Los leucocitos adherentes al endotelio vascular emigran por **diapédesis paracelular** (es decir, pasan entre células endoteliales adyacentes). En respuesta a los gradientes de las quimiocinas, los neutrófilos extienden sus pseudópodos y los insinúan entre las células endoteliales y fuera del espacio intravascular (fig. 2-24). Las células vasculares endoteliales se conectan entre sí mediante uniones estrechas y uniones adherentes. La CD-31 (molécula de adhesión de la plaqueta y de la célula endotelial [MAPCE-1]) de la superficie de la célula endotelial se une con sus similares de las células vecinas para mantener unidas las células. Bajo la influencia de los mediadores inflamatorios, estas uniones separan las señales intracelulares que se originan por la participación de las moléculas de adhesión de las señales de los neutrófilos adheridos. Los neutrófilos movilizan elastasa hacia la membrana de sus pseudópodos, lo que provoca la separación y retracción de las células endoteliales a medida que avanza el borde del neutrófilo, un proceso que provoca este último y que facilita el aumento del calcio intracelular de la célula endotelial.

Los neutrófilos también migran a través de las células endoteliales por **diapédesis transcelular**. En lugar de inducir la retracción de la célula endotelial, los NPM pueden escurrirse a través de pequeños poros circulares del citoplasma de la célula endotelial. En tejidos que contienen microvasos perforados como la mucosa digestiva y las glándulas secretoras, los NPM pueden atravesar estas regiones del endotelio, llamadas fenestras, sin dañar las células endoteliales. En los microvasos sin fenestras, los NPM pueden cruzar el endotelio por medio de caveolas o vesículas pinocíticas de las células endoteliales, las cuales forman pequeños pasadizos unidos a la membrana a través de la célula.

Funciones leucocitarias en la inflamación aguda

Los leucocitos fagocitan microorganismos y restos histicos

Muchas células inflamatorias —como monocitos, macrófagos histicos, células dendríticas y neutrófilos— reconocen, internalizan y digieren el material extraño, los microorganismos o los restos celulares por el

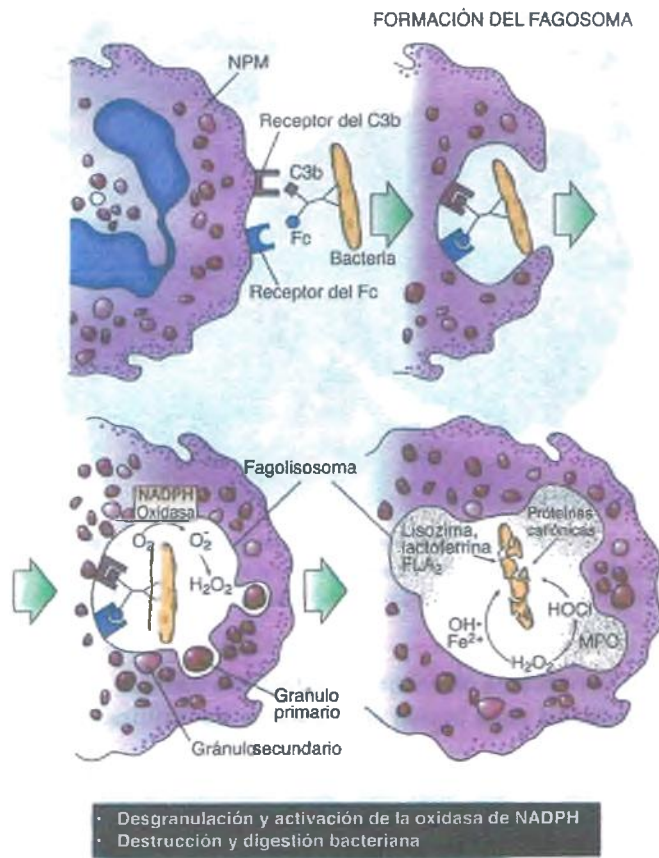


Figura 2-25. Mecanismos de la fagocitosis bacteriana y la destrucción celular de los neutrófilos. Opsoninas como el C3b recubren la superficie de los microbios, lo que permite su reconocimiento por el receptor C3b del neutrófilo. El agrupamiento de receptores desencadena la señalización intracelular y el ensamblaje de la actina dentro del neutrófilo. Se forman pseudópodos alrededor del microbio para encerrarlo dentro de un fagosoma. Los gránulos lisosómicos se fusionan con el fagosoma para formar un fagolisosoma, dentro del cual se liberan enzimas lisosómicas y radicales de oxígeno para eliminar y degradar el microbio. Fe²⁺ hierro ferroso; HOCl, ácido hipocloroso; MPO, mieloperoxidasa; FLA₂, fosfolipasa A₂; NPM, neutrófilo polimorfonuclear.

proceso de **fagocitosis**. Este término, usado en primer lugar hace más de un siglo por Elie Metchnikoff, se redefine en el presente como la ingestión por las células eucariotas de grandes (por lo regular, >0,5 μm) partículas insolubles y microorganismos. Los **fagocitos** son las células efectoras. El complejo proceso incluye una secuencia de sucesos transmembrana y de señalización intracelular:

1. **Reconocimiento:** la fagocitosis se inicia cuando los receptores específicos de la superficie de las células fagocitarias reconocen su objetivo (fig. 2-25). La fagocitosis de la mayoría de los componentes biológicos se incrementa, si no depende del mismo, por su recubrimiento (**opsonización**) con componentes plasmáticos denominados **opsoninas**, principalmente inmunoglobulinas o C3b. Las células fagocitarias disponen de receptores opsonínicos específicos, como aquéllos para los Fc-γ y de las inmunoglobulinas y los componentes del complemento. Muchos agentes patógenos han desarrollado mecanismos para evadir la fagocitosis leucocitaria. Las cápsulas de polisacáridos, la proteína A, la proteína M o los peptidoglucanos que rodean a las bacterias pueden evitar el depósito de complemento o el reconocimiento antigénico y la unión del receptor.

2. **Señalización:** la aglutinación de las opsoninas en la superficie de las bacterias determina que la membrana plasmática fagocite los receptores Fc-γ en racimo. La fosforilación subsiguiente de los motivos de activación basados en la tirosina de los inmunorreceptores, localizados en el dominio citosólico o subunidad gamma del receptor, desencadena la señalización intracelular a través de las cinasas de tirosina que están asociadas con el receptor Fc-γ (fig. 2-26).
3. **Internalización:** para el receptor Fc-γ o el CR-3, el ensamblaje de la actina tiene lugar precisamente debajo del objetivo fagocitado. Los filamentos de actina polimerizados proyectan la membrana plasmática hacia delante. La membrana plasmática se remodela para aumentar el área de superficie y para formar pseudópodos que rodean el material extraño. La copa fagocitaria resultante envuelve al agente extraño. En ese momento, la membrana se "cierra" alrededor de la partícula opsonizada para incluirla en una vacuola denominada **fagosoma** (figs. 2-25 y 2-26).
4. **Digestión:** el fagosoma con el material extraño se fusiona con los lisosomas citoplasmáticos para formar un **fagolisosoma**, dentro del cual se liberan las enzimas lisosómicas. El pH ácido del interior del fagolisosoma activa estas enzimas hidrolíticas, que degradan entonces el material fagocitado.

Algunos microorganismos cuentan con mecanismos evolutivos para evadir la destrucción de los neutrófilos y que consisten en evitar la desgranulación lisosómica o inhibir las enzimas neutrófilas.

Las enzimas neutrófilas son necesarias para la defensa y el desbridamiento

Aunque los NPM resultan críticos para degradar microbios y restos celulares, también producen daño celular (fig. 2-27). La liberación del contenido de sus gránulos por parte de los NPM en los lugares dañados es un arma de doble filo. Por un lado, el desbridamiento de los tejidos lesionados por medio de su degradación proteolítica es beneficioso. Por otro lado, las enzimas degradativas pueden dañar las células endoteliales y epiteliales y asimismo degradar el tejido conjuntivo.

Gránulos neutrófilos

El arsenal enzimático que se requiere para la degradación de los microbios y los tejidos se genera y almacena dentro de los gránulos citoplasmáticos de los NPM. Los gránulos neutrófilos primarios, secundarios y terciarios se diferencian desde el punto de vista morfológico y bioquímico: cada gránulo tiene un espectro exclusivo de enzimas (fig. 2-18 A).

- **Gránulos primarios (gránulos azurófilos):** la actividad antimicrobiana y de la proteinasa de estos gránulos puede activar de manera directa otras células inflamatorias. Las potentes hidrolasas ácidas y las proteasas de serina neutrales digieren varias moléculas. La lisozima y FLA₂ degradan las paredes de la célula bacteriana y las membranas biológicas y son importantes en la destrucción de las bacterias. La mieloperoxidasa, una enzima esencial en el metabolismo del peróxido de hidrógeno, origina radicales de oxígeno tóxicos.
- **Gránulos secundarios (gránulos específicos):** contienen FLA₂, lisozima y proteínas que inician la destrucción de células específicas. Además, su contenido incluye la proteína catiónica, lactoferrina, una proteína que une vitamina B₁₂ y una metaloproteinasa de la matriz (colagenasa) específica para el colágeno tipo IV.
- **Gránulos terciarios (gránulos de almacenamiento pequeños, gránulos C):** estos gránulos se liberan en el frente principal de los neutrófilos durante la quimiotaxis. Son la fuente de enzimas que promueven la migración celular a través de la membrana basal y los tejidos e incluyen las proteinasas catépsina, gelatinasa y el activador del pepsinógeno tipo urocinasa.

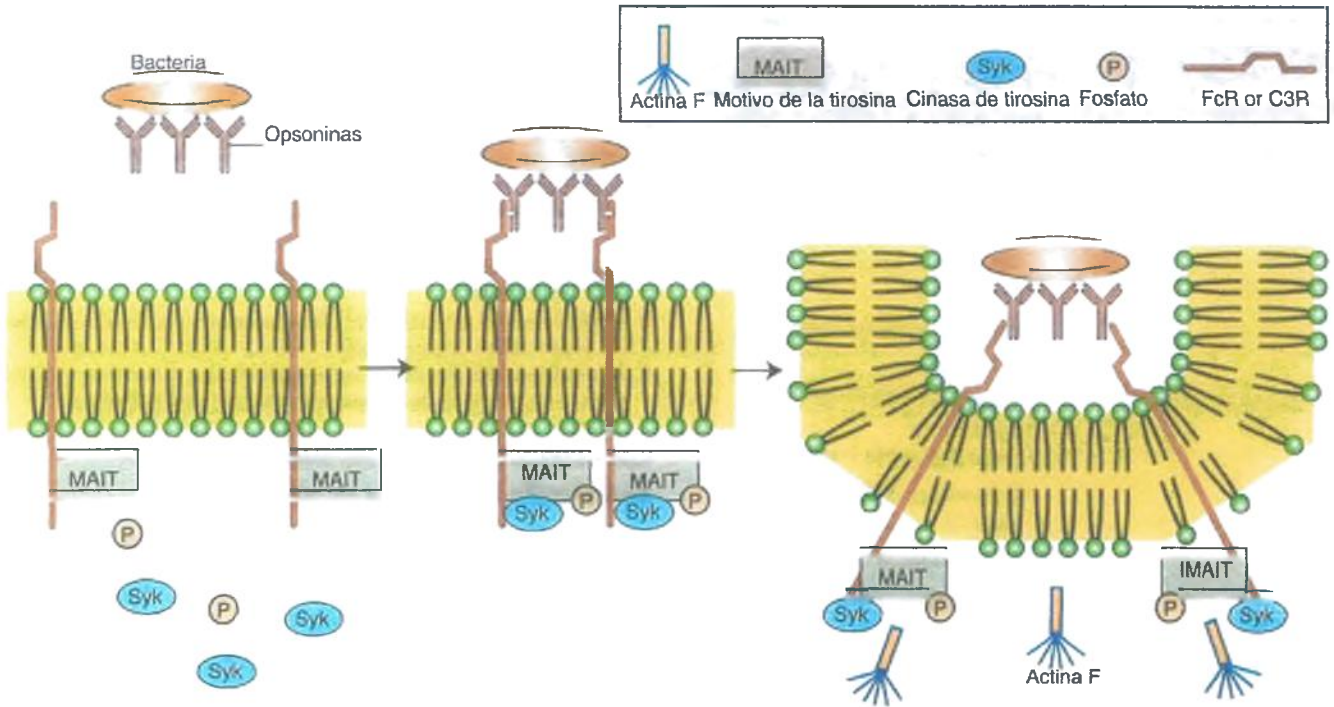


Figura 2-26. Señalización intracelular durante la fagocitosis leucocitaria. Las opsoninas que recubren la superficie de los microbios o del material extraño son reconocidas por el receptor C3b de los neutrófilos. El agrupamiento de receptores desencadena la fosforilación de los motivos de activación del inmunorreceptor situados en su superficie basados en la tirosina (MAIT) y las cinasas de tirosina inician la señalización intracelular. Los filamentos de actina polimerizados se agregan por debajo de la membrana plasmática para formar pseudópodos que encierran el agente extraño.

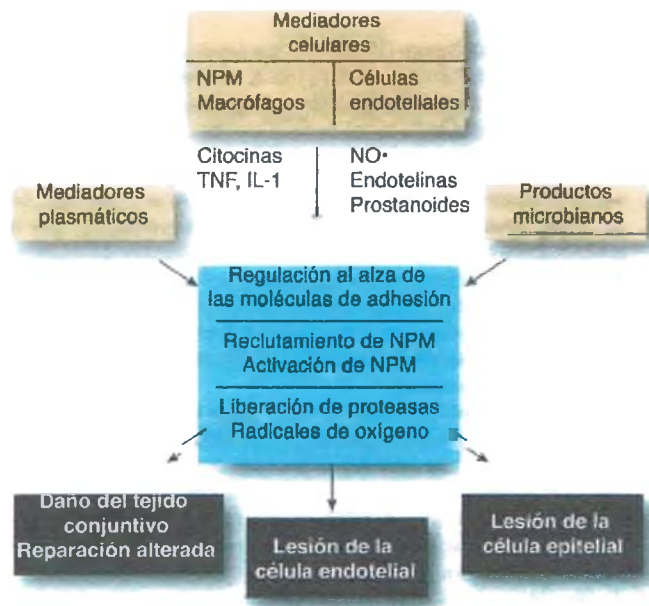


Figura 2-27. Lesión inflamatoria mediada por leucocitos. IL, interleucina; LPS, lipopolisacárido; NO•, óxido nítrico; NPM, neutrófilo polimorfonuclear; TNF, factor de necrosis tumoral.

Proteinasas

Las enzimas proteolíticas (proteinasas) escinden los enlaces peptídicos de los polipéptidos; se almacenan en gránulos citoplasmáticos y vesículas secretoras de los neutrófilos. A medida que estas células abandonan la circulación, liberan proteinasas que les abren el camino hacia la MEC y hacia los lugares dañados, así como degradan la matriz, los restos celulares y los agentes patógenos. Sin embargo, los neutrófilos no son la única fuente de proteinasas. Estas enzimas también son producidas por muchas células inflamatorias como los monocitos, los eosinófilos, los basófilos, las células cebadas y linfocitos y células hísticas como el endotelio vascular.

Por su actividad catalítica, las proteinasas se clasifican en cuatro grupos: las proteinasas de serina y las metaloproteinasas son enzimas neutras que funcionan en los espacios extracelulares; las proteinasas de cisteína y las aspárticas son ácidas y actúan en el medio ácido de los lisosomas (tabla 2-3). Estas enzimas se dirigen contra varias proteínas intracelulares y extracelulares, entre otras 1) los productos inflamatorios; 2) los restos de las células dañadas, las proteínas microbianas y las proteínas matriciales; 3) microorganismos; 4) las proteínas plasmáticas, como los componentes del complemento, los factores de la coagulación, las inmunoglobulinas y las citocinas; 5) las macromoléculas de la matriz (por ejemplo, colágeno, elastina, fibronectina y laminina), y 6) linfocitos y plaquetas.

Proteinasas de serina

Las proteinasas de serina degradan proteínas extracelulares, restos celulares y bacterias. La elastasa leucocitaria humana es la principal responsable de degradar la fibronectina. La catepsina G convierte la angiotensina I en angiotensina II y de ese modo participa en la contrac-

Tabla 2-3

Proteinasas en la inflamación

Clase de enzima	Ejemplos
Proteinasas neutrales	
Proteinasas de serina	Elastasa leucocitaria humana Catepsina G Proteína 3 Activador del plasminógeno tipo urocinasa
Metaloproteinasas	Colagenasas (MPM-1, MPM-8, MPM-13) Gelatinasas (MPM-7, MPM-9) Estromelisin (MPM-3, MPM-10, MPM-11) Matrilisina (MMP-7) Metaloelastasa (MPM-12) ADDM-7, 9, 15, 17
Proteinasas ácidas	
Proteinasas de cisteína	Catepsinas, S, L, B, H
Proteinasas aspárticas	Catepsina D

MPM, metaloproteína de la matriz; ADDM, proteína A con desintegrina y dominios de las metaloproteinasas.

ción del músculo liso y la permeabilidad vascular. El activador del pepsinógeno tipo urocinasa disuelve los coágulos de fibrina y genera plasmina en el lugar de la herida, degrada las proteínas de la MEC y activa las procólagenas para crear una vía que facilite la migración leucocitaria. Aunque las proteinasas de serina son más importantes en la digestión de las moléculas de la MEC, también modifican la actividad de las citocinas puesto que solubilizan las citocinas y receptores unidos a la membrana al escindir las citocinas activas de los precursores inactivos. También separan los receptores de las citocinas de las superficies celulares y de este modo regulan la bioactividad de las citocinas.

Metaloproteinasas

Hay cuando menos 25 miembros identificados (v. cap. 3). Las metaloproteinasas de la matriz (MPM, matrixinas) degradan todos los componentes de la MEC, incluidas las membranas basales. De acuerdo con la especificidad por el sustrato, se subclasifican en colagenasas intersticiales, gelatinasas, estromelisin, metaloelastasas y matrilisin. Las proteínas con desintegrina y dominios de metaloproteína regulan la infiltración de los neutrófilos a través de la dirección de las desintegrinas. Estas moléculas son polipéptidos que interrumpen las uniones intercelulares y también de las células con la MEC estructuradas con la integrina.

Proteinasas de cisteína y proteinasas aspárticas

Principalmente, estas proteinasas ácidas funcionan dentro de los lisosomas leucocitarios para degradar las proteínas intracelulares.

Inhibidores de las proteinasas

El ambiente proteolítico cuenta con la regulación de una batería de inhibidores. Durante la cicatrización de la herida, estas antiproteasas protegen contra el daño hístico al limitar la actividad de las proteasas. La remodelación de la MEC tiene lugar en el contexto de un equilibrio entre enzimas e inhibidores. En las heridas crónicas, el influjo continuo

de neutrófilos, con sus proteasas y ERO, puede abrumar e inactivar estos inhibidores y permitir que la proteólisis continúe (v. cap. 3). Entre los inhibidores conocidos de las proteinasas están:

- La **macroglobulina α_2** : inhibidor inespecífico de todas las clases de proteinasas, se encuentra principalmente en el plasma
- **Serpinas**: los principales inhibidores de las proteinasas de serina
- **Antiproteasas α_1** (antitripsina α_1 , antiqumotripsina α_1): inhiben la elastasa leucocitaria humana y la catepsina G
- El **inhibidor de la proteínasa leucocitaria secretora, elafina**: inhibe la proteínasa 3
- **Inhibidores del activador del plasminógeno**: inhiben el activador del pepsinógeno tipo urocinasa
- **Inhibidores hísticos de las metaloproteinasas (IHMP-1, 2, 3, 4)**: específicos contra las metaloproteinasas de la matriz hísticas

Las células inflamatorias tienen actividad bactericida oxidativa y no oxidativa

La actividad bactericida de los NPM y los macrófagos es mediada en parte por la producción de ERO y en parte por mecanismos independientes del oxígeno.

Las especies de oxígeno matan bacterias

La fagocitosis se acompaña de reacciones metabólicas de las células inflamatorias que llevan a la producción de varios metabolitos del oxígeno (v. cap. 1). Estos productos son más reactivos que el oxígeno mismo y contribuyen a destruir las bacterias ingeridas (fig. 2-25).

- **Anión superóxido (O_2^-)**: la fagocitosis activa una oxidasa de NADPH en la membrana celular de los NPM. La oxidasa de NADPH es un complejo de transporte de electrones de múltiples componentes que reduce el oxígeno molecular a O_2^- . La activación de esta enzima aumenta en casos de exposición previa de las células al estímulo quimiotáctico o el LPS. La activación de la oxidasa de NADPH aumenta el consumo de oxígeno y estimula la derivación del monofosfato de hexosa. Juntas, estas respuestas celulares se denominan **estallido respiratorio**.
- **Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)**: la dismutasa de superóxido convierte con rapidez el O_2^- en H_2O_2 en la superficie celular y en los fagolisosomas. El H_2O_2 es estable y sirve para generar oxidantes reactivos adicionales.
- **Ácido hipocloroso (HOCl)**: la mieloperoxidasa, un producto de los neutrófilos con una carga catiónica muy alta, se secreta desde los gránulos durante la exocitosis. En presencia de un haluro, por lo general cloro, la mieloperoxidasa cataliza la conversión del H_2O_2 en HOCl. Este poderoso oxidante es un agente bactericida mayor que producen las células fagocitarias. El HOCl también participa en la activación de la colagenasa y la gelatinasa derivadas de los neutrófilos, las cuales se secretan como enzimas latentes. El HOCl también inactiva la antitripsina α_1 .
- **Radical hidroxilo ($OH\cdot$)**: la reducción del H_2O_2 sucede a través de la reacción de Haber-Weiss para formar el $OH\cdot$, de gran reactividad. Al pH fisiológico, esta reacción se produce lentamente, pero en presencia de hierro ferroso (Fe^{2+}) tiene lugar la reacción de Fenton, que convierte con celeridad el H_2O_2 en $OH\cdot$, un radical con actividad bactericida potente. La reducción ulterior del $OH\cdot$ lleva a la formación de H_2O (v. cap. 1).
- **Óxido nítrico ($NO\cdot$)**: las células fagocitarias y las células del endotelio vascular producen $NO\cdot$ y sus derivados, los cuales tienen efectos diversos, tanto fisiológicos como extrafisiológicos. El $NO\cdot$ y otras especies de radicales del oxígeno interactúan para balancear sus efectos citotóxicos y citoprotectores. El $NO\cdot$ puede reaccionar con otros radicales de oxígeno para formar moléculas tóxicas como el peroxi-

Tabla 2-4

Enfermedades congénitas con función celular fagocitaria defectuosa que se caracterizan por infecciones bacterianas recurrentes

Enfermedad	Defecto
Deficiencia de la adhesión leucocitaria (DAL)	DAL-1 (expresión o función defectuosa de integrina beta2 [CD-11/CD-18]) DAL-2 (fucosilación defectuosa, unión de la selectina)
Síndrome de infección recurrente por hiper-IgE (síndrome de Job)	Quimiotaxis deficiente
Síndrome de Chediak-Higashi	Gránulos lisosómicos defectuosos, quimiotaxis deficiente
Deficiencia de gránulos específica de neutrófilos	Gránulos de neutrófilos ausentes
Enfermedad granulomatosa crónica	Oxidasa de NADPH deficiente, sin producción de H ₂ O ₂
Deficiencia de mieloperoxidasa	Producción deficiente de HOCl

H₂O₂ = peróxido de hidrógeno; HOCl = ácido hipocloroso; Ig = inmunoglobulina.

nitrito y los S-nitrosotioles, o pueden eliminar O₂ y así reducir la cantidad de radicales tóxicos.

Los monocitos, macrófagos y eosinófilos también producen radicales de oxígeno, de acuerdo con el estado de activación y el estímulo al que se expongan. La producción de ERO por estas células contribuye a su actividad bactericida y fungicida y a su capacidad para matar ciertos parásitos. La importancia de los mecanismos dependientes del oxígeno en la destrucción bacteriana se ejemplifica en la **enfermedad granulomatosa crónica de la niñez**. En esta deficiencia hereditaria de la oxidasa de NADPH, la dificultad para producir O₂⁻ y H₂O₂ durante la fagocitosis hace a estas personas susceptibles a infecciones recurrentes, en especial por cocos grampositivos. Los pacientes con una deficiencia genética relacionada con la mieloperoxidasa son incapaces de producir HOCl, por lo cual exhiben una susceptibilidad aumentada a las infecciones micóticas por *Candida* (tabla 2-4).

Muerte bacteriana no oxidativa

Los fagocitos, en particular los NPM y los monocitos/macrófagos, tienen una actividad antimicrobiana sustancial que no depende del oxígeno. Fundamentalmente, esta actividad incluye proteínas bactericidas preformadas en los gránulos citoplasmáticos. Éstas incluyen las hidrolasas ácidas lisosómicas y las proteínas no catalíticas especializadas exclusivas de las células inflamatorias.

- **Hidrolasas lisosómicas:** los gránulos primarios y secundarios de los neutrófilos y los lisosomas de los fagocitos mononucleares contienen hidrolasas, entre ellas sulfatasas y fosfatasas, y otras enzimas capaces de digerir polisacáridos y ADN.
- **Proteína bactericida que incrementa la permeabilidad:** esta proteína catiónica de los gránulos primarios de los NPM puede matar bacterias gramnegativas, pero resulta atóxica para las bacterias grampositivas o las células eucariotas. Esta proteína se inserta dentro de la membrana externa de la envoltura bacteriana e incrementa su permeabilidad. La activación de ciertas fosfolipasas y enzimas degrada entonces los peptidoglucanos bacterianos.

- **Defensinas:** los gránulos primarios de los NPM y los lisosomas de algunos fagocitos mononucleares contienen esta familia de proteínas catiónicas, que eliminan una extensa variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas, hongos y algunos virus envueltos. Algunos de estos polipéptidos también pueden aniquilar células del hospedero. Las defensinas son quimiotácticas para los leucocitos fagocitarios, células dendríticas inmaduras y linfocitos, de manera que pueden ayudar a movilizar y amplificar la inmunidad antimicrobiana.
- **Lactoferrina:** la lactoferrina es una glucoproteína que se une al hierro que se encuentra en los gránulos secundarios de los neutrófilos y en la mayor parte de los líquidos que secreta el cuerpo. Su capacidad quelante del hierro le permite competir por el mismo con las bacterias. Lo anterior puede facilitar la muerte oxidativa de la bacteria al aumentar la formación de OH•.
- **Lisozima:** esta enzima bactericida se halla en muchos tejidos y líquidos corporales, en los gránulos primarios y secundarios de los neutrófilos y en los lisosomas de los fagocitos mononucleares. Los peptidoglucanos de las paredes de las células bacterianas grampositivas presentan una sensibilidad exquisita a la degradación por la lisozima; habitualmente, las bacterias gramnegativas suelen ser resistentes a esta enzima.
- **Proteínas bactericidas de los eosinófilos:** los eosinófilos contienen numerosas proteínas catiónicas unidas a los gránulos, las más importantes de las cuales son la proteína básica principal y la proteína catiónica eosinófila. La proteína básica principal representa alrededor de la mitad de todas las proteínas de los gránulos eosinófilos. Ninguna de las dos proteínas es efectiva contra las bacterias, pero son potentes agentes citotóxicos contra muchos parásitos.

Defectos en la función leucocitaria

La importancia de las células inflamatorias agudas en la protección contra la infección se demuestra en la frecuencia y gravedad de las infecciones en situaciones en las que los NPM están muy bajos o son defectuosos. **La más común de tales deficiencias es la neutropenia yatrógena que resulta de la quimioterapia contra el cáncer.** El deterioro funcional de los fagocitos puede presentarse en cualquier etapa de la secuencia adhesión, emigración, quimiotaxis o fagocitosis. Este trastorno puede ser adquirido o congénito. Las enfermedades adquiridas, como la leucemia, la diabetes mellitus, la desnutrición, las infecciones virales y la sepsis, se acompañan con frecuencia de defectos en la función de las células inflamatorias. La tabla 2-4 muestra ejemplos representativos de enfermedades congénitas ligadas a una función fagocitaria defectuosa.

Regulación de la respuesta inflamatoria aguda

La infección, los agentes extraños y los tejidos lesionados son los desencadenantes de la respuesta inflamatoria aguda. La especificidad e intensidad de los mediadores inflamatorios, tanto humorales como celulares, afecta a la respuesta de los tejidos a los agentes ofensores. Dejada a su suerte, la inflamación aguda puede causar una lesión hística seria y la muerte (lo que atestigua la mortalidad de la neumonía neumocócica). Sin embargo, la regulación genética y bioquímica mitiga los efectos devastadores de la inflamación aguda y permite en consecuencia su resolución y reparación.

Los mediadores solubles activan las vías intracelulares comunes

Los mediadores proinflamatorios plasmáticos y celulares amplifican las respuestas hísticas y representan un asa de retroalimentación positiva, con amplificación progresiva de la respuesta y lesión hística subsiguiente. Los factores del complemento, las citocinas proinflamatorias y, en ciertos casos, los complejos inmunitarios activan la señal de las vías de trans-

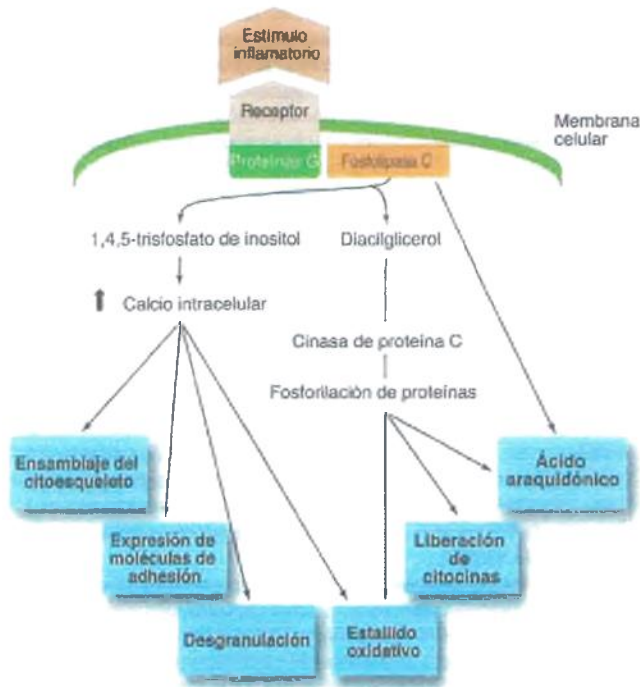


Figura 2-28. Vía intracelular de transducción de señales mediada por la proteína G, común a muchos estímulos inflamatorios.

ducción que controlan la expresión génica de los mediadores proinflamatorios, como el TNF- α , la IL-1, las quimiocinas y las moléculas de adhesión.

A continuación, las citocinas secretadas propagan la respuesta al activar otros tipos celulares por medio de estas vías o de otras similares. Este proceso mediante el cual estímulos diversos producen respuestas funcionales de las células inflamatorias se conoce como acoplamiento estímulo-respuesta. Los estímulos incluyen productos bacterianos y muchos de los mediadores inflamatorios plasmáticos o celulares descritos en este capítulo. Aunque las vías de señalización intracelular son complejas y varían según el tipo celular y el estímulo, algunas vías intracelulares comunes se relacionan con la activación de las células inflamatorias a través de mediadores solubles como la proteína G, las vías del receptor del TNF y la JAK-STAT (figs. 2-28, 2-29 y 2-30, respectivamente).

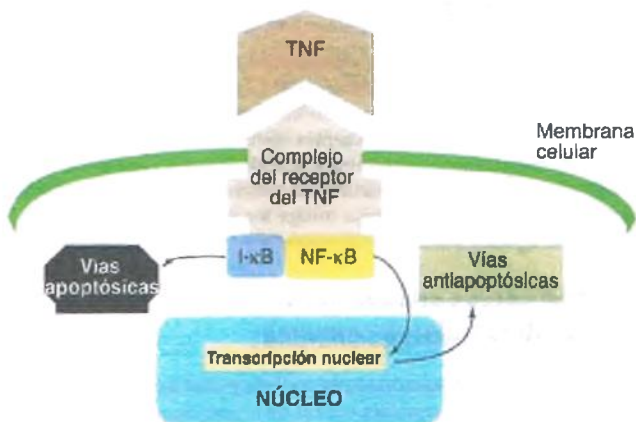


Figura 2-29. Vía intracelular de transducción de señales mediada por el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF).

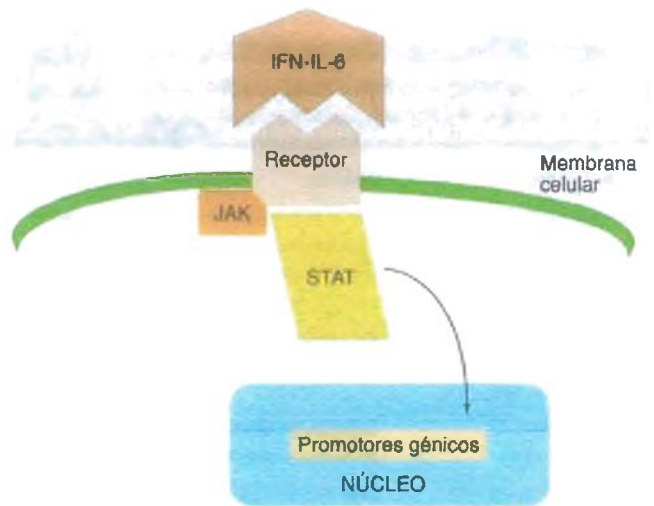


Figura 2-30. Vía de transducción intracelular mediada por JAK-STAT. IFN = interferón; IL = interleucina.

Vías de la proteína G

Muchas quimiocinas, hormonas, neurotransmisores y otros mediadores inflamatorios señalizan mediante las proteínas de unión de nucleótidos de guanina (G) (fig. 2-28). Las conexiones intracelulares de la proteína G varían, pero entre las actividades comunes se incluyen:

- **Unión ligando-receptor:** la unión de un factor estimulante a un receptor específico de la membrana celular origina un complejo ligando-receptor. El intercambio de difosfato de guanosina por trifosfato de guanosina activa la proteína G, la cual se disocia en subunidades que, a su vez, activan la fosfolipasa C y la 3-cinasa de fosfatidilinositol (PI3K).
- **Metabolismo de fosfolípidos de la membrana celular:** la fosfolipasa C hidroliza un fosfoinosítido de la membrana plasmática (bisfosfato de fosfatidilinositol [PIP₂]) y genera diacilglicerol y trifosfato de inositol (IP₃).
- **Calcio citosólico libre elevado:** el IP₃ induce la liberación del calcio intracelular almacenado. Junto al influjo de iones de calcio desde el ambiente extracelular, el IP₃ aumenta el calcio libre citosólico, un acontecimiento clave de la activación de la célula inflamatoria.
- **Fosforilación y desfosforilación de proteínas:** cinasas de tirosina específicas se unen al complejo ligando-receptor e inician una serie de fosforilaciones proteínicas.
- **Activación de la cinasa de proteína C:** la cinasa de proteína C y otras cinasas de proteína activan diversas vías intracelulares de señalización, que con frecuencia llevan a activar la transcripción génica.

Vías del receptor del factor de necrosis tumoral

El TNF es central en el desarrollo de la inflamación y sus síntomas. Induce la apoptosis de la célula tumoral y regula las funciones inmunitarias (fig. 2-29). El TNF y las proteínas interrelacionadas actúan con dos receptores de la superficie celular para formar un complejo de señalización con múltiples proteínas en la membrana celular. Este complejo puede desencadenar 1) la liberación de enzimas relacionadas con la apoptosis, las caspasas (v. cap. 1); 2) inhibidores de la apoptosis, o 3) activación del factor de transcripción nuclear, NF κ B. La activación del NF κ B se regula mediante la asociación y la disociación con I κ B, el inhibidor del NF κ B.

La unión del I κ B al NF κ B evita la translocación de este último al núcleo, donde puede funcionar como un activador de la transcripción. Esta última vía es crítica para controlar los fenómenos regulados por el TNF durante la inflamación.

Vía JAK-STAT

Suministra una vía de señalización directa para los polipéptidos extracelulares (por ejemplo, factores de crecimiento) o las citocinas (por ejemplo, interferones o interleucinas) a través de los receptores de la célula hacia los promotores génicos del núcleo. Las interacciones ligando-receptor originan complejos de transcripción compuestos por JAK-STAT (transductor de señal de la cinasa de Jano y activador de las proteínas de transcripción). Las proteínas STAT se translocan al núcleo, donde interactúan con los promotores génicos (fig. 2-30).

Los microorganismos y las células dañadas desencadenan la respuesta génica

En la figura 2-31 se muestran cuatro fases de la expresión génica durante la inflamación. Éstas incluyen:

1. **Iniciación** de la respuesta inflamatoria, con frecuencia a causa de productos microbianos.
2. **Activación génica** para inducir mediadores proinflamatorios.
3. **Reprogramación** para inactivar los genes proinflamación aguda y activar mediadores antiinflamatorios.
4. **Silenciamiento génico** para promover la resolución de la respuesta inflamatoria y permitir la recuperación de la integridad histica.

Inicio de la inflamación

Un agente infeccioso o las células dañadas proporcionan el estímulo para activar las vías de señalización que producen la respuesta inflamatoria. Las familias de **receptores de reconocimiento de patrón** reconocen **patrones microbianos relacionados con los agentes patógenos** y **patrones moleculares relacionados con peligro** y dirigen una respuesta inmunitaria coordinada.

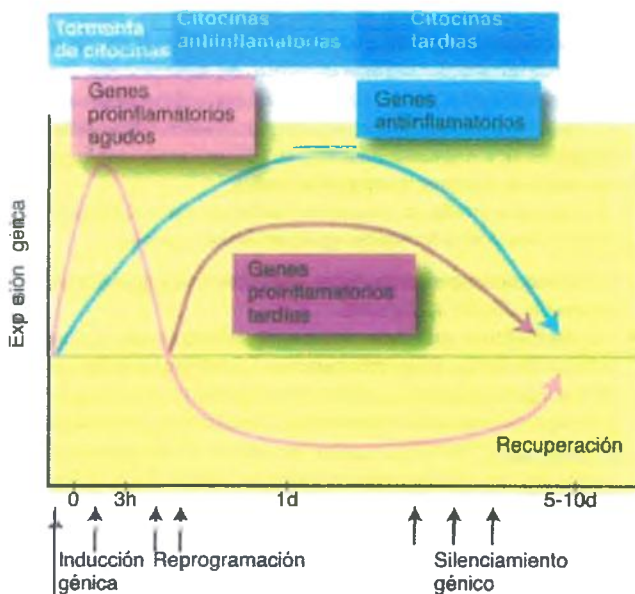


Figura 2-31. Transcurso temporal de la expresión génica en las fases de activación y regulación de la respuesta inflamatoria aguda.

Receptores tipo toll

Los receptores tipo toll (RTT) se encuentran en células inmunitarias, inflamatorias y de los tejidos, como las mononucleares, endoteliales y epiteliales. Los RTT de la superficie celular (RTT-1, 2, 4, 5 y 6) reconocen los componentes de la pared celular bacteriana y los virus.

Los polimorfismos genéticos de los RTT se relacionan con respuestas celulares específicas. Por ejemplo, RTT-4 es importante para el reconocimiento e inicio de las respuestas inmunitarias que provoca el LPS de las bacterias gramnegativas. El RTT-3, el RTT-7 y el RTT-9 se localizan en el retículo endoplasmático y reconocen el ARN viral. Aunque la participación del RTT activa las vías intracelulares que defienden contra los microorganismos, también puede llevar a la activación excesiva de cascadas de citocinas y así contribuir de forma notable al desarrollo de un choque séptico. Por estas razones, la señalización de la IL-1 y el RTT ha sido implicada en un espectro de enfermedades inflamatorias e infecciosas y ha conducido al desarrollo de antagonistas del RTT.

Unión y oligomerización de nucleótidos

Receptores tipo dominio

Estas proteínas solubles intracelulares también actúan como sensores de los microbios (patrones microbianos relacionados con los agentes patógenos) y la lesión celular (patrones moleculares relacionados con peligro). Forman grandes complejos moleculares llamados **inflamomas**, que se relacionan con la activación proteolítica de las citocinas proinflamatorias.

Receptores inducibles similares al gen 1 del ácido retinoico

Localizadas en macrófagos, células dendríticas y fibroblastos, estas helicasas de ARN citoplasmáticas examinan los microbios y reconocen el ARN viral en el citoplasma.

Activación génica

La función principal de los receptores de reconocimiento de patrón es activar tres vías principales de señalización:

1. Vía del NF κ B
2. Cinasa de proteína activada por mitógenos/vía del activador de la proteína 1
3. Vía del factor regulador del interferón

La activación del NF κ B conduce a la inducción de citocinas proinflamatorias. La cinasa de proteína activada por mitógenos activa la vía del activador de la proteína 1, lo que induce citocinas proinflamatorias. El factor regulador del interferón activa los IFN tipo 1 y mediadores proinflamatorios. A través de estas vías de transducción de señales, el reconocimiento microbiano lleva a la activación de factores de transcripción, los cuales a su vez se unen de manera específica a determinadas secuencias de los promotores génicos. El RTT incluye microbios, y activa las células inmunitarias mediante la señalización desde la membrana celular a través del NF κ B y la vía del activador de la proteína 1. En una segunda vía, el RTT señala desde los endosomas a través de la activación del factor regulador del interferón para inducir IFN-1. La activación del gen 1 inducible del ácido retinoico al unirse al ARN viral citoplasmático activa el NF κ B y el factor regulador del interferón 3 para aumentar la transcripción de IFN. Los receptores inducibles similares al gen 1 del ácido retinoico citoplasmáticos solubles activan el NF κ B e inducen vías de señalización que conducen a la transcripción del IFN-1 y a la producción de citocinas inflamatorias.

Reguladores negativos de inflamación aguda

Existe un proceso de resolución natural de la inflamación aguda mediante el cual el estímulo inicial se elimina y las células inflamatorias entran en apoptosis. Una combinación de producción reducida de mediadores proinflamatorios y de la expresión de mediadores antiinflamatorios sirve para detener el proceso.

La eliminación del tejido dañado y de los restos celulares permite que se produzca la cicatrización apropiada. Sin embargo, la respuesta a la lesión es variable, y la genética, el sexo y la edad del paciente determinan la respuesta a la lesión, la extensión de la cicatrización y, en particular, la progresión a una enfermedad inflamatoria crónica. Entre los reguladores negativos de la inflamación se incluyen:

- **Reprogramación y silenciamiento génicos:** Reprogramación y silenciamiento génicos: la inflamación se acompaña de reprogramación génica, la cual anula la expresión génica proinflamatoria, aumenta la expresión génica antiinflamatoria y permite que el proceso inflamatorio avance hasta la resolución. Como hechos notables, hay represión de la transcripción y silenciamiento génico sostenido del TNF- α , la IL-1 β y otros genes proinflamatorios, además de una elevación simultánea en la expresión génica de factores antiinflamatorios como el antagonista del receptor de la IL-1 y de los receptores de TNF- α , IL-6 e IL-10.
- **Citocinas:** la IL-6, IL-10, IL-11, IL-12 y IL-13 limitan la inflamación al reducir la producción de la poderosa citocina inflamatoria TNF- α . En algunas ocasiones, el efecto anterior se alcanza al reducir la degradación del I κ B, y por este medio inhibir la activación celular y liberación adicional de mediadores inflamatorios.
- **Inhibidores de las proteasas:** el inhibidor de la proteínasa leucocitaria secretora y el IHMP-2 son de particular importancia para reducir las respuestas de una variedad de tipos celulares, como los macrófagos y las células endoteliales, y para disminuir el daño del tejido conjuntivo.
- **Lipoxinas:** las lipoxinas y las lipoxinas que se originan bajo el estímulo del ácido acetilsalicílico son mediadores lipídicos antiinflamatorios que inhiben la biosíntesis de leucotrienos.
- **Glucocorticoides:** la estimulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal conduce a la liberación de glucocorticoides inmunodepresores. Estos ejercen efectos depresores transcripcionales y postranscripcionales sobre los genes de la respuesta inflamatoria.
- **Cininasas:** las cininasas en plasma y en sangre degradan el potente mediador proinflamatorio bradicinina.
- **Fosfatasa:** uno de los mecanismos más comunes usado en la transducción de señales para regular la señalización celular inflamatoria es la rápida y reversible fosforilación de proteínas. Las fosfatasa y las proteínas reguladoras asociadas suministran un equilibrio al sistema de fosforilante.
- **Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β).** Las células apoptóticas, en especial los neutrófilos, inducen la expresión del TGF- β . El TGF- β inhibe las citocinas y quimiocinas proinflamatorias, induce un cambio en los mediadores derivados del ácido araquidónico hacia la producción de lipoxina y resolvina (productos de interacción de la fase de resolución; ácidos grasos poliinsaturados omega 3), causa reconocimiento y depuración de células apoptóticas y restos celulares por parte de los macrófagos y estimula las citocinas antiinflamatorias y la fibrosis.

Resultados de la inflamación aguda

Como consecuencia de la acción de los componentes reguladores y de la corta vida de los neutrófilos, las reacciones inflamatorias agudas suelen ser autolimitadas y se resuelven. Idealmente, se elimina la fuente lesiva de los tejidos, la inflamación cede y se restaura la arquitectura normal de los tejidos así como su función. El resultado de la inflamación depende del equilibrio entre reclutamiento celular, división celular, emigración celular y muerte celular. En los tejidos que recuperan la normalidad, este proceso puede revertirse: el estímulo lesivo se elimina, las señales proinflamatorias se apagan, la entrada de

células inflamatorias agudas concluye, el equilibrio de líquidos hísticos se restaura, los restos celulares e hísticos se eliminan, la función vascular normal se recupera, las barreras epiteliales se reparan y la MEC se regenera. A medida que las señales de inflamación aguda declinan, la apoptosis de los NPM limita la respuesta inmunitaria y comienza la resolución.

Pese a ello, las respuestas inflamatorias pueden conducir a otros destinos:

- **Cicatriz:** si un tejido padece un daño irreversible, una cicatriz suele reemplazar a la arquitectura normal, a pesar de la eliminación de la agresión patológica inicial (v. cap. 3).
- **Absceso:** si el área de inflamación aguda es amurallada por las células inflamatorias y la fibrosis, los productos de los NPM destruyen el tejido y forman un absceso (v. cap. 1).
- **Linfadenitis:** la inflamación aguda y crónica localizada puede causar la inflamación secundaria de los conductos linfáticos (**linfangitis**) y de los ganglios linfáticos (**linfadenitis**). Los conductos linfáticos inflamados de la piel se ven como rayas enrojecidas, mientras los ganglios linfáticos están agrandados y son dolorosos. Al microscopio, los ganglios linfáticos afectados muestran hiperplasia de los folículos linfoides y proliferación de los fagocitos mononucleares en los senos (histiocitosis sinusal).
- **Inflamación persistente:** el fracaso en eliminar la agresión patológica o la incapacidad para generar la resolución condiciona una inflamación persistente. Esto puede evidenciarse como una respuesta aguda prolongada, con llegada continua de neutrófilos y destrucción hística o, como sucede de manera más frecuente, bajo la forma de una inflamación crónica.

Inflamación crónica

Cuando la inflamación aguda no resuelve el problema o se trastorna, sobreviene la inflamación crónica. Las células inflamatorias persisten, el estroma responde mediante hiperplasia y la destrucción hística y la cicatrización llevan a la disfunción orgánica. El proceso puede localizarse, pero es más frecuente que progrese hasta causar enfermedades incapacitantes como una enfermedad pulmonar crónica, artritis reumatoide, asma, colitis ulcerativa, enfermedades granulomatosas, enfermedades autoinmunitarias y dermatitis crónica. La inflamación aguda y la crónica son el final de un proceso continuo dinámico con superposición de características morfológicas como: 1) inflamación con reclutamiento continuo de células inflamatorias crónicas; seguida por 2) lesión hística debida a la prolongación de la respuesta inflamatoria, y 3) un intento con frecuencia desordenado de restaurar la integridad hística.

Los sucesos producen respuestas inflamatorias amplificadas que recuerdan a las de la inflamación aguda en varios aspectos:

- Los **desencadenantes específicos**, como los productos bacterianos o una lesión, inician la respuesta.
- Los **mediadores químicos** dirigen el reclutamiento, activación e interacción de las células inflamatorias. La activación de las cascadas de la coagulación y del complemento origina péptidos pequeños que prolongan la respuesta inflamatoria. Las citocinas, de manera específica la IL-6 y RANTES, regulan un cambio de las quimiocinas, de modo que las células mononucleares se dirijan hacia el lugar del daño. Otras citocinas (por ejemplo el IFN- γ) promueven la proliferación y activación de los macrófagos.
- Las **células inflamatorias** se reclutan de la sangre. Las interacciones entre linfocitos, macrófagos, células dendríticas y fibroblastos producen respuestas específicas contra los antígenos.
- La **activación de las células del estroma y la remodelación de la MEC** afectan la respuesta inmunitaria celular.

Pueden resultar grados variables de fibrosis según la extensión de la lesión histica y la persistencia del estímulo patológico y la respuesta inflamatoria.

Inflamación crónica no es sinónimo de infección crónica, pero si la respuesta inflamatoria es incapaz de eliminar un agente lesivo, la infección puede perdurar. Una inflamación crónica no requiere por fuerza una infección, ya que puede seguir a una respuesta inflamatoria aguda o a una respuesta inmunitaria a un antígeno extraño.

Las señales que provocan una respuesta extensa incluyen:

- **Bacterias, virus y parásitos:** estos agentes pueden proporcionar señales que apoyan la persistencia de las respuestas inflamatorias, las cuales en este caso se pueden dirigir al aislamiento del invasor por parte del hospedero.
- **Apoptosis:** dado que los neutrófilos apoptóticos inducen una respuesta antiinflamatoria, los defectos en el reconocimiento o en la respuesta a estas células remanentes puede conducir a la inflamación crónica.
- **Inactivación de genes defectuosos:** la expresión retardada o persistente de genes proinflamatorios tardíos contribuye a prolongar las respuestas inflamatorias. En este caso, no se produce la etapa de silenciamiento génico, el ataque de las citocinas persiste y se desarrolla la inflamación patológica.
- **Traumatismos:** el daño histico extenso libera mediadores capaces de inducir una respuesta inflamatoria extensa.
- **Cáncer:** las células inflamatorias crónicas, sobre todo los macrófagos y los linfocitos T, pueden ser la expresión morfológica de una respuesta inmunitaria contra células malignas. La quimioterapia puede suprimir las respuestas inflamatorias normales e incrementar la susceptibilidad a la infección.
- **Factores inmunitarios:** muchas enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, la tiroiditis crónica y la cirrosis biliar primaria, se caracterizan por respuestas inflamatorias crónicas de los tejidos afectados. Éstas pueden acompañarse de la activación de mecanismos inmunitarios dependientes de anticuerpos y mediados por células (v. cap. 4). Tales respuestas autoinmunitarias pueden representar lesiones en los órganos afectados.

Células participantes en la inflamación crónica

Los componentes celulares de las respuestas inflamatorias crónicas son reclutados de la circulación (macrófagos, linfocitos, células plasmáticas, células dendríticas y eosinófilos) y tejidos afectados (fibroblastos, células endoteliales vasculares).

Monocitos/macrófagos

Los macrófagos activados y sus citocinas son centrales en el inicio de la inflamación y en la prolongación de las respuestas que conducen a la inflamación crónica (fig. 2-18C). Los macrófagos producen mediadores inflamatorios e inmunitarios y regulan las reacciones que llevan a la inflamación crónica. Asimismo regulan las respuestas de los linfocitos a los antígenos y secretan otros mediadores que modulan la proliferación y actividades de fibroblastos y células endoteliales.

El sistema fagocitario mononuclear incluye los promonocitos y sus precursores en la médula ósea, monocitos sanguíneos y diferentes tipos de histiocitos y macrófagos, en particular las células de Kupffer. Bajo la influencia de estímulos quimiotácticos, del IFN- γ y de las endotoxinas bacterianas, los macrófagos histicos residentes se activan y proliferan, mientras los monocitos circulantes son reclutados y se diferencian en macrófagos histicos (fig. 2-32).

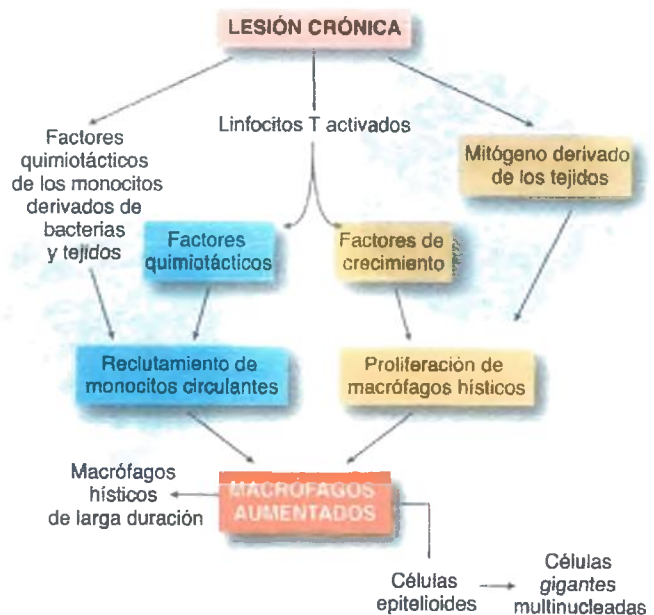


Figura 2-32. Acumulación de macrófagos en la inflamación crónica.

Dentro de los diferentes tejidos, los macrófagos residentes difieren en su arsenal de enzimas y pueden responder a las señales inflamatorias locales. Los gránulos de los monocitos sanguíneos contienen proteinasas de serina como las que se encuentran en los neutrófilos. Los monocitos circulantes sintetizan enzimas adicionales, en primer lugar MPM. Cuando los monocitos entran en los tejidos y se diferencian en macrófagos, adquieren la capacidad de producir MPM adicionales y proteinasas de cisteína, pero pierden la capacidad para producir proteinasas de serina. La actividad de estas enzimas es central en la destrucción de los tejidos que se puede suscitar durante la inflamación crónica.

Por ejemplo, en el enfisema, los macrófagos residentes originan proteinasas, en especial proteinasas con actividad elastolítica, la que destruye las paredes alveolares y recluta monocitos dentro del pulmón. **Otros productos de los macrófagos son los metabolitos del oxígeno, los factores quimiotácticos, las citocinas y los factores de crecimiento.**

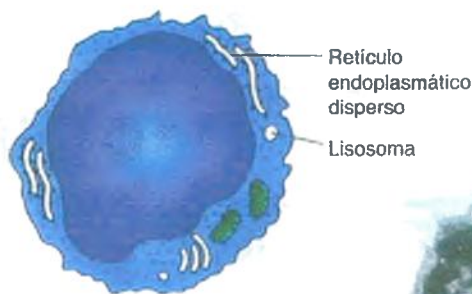
Linfocitos

Los linfocitos vírgenes recalcan en órganos linfoides secundarios, donde encuentran células presentadoras de antígenos y se convierten en linfocitos específicos de antígeno. Las células plasmáticas y las células T abandonan los órganos linfoides secundarios para circular en el sistema vascular, de donde son reclutados por los tejidos periféricos.

Las células T regulan la activación y el reclutamiento de los macrófagos por medio de la secreción de mediadores específicos (linfocinas), modulan la producción de anticuerpos y la citotoxicidad mediada por células y mantienen la memoria inmunitaria (fig. 2-33). Los linfocitos citotóxicos naturales, así como otros subtipos linfocitarios, ayudan a defenderse contra las infecciones virales y bacterianas.

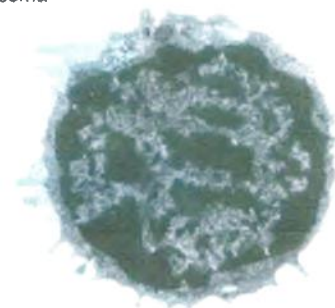
Células plasmáticas

Las células plasmáticas presentan un retículo endoplasmático rugoso abundante y son la fuente principal de anticuerpos (fig. 2-34). La producción de anticuerpos contra antígenos específicos en lugares de inflamación crónica es importante para la neutralización de antígenos, para la depuración de antígenos y partículas extraños y para la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (v. cap. 4).



Lisosoma

Retículo endoplasmático disperso



LINFOCITO

CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES

- Vinculado con la inflamación crónica
- Células fundamentales en la respuesta inmunitaria humoral y en la mediada por células
- Producción de citocinas
- Múltiples subtipos:

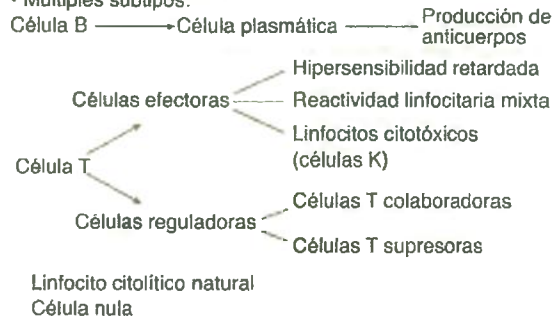


Figura 2-33. Linfocitos: morfología y función.

Células dendríticas

Las células dendríticas son células destinadas de manera específica a la presentación de antígenos, que es lo que desencadena la respuesta inmunitaria a un antígeno (v. cap. 4). Fagocitan los antígenos y migran hacia los ganglios linfáticos, donde presentan esos antígenos. El reconocimiento de los antígenos y otras moléculas coestimulantes por parte de las células T trae como consecuencia el reclutamiento de subgrupos celulares específicos para el proceso inflamatorio. Durante la inflamación crónica, las células dendríticas están presentes en los tejidos inflamados, donde ayudan a prolongar las respuestas.

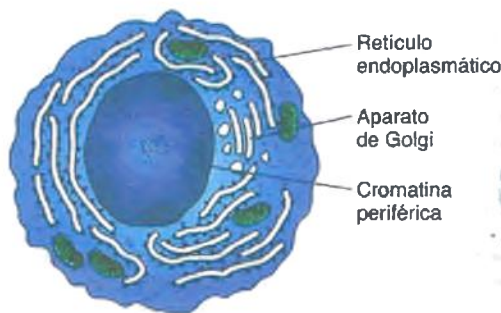
Células inflamatorias agudas

Los neutrófilos participan característicamente en la inflamación aguda, pero también pueden estar presentes en la inflamación crónica si existe una infección en curso y daño hístico. Los eosinófilos muestran una presencia importante en las reacciones de tipo alérgico y en las infestaciones parasitarias.

Fibroblastos

Los fibroblastos son células de larga vida, ubicuas, cuya función principal consiste en producir componentes de la MEC (fig. 2-35). Derivan del mesodermo o de la cresta neural y pueden diferenciarse en otras células del tejido conjuntivo, entre otras, condrocitos, adipocitos, osteocitos y células de músculo liso. Los fibroblastos son los "albañiles" de los tejidos, reconstruyen el andamiaje bajo el cual estos se restablecen.

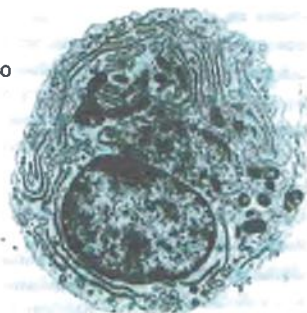
Los fibroblastos no se limitan a responder a las señales inmunitarias que provocan su proliferación y activación sino que son también participantes activos en la respuesta inmunitaria. Interactúan con las células inflamatorias, en particular con los linfocitos, mediante moléculas y receptores superficiales de ambas células. Por ejemplo, cuando la CD-40 de los fibroblastos se une a su ligando linfocitario, se activan ambas células. Los fibroblastos activados producen citocinas, quimiocinas y prostanoídes que generan un microambiente hístico encargado de regular adicionalmente el comportamiento de las células inflamatorias en el tejido dañado. (La función de los fibroblastos en la cicatrización de heridas se explica con mayor detalle en el cap. 3).



Retículo endoplasmático

Aparato de Golgi

Cromatina periférica

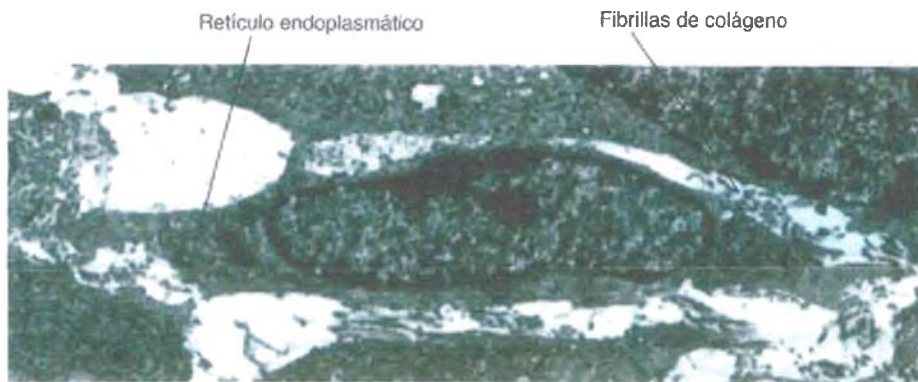


CÉLULA PLASMÁTICA

CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES

- Se relaciona con:
 - Síntesis y secreción de anticuerpos
 - Inflamación crónica
- Deriva de los linfocitos B

Figura 2-34. Célula plasmática: morfología y función.



FIBROBLASTO

CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES

- Produce proteínas de la matriz extracelular
- Participa en la inflamación crónica y la cicatrización de la herida

PRINCIPALES MEDIADORES INFLAMATORIOS

- IL-6
- IL-8
- Ciclooxigenasa 2
- Ácido hialurónico
- PGE₂
- Expresa CD-40
- Proteínas de la matriz celular
- Proteínas extracelulares

Figura 2-35. Fibroblasto: morfología y función. IL = interleucina.

Daño y reparación en la inflamación crónica

La inflamación crónica se ve influida por mecanismos inmunitarios y no inmunitarios y se observa con frecuencia junto con respuestas reparadoras, a saber, tejido de granulación y fibrosis.

Una respuesta inflamatoria extensa puede provocar una lesión persistente

La función principal de los neutrófilos en la inflamación es la defensa del hospedero y el desbridamiento de los tejidos dañados. Sin embargo, la respuesta del neutrófilo es un arma de doble filo: los productos neutrófilos protegen en efecto al hospedero al intervenir en la defensa antimicrobiana y el desbridamiento de los tejidos dañados; pero, si no se regulan de manera apropiada, estos mismos productos pueden prolongar el daño a los tejidos y promover una inflamación crónica. Las enzimas neutrófilas son beneficiosas cuando digieren los microorganismos fagocitados dentro de las células, pero pueden resultar destructivas si se liberan y actúan fuera de las células. Por consiguiente, cuando los neutrófilos se acumulan, el tejido conjuntivo puede resultar digerido por sus enzimas.

La lesión hística persistente que producen las células inflamatorias es importante en la patogenia de muchas enfermedades (por ejemplo, en el enfisema pulmonar, la artritis reumatoide, ciertas enfermedades por complejos inmunitarios, la gota y el síndrome de dificultad respiratoria aguda). La adhesión de las células fagocitarias, el escape de metabolitos de oxígeno reactivo y la liberación de enzimas lisosómicas incrementan juntos la citotoxicidad y degradación de los tejidos. La actividad de las proteinasas aumenta significativamente en las heridas crónicas y crea un ambiente proteolítico que impide la cicatrización.

Mecanismos de reparación alterados evitan la resolución

Los procesos reparadores que se inician como parte de la inflamación pueden restaurar la arquitectura y función normales. Los esfuerzos de reparación iniciales imitan a la cicatrización de la herida. Sin embargo, si la inflamación se prolonga o se vuelve desmesurada, la reparación puede ser incompleta y causar una alteración de la arquitectura hística y una disfunción del tejido. Por ejemplo:

- La proliferación en curso de las células epiteliales puede causar metaplasia. La metaplasia de las células caliciformes, por ejemplo, es característica de las vías aéreas de los fumadores y asmáticos.
- La proliferación y activación de los fibroblastos incrementa la MEC. Debido a que los componentes de la MEC ocupan un espacio que de manera habitual se destina a las células hísticas, la función orgánica se altera (v. cap. 3).
- La MEC puede ser anormal. La degradación y producción de la matriz cambia la mezcla normal de proteínas extracelulares. Por ello, la degradación de la elastina es importante en el desarrollo del enfisema.
- La MEC alterada (por ejemplo, la fibronectina) puede convertirse en un quimiotáctico de las células inflamatorias y presentar un andamiaje alterado a las células.

Inflamación granulomatosa

Por lo regular, los neutrófilos eliminan agentes que incitan la respuesta inflamatoria aguda. Sin embargo, hay circunstancias en las que los neutrófilos reactivos no pueden digerir esas sustancias. Tales situaciones encierran un peligro potencial, ya que pueden llevar a un círculo vicioso de 1) fagocitosis; 2) fallo digestivo; 3) muerte del neutrófilo; 4) liberación del agente provocador sin digerir, y 5) refagocitosis por un nuevo neutrófilo reclutado (fig. 2-36). **La formación de un granuloma constituye una respuesta a la infección crónica (por ejemplo, infecciones micóticas, tuberculosis, lepra, esquistosomiasis) o a la presencia de material extraño (por ejemplo, material de sutura o talco), el aislamiento de un agente ofensor persistente, la prevención de su diseminación y restricción de la inflamación, en suma, una protección de los tejidos del hospedero.** Algunas enfermedades autoinmunitarias también se relacionan con granulomas, como es el caso de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. En algunos casos como la sarcoidosis, todavía no se identifica ningún agente incitante.

Las principales células participantes en la inflamación granulomatosa son los macrófagos y los linfocitos (fig. 2-37). Los macrófagos son células móviles que migran de manera continua a través de los tejidos conjuntivos extravasculares. Después de acumular sustancias que no pueden digerir, los macrófagos pierden su motilidad y se juntan en el lugar de la lesión para formar acumulaciones nodulares de células pálidas, epitelioides: los **granulomas**.



Figura 2-36. Mecanismo de formación del granuloma.

Las células gigantes multinucleadas se forman por la fusión citoplasmática de los macrófagos. Cuando los núcleos de tales células gigantes se disponen alrededor de la periferia celular en un patrón de herradura, la célula se llama **célula gigante de Langhans** (fig. 2-38). Con frecuencia, un agente extraño (por ejemplo, sílice o una espora de

Histoplasma) u otro material indigerible se identifican dentro del citoplasma de una célula gigante multinucleada, en cuyo caso se usa el término **célula gigante de cuerpo extraño** (fig. 2-39). Las células gigantes de cuerpo extraño tienden a presentar núcleos más centrales. Los granulomas también se clasifican desde el punto de vista histopatológico por la presencia o ausencia de necrosis. Ciertos agentes infecciosos como *Mycobacterium tuberculosis* producen de forma característica granulomas necrosantes, cuyos centros están llenos con una mezcla amorfa de restos de microorganismos y células muertas. Otras enfermedades como la sarcoidosis se caracterizan por granulomas sin necrosis.

Los granulomas inmunitarios, que se forman durante las respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado, contienen células T y macrófagos activados, que inician la constitución del granuloma. Después, las células T CD-4+ reclutan y organizan células en el espacio, para lo cual utilizan quimiocinas CXCL si han de desarrollar granulomas tipo Th1 y quimiocinas CCL para desarrollar granulomas tipo Th2. Varias citocinas de la célula T estimulan la función macrófaga (por ejemplo, el IFN- γ), mientras que otras inhiben la activación del macrófago (por ejemplo, IL-4, IL-10). Por lo tanto, los linfocitos son imprescindibles para regular el desarrollo y la resolución de la respuesta inflamatoria.

El destino de la reacción granulomatosa depende de la toxicidad e inmunogenicidad del agente incitante. La respuesta inmunitaria celular a un agente incitante puede modificar la reacción granulomatosa mediante el reclutamiento y activación de más macrófagos y linfocitos. Por último, bajo la influencia de citocinas de la célula T como la IL-13 y el TGF- β , el granuloma se funde y convierte en un nódulo fibrótico.

Inflamación crónica y enfermedades malignas

Varias enfermedades infecciosas crónicas se relacionan con el desarrollo de tumores malignos. Por ejemplo, la esquistosomiasis de la vejiga urinaria favorece el desarrollo del carcinoma de células escamosas de ese órgano. La inflamación que no se relaciona directamente con una infección también puede ser un factor de riesgo de cáncer. Los pacientes con reflujo gastroesofágico o colitis ulcerativa se hallan en un riesgo más alto de adenocarcinoma en esos órganos. El clima que genera la inflamación crónica promueve la transformación cancerígena por una serie de mecanismos (v. cap. 5):

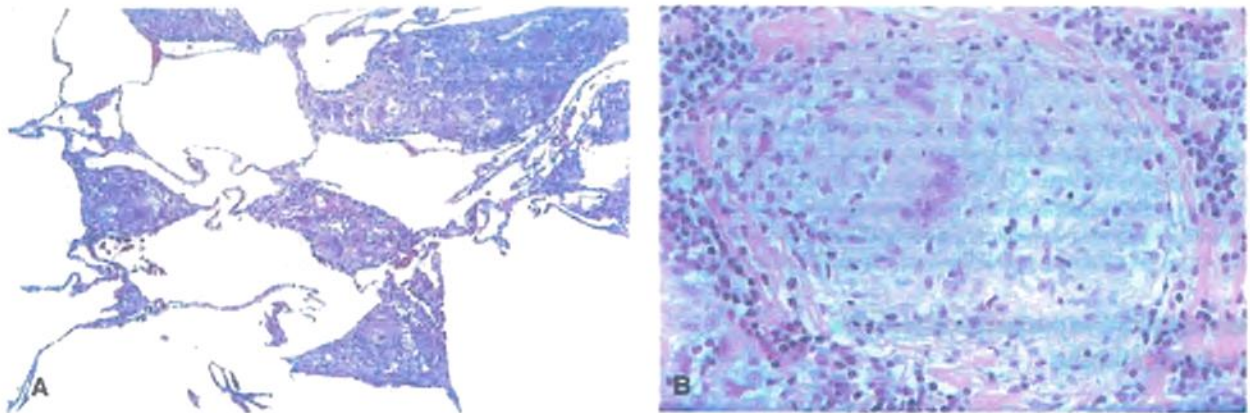


Figura 2-37. Inflamación granulomatosa. A. Sección pulmonar de un paciente con sarcoidosis en la que se revelan numerosos granulomas discretos. B. Microfotografía con gran aumento de un granuloma en un ganglio linfático del mismo paciente en la que se observa una célula gigante multinucleada en medio de numerosas células epitelioides pálidas. Un delgado anillo fibrótico separa al granuloma de las células linfocitarias del ganglio.

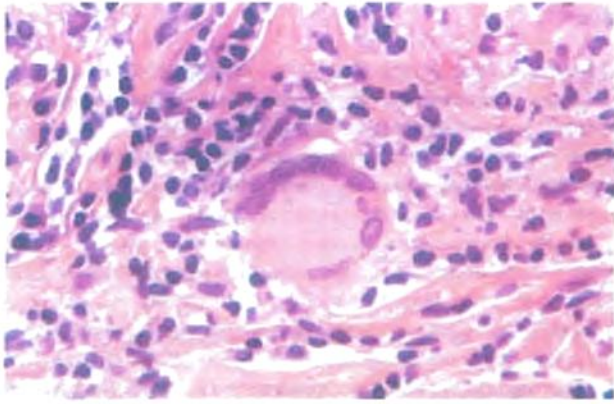


Figura 2-38. Una célula gigante de Langhans muestra sus núcleos dispuestos en la periferia de un citoplasma abundante.

- **Proliferación celular aumentada:** la división celular estimulada de manera crónica aumenta la probabilidad de mutaciones transformantes en las células en proliferación.
- **Metabolitos del oxígeno y el NO•:** los metabolitos inflamatorios, como las nitrosaminas, pueden causar daño genómico.
- **Activación inmunitaria crónica:** la exposición crónica a antígenos altera el entorno de citocinas al suprimir las respuestas inmunitarias celulares. Esto crea un ambiente más permisivo para el crecimiento maligno.
- **Angiogenia:** el crecimiento de nuevos vasos acompaña a la inflamación y a la cicatrización de heridas y es necesaria para mantener las lesiones neoplásicas.
- **Inhibición de la apoptosis:** la inflamación crónica suprime la apoptosis. El aumento de la división celular y la reducción de la apoptosis facilitan la supervivencia y expansión de las poblaciones celulares mutadas.

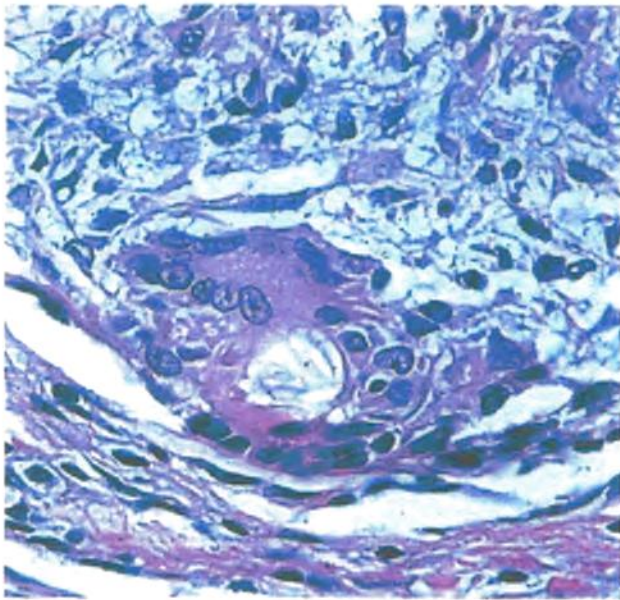


Figura 2-39. Una célula gigante de cuerpo extraño presenta numerosos núcleos dispuestos al azar en el citoplasma.

Manifestaciones sistémicas de inflamación

Una respuesta inflamatoria efectiva 1) limitará el área de lesión; 2) eliminará el agente patológico incitante y el tejido dañado, y 3) ha de restaurar la función histica. Sin embargo, bajo ciertas condiciones, la lesión local puede provocar efectos sistémicos marcados que en sí mismos pueden resultar debilitantes. Con frecuencia, estos efectos surgen cuando un agente patógeno entra en la circulación sanguínea, una circunstancia que se produce de manera sinérgica, y son los causantes directos o indirectos de los efectos locales y sistémicos de la inflamación. Los síntomas dependientes de la inflamación, como fiebre, mialgia, artralgia, anorexia y somnolencia, se atribuyen a estas citocinas. Las manifestaciones sistémicas más acentuadas de la inflamación, denominadas **síndrome de respuesta inflamatoria sistémica**, son la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, la leucocitosis o la respuesta de fase aguda, fiebre y choque.

Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal

Muchos de los efectos sistémicos de la inflamación son mediados a través del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, un integrante clave en la respuesta a la inflamación crónica y a la enfermedad inmunitaria crónica. La inflamación provoca la liberación de glucocorticoides anti-inflamatorios desde la corteza suprarrenal. La pérdida de la función suprarrenal puede aumentar la gravedad de la inflamación.

Leucocitosis

La leucocitosis, definida como un incremento de los leucocitos circulantes, forma parte habitual de la inflamación aguda. También pueden verse NPM inmaduros (formas "en banda") en la sangre periférica (v. cap. 20). La leucocitosis guarda una relación más cercana con las infecciones bacterianas y las lesiones hísticas y su causa es la liberación de mediadores específicos de los macrófagos y tal vez de otras células. Estos mediadores aceleran la liberación de NPM, aunque estén inmaduros, de la médula ósea. A continuación, los macrófagos y los linfocitos T son estimulados para que produzcan un grupo de proteínas (llamadas "factores estimulantes de colonias") que inducen la proliferación de las células precursoras hematopoyéticas en la médula ósea. En ocasiones, si los valores circulantes de los NPM y sus precursores son demasiado altos, puede suscitarse una reacción leucemoide (es decir, parecida a la leucemia), que puede confundirse con una leucemia verdadera.

En contraste con las infecciones bacterianas, las infecciones virales (incluida la mononucleosis infecciosa) se caracterizan por linfocitosis, un gran aumento en el número de linfocitos circulantes. Las infestaciones parasitarias y ciertas reacciones alérgicas causan eosinofilia (es decir, aumento de los eosinófilos en sangre).

Leucopenia

La leucopenia es una disminución absoluta de los leucocitos circulantes. Se ve en ocasiones durante la inflamación crónica, sobre todo en pacientes con desnutrición o que sufren una enfermedad debilitante crónica como un cáncer diseminado. La leucopenia también puede ser causada por la fiebre tifoidea y ciertas infecciones virales y rickettsiales.

Respuesta de fase aguda

La respuesta de fase aguda es una reacción fisiológica regulada que se produce en afecciones inflamatorias. Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por fiebre, leucocitosis, apetito reducido y patrones del sueño alterados, y desde el punto de vista químico por cambios en los niveles plasmáticos de las proteínas de fase aguda. El hígado es el que sintetiza principalmente estas proteínas (tabla 2-5) y las libera en grandes cantidades a la circulación en respuesta a un cuadro inflamatorio

Tabla 2-5

Proteínas de fase aguda

Proteína	Función
Proteína de unión de manosa	Oponización/activación del complemento
Proteína C reactiva	
Antitripsina α_1	Inhibidor de la proteasa de serina
Haptoglobina	Une la hemoglobina
Ceruloplasmina	Antioxidante, une el cobre
Fibrinógeno	Coagulación
Proteína A amiloide sérica	Apolipoproteína
Macroglobulina α_2	Antiproteasa
Inhibidor de la proteasa de cisteína	Antiproteasa

agudo. Los cambios en los niveles plasmáticos de las proteínas de fase aguda tienen la mediación principal de la IL-1, la IL-6 y el TNF- α . Los valores plasmáticos elevados de algunas proteínas de fase aguda condicionan una velocidad de sedimentación globular acelerada, lo que representa un índice cualitativo que se usa en el contexto clínico para vigilar la actividad de muchas enfermedades inflamatorias.

Fiebre

La fiebre es un dato clínico de inflamación. La liberación de pirógenos (moléculas que causan fiebre) por bacterias, virus o células lesionadas puede afectar directamente a la termorregulación hipotalámica. Más aún, éstos estimulan la producción de pirógenos endógenos, a saber, citocinas —como la IL-1 α , la IL-1 β e IL-6— e interferones, con efectos locales y sistémicos. La IL-1 estimula la síntesis de prostaglandinas en los centros termorreguladores hipotalámicos, y de ese modo altera el “termostato” que controla la temperatura corporal. Los inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, el ácido acetilsalicílico) bloquean la respuesta febril al inhibir la síntesis de PGE2 estimulada por la IL-1 en el hipotálamo. El TNF- α y la IL-6 también elevan la temperatura corporal por medio de una acción directa en el hipotálamo. Los escalofríos (la sensación de frío), la rigidez (escalofríos profundos con temblores y piloerección) y los sudores (permiten la disipación del calor) son síntomas que acompañan a la fiebre.

Dolor

El proceso de dolor se relaciona con 1) **nocirrecepción** (es decir, la detección de estímulos nocivos y la transmisión de esta información al cerebro); 2) percepción del dolor, y 3) sufrimiento y sensación dolorosa. En primer lugar, la nocirrecepción es una respuesta neural que inician en los tejidos lesionados nocirreceptores específicos, que son receptores de umbral alto para los estímulos térmicos, químicos y mecánicos. La mayoría de los mediadores químicos de inflamación descritos en este capítulo —como iones, cininas, histamina, NO \cdot , prostanoideos, citocinas y factores de crecimiento— activan nocirreceptores periféricos de manera directa o indirecta. Las cininas, en particular la bradisinina, se forman después de un traumatismo hístico y en la inflamación; activan neuronas sensoriales primarias a través de receptores B2 para propiciar la transmisión del dolor. Otras cininas, a excepción de la bradisinina, activan los receptores B1 para producir dolor sólo durante la inflamación. Las citocinas, en especial el TNF- α , la IL-1, la IL-6 y la IL-8, producen hipersensibilidad dolorosa a los estímulos mecánicos y térmicos. Las prostaglandinas y los factores de crecimiento pueden activar directamente los nocirreceptores, pero parecen ser más importantes a la hora de aumentar la sensibilidad de los nocirreceptores. Se origina una percepción dolorosa y el comportamiento subsiguiente en respuesta a esta sensibilidad aumentada tanto a los estímulos nocivos como a los inocuos normales.

Choque

Bajo condiciones de lesión o infección hística masiva que se disemina en la sangre (sepsis), pueden originarse cantidades significativas de citocinas, en especial TNF- α , y otros mediadores químicos de inflamación en la circulación. La persistencia de tales mediadores afecta al corazón y al sistema vascular periférico al causar vasodilatación generalizada, aumento de la permeabilidad vascular, pérdida de volumen intravascular y depresión miocárdica con gasto cardíaco disminuido (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) (v. cap. 7). Como consecuencia, el gasto cardíaco puede ser insuficiente para satisfacer las necesidades de oxígeno y nutrientes del cuerpo (descompensación cardíaca). En los casos graves, la activación de las vías de la coagulación puede causar microtrombos a través del cuerpo que consumen los componentes de la coagulación y predisponen a la hemorragia. Esta complicación se llama **coagulación intravascular diseminada** (v. cap. 20). El resultado final es una disfunción orgánica multisistémica y la muerte.

3

Reparación, regeneración y fibrosis

Gregory C. Sephel • Jeffrey M. Davidson

Procesos básicos de cicatrización

- Migración de células
- Matriz extracelular
- Remodelación
- Proliferación celular

Reparación

- Reparación y regeneración
- Cicatrización de heridas

Regeneración

- Blastocitos
- Células diferenciadas
- Proliferación celular

Situaciones que modifican la reparación

- Factores locales
- Patrones de reparación
- Reparación subóptima de la herida

La reparación del tejido dañado, bien por cicatriz o por regeneración, pretende asegurar la supervivencia inmediata del organismo. Las observaciones con respecto a la reparación de las heridas (es decir, la cicatrización de la herida) se retrotraen a registros médicos del antiguo Egipto y a cirujanos militares de la Grecia clásica. El coágulo de sangre que previene la exanguinación se reconoció como el primer hecho necesario para la cicatrización de la herida. Estudios posteriores de infección de la herida llevaron a descubrir que las células inflamatorias son los actores principales en el proceso de reparación. La importancia de la matriz extracelular, y específicamente del colágeno, en la integridad hística y la cicatrización de la herida se reconoció primero a través de estudios sobre el escorbuto, una enfermedad que se cobró la vida de millones de seres humanos (cap. 8). En mayo de 1747, el Dr. James Lind, un cirujano de la Armada Real Inglesa, condujo lo que se supone fue el primer ensayo clínico. A bordo del HMS Salisbury, separó el escorbuto de los marineros en seis grupos de tratamiento y observó que aquellos que recibían naranjas y limones obtenían el mayor beneficio. En 1907, el papel de la vitamina C comenzó a esclarecerse con los noruegos Axel Holst y Theodor Frolich al descubrir que los cobayos, a semejanza de los seres humanos, eran incapaces de sintetizar la vitamina C (ácido ascórbico). Al final, se encontró que el ascorbato es necesario para la prolilhidroxilasa, una enzima requerida en el plegamiento y estabilización apropiados de la hélice triple del colágeno, un paso importante en la producción de una cicatriz firme.

El asunto de la regeneración indujo a considerar los platelmintos, estrellas de mar y anfibios. No obstante, la capacidad del hígado humano de regenerarse ha sido reconocida como la base del mito griego de Prometeo, cuyo hígado se regeneraba a diario. Los conceptos modernos de regeneración y diferenciación celular progresaron en la segunda mitad del siglo XX. En la década de 1950, John Gurdon y otros trataron de averiguar si todas las células mantenían los mismos genes durante la diferenciación o si los genes se perdían a medida que las células se diferenciaban. Al final, Gurdon determinó que incluso los núcleos celulares somáticos trasplantados en un huevo de *Xenopus* podían formar un organismo adulto normal. Los estudios actuales sobre el control epigenético de la expresión génica, de la biología de los blastocitos y las células progenitoras y del control dirigido de los patrones de diferenciación de las células están avanzando con rapidez en los campos de la cicatrización regenerativa y de la ingeniería de tejidos.

Ahora, el estudio de la cicatrización de la herida incluye una variedad de células, proteínas de la matriz, factores de crecimiento y citocinas,

las cuales regulan y modulan el proceso reparador. Casi cada etapa del proceso de reparación tiene un control redundante y no hay un paso que limite la velocidad, excepto la infección descontrolada. La matriz extracelular estará presente aquí en algunos detalles en la medida en que ocupa un papel central en la reparación y en la regeneración. El depósito de la matriz es un proceso clave en la reparación de tejidos y la composición de la matriz es un factor funcional importante en el ambiente del nicho que preserva los blastocitos y las células progenitoras durante la regeneración y en el microambiente hístico donde los blastocitos y las células progenitoras se diferencian. *La cicatrización exitosa mantiene la función hística y repara las barreras de tejido, lo que evita la pérdida de sangre y la infección, pero habitualmente se logra a través del depósito de colágeno o de la cicatrización (fibrosis)*. Los avances en la comprensión de los factores de crecimiento, de la matriz extracelular y de la biología del blastocito han mejorado la cicatrización y ofrecen la posibilidad de restaurar los tejidos lesionados con su arquitectura normal y a través del reemplazo de tejidos desarrollados por ingeniería.

La reparación exitosa depende de un balance crucial entre el yin del depósito de la matriz y el yang de su degradación. *La regeneración se favorece cuando la composición de la matriz y su arquitectura se conservan sin cambios*. Por lo tanto, las heridas que no cicatrizan pueden reflejar un exceso de actividad de la proteinasa, una acumulación de matriz disminuida o un ensamblaje alterado de la matriz. Por el contrario, la fibrosis y la cicatrización pueden ser el resultado de una actividad reducida de la proteinasa o de una acumulación excesiva de la matriz. Mientras la formación de colágeno nuevo es precisa durante la reparación para aumentar la fuerza del área de la cicatriz, la fibrosis crónica es un componente principal de las enfermedades que incluyen una lesión crónica.

Procesos básicos de cicatrización

Muchos de los mecanismos celulares y moleculares básicos que son precisos en la cicatrización de la herida se encuentran en otros procesos que incluyen cambios hísticos dinámicos, como el desarrollo y el crecimiento tumoral. Tres mecanismos celulares básicos son necesarios para la cicatrización de la herida:

- Migración celular
- Organización y remodelación de la matriz extracelular
- Proliferación celular

Migración de células que inician la reparación

Células que migran a la herida

La migración de células dentro de una herida y la activación de las células que residen en ella son iniciadas por mediadores que liberan de novo las células residentes o las reservas almacenadas en los granulos de los **plaquetas** y los **basófilos**. Estos granulos contienen citocinas, sustancias quimiotácticas, proteasas y mediadores de la inflamación, que unidos 1) controlan el desarrollo vascular; 2) degradan el tejido dañado, y 3) inician la cascada de la reparación. Las plaquetas se activan cuando se exponen al factor de Von Willebrand y al colágeno localizado en zonas de daño endotelial, y su consiguiente agregación, en combinación con el entrecruzamiento de la fibrina, limita la pérdida de sangre. Las plaquetas activadas liberan factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y otras moléculas que facilitan la adherencia, la coagulación, la vasoconstricción, la reparación y la resolución del coágulo. Las **células cebadas** son células derivadas de la médula ósea cuyos granulos contienen altas concentraciones de heparina. Están radicadas en el tejido conjuntivo cercano a los vasos sanguíneos pequeños y responden a los antígenos extraños mediante la liberación del contenido de sus granulos, muchos de los cuales son angiogénicos. Los **macrófagos residentes**, las células mesenquimatosas fijas al tejido y las células epiteliales también liberan mediadores que contribuyen a perpetuar la respuesta inicial. Sus cifras se incrementan a través de la proliferación y el reclutamiento hacia el lugar dañado. *A continuación se señalan las características de las migraciones celulares en las heridas de la piel (fig. 3-1):*

- Los **leucocitos** llegan al lugar de la herida temprano, mediante la adherencia al endotelio activado, y migran con rapidez hacia el tejido al formar pequeñas adherencias focales (contactos focales). Una familia de pequeños péptidos quimiotácticos (**quimiocinas**) es capaz de restringir o ampliar el reclutamiento de determinados leucocitos (cap. 2).
- Los **leucocitos polimorfonucleares** de la médula ósea invaden el lugar de la herida durante el primer día. Después degradan y destruyen el tejido inviable a través de la liberación del contenido de sus granulos y de la generación especies de oxígeno reactivas.
- Los **monocitos/macrófagos** llegan poco tiempo después de que lo hagan los neutrófilos, pero persisten durante días o durante más tiempo. Fagocitan los restos y establecen el desarrollo del tejido de granulación al liberar citocinas y sustancias quimiotácticas.
- Los **fibroblastos, miofibroblastos, pericitos y células de músculo liso** se reclutan y propagan mediante factores de crecimiento y productos de degradación de la matriz, y llegan a la herida alrededor del tercer o cuarto día. Estas células influyen en la síntesis de la matriz hística conjuntiva (fibroplasia), la remodelación hística, la integridad vascular, la contracción de la herida y la fuerza de la herida.
- Las **células endoteliales** forman los capilares nacientes al responder a los factores de crecimiento y son visibles en la herida junto con los fibroblastos después del tercer día. El desarrollo de capilares es necesario para el intercambio gaseoso, la liberación de nutrientes y el flujo de células inflamatorias.
- Las **células epidérmicas** se mueven a través de la superficie de la herida cutánea. La reepitelización se retrasa si la migración de células epiteliales debe reconstituir una membrana basal dañada. En las heridas abiertas, los queratinocitos migran entre la matriz provisional (v. a continuación) y el colágeno normal preexistente o de reciente formación, que es recubierto con glucoproteínas plasmáticas, fibrinógeno y fibronectina. El fenotipo de la capa epitelial se altera si se carece de membrana basal.
- Los **blastocitos** de la médula ósea y, con respecto a la piel, los **blastocitos** o las **células progenitoras** de los folículos pilosos y de la capa epidérmica basal proporcionan fuentes renovables de células epidérmicas y dérmicas capaces de diferenciarse, proliferar y migrar. Los

blastocitos para la regeneración epidérmica residen en la región abaxial del folículo piloso y en la epidermis intermedia. Las células progenitoras dérmicas también se relacionan con la parte más profunda del tallo piloso y con el bulbo folicular. Las células progenitoras derivadas de la médula y las multipotenciales de los fibroblastos y del endotelio son asimismo reclutadas hacia los lugares lesionados (fig. 3-1.1), aunque no parecen jugar un papel temporal en la reparación. Estas células forman nuevos vasos sanguíneos y nuevo epitelio y regeneran las estructuras de la piel, como los folículos pilosos y las glándulas sebáceas.

Mecanismos de migración celular

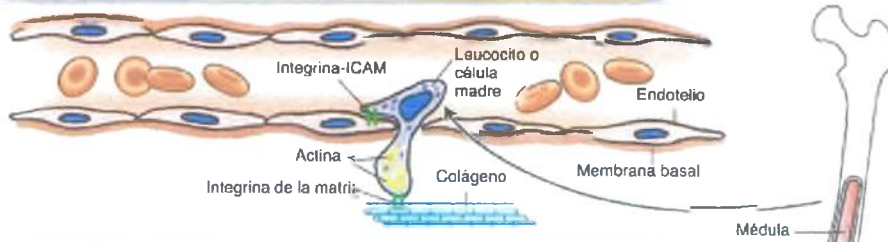
La migración celular utiliza el mecanismo más importante de la cicatrización de las heridas (es decir, respuestas mediadas por receptor a señales químicas [**citocinas**] y sustratos insolubles de la matriz extracelular). La locomoción ameboide de los leucocitos de rápida migración se logra a través de extensiones membranosas similares a ondas amplias denominadas **lamelipodios**. Las células de movimiento más lento, como los fibroblastos, muestran protrusiones de la membrana parecidas a dedos, más estrechas, denominadas **filopodios**. La polarización celular y las extensiones de la membrana se inician por factores de crecimiento o quimiocinas, los cuales desencadenan una respuesta al unirse a sus receptores específicos sobre la superficie celular. Las **fibrillas de actina** se polimerizan y forman una red en el borde anterior de la membrana, el cual proyecta los lamelipodios y filopodios hacia delante, y producen tracción al hacer contacto con el sustrato de la matriz extracelular. Algunas proteínas relacionadas con la actina modulan el ensamblaje de ésta, y numerosas proteínas que unen la actina actúan como rompecabezas moleculares y producen, estabilizan y desestabilizan con rapidez las redes de actina.

El borde anterior de la membrana celular impacta contra la matriz extracelular adyacente y se adhiere a ésta mediante receptores de adherencia de la membrana denominados **integrinas** (cap. 2). Estas moléculas muestran redundancia significativa; muchas combinaciones diferentes de heterodímeros de la integrina reconocen los mismos componentes matriciales (es decir, colágeno, laminina y fibronectina). Se desarrollan contactos focales mediante la adherencia del dominio extracelular de la integrina con la matriz del tejido conjuntivo. In vitro, las adherencias focales se forman debajo del cuerpo celular, mientras que se forman algunos contactos focales más pequeños en el borde anterior de las células migrantes. El contacto focal fija fibras de tensión de la actina, de las cuales tiran las miosinas para extender o contraer el cuerpo celular. A medida que la célula se mueve hacia delante, las adherencias más antiguas de la región posterior se debilitan o desestabilizan, lo que permite que el borde posterior se retraiga.

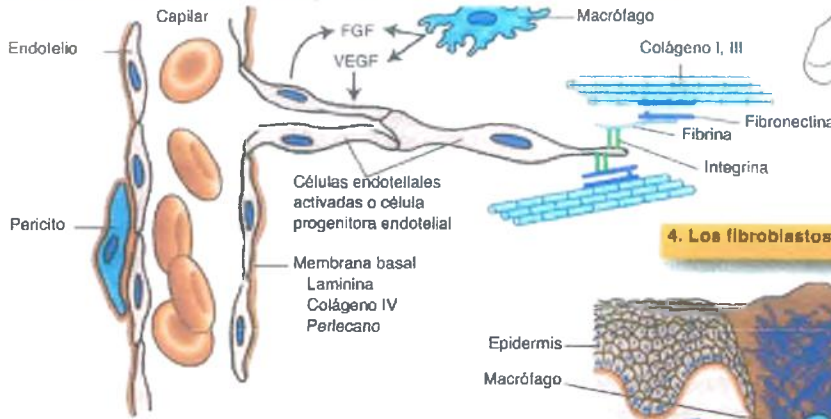
Más de 50 proteínas han sido relacionadas con la formación de las placas de adherencia. El dominio citoplasmático de las integrinas es el desencadenante de una cascada de proteínas que fijan fibras de tensión de actina. La familia Rho de las trifosfatasa de guanosina (GTP-asas; Rho, Rac, Cdc-42) es un interruptor molecular que interactúa con los receptores superficiales para regular el ensamblaje de la matriz, generar adherencias locales y organizar el citoesqueleto de actina.

Las integrinas transmiten señales intracelulares que también regulan la supervivencia, proliferación y diferenciación celular. Otros activadores celulares afectan a estas funciones (por ejemplo, las citocinas) y alteran las propiedades de unión de la porción extracelular de las integrinas mediante la señalización a través de sus porciones citoplasmáticas. De esta manera, las citocinas también pueden influir en la organización y tensión de la matriz y los tejidos. Por otro lado, la unión de la integrina es esencial para que muchos receptores de factores de crecimiento procesen la señalización. Por lo tanto, los factores de crecimiento y las integrinas comparten muchas vías de señalización comunes, pero las integrinas son exclusivas en su capacidad para organizar y fijar el citoesqueleto. Las conexiones citoesqueléticas intervienen en las

1. Migración de leucocitos y células madre desde la médula y la circulación



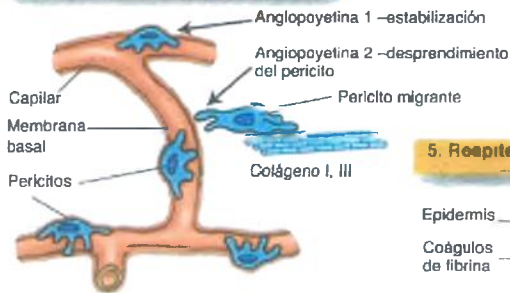
2. Migración de células endoteliales y de células progenitoras endoteliales



4. Los fibroblastos migran al lugar de la herida



3. Migración del pericito al estroma



5. Reepitelización-epitelio migrante

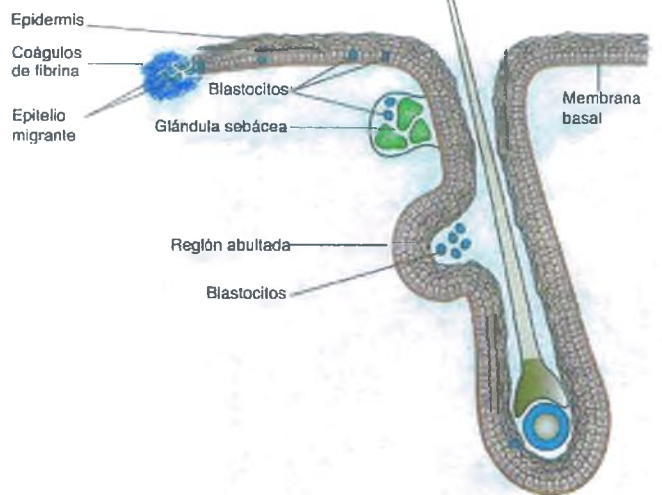


Figura 3-1. Las células residentes y las migrantes inician la reparación y la regeneración. 1. Después de la activación de las citocinas del endotelio capilar, los leucocitos y las células madre circulantes derivadas de la médula ósea se fijan y migran entre las células endoteliales de los capilares; penetran la membrana basal, e ingresan en la matriz intersticial en respuesta a señales quimiotácticas. 2. Bajo la influencia de factores angiogénicos, las células del endotelio capilar pierden sus conexiones con la membrana basal y migran a través de la matriz para formar nuevos capilares. Los pericitos y las membranas basales se requieren para estabilizar las nuevas estructuras capilares y las existentes. 3. Los pericitos se despegan de las células endoteliales capilares y de sus membranas basales para migrar a la matriz. 4. Bajo la influencia de factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), los fibroblastos y los miofibroblastos que contienen actina de músculo liso se vuelven bipolares y migran a través de la matriz hasta el sitio lesionado. 5. Durante la reepitelización, grupos de queratinocitos basales se extienden por debajo de la epidermis de múltiples capas y las membranas basales y migran entre la escara de fibrina y el tejido de granulación por encima de la herida dérmica. FGF = factor de crecimiento del fibroblasto; VEGF = factor de crecimiento del endotelio vascular.

conexiones intercelulares y de la célula con la matriz y determinan la forma y diferenciación de las células epiteliales, endoteliales y otras.

La matriz extracelular sostiene el proceso de reparación

La matriz extracelular se presenta con cierta profundidad ya que es crítica para la reparación y regeneración, dado que proporciona los componentes fundamentales del tejido cicatricial y el nicho del blastocito. Tres tipos de matrices extracelulares contribuyen a la organización, propiedades físicas y función del tejido:

- Membrana basal
- Matriz provisional
- Tejido conjuntivo (matriz intersticial o estroma)

Membranas basales

La **membrana basal** es una capa delgada y bien definida de matriz extracelular especializada que separa las células que la sintetizan del tejido conjuntivo intersticial adyacente (fig. 3-2). Representa una banda de soporte y biológica importante en el desarrollo, cicatrización y regeneración, ya que es proveedora de señales importantes para la diferenciación y polaridad celular y contribuye a la organización del tejido. La membrana basal también es una característica estructural y funcional clave de la sinapsis neuromuscular. Se observa como una lámina delgada que se tiñe con la coloración del ácido peryódico de Schiff, debido a su alto contenido en glucoproteínas. Ciertas membranas basales exclusivas 1) se forman debajo de capas epiteliales diferentes y alrededor de conductos epiteliales y túbulos de la piel y órganos y alrededor de los adipocitos; 2) cubren las células de músculo liso y esquelético y las células de Schwann del nervio periférico, y 3) rodean el endotelio capilar y los pericitos asociados.

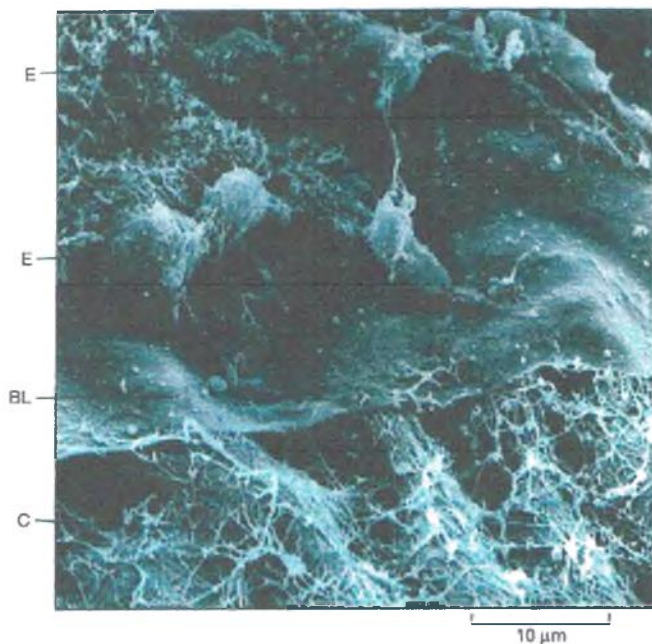


Figura 3-2. Micrografía electrónica por rastreo de la membrana basal. Membrana basal (BL, lámina basal) separando las células epiteliales de la córnea del embrión de pollo (E) del tejido conectivo estrómic subyacente con fibrillas de colágeno (C).

- Las membranas basales están formadas por moléculas matriciales extracelulares especiales, como las isoformas del colágeno IV, y las isoformas de la glucoproteína laminina, entactina/nidógeno y perlecano, un proteoglicano de sulfato de heparano (tabla 3-1). Todas ellas se autoensamblan dentro de una estructura parecida a un empaquetado, con una red de colágeno tipo 4 asociada de manera covalente, construida sobre una red de laminina asociada de manera covalente.
- En tejidos diferentes y durante el desarrollo, la expresión de miembros o isoformas exclusivas del colágeno IV y de las familias de la laminina proporcionan diversidad a la membrana basal y a las diversas estructuras y funciones a las que dan apoyo.
- Las membranas basales apoyan la diferenciación celular y actúan como filtros, como fijaciones celulares y como una superficie para la migración de las células epidérmicas después de una lesión. También ayudan a reformar las uniones neuromusculares después de un daño nervioso. Las membranas basales determinan la forma de las células, contribuyen a la morfogénesis del desarrollo y reponen, de manera notable, factores de crecimiento y péptidos quimiotácticos.

Matriz provisional

La **matriz provisional** es la organización extracelular temporal de las proteínas matriciales derivadas del plasma y de los componentes hísticos que se acumulan en el área dañada (por ejemplo, ácido hialurónico, tenascina y fibronectina). Estas moléculas se asocian con la matriz del estroma preexistente y sirven para detener la pérdida de sangre y de líquidos. La matriz provisional apoya la migración de leucocitos, células endoteliales y fibroblastos hacia el lugar de la herida. **Las proteínas de la matriz provisional derivadas del plasma incluyen fibrinógeno, fibronectina, trombospondina y vitronectina.** El trombo plaquetario también contiene numerosos factores de crecimiento, aunque predomina el factor de crecimiento derivado de la plaqueta de manera marcada. La fibrina insoluble se genera a través de la cascada de la coagulación, tras lo cual estabiliza la matriz provisional internamente y la une a la matriz del estroma adyacente, a lo que también contribuyen los entrecruzamientos generados por la transglutaminasa.

Matriz del estroma (tejido conjuntivo intersticial)


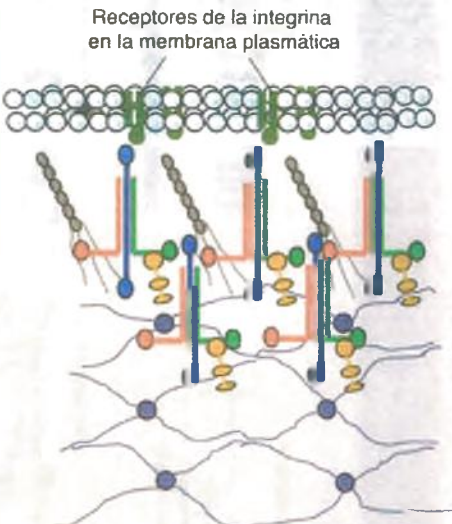



El tejido conjuntivo forma una capa continua entre elementos hísticos como el epitelio, los nervios y los vasos sanguíneos y proporciona protección física al conferir resistencia a la compresión y a la tensión. El estroma del tejido conjuntivo es también importante para la migración celular y como un medio para almacenar e intercambiar proteínas bioactivas.

El tejido conjuntivo contiene elementos de la matriz extracelular y células individuales que sintetizan la matriz. Las células son en primer lugar de origen mesenquimatoso e incluyen fibroblastos, miofibroblastos, adipocitos, condrocitos, osteocitos y células endoteliales. Las células derivadas de la médula ósea (por ejemplo, células cebadas, macrófagos, leucocitos en tránsito) también están presentes.

La matriz extracelular del tejido conjuntivo, también llamada estroma o intersticio, se define por fibras formadas a partir de una gran familia de moléculas de colágeno (tabla 3-2). De los colágenos fibrilares, el colágeno tipo I es el constituyente principal del hueso. Los colágenos de tipo I y III son muy destacados en la piel; el colágeno de tipo II predomina en el cartílago. Las fibras elásticas, que proporcionan elasticidad a la piel, a los grandes vasos sanguíneos y a los pulmones, están decoradas por proteínas microfibrilares como la fibrilina. La así llamada **sustancia fundamental** representa a varias moléculas, como los glucosaminoglicanos, proteoglicanos, proteínas matricelulares y fibronectina, las cuales son importantes en muchas funciones biológicas del tejido conjuntivo y en el apoyo y modulación de la fijación celular.

Tabla 3-1

Constituyentes y organización de la membrana basal

Componentes de la membrana basal	Cadenas	Estructura molecular	Asociaciones moleculares	Forma de los agregados de la membrana basal
Perlecano (proteoglicano de sulfato de heparano)	1 proteína central 3 cadenas de glucosaminoglucanos de sulfato de heparano		Laminina, colágeno IV, fibronectina, factores de crecimiento (VEGF, FGF), quimiocinas	
Laminin	16 isotormas Heterotrímeros con cadenas α -, β - y γ - 5 cadenas α -, 3 cadenas β -, 3 cadenas γ		Integrinas, distroglicano y otros receptores sobre variedad de células (epitelio, endotelio, músculo, células de Schwann, adipocitos) Forman redes autoasociadas no covalentes que organizan las membranas basales Laminina, nidógeno/entactina, perlecano, agrina, fibulina	
Nidógeno/entactina	2 miembros de la familia de monómeros		Colágeno IV, laminina, perlecano, fibulina Estabiliza la membrana basal a través de la asociación de la laminina y las redes de colágeno IV	
Colágeno IV	≥ 3 miembros de la familia Heterotrímeros Cadenas seleccionadas de 2 o 3 de 6 cadenas α exclusivamente		Receptores de la integrina sobre muchas células Forma redes autoasociadas de manera covalente Colágeno IV, perlecano, nidógeno/entactina, PASRC	

FGF = factor de crecimiento del fibroblasto; PASRC = proteína ácida secretada y rica en cisteína; VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular

Colágenos

El colágeno es la proteína más abundante del reino animal; es esencial para la integridad estructural de los tejidos y los órganos. Si su síntesis se reduce, se retrasa o es anormal, la herida falla en su cicatrización, como en el escorbuto o en las **heridas que no cicatrizan**. El exceso en el depósito de colágeno produce **fibrosis**. La fibrosis es la base de enfermedades del tejido conjuntivo como la esclerodermia y los queloides, y de la función hística inhibida que se ve en el daño a muchos órganos, entre ellos el riñón, el pulmón, el corazón y el hígado.

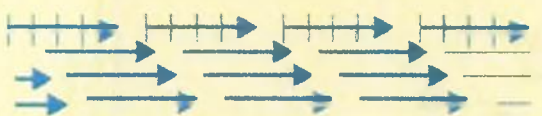

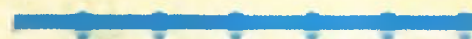
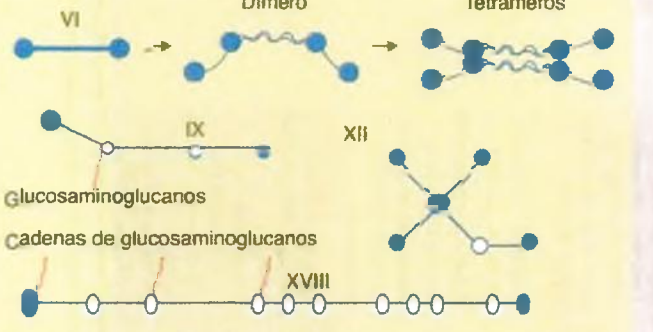
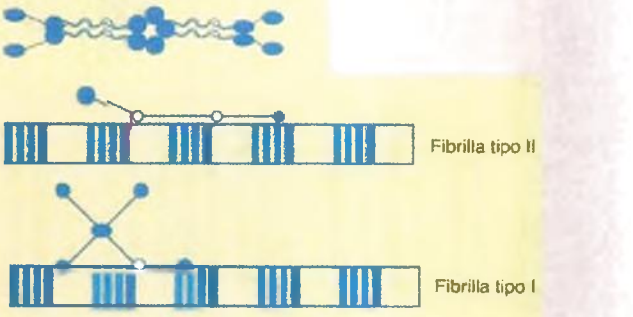
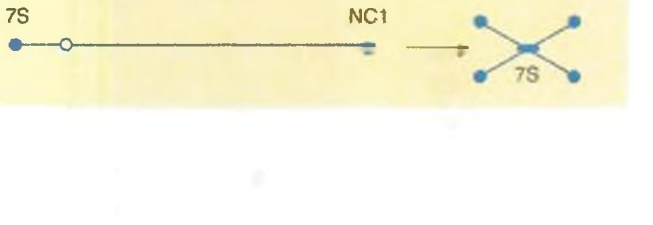
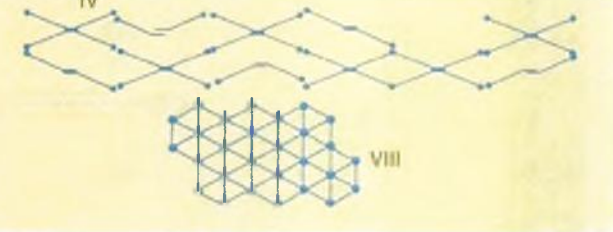
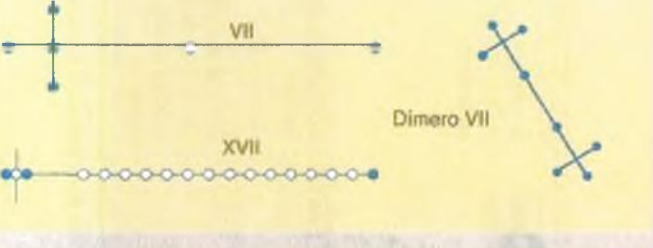
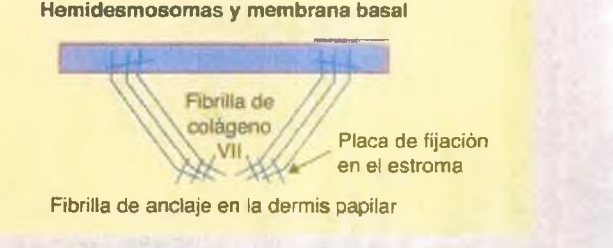
La superfamilia del colágeno de proteínas extracelulares insolubles es el constituyente principal del tejido conjuntivo en todos los órganos, en particular en la córnea, las arterias, la dermis, cartílagos, tendones,

ligamentos y huesos. Existen al menos 27 moléculas de colágeno diferentes, cada una formada por una hélice triple de tres cadenas α de colágeno que forman homotrímeros o heterotrímeros. Todas las cadenas de colágeno tienen segmentos helicoidales, compuestos en gran medida de glicina, prolina e hidroxiprolina, en los cuales cada tercer aminoácido es glicina (Gly-X-Y). El dominio del colágeno que determina esta repetición de la glicina dependiente de ascorbato y la formación postraducciona de hidroxiprolina son cruciales para esta estructura de triple hélice. La acción de la lisiloxidasa sobre la lisina y la hidroxilisina genera enlaces cruzados de colágeno covalentes.

La síntesis de colágeno ejemplifica la complejidad de la modificación proteínica postraducciona. Cada molécula se hace por autoasociación de tres cadenas α , que se mueven alrededor de las otras para formar la triple hélice. La triple hélice incluye miembros de una familia de cadenas α que es exclusiva para cada tipo de colágeno.

Tabla 3-2

Composición molecular y estructura del colágeno

Tipo	Asociación macromolecular	Forman agregados
<p>A. Forman fibrillas</p> <p>I</p> <p>II (cartilago)</p> <p>III</p> <p>V, XI</p>	<p>Autoasociación en una matriz escalonada</p> 	<p>Fibrillas I y II</p>  <p>Fibrillas III</p> 
<p>B. No forman fibrillas (interrupción de los dominios que no pertenecen al colágeno)</p> <p>VI</p> <p>IX (cartilago, también proteoglicanos)</p> <p>XII</p> <p>XV y XVIII (también proteoglicanos)</p>	<p>Glucosaminoglucanos</p> <p>Cadenas de glucosaminoglucanos</p> <p>VI</p> <p>IX</p> <p>XII</p> <p>XVIII</p> <p>Dimero</p> <p>Tetrámeros</p> 	<p>Filamento con cuentas</p> <p>Fibrilla tipo II</p> <p>Fibrilla tipo I</p> 
<p>Red de información</p> <p>IV (lámina basal)</p> <p>VIII</p> <p>X (cartilago hipertrófico)</p>	<p>IV</p> <p>7S</p> <p>NC1</p> <p>7S</p> 	<p>IV</p> <p>VIII</p> 
<p>Anclaje (epitelio)</p> <p>VII</p> <p>Transmembrana</p> <p>XVII (BP180, BPAG-2)</p>	<p>VII</p> <p>XVII</p> <p>Dimero VII</p> 	<p>Hemidesmosomas y membrana basal</p> <p>Fibrilla de colágeno VII</p> <p>Placa de fijación en el estroma</p> <p>Fibrilla de anclaje en la dermis papilar</p> 

Las moléculas de colágeno pierden estabilidad cuando suceden errores que cambian la secuencia Gly-X-Y, en cuyo caso la inestabilidad de la triple hélice es más vulnerable a la actividad de la proteinasa.

La síntesis exitosa de colágeno suele resultar de una serie de modificaciones postraduccionales: 1) el alineamiento de las tres cadenas; 2) la hidroxilación de la prolina y la lisina dependiente del ascorbato; 3) la formación de la triple hélice; 4) la separación de los péptidos terminales no colagenosos; 5) el alineamiento molecular y la asociación microfibrilar, y 6) el entrecruzamiento covalente mediado por la enzima dependiente de cobre lisiloxidasa. Las mutaciones de los colágenos fibrilares causan enfermedades óseas (osteogénesis imperfecta), cartilagosas (condroplasias), de la piel, de las articulaciones y de los vasos sanguíneos (síndrome de Ehlers-Danlos) (caps. 6 y 26). Los colágenos mutantes de la membrana basal producen vesiculación (epidermolísis ampollosa, cap. 24) y enfermedades renales (síndrome de Alport, cap. 16).

Los **colágenos fibrilares** incluyen los tipos I, II, III, V y XI. Los tipos I, II y III son los más abundantes y tienen apariencia de fibrillas continuas. Están formados por un paquete escalonado en cuartos de moléculas de colágeno entrecruzadas cuya triple hélice es ininterrumpida (tabla 3-2). Estos colágenos fibrilares sufren un recambio lento en la mayoría de los tejidos y son muy resistentes a la digestión de la proteinasa, excepto por las metaloproteinasas específicas de la matriz (MMP). El tamaño y la estructura de las fibrillas de tipo I pueden modificarse al incorporar moléculas del tipo V, que nuclea la formación de las fibrillas de tipo I, o asociarse con moléculas de tipo III, mientras que el colágeno de tipo XI nuclea fibrillas de tipo II. Los colágenos fibrilares mutantes carecen de las interrupciones no helicoidales, causan enfermedades de letales a menores y afectan a la piel, los vasos sanguíneos, el hueso o el cartílago. El tipo I es el colágeno más abundante y las mutaciones en los genes de esta molécula causan defectos en el ensamblaje de la triple hélice que pueden conducir al incremento de las fracturas óseas, a ligamentos y dermis hiperextensibles o a la fácil formación de derrames sanguíneos (cap. 6).

Los colágenos **no fibrilares** (tabla 3-2) contienen dominios globulares además de los dominios helicoidales triples. Estas interrupciones de los segmentos de triple hélice confieren variabilidad estructural y una flexibilidad que no posee el colágeno fibrilar. Los dominios no helicoidales permiten que los pequeños colágenos (IX, XII) se asocien con los colágenos fibrilares y modulen el empaque fibroso de un colágeno lineal. El colágeno forma estructuras filamentosas en forma de cuentas (VI), que encierran los colágenos fibrilares I y II, se encuentra cerca de las células y se asocia con la elastina en las fibras elásticas; las mutaciones se relacionan con ciertas miopatías, ya que ayudan a unir las células musculares a la membrana basal. Otros colágenos no fibrilares actúan como proteínas **transmembrana** (XVII) en los hemidesmosomas que fijan las células epidérmicas a la membrana basal y son **fijaciones fibrilares** (VII) que enlazan los hemidesmosomas y la membrana basal con el estroma subyacente. Los **colágenos formadores de redes** facilitan la formación de redes flexibles tipo "gallinero" del colágeno de la membrana basal (IV) o redes hexagonales más ordenadas (VIII, X) en otros tejidos. Las mutaciones en el colágeno IV provocan la membrana basal glomerular anormal que se ve en el síndrome de Alport. Los fragmentos proteolíticos del colágeno (matricinas) muestran un conjunto diferente de propiedades biológicas que son también importantes en la remodelación histica. Por ejemplo, los fragmentos de los colágenos IV, XV y XVIII inhiben la angiogénesis y el crecimiento tumoral.

Los colágenos fueron llamados **escleroproteínas** ("esclero" significa "blanco y duro"); sin embargo, en la córnea, las capas de colágeno pueden ser transparentes. La córnea consiste en 10 a 20 capas de disposición ortogonal de compuestos de colágeno de tipo I y V (fig. 3-3), las fibrillas se hacen uniformes y de tamaño inferior al compuesto de fibras de colágeno de tipo I y III que predomina en la piel. Cada capa tiene fibras paralelas de tamaño uniforme que se orientan en ángulos rectos con respecto a la capa subyacente. En la cicatrización, las córneas lesionadas forman cicatrices de colágeno blanco desorganizadas, que son opacas e interfieren con la visión. La estructura de la córnea es singular para quienes sólo han visto la red similar al tejido de una cesta aleatorizado y laxo del colágeno dérmico o la



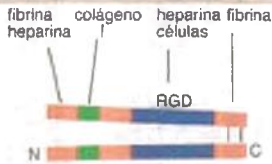





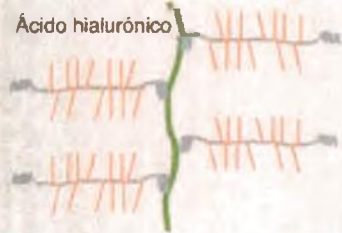


Figura 3-3. Córnea humana, cerca del centro. Las fibras de colágeno están muy organizadas en la córnea. Agrupamientos múltiples similares a la madera terciada de fibras de colágeno son de un ancho similar y las capas están demarcadas de manera precisa entre asteriscos (*). Esta organización precisa es crítica para la transparencia y el índice de refracción de la córnea.

matriz paralela de colágeno de los tendones y ligamentos. Sin embargo, la orientación estructurada del colágeno en la piel humana se conoce desde hace tiempo. Los cirujanos plásticos utilizan las líneas de las arrugas (Langer), que indican la orientación principal del colágeno dérmico subyacente para promover la cicatrización ordenada al reducir la tensión lateral del área de la herida (boca). La fuerza de tensión de la piel que se corta de manera paralela a los surcos y las líneas de las arrugas supera a la que se corta perpendicular a estas líneas, lo que además sugiere una orientación estructurada del colágeno dérmico. Las cicatrices tienen un ordenamiento inapropiado de fibras de colágeno gruesas escasamente tejidas.

Elastina y fibras elásticas

La elastina es una proteína secretada de la matriz que, a diferencia de otras proteínas del estroma, no está glucosilada (tabla 3-3). La elastina permite que los tejidos deformables como la piel, el útero, los ligamentos, los pulmones, el cartílago elástico y la aorta se estiren y doblen y se recuperen. Su carencia de carbohidratos, sus extensos entrecruzamientos covalentes y su secuencia de aminoácidos hidrófobos la convierten en la proteína más insoluble de todas las de los vertebrados. La fibra elástica es crucial para la función de varios tejidos vitales, aunque no se reemplaza eficazmente durante la reparación de la piel y el pulmón. Su ausencia, el ensamblaje alterado o la acumulación lenta de elastina funcional después del daño de la piel o los pulmones se contrarrestan por el hecho de que se degrada con dificultad y su recambio se produce lentamente. No obstante, las fibras elásticas se dañan con el envejecimiento y la exposición al sol, condiciones que llevan a la pérdida relacionada con la edad de la flexibilidad y flacidez cutáneas. La estabilidad de la elastina resulta de su 1) hidrofobia; 2) extenso entrecruzamiento covalente (mediado por la lisiloxidasa, la misma enzima que entrecruza el colágeno), y 3) resistencia a la mayoría de las enzimas proteolíticas. A diferencia del daño a la piel y el pulmón, la pared arterial puede formar con rapidez nuevos anillos concéntricos de láminas elásticas en respuesta a la hipertensión y otros traumatismos. Las venas que se trasplantan en la operación de revascularización arterial coronaria generan con rapidez nuevas láminas elásticas en el proceso de arterialización. Esta observación ilustra la diferencia en las capacidades sintéticas de la elastina de las células de músculo liso vascular y las de los fibroblastos dérmicos o pulmonares.

Constituyentes no colágenos del estroma de la matriz

Componentes del estroma de tejido conjuntivo	Cadenas	Estructura molecular	Asociaciones moleculares	Estructuras histicas
Fibronectinas	Proteína dímera Las cadenas se eligen de ~ 20 variantes de empalmes de un gen		Receptores de la integrina de muchas células (lugar de unión de RGD) La fibronectina plasmática es soluble La fibronectina celular puede autoasociarse dentro de fibrillas en la superficie celular y también unirse a colágeno, heparina, decorina, fibrina, a ciertas bacterias (opsonina), <i>LTBP</i>	Citoplasma celular 
Elastina	Monómero con numerosas variables del empalme de un gen		Autoasociación para formar fibras amorfas entrecruzadas Formada en andamios de polímeros microfibrilares	Fibra de elastina con polímeros microfibrilares 
Fibrilinas	Glucoproteínas grandes –las microfibrillas más comunes necesarias para ensamblar fibras de elastina		Forma polímeros con cuentas Otras proteínas microfibrilares: <i>LTBP</i> , fibulinas, emilinas, <i>MAGP</i> 1 y 2, lisi-oxidasa	
Versicano (proteoglicanos que unen ácido hialurónico)	Familia de cuatro genes relacionados El agregcano se encuentra en el cartílago Proteína central decorada con 10-30 cadenas de glucosaminoglucanos de sulfato de condroitina y sulfato de dermatano		Proteoglicanos enlazados al ácido hialurónico a través de la proteína de enlace para formar estructuras compuestas muy grandes	
Decorina (pequeño proteoglicanos ricos en leucina)	1 proteína central, 1 gen Una cadena de glucosaminoglucanos con sulfato de condroitina o sulfato de dermatano Biglicano y fibromodulina relacionados estructuralmente, aunque desde el punto de vista genético son distintos		Colágeno I y II, fibronectina, TGF- β , trombospondina	

LTBP, proteínas de unión del factor de crecimiento transformante β latente; *MAGP*, proteína de crecimiento asociada a la microfibrilla; RGD, Arg-Gly-Asp; TGF- β , factor de crecimiento transformante- β .

La elastina se deposita como fibrillas, las cuales se completan con numerosas glucoproteínas diferentes (microfibrillas) que adornan el perímetro de la fibra elástica. La mejor proteína microfibrilar caracterizada es la **fibrilina** (tabla 3-3). Cuando está mutada, la fibrilina anormal demuestra unión disminuida y activación reducida del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), lo que conduce al síndrome de Marfan, con manifestaciones pleomórficas entre las que se incluye el aneurisma diseccante de la aorta (cap. 6).

Glucoproteínas de la matriz

Las glucoproteínas de la matriz contribuyen a funciones biológicas esenciales de la membrana basal y del tejido conjuntivo del estroma. En general, son proteínas grandes (150 000 a 1 000 000 de kD), multimeras y con múltiples dominios, con ramificaciones largas que se unen a otras moléculas matriciales y dan apoyo o modulan la fijación celular. Las glucoproteínas de la matriz ayudan a 1) organizar la topografía histórica; 2) promover la migración celular; 3) orientar las células, y 4) inducir el comportamiento celular. La principal glucoproteína de la matriz de la membrana basal es la **laminina**, y la del tejido conjuntivo del estroma es la **fibronectina**.

LAMININAS: las lamininas son una familia versátil de glucoproteínas de la membrana basal cuya estructura entrecruzada está formada por productos de sus familias de genes relacionados para formar heterodímeros α , β y γ (tabla 3-1). Existen 15 isoformas conocidas de laminina, las cuales se forman a partir de combinaciones variables de cinco cadenas α , tres cadenas β y tres cadenas γ . La expresión de las isoformas de la laminina en tejidos físicos contribuye a la heterogeneidad de la morfología y funciones históricas, en parte al soportar la fijación de las células por medio de la unión a los glucolípidos sulfatados de la membrana o a los receptores de integrina transmembrana. Las moléculas de laminina se autopolicimerizan en láminas que inician la formación de la membrana basal al asociarse con láminas de colágeno tipo IV y otras moléculas de la membrana basal.

La formación apropiada de la laminina epidérmica es determinante para la función epidérmica normal y la epitelización de las heridas. La integridad epidérmica depende de los hemidesmosomas, los cuales se desarrollan a partir de la unión de la laminina de la membrana basal con la integrina y el colágeno VII epiteliales. Este último forma las vibras de fijación que conectan la célula epidérmica de la membrana basal al tejido conjuntivo dérmico. Las mutaciones en la laminina, integrina, colágeno VII o colágeno XVII epidérmicos producen una enfermedad por vesiculación de la piel potencialmente letal que se denomina **epidermolísis ampollosa**.

FIBRONECTINAS: las fibronectinas son glucoproteínas versátiles, adherentes, de amplia distribución en el tejido conjuntivo del estroma y que se depositan en la matriz provisional de la herida (tabla 3-3). Las cadenas de la fibronectina forman un homodímero o heterodímero en forma de V unido al carbono terminal por medio de dos enlaces de disulfuro. Los dominios específicos de la fibronectina se unen a bacterias, colágeno, heparina, fibrina, fibrinógeno y al receptor de la integrina de la matriz celular. Así pues, la familia del receptor de la integrina se ha definido parcialmente por estudios que demuestran su unión específica a la fibronectina. El dímero multifuncional tiene características que le permiten unirse a moléculas de la matriz, a otra u otras células. Los trombos soportan la migración celular por la alta concentración de fibronectina derivada del plasma que une cadenas de fibrina si el complejo se estabiliza mediante el entrecruzamiento del factor XIII (transglutaminasa) a otros componentes de las matrices provisional y dérmica.

Un único gen forma dos clases de fibronectina pero de fuentes diferentes: 1) la forma celular insoluble, y 2) una forma derivada del hepatocito, soluble en plasma. Aunque codificada por otro gen pueden formarse hasta 24 variables de la fibronectina por empalmes alternativos. La fibronectina unida al coágulo sustenta la adherencia plaquetaria y puede interactuar con el colágeno para promover la fijación del queratinocito y su migración durante la reepitelización de las heridas corneales y cutáneas al ayudar al colágeno. La fibronectina sintetizada por células mesenqui-

matosas como los fibroblastos se ensambla en fibrillas insolubles con la ayuda de receptores de la integrina y fibrillas de colágeno. La fibronectina celular polimerizada se encuentra en el tejido de granulación y en el tejido conjuntivo laxo. La coagulación y reepitelización de la herida por escisión no se ven afectadas por la eliminación experimental por desactivación de la fibronectina plasmática, lo que sugiere que la fibronectina celular y otros factores pueden compensar su ausencia.

Glucosaminoglucanos

Los glucosaminoglucanos son polímeros lineales largos de disacáridos específicos repetidos, ordenados en secuencia, que también se conocen como mucopolisacáridos. Las cadenas de los glucosaminoglucanos se nombran por las subunidades de disacáridos del polímero. Las cadenas de glucosaminoglucanos tienen carga negativa debido a la presencia de grupos carboxilo y, excepto para el ácido hialurónico, a la fijación de disacáridos modificados con grupos sulfatos unidos a N o a O. Los glucosaminoglucanos tienen el potencial para la excepcional diversidad y especificidad biológicas debidas a la epimerización y variabilidad en las modificaciones (por ejemplo, acetilación y sulfatación). Cuando las cadenas sulfatadas de los glucosaminoglucanos están unidas al O de los residuos de serina de los centros proteínicos, se llaman **proteoglucanos** (v. a continuación). Los trastornos del almacenamiento de los glucosaminoglucanos resultan de deficiencias autosómicas recesivas (ligadas al X) de una o varias hidrolasas lisosómicas que degradan glucosaminoglucanos, lo que determina su acumulación intracelular dentro de los lisosomas. Las 12 mucopolisacaridosis conocidas son trastornos que inhiben lentamente el tejido conjuntivo y disminuyen de manera significativa la expectativa de vida. Afectan a la osificación del cartílago, la estructura esquelética, la estatura y la facies, y pueden causar problemas psicomotores o incluso retraso mental ligero.

Ácido hialurónico

El ácido hialurónico, el único glucosaminoglucano que no presenta uniones covalentes con una proteína, es un polímero lineal de 2 000 a 25 000 disacáridos de glucosamina y ácido glucurónico. Su contenido en ácido urónico hace al ácido hialurónico muy hidrófilo, y su alta masa molecular crea una solución viscosa. El ácido hialurónico puede asociarse con los centros proteínicos de los proteoglucanos (que se definen a continuación), los cuales poseen regiones unidas al ácido hialurónico, y con proteínas de unión de ácido hialurónico de la superficie celular. Ciertos proteoglucanos se unen en forma iónica mediante una proteína de enlace a lo largo del eje del ácido hialurónico para formar compuestos grandes de ácido hialurónico/proteoglucano, como el **agrecano** y el **versicano** (tabla 3-3), moléculas que se encuentran en el tejido cartilaginoso y del estroma. La viscosidad del ácido hialurónico hidratado proporciona resiliencia y lubricación a las articulaciones y el tejido conjuntivo, y la acumulación pericelular de estas moléculas facilita la migración celular a través de la matriz extracelular. El ácido hialurónico es muy prevalente en el estroma durante el desarrollo embrionario, y es una adición temprana a la matriz provisional. La columna vertebral de carboxilatos con carga negativa del ácido hialurónico se une en grandes cantidades de agua, lo que genera un gel viscoso que otorga turgencia a la matriz. En su calidad de biomaterial, el ácido hialurónico puede modificarse químicamente para usarlo como un relleno dérmico temporal, como lubricante articular o como un reemplazo del humor vítreo. Su síntesis se produce en la superficie celular, y sus receptores le envían señales a la célula. Las concentraciones del ácido hialurónico son más altas durante el cambio histórico dinámico que acompaña a la inflamación, la reparación de heridas, la morfogénesis o el cáncer.

Proteoglucanos

Los proteoglucanos son una familia diversa de proteínas con números, tipos y tamaños variables de cadenas de glucosaminoglucanos anexas ligadas por enlaces glucósidos O a serinas o treoninas. Tienen un con-

tenido más alto en carbohidratos que las glucoproteínas de la matriz y aunque no tienen ramas demuestran diversidad sustancial a través de numerosas modificaciones en los carbohidratos como la sulfatación, enlaces exclusivos y secuencias diversas. Los proteoglicanos individuales difieren en tamaño, proteínas centrales, elección de las cadenas de los glucosaminoglucanos y distribución histica.

Los proteoglicanos participan en la organización de la matriz, en la integridad estructural y en la fijación celular. Aunque su proteína central tiene actividad biológica con frecuencia, las propiedades de numerosos proteoglicanos son influidas en gran medida por las cadenas de glucosaminoglucanos en sí mismas. Las cadenas de glucosaminoglucanos del sulfato de heparano de la membrana basal (perlecano,

colágeno XVIII) y los proteoglicanos relacionados con la célula (sindecano, glipicano) modulan la disponibilidad y acciones de los factores de crecimiento que se unen a la heparina, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento del fibroblasto (FGF) y el factor de crecimiento epidérmico unido a la heparina (HB-EGF). El PDGF también se une con mayor debilidad a estas moléculas con carga muy alta. Un grupo de proteoglicanos pequeños, los cuales comparten un dominio con la proteína central de repeticiones ricas en leucina, regula el TGF- β y la formación de fibrillas en los colágenos I y III (tabla 3-3). Los factores de crecimiento secuestrados se liberan cuando los proteoglicanos se degradan.

La expresión histica de las proteínas de la matriz extracelular y de los proteoglicanos se muestra en el tabla 3-4.

Tabla 3-4

Expresión histica de las moléculas de la matriz extracelular

Tejido o líquido corporal	Célula mesodérmica primaria	Tipos de colágeno destacados	Proteínas de la matriz no colágenas	Glucosaminoglucanos Proteoglicanos (PGs)
Plasma			Fibronectina, fibrinógeno, vitronectin	Ácido hialurónico
Dermis Reticular/papilar Unión epidérmica	Fibroblasto	I, III, V, VI, XII VII, XVII (BP 180), fibrillas de fijación, hemidesmosomas	Fibronectina, elastina, fibrilina	Ácido hialurónico, decorina, biglicano, versicano
Músculo Perimio, epimio Capa media/adventicia aórticas	Célula muscular Fibroblasto	I, III, V, VI, VIII, XII	Fibronectina, elastina, fibrilina	Ácido hialurónico, decorina, biglicano, versicano
Tendón	Fibroblasto	I, III, V, VI, XII	Fibronectina, tenascina (unión miotendinosa), elastina, fibrilina	Decorina, biglicano, fibromodulina, lumicano, versicano
Ligamento	Fibroblasto	I, III, V, VI	Fibronectina, elastina, fibrilina	Decorina, biglicano, versicano
Córnea	Fibroblasto	I, III, V, VI, XII		Lumicano, queratocano, mimecano, biglicano, decorina
Cartilago	Condrocito del cartilago hipertrofico	II, IX, VI, VIII, X, XI	Anchorina CII, fibronectina, tenascina	Ácido hialurónico, agrecano, biglicano, decorina, fibromodulina, lumicano, perlecano (menor)
Hueso	Osteocito	I, V	Osteocalcina, osteopondina, sialoproteína ósea, PASRC (osteonectina)	Decorina, fibromodulina, biglicano
Zonas de la membrana basal	Adipocitos epiteliales y endoteliales, célula de Schwann, células musculares (endomio), pericitos	IV, XV, XVIII	Laminina, nidógeno/entactina	Proteoglicanos de sulfato de heparano, perlecano Colágeno XVIII (vascular), agrina (uniones neuromusculares)

La remodelación es la fase de la reparación de duración más prolongada

Conforme la reparación avanza, las células inflamatorias se reducen en número y la formación de los capilares se completa. En la remodelación, el equilibrio entre el depósito de colágeno y su degradación se restaura. Las metaloproteinasas de la matriz son las principales enzimas remodeladoras, pero la proteasa de los neutrófilos y las proteasas de serina también están presentes.

Una gran familia de 25 proteinasas, las MMP, son esenciales en la cicatrización de la herida, ya que permiten que las células migren a través del estroma al degradar las proteínas de la matriz (tabla 2-3). Estas participan en la comunicación intracelular y en la activación o inactivación de las moléculas bioactivas (por ejemplo, componentes del sistema inmunitario, fragmentos de la matriz, factores de crecimiento) e influyen en el crecimiento y apoptosis celular. Las MMP se sintetizan como proenzimas inactivas (zimógenos) y requieren la activación extracelular por parte de las MMP ya activadas o por proteinasas de serina. Las MMP se nombran numéricamente (es decir, MMP-1, MMP-2) o por las proteínas de la matriz que degradan, como colagenasa, estromelina y gelatinasa. Las MMP dividen diversos sustratos extracelulares, muchos de los cuales son degradados por más de una MMP. Como sucede con las integrinas, tal redundancia subraya la importancia de estas moléculas en el control regulador. *La lista de moléculas necesarias para la cicatrización de la herida es indistinguible de la lista de sustratos de las MMP.*

Éstos incluyen:

- Factores de la coagulación
- Proteínas de la matriz extracelular
- Factores de crecimiento latentes y proteínas unidas a factores de crecimiento
- Receptores de moléculas de la matriz y de moléculas de adherencia intercelular
- Componentes del sistema inmunitario
- Otras MMP, otras proteinasas e inhibidores de las proteinasas
- Moléculas quimiotácticas

La mayoría de las MMP se regulan de manera estrecha transcripcionalmente, excepto la MMP-2 (gelatinasa A), la cual con frecuencia se expresa de manera constitutiva. La transcripción es regulada por 1) señalización de la integrina; 2) señalización de citocinas y factores de crecimiento; 3) unión a ciertas proteínas de la matriz, o 4) fuerzas de tensión sobre las células. Como sugiere el lugar de los sustratos, las MMP son secretadas y activadas en el ambiente pericelular o en la matriz extracelular o están unidas a la membrana. Las MMP unidas a la membrana son moléculas transmembrana o están enlazadas al glucosil-fosfatidil-inositol (GPI). Las MMP-1 y 2 se asocian con las integrinas, y en esa medida facilitan la migración celular.

Las MMP también pueden interrumpir la adherencia intercelular y liberar, activar o inactivar moléculas bioactivas almacenadas en la matriz. Entre éstas se incluyen factores de crecimiento, quimiocinas, proteínas de unión del factor de crecimiento, factores angiogénicos/antiangiogénicos y fragmentos crípticos bioactivos de las proteínas de la matriz liberados cuando su molécula matricial parental se degrada (**matricinas**).

Una vez secretada, la actividad de la MMP puede ser limitada por difusión, inhibidores específicos, activación reducida y especificidad por el sustrato. Hay una familia de inhibidores hísticos de las metaloproteinasas (TIMP), además del inhibidor de la proteina derivado del plasma, la α^2 -macroglobulina. Una familia relacionada de proteasas unidas a la membrana, ADAM (una desintegrina y una metaloproteina), funciona para derramar factores de crecimiento, quimiocinas y receptores sobre la célula o cercanas a las superficies celulares.

Las citocinas y la matriz provocan la proliferación celular

Al principio de la lesión hística hay un aumento transitorio en la celularidad, que reemplaza a las células dañadas. La proliferación celular tam-

bién inicia y perpetúa el **tejido de granulación**, un tejido vascular especializado que se forma de manera transitoria durante la reparación (v. a continuación). Las células del tejido de granulación derivan de poblaciones celulares transitorias, entre las que se incluyen leucocitos circulantes, y de células endoteliales de capilares residentes y células mesenquimatosas (fibroblastos, miofibroblastos, pericitos y células de músculo liso). Las células progenitoras locales y derivadas de la médula ósea pueden también poblar las heridas, donde se diferencian en poblaciones endoteliales y fibroblásticas. Las células con diferenciación terminal (por ejemplo, miocitos cardíacos, neuronas) no contribuyen en gran medida a reparar o regenerar los tejidos (v. a continuación).

Los factores de crecimiento y los pequeños péptidos quimiotácticos (quimiocinas) proporcionan señales solubles autocrinas y paracrinas a los fines de la proliferación, diferenciación y migración celulares. Las señales de los factores solubles y de la matriz extracelular también actúan colectivamente para influir en el comportamiento celular.

Los comportamientos celulares en la cicatrización de las heridas —proliferación, migración y expresión génica alterada— se inician en gran medida a causa de tres sistemas receptores que comparten las vías de señalización integradas:

- **Receptores de la proteína tirosina cinasa** para los factores de crecimiento peptídicos
- **Receptores acoplados a la proteína G** para las quimiocinas y otros factores
- **Receptores de la integrina** para la matriz extracelular

Los receptores de la tirosina cinasa, los receptores de la integrina para los factores de crecimiento matriciales y los receptores acoplados a la proteína G actúan de manera concertada para dirigir el comportamiento celular. Estas diferentes familias de receptores se unen a ligandos sin relación que transmiten señales dentro de una red de cascadas e interseccionan las vías de señalización intracelulares que amplifican los mensajes, aunque con frecuencia activan procesos similares. Incluso en procesos diferentes, como la proliferación, la diferenciación y la migración, estos receptores pueden compartir señales, como aquellas que inician los cambios citoesqueléticos. La miríada de mecanismos de señalización intracelulares que regulan el crecimiento celular, la supervivencia y la proliferación de las células está más allá del propósito de este capítulo. No obstante, es importante reconocer que la respuesta hística está gobernada por la integración de señales de todos estos sistemas.

Reparación

Los resultados de la lesión incluyen la reparación y la regeneración

La reparación y la regeneración siguen a las respuestas inflamatorias; de hecho, la inflamación en sí misma representa la respuesta principal a la lesión hística (cap. 2). Para comprender de qué manera la inflamación influye en la reparación, es útil revisar los diferentes resultados posibles de la inflamación aguda. La inflamación aguda “transitoria” puede resolver por completo la lesión con los elementos parenquimatosos locales que resultaron lesionados y regenerar la zona sin cicatrización significativa. Por lo tanto, tras una quemadura solar moderada, células inflamatorias agudas ocasionales pueden acompañar a la vasodilatación transitoria que impera bajo la epidermis dañada por el sol. En contraste, la inflamación aguda “progresiva”, con infiltrados permanentes en los que predominan los macrófagos, es crucial para la secuencia de elaboración de colágeno y reparación. La regeneración completa puede suceder con lesión del hígado o el hueso: la estructura hepática normal se restaura después de un traumatismo hepático autolimitado debido a un fármaco tóxico.

La **organización** es un resultado patológico de fuga de fibrinógeno desde los vasos sanguíneos durante una respuesta inflamatoria. Se produce en cavidades serosas como el peritoneo, cuando las hebras



Figura 3-4. Hebras organizadas de colágeno en la pericarditis constrictiva (flechas). El exceso de colágeno distorsiona las propiedades biomecánicas del corazón.

de fibrina están formadas y todavía no se degradan. En la pericarditis, los fibroblastos invaden la matriz de fibrina, donde secretan y organizan colágeno dentro de las hebras de aquélla, por lo que unen el pericardio visceral con el parietal (fig. 3-4). Esto restringe el llenado ventricular del corazón y puede precisar una intervención quirúrgica. Las hebras de fibrina pueden organizarse en la cavidad peritoneal después de una operación intraabdominal. Tales "adherencias" ("hilos" de colágeno) pueden atrapar asas intestinales y causar una obstrucción intestinal.

La cicatrización de las heridas presenta una secuencia definida

La curación de la herida que tiene como resultado la formación de una cicatriz mantiene el modo predominante de reparación. Dado que las heridas de la piel y las extremidades son de fácil acceso, han sido estudiadas extensamente como modelos. La cicatrización dentro de una víscera hueca y en las cavidades del cuerpo, aunque menos accesibles para estudiarlas, siguen en general paralelamente la secuencia reparadora de la piel, como se ilustra en las figs 3-5 y 3-6 y en la tabla 3-5.

Trombosis

Un trombo (coágulo) – que se transforma en una *costra* o *escara* después de que se seca – forma sobre la piel herida una barrera contra los microorganismos invasores. Esta barrera también evita la pérdida de plasma y de líquidos hísticos. Formada principalmente a partir de una matriz

provisional que incluye fibrina plasmática, el trombo también es rico en fibronectina. En el área dañada, la fibrina se enlaza con la fibronectina y pronto las entrecruza el factor 13 (F-XIII), una transglutaminasa. La unión proporciona fuerza de tensión local y mantiene el cierre. El trombo contiene plaquetas contráctiles, una fuente inicial de factores de crecimiento. El F-XIII entrecruza otras proteínas de la matriz, como los colágenos y la fibronectina, las cuales ayudan en el almacenamiento de los factores de crecimiento latentes y afectan a la degradación de la matriz por la MMP. El exceso de transglutaminasa puede causar una cicatriz desproporcionada. Las deficiencias del F-XIII se relacionan con una restitución deficiente de la herida y con sangrado. Más tarde, el trombo se digiere, después de lo cual pasa desapercibido por la regeneración del epitelio. La costra entonces se desprende.

Inflamación

Las áreas de reparación varían en la cantidad de destrucción hística local. Por ejemplo, la escisión quirúrgica de una lesión de la piel produce poco o ningún tejido desvitalizado. La necrosis demarcada y localizada acompaña a los infartos del miocardio de tamaño mediano. En contraste, la necrosis mal definida y de amplia diseminación es una característica de las quemaduras grandes de tercer grado. Inicialmente, los neutrófilos dominan la respuesta inflamatoria aguda, que licua el tejido necrótico. La inflamación aguda persiste tanto como sea necesario, ya que el material necrótico debe ser retirado para que la reparación progrese. Antes de que aparezca el tejido de granulación, los neutrófilos gastados, exudativos, pueden formar pus o quedar atrapados en la escara. La fibronectina procedente del plasma se une entonces al colágeno y a las membranas celulares para facilitar la fagocitosis. La fibronectina y los restos celulares son quimiotácticos para los macrófagos y los fibroblastos (figs. 3-5 y 3-7). **El proceso reparador comienza cuando los macrófagos predominan en la zona lesionada.** Los macrófagos ingieren los productos proteolíticos de los neutrófilos y secretan colagenasa, con la cual facilitan la licuefacción. Los macrófagos pueden asumir fenotipos proinflamatorio (M_1) o antiinflamatorios (M_2). Las células M_2 producen factores de crecimiento que estimulan la proliferación de fibroblastos, la secreción de colágeno y la neovascularización.

Los fibroblastos son también células de la respuesta inicial a la lesión. Estas células secretoras de colágeno participan en las fases inflamatoria, proliferativa y de remodelación de la herida. Los fibroblastos son capaces de una diferenciación ulterior en miofibroblastos contráctiles (v. a continuación).

Tejido de granulación

El tejido de granulación es el órgano transitorio y especializado de la reparación que reemplaza a la matriz provisional. Como la placenta, sólo está presente donde y cuando se lo necesita. Es engañosamente simple, de un aspecto brillante con guijarros (fig. 3-8). Al microscopio, una mezcla de fibroblastos y eritrocitos aparece en primer lugar, seguida del desarrollo de una matriz provisional y de capilares permeables revestidos por una sola capa celular, a los cuales rodean fibroblastos y células inflamatorias.

Un paso decisivo en este proceso es el reclutamiento de monocitos para el lugar dañado a través de quimiocinas y fragmentos de la matriz dañada. Más tarde, son conspicuas las células plasmáticas, e incluso predominan. Los macrófagos activados liberan factores de crecimiento y citocinas (tabla 3-5, v. a continuación) que dirigen la angiogénesis, y activan fibroblastos para que formen un nuevo estroma y continúen la degradación y el borrado de la matriz provisional. Sin embargo, los macrófagos no son imprescindibles para la reparación de la herida: en ratones carentes de macrófagos maduros, los neutrófilos en funcionamiento reparan las heridas de la piel con normalidad y sin formación de cicatriz.

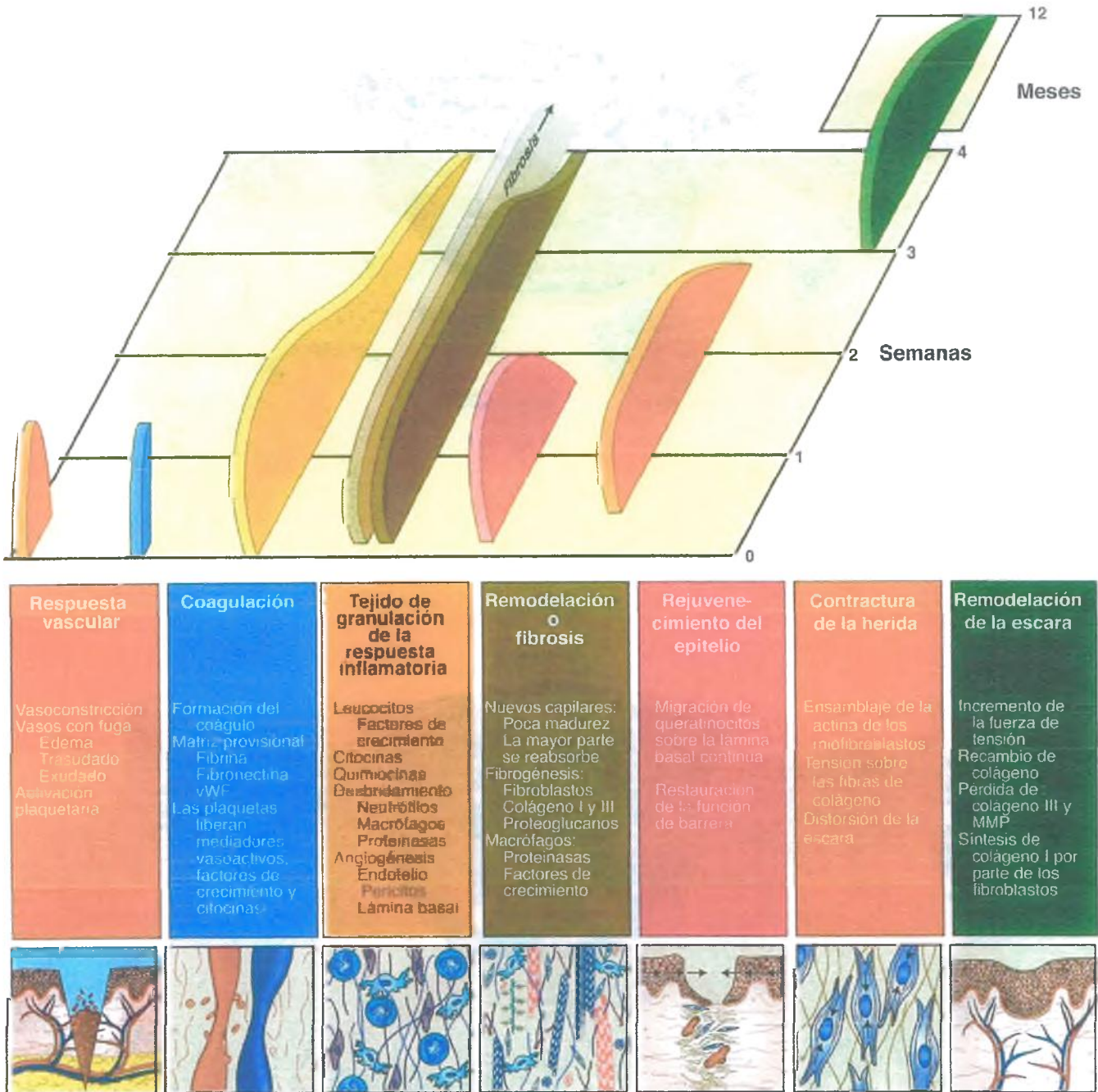


Figura 3-5. Fases secuenciales del proceso de cicatrización.

El tejido de granulación es rico en líquidos y sus constituyentes celulares aportan péptidos antibacterianos (defensinas) y factores de crecimiento. Es muy resistente a la infección bacteriana, lo que permite al cirujano crear anastomosis en zonas no estériles como el colon, en el cual un tercio del contenido fecal consiste en bacterias.

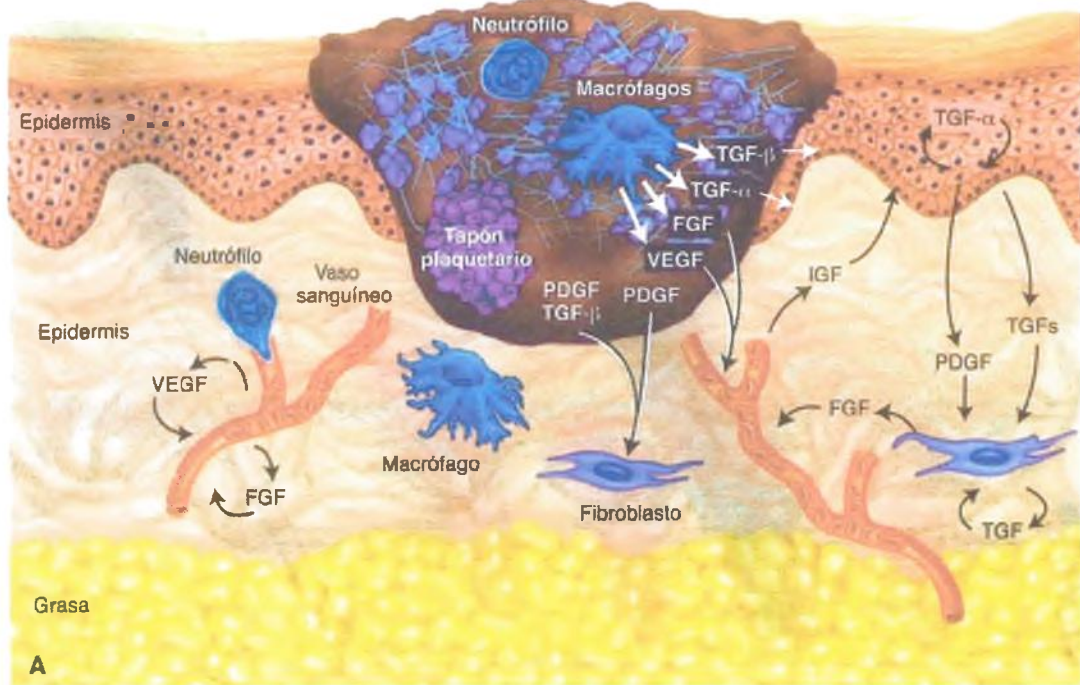
Proliferación de fibroblastos y acumulación de la matriz

La matriz del tejido de granulación inicial contiene ácido hialurónico, proteoglicanos, glucoproteínas y colágeno tipo III (figs. 3-5, 3-6 y 3-7). Las citocinas liberadas por las células del área dañada causan fuga

vascular y atraen células inflamatorias. Alrededor de los días segundo a tercero después de la lesión, se ven fibroblastos activados y brotes capilares. Los fibroblastos de la herida cambian de ovales a bipolares a medida que comienzan a producir colágeno (figs. 3-7 y 3-9) y otras proteínas de la matriz como la fibronectina. La secreción del colágeno de tipo III predomina inicialmente, pero es superado con rapidez por la incorporación del colágeno de tipo I en las fibrillas, el cual forma fibrillas de gran diámetro con mayor fuerza de tensión. Al final, la matriz recupera su composición original, en la que predomina el colágeno de tipo I y de un 15 a un 20% de colágeno de tipo III.

Días 2-4

Trombo



Días 4-8

Trombo

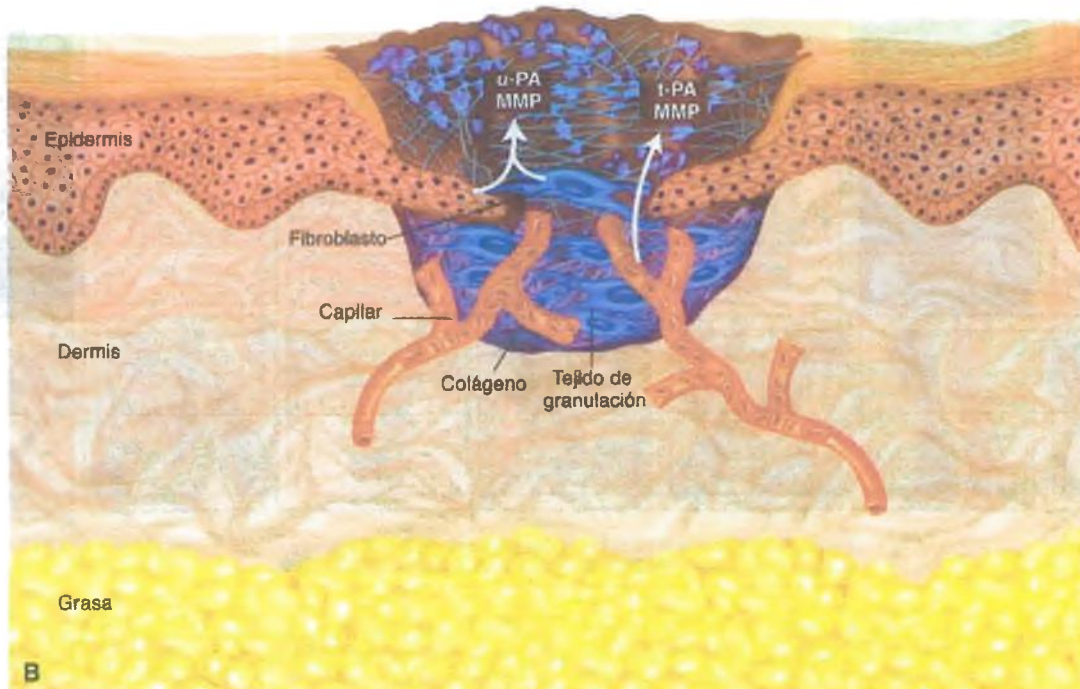


Figura 3-6. Cicatrización de una herida cutánea. A. Días 2 a 4. Los factores de crecimiento controlan la migración de las células como se ilustra. La redundancia extensa está presente, y no hay factor de crecimiento limitante de la velocidad. La mayoría de los factores tiene múltiples efectos, como se listan en la Tabla 3-6. Las señales de los factores de crecimiento se originan en primer lugar en las plaquetas, pero los macrófagos activados, las células residentes de los tejidos y la matriz por sí misma liberan un complejo de señales que interactúan. **B. Días 4 a 8.** Los vasos sanguíneos capilares proliferan y los queratinocitos epidérmicos penetran a lo largo del tejido de granulación por debajo del trombo. La porción acelular de la superficie se convierte en una escara o costra. Los fibroblastos depositan una matriz rica en colágeno. FGF = factor de crecimiento del fibroblasto; IGF = factor de crecimiento similar a la insulina; MMP = metaloproteinasas de la matriz; PDGF = factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF-β factor de crecimiento transformante beta; t-PA = activador tisular del plasminógeno; u-PA = activador del plasminógeno tipo urocinasa; VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular.

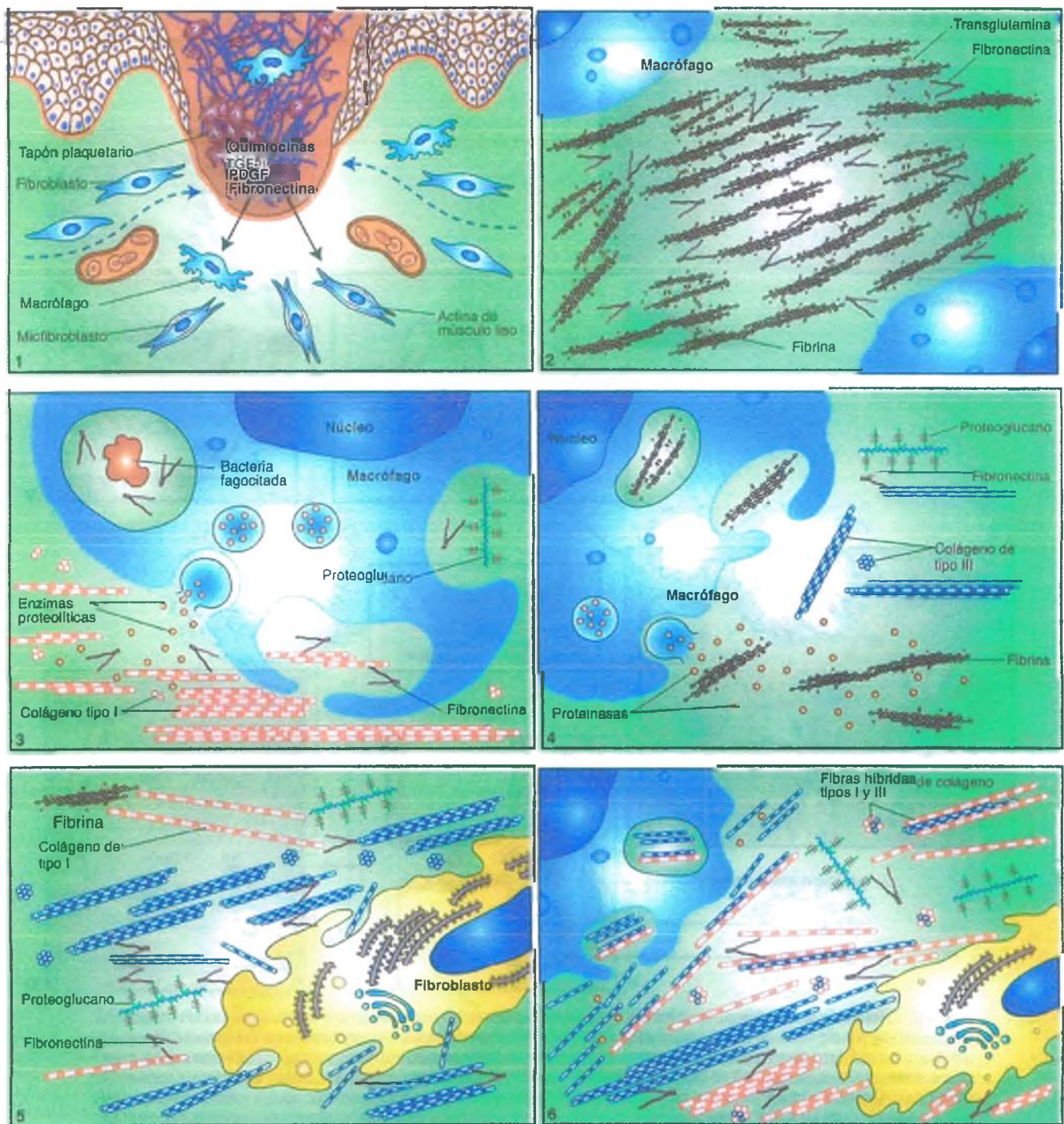


Figura 3-7. Resumen del proceso de cicatrización. **1. Migración de células inflamatorias.** Vista a pequeño aumento del sitio de la herida en la que se representa la migración de los macrófagos, fibroblastos y miofibroblastos que contienen actina de músculo liso a medida que migran hacia la herida desde los tejidos circundantes hacia la matriz provisoria. La fibronectina, factores de crecimiento, quimiocinas, restos celulares y productos bacterianos son quimioatrayentes para una variedad de células que se reclutan hacia la herida (días 2 a 4). La fase inicial de la reacción de reparación comienza de manera típica con una hemorragia dentro de los tejidos. **2.** Se forma un **coágulo de fibrina** a partir del plasma y las plaquetas que cierra la brecha creada por la herida. La fibronectina del plasma extravasado une fibrina, colágeno y otros componentes de la matriz extracelular dentro de hebras de fibrina que se entrecruzan por la acción de la transglutaminasa (factor XIII). Este entrecruzamiento proporciona una estabilización mecánica provisoria de la herida (horas 0 a 4). Los neutrófilos se infiltran con rapidez en presencia de bacterias o de tejido dañado. **3. Los macrófagos** reclutados hacia la herida procesan remanentes celulares adicionales y matriz extracelular dañada. La unión de la fibronectina a las membranas celulares, colágenos, proteoglicanos, DNA y bacterias (opsonización) facilita la fagocitosis de los macrófagos y contribuye a la remoción de los restos (días 1 a 3). **4.** Durante la fase intermedia de la reacción de reparación, los **fibroblastos** reclutados depositan en el sitio de la herida una nueva matriz extracelular de fibras de colágeno tipo III que de manera primaria son más pequeñas, mientras una combinación de enzimas proteolíticas extracelulares y fagocitosis (días 2 a 4) lisa el coágulo inicial de fibrina. **5.** Junto con la remoción de la fibrina que llevan a cabo los macrófagos, hay una producción de fibroblastos continua de una **matriz temporal** en la que se incluyen proteoglicanos, glucoproteínas como la fibronectina celular polimerizada y fibras enriquecidas con colágeno tipo III (días 2 a 5). Los receptores de la integrina actúan para formar polímeros de fibronectina, y las integrinas y la fibronectina ayudan a formar fibrillas de colágeno. **6. Fase final de la reacción de reparación.** De manera gradual, los fibroblastos dejan de producir las fibras temporales enriquecidas con colágeno tipo III más delgadas y comienzan a producir las fibras de colágeno más gruesas ricas en el colágeno de tipo I, lo que lleva a una matriz definitiva más fuerte (día 5 a semanas).

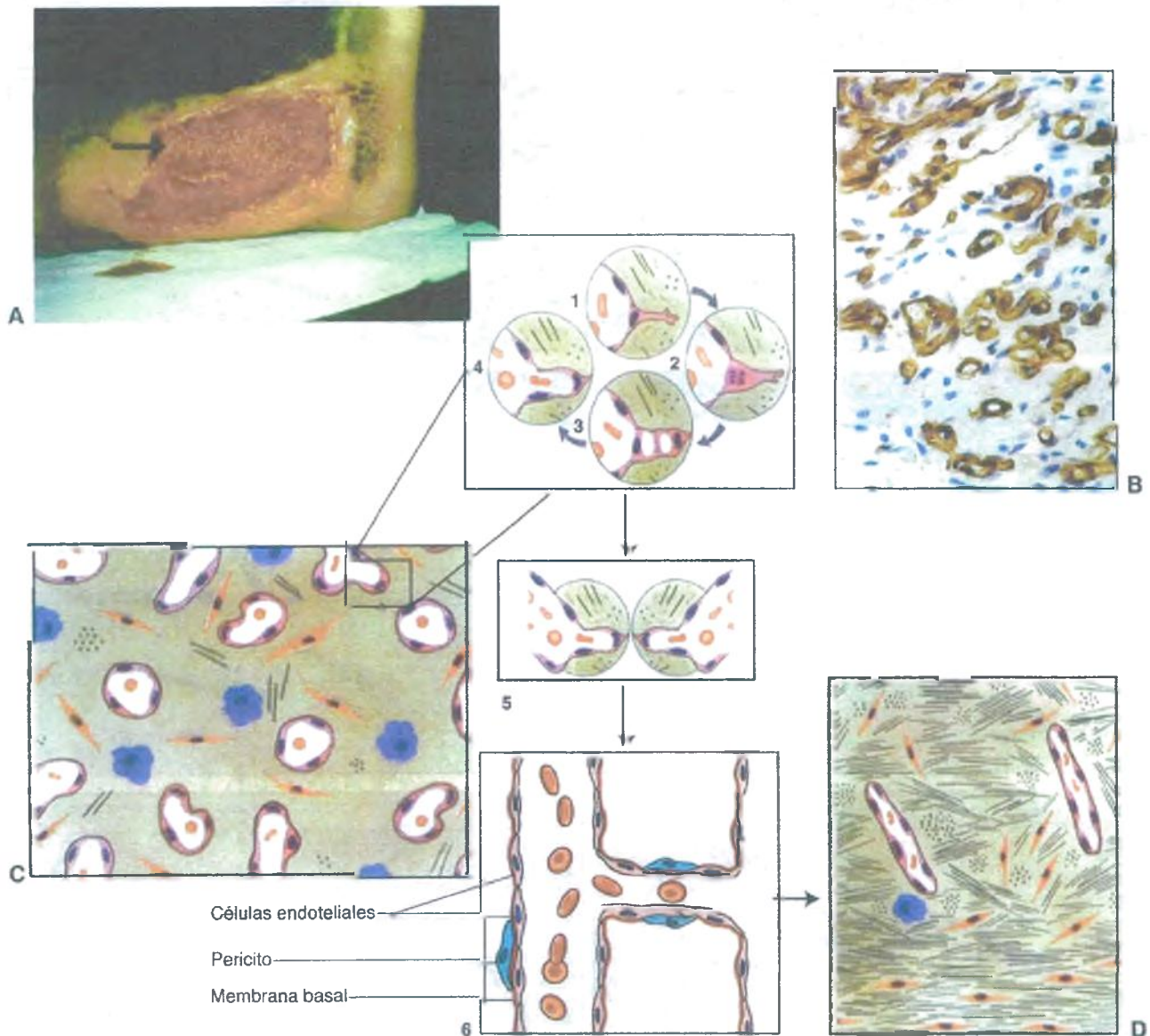


Figura 3-8. Tejido de granulación. **A.** Una estasis venosa en una úlcera de la pierna ilustra el tejido de granulación expuesto. **B.** Una fotomicrografía del tejido de granulación muestra brotes capilares de pared delgada inmunoteñidos para destacar el colágeno de la membrana basal. Los capilares infiltrantes penetran en una matriz de tejido conectivo laxo que contiene células mesenquimatosas y células inflamatorias ocasionales. **C.** El tejido de granulación tiene dos componentes principales: células endoteliales y capilares en proliferación. De manera inicial, los brotes capilares del tejido de granulación son una característica crucial, y desarrollan una matriz laxa en presencia de fibroblastos, miofibroblastos y macrófagos. Los macrófagos derivan de la migración de monocitos hacia el sitio de la herida. Los fibroblastos derivan del tejido adyacente o de fibrocitos circulantes; los miofibroblastos derivan de los fibroblastos, de células madre mesenquimatosas o de pericitos, y los capilares se originan de manera primaria de los vasos adyacentes por la división de las células endoteliales de revestimiento (pasos 1 a 6), en un proceso denominado **angiogénesis**. Las células endoteliales emiten extensiones celulares denominadas **seudópodos**, que crecen hacia el sitio de la herida. El crecimiento citoplásmico agranda los seudópodos y al final la célula se divide. Las vacuolas que se forman en las células hijas acaban por fusionarse y crear una nueva luz. El proceso completo continúa hasta que los brotes encuentran otro brote capilar, con el cual se conectan. En este punto, el tejido de granulación es el tejido de vascularización más rica del cuerpo. **D.** Cuando se alcanza la reparación, la mayoría de los capilares de reciente formación se reabsorbe, lo que conduce a una escara avascular y pálida rica en colágeno.

Cuando la acumulación de la matriz alcanza su pico a los 5 a 7 días, la producción de TGF- β incrementa la síntesis de colágeno y fibronectina y reduce la transcripción de la MMP y la degradación de la matriz. El entrecruzamiento extracelular del colágeno de síntesis reciente incrementa progresivamente la fuerza de la herida. En ausencia de macrófagos, los neutrófilos desarrollan estas funciones.

Factores de crecimiento y fibroplasia

El descubrimiento del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y la identificación tardía de al menos otros 20 factores de crecimiento han explicado muchos de los acontecimientos de cambio rápido que tienen lugar durante la reparación y la regeneración. La redundancia e interac-

Tabla 3-5

Señales extracelulares en la reparación de la herida

Fase	Factores	Fuente	Efectos
Coagulación	XIIIa TGF- α , TGF- β , PDGF, ECGF, FGF	Plasma Plaquetas	Entrecruzamiento de fibrinas del trombo Quimiotaxis y activación de células subsiguientes
Inflamación	TGF- β , quimiocinas TNF- α , IL-1, SDF-1, PDGF	Neutrófilos, macrófagos, linfocitos	Atrae monocitos y fibroblastos; diferencia fibroblastos y blastocitos
Formación del tejido de granulación	FGF básico, TGF- β , PDGF	Monocitos y luego fibroblastos	Varios factores están unidos a la matriz de proteoglucano
Angiogénesis	VEGF, FGF, HGF PDGF	Monocitos, macrófagos, fibroblastos	Desarrollo de vasos sanguíneos Crecimiento de pericitos
Contracción	TGF- β_1 , β_2	Macrófagos, fibroblastos, queratinocitos	Diferencia miofibroblastos, que se unen entre ellos, al colágeno y se contraen
Reepitelización	KGF, HGF, EGF, HB-EGF, TGF- α	Macrófagos, plaquetas, fibroblastos, queratinocitos	Proliferación, migración y diferenciación epitelial
Maduración, fibroplasia, detención de la proliferación	TGF- β_1 , PDGF, CTGF	Macrófagos, fibroblastos, queratinocitos	Acumulación de matriz extracelular, fibrosis, fuerza de tensión
	Proteoglucano de sulfato de heparano (HSPG)	Endotelio	HSPG: captura de TGF- β , VEGF y FGF básico en la membrana basal
	heparano (HSPG)	Fibroblastos secretores	Decorina: captura de TGF- β estabilización de la estructura del colágeno, regulación a la baja de la migración, proliferación
	Proteoglucano de decorina	Monocitos plasmáticos	Inhibe la proliferación de fibroblastos y la acumulación de colágeno
	Interferón		Inhibe la liberación de citocinas
	Aumento del oxígeno local	Proceso de reparación	Inhibe la liberación de citocinas
Remodelación	FGF, KGF	Plaquetas, fibroblastos, queratinocitos, macrófagos	Inducción de MMP
	MMPs, t-PAs, u-PAs	Brotos capilares, células epiteliales, fibroblastos	Remodelación al permitir el crecimiento interno de los vasos y la reestructuración de la MEC
	Inhibidores tisulares de las MMP	Local, sin definición adicional	Balancea los efectos de las MMP en el sitio de reparación afectado

CTGF = factor de crecimiento del tejido conectivo; ECGF = factor de crecimiento de la célula endotelial; MEC = matriz extracelular; EGF = factor de crecimiento epidérmico; FGF = factor de crecimiento del fibroblasto; HB-EGF = heparina unida al EGF; HGF = factor de crecimiento del hepatocito; IL = interleucina; KGF = factor de crecimiento del queratinocito (KGF-7); MMP = metaloproteinasas de la matriz; PDGF = factor de crecimiento derivado de las plaquetas; SDF-1 = factor 1 derivado de la célula estromal; TGF = factor de crecimiento transformante; TNF = factor de necrosis tumoral; t-PA = activador tisular del plasminógeno; u-PA = activador del plasminógeno de tipo urocinasa, VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular.

ción entre los factores de crecimiento, otras citocinas y las MMP se ilustran en las tablas 3-5, 3-6 y 3-7. Cada uno tiene una función predominante en la reparación, de manera que la redundancia es limitada. La especificidad deriva de 1) la expresión selectiva de miembros de grandes familias (por ejemplo, FGF y TGF- β); 2) la expresión temporal de diferentes receptores e isotipos de tirosina cinasa en poblaciones celulares sin relación; 3) la variación en las vías de respuesta o la intensidad de los diferentes receptores, y 4) la latencia o activación de los factores de crecimiento (tabla 3-5). Las tablas 3-6 y 3-7 muestran de qué manera los factores de crecimiento controlan los acontecimientos específicos de la reparación.

Varios ligandos de los factores de crecimiento se presentan a sus receptores de la tirosina cinasa mientras se enlazan a componentes de la matriz extracelular como los proteoglucanos de sulfato de heparano. Hay algunos dominios en las moléculas de la matriz de las familias de la laminina, colágenos, tenascina y la decorina que se unen débilmente a los receptores de factores de crecimiento. Las señales que generan estas interacciones están restringidas en el espacio, son persistentes y concen-

tradas, y pueden influir en la proliferación o migración de manera diferente según los ligandos solubles, aunque las moléculas de la matriz ejercen sin duda los efectos más fuertes al unirse a las integrinas.

Los factores de crecimiento que se expresan inicialmente en las respuestas a la herida (VEGF, FGF, PDGF, EGF, factor de crecimiento del queratinocito [KGF]) apoyan la migración, el reclutamiento y la proliferación de las células que intervienen en la fibroplasia, la reepitelización y la angiogénesis. Los factores de crecimiento que llegan a su pico más tarde (TGF- β , factor de crecimiento insulinoide I [IGF-I]) sostienen la fase de maduración y de remodelación del tejido de granulación. La regeneración histica también es dirigida por redes de señalización, las cuales, en cooperación con la matriz, apoyan la autorrenovación, el mantenimiento y la diferenciación de los blastocitos.

Los resultados de la herida varían después que los factores de crecimiento exógenos se agregan a la herida. El PDGF es efectivo para acelerar la cicatrización de las úlceras neuropáticas del pie diabético; la aplicación tópica en forma de bolo de un solo factor de crecimiento no evita por lo general las escaras y no acelera de manera consistente ni

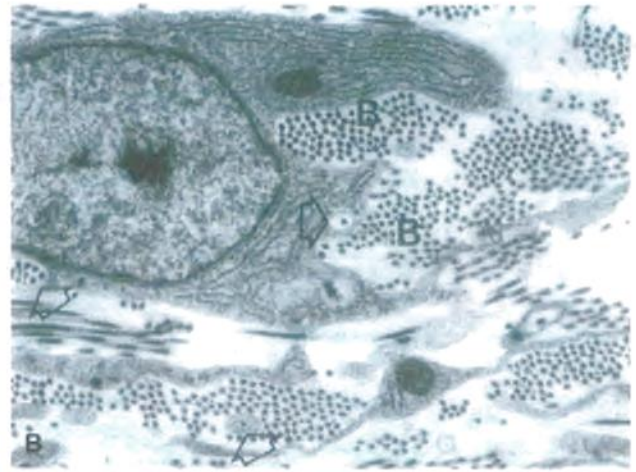
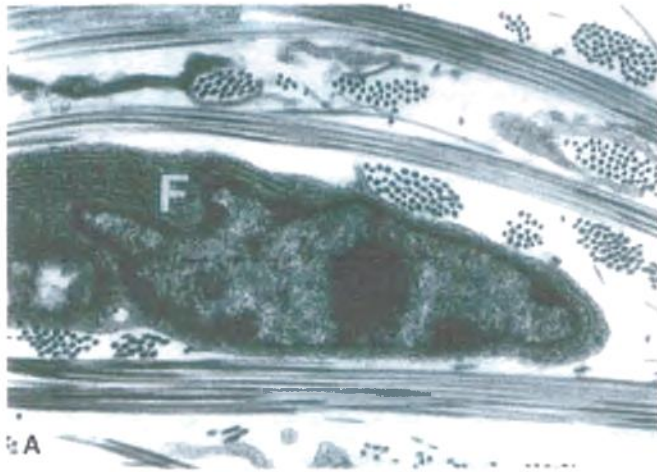


Figura 3-9. Fibroblastos y fibras de colágeno. Micrografías electrónicas. **A.** Fibroblastos (F) de embrión de pollo yacente entre fibras de colágeno. Las fibras de colágenos se ven como hebras entrecruzadas que atraviesan el campo a lo largo del eje mayor, en ángulo recto, como puntos. **B.** Fibroblasto dérmico de embrión de pollo con abundante retículo endoplásmico consistente con una actividad secretoria y haces de fibrillas de colágeno asociados a la superficie celular (B); algunos haces son envueltos por la membrana y el citoplasma del fibroblasto, lo que indica que las fibras de colágeno pueden ensamblarse y extruirse desde los procesos celulares largos (flechas). Las fibrillas se visualizan sobre el eje largo como puntos.

mejora la cicatrización, comparada con los métodos aceptados de tratamiento de la herida crónica. El progreso en los cultivos celulares y en la biología de la matriz y de los factores de crecimiento ha acelerado la producción ingenieril de sustitutos de la piel que expresan muchos factores de crecimiento y pueden mejorar los resultados clínicos de las heridas crónicas.

La participación de los factores de crecimiento en las fases iniciales de la reparación se comprende razonablemente bien, pero los mecanismos para limitar y concluir la reparación no están bien definidos. La anoxia disminuye a medida que la reparación progresa y la reducción del recambio de la matriz puede desencadenar el desenlace del proceso de reparación. Datos recientes sugieren que las citocinas que se unen al receptor CXCR-3 pueden ser importantes en la regresión del tejido de

Tabla 3-6	
Los factores de crecimiento controlan varias etapas de la reparación	
Atracción de monocitos/macrófagos	PDGF, FGF, TGF-β, MCP-1
Atracción de fibroblastos	PDGF, FGF, TGF- β , CTGF, EGF, SDF-1
Proliferación de fibroblastos	PDGF, FGF, EGF, IGF, CTGF,
Angiogénesis	VEGF, FGF, HGF
Síntesis de colágeno	TGF- β , PDGF, IGF, CTGF
Secreción de colágeno	PDGF, FGF, CTGF
Migración y proliferación epitelial	KGF, TGF- α , HGF, IGF of epitelio-epidermis
Resolución de la reparación	IP-9, IP-10

CTGF = factor de crecimiento del tejido conectivo; EGF = factor de crecimiento epidérmico; FGF = factor de crecimiento del fibroblasto; HGF = factor de crecimiento del hepatocito, IGF = factor de crecimiento similar a la insulina; IP-9/10 = proteína 9/10 inducible por el interferón gamma; KGF = factor de crecimiento del queratinocito; MCP-1 = proteína 1 quimiotáctica del macrófago; PDGF = factor de crecimiento derivado de las plaquetas; SDF-1 = factor 1 derivado de la célula estromal; TGF = factor de crecimiento transformante, VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular.

Tabla 3-7	
Factores de crecimiento, enzimas y otros factores regulan la progresión de la reparación y la fibrosis	
Secreción de collagenasa	PDGF, EGF, IL-1, TNF, proteasas
Movimiento de las células superficiales y estromicas	t-PA (activador tisular del plasminógeno) u-PA (activador del plasminógeno tipo urocinasa) MMP (metaloproteinasas de la matriz) MMP-1 (colagenasa 1) MMP-2 (gelatinasa A) MMP-3 (estromelina 1) MMP-8 (colagenasa 2) MMP-13 (colagenasa 3) MT1-MMP (MMP-14; unida a la membrana) MMP-19
Maduración o estabilización de los vasos sanguíneos	Angiopoyetinas (Ang1, Ang2); PDGF
Inhibición de la producción de collagenasa	TGF- β
Incremento en la producción de TIMP	
Reducción en la producción y recambio del colágeno	Hipoxia
Entrecruzamiento y maduración del colágeno	Lisiloxidasa, receptores de la integrina, polímeros de fibronectina, proteoglicanos pequeños

EGF = factor de crecimiento epidérmico; IL = interleucina; PDGF = factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF = factor de crecimiento transformante; TIMP = inhibidor tisular de las proteinasas; TNF = factor de necrosis tumoral.

granulación y en la limitación de la cicatriz. Por último, el almacenamiento incrementado y la liberación disminuida de factores de crecimiento pueden estabilizar la matriz, que tiene entonces la posibilidad de transmitir señales mecánicas que reduzcan los efectos de los factores de crecimiento. El tejido de granulación finalmente se convierte en tejido cicatricial, a medida que el equilibrio entre la síntesis y la degradación del colágeno se alcanza algunas semanas después de la lesión. Los fibroblastos continúan modificando el aspecto de la cicatriz durante muchos años.

Angiogénesis

El crecimiento de los capilares

En su pico, el tejido de granulación tiene más capilares por unidad de volumen que cualquier otro tejido. El crecimiento de nuevos capilares es esencial para aportar oxígeno y nutrientes. Los nuevos capilares formados por angiogénesis (es decir, los brotes de células endoteliales que se producen a partir de las vénulas capilares preexistentes) (fig. 3-8) originan el aspecto granular del que ha recibido su nombre el tejido de granulación. Con menos frecuencia, los nuevos vasos sanguíneos se forman de novo a partir de hemangioblastos (células progenitoras endoteliales). Este último proceso, conocido como vasculogénesis, se relaciona en primer lugar con la ontogenia.

En la reparación de la herida, la angiogénesis recibe una regulación estrecha. Las células endoteliales capilares quiescentes se activan por la pérdida de la membrana basal y la liberación local de citocinas y factores de crecimiento. Las membranas basales que rodean a las células endoteliales y los pericitos deben ser degradados antes de que tales células puedan migrar a la matriz provisional. El paso endotelial a través de la matriz requiere la cooperación de los activadores del plasminógeno, receptores de la MMP de la matriz y de la integrina. El crecimiento de los nuevos capilares se apoya en la proliferación y fusión de las células endoteliales (fig. 3-8), y algunos estudios recientes sugieren que números limitados de células progenitoras endoteliales derivadas de la médula ósea también pueden ser reclutadas, al menos de manera transitoria, para dar apoyo al crecimiento de los vasos.

Los ligandos solubles dirigen la migración de las células al lugar de la herida (**por quimiotaxis**), y se desplazan a lo largo de los sustratos adherentes de la matriz (**por haptotaxis**). Cuando las células endoteliales capilares se inmovilizan, se forman contactos intercelulares y en el exterior de los capilares nacientes se desarrolla una membrana basal organizada. La asociación con pericitos y las señales de angiopoietina 1, TGF- β y PDGF establecen un fenotipo vascular maduro y ayudan a formar capilares impermeables. Los nuevos capilares que no han madurado pueden producir fugas y entrar en apoptosis.

Por medios experimentales, la estimulación de la angiogénesis en los cultivos celulares requiere matriz extracelular y factores de crecimiento, sobre todo el VEGF. La pérdida de incluso un alelo del VEGF causa efectos letales en la vasculatura embrionaria. In vivo, la hipoxia y una redundancia de citocinas, factores de crecimiento y varios lípidos inician la angiogénesis, a la cual estimula o regula el VEGF. El factor de transcripción Hif-1 α , cuya estabilidad cuenta con una regulación exquisita por parte de la tensión del oxígeno histórico, es el principal desencadenante de la expresión del VEGF. Los macrófagos activados del tejido de granulación y las células endoteliales producen FGF y VEGF básicos, y las células epidérmicas de la herida liberan VEGF en respuesta al KGF. Debido a que el objetivo principal del VEGF son las células endoteliales, este factor es crítico para el desarrollo vascular y la angiogénesis embrionarios, la supervivencia endotelial, la diferenciación y la migración. Ciertas variantes del empalme del VEGF se concentran a lo largo de gradientes solubles y unidos a la matriz para asegurar el surgimiento apropiado de ramas vasculares.

La unión de los factores de crecimiento angiogénicos a las cadenas de glucosaminoglucanos que contienen sulfato de heparano es crucial para la angiogénesis. La asociación con las cadenas de sulfato de heparano afecta a la disponibilidad y acción de los factores de crecimiento y

la formación de patrones vasculares por 1) creación de un reservorio de almacenamiento del VEGF y de FGF básico en las membranas basales capilares, y 2) uso de receptores de proteoglicano de la superficie celular para regular la congregación de receptores del VEGF y el FGF, así como la liberación e intensidad de las señales.

La angiogénesis y el receptor de información cruzada

Los receptores superficiales de la integrina son sensibles a los cambios en la matriz extracelular y pueden reaccionar modulando las respuestas celulares a los factores de crecimiento. Esta reacción condicionada es posible debido a que las señales de la integrina y de los factores de crecimiento convergen para desencadenar muchas de las mismas cascadas de señalización que apoyan la supervivencia, proliferación, diferenciación y migración celulares. A diferencia de los factores de crecimiento, los receptores de la integrina dirigen la locomoción celular al organizar cambios del citoesqueleto en la membrana. Cuando se exponen a los factores de crecimiento o a la pérdida de una membrana basal organizada, las células endoteliales quiescentes expresan nuevas integrinas que modulan su migración sobre las proteínas de la matriz. Los brotes capilares dependen sobre todo de las integrinas de tipo β_1 , aunque la supervivencia y la organización espacial de la red capilar son reguladas por otras integrinas como la $\alpha V\beta_3$, en respuesta a la composición y estructura de sus ligandos de la matriz extracelular. Sin una matriz apropiada o suficiente señalización de factores de crecimiento, las células endoteliales son vulnerables a las señales apoptóticas.

Reepitelización

La epidermis se renueva de manera constante por sí misma mediante mitosis de los queratinocitos de la capa basal. A continuación, las células escamosas se cornifican o queratinizan a medida que maduran, y se mueven hacia la superficie de donde se desprenderán unos pocos días después. La maduración requiere una capa intacta de células basales que estén en contacto directo con otras células similares y con la membrana basal. Si el contacto intercelular se interrumpe, las células epiteliales basales se dividen para restablecer el contacto con otras células basales. En la epidermis delgada, los folículos pilosos se convierten en la fuente principal de regeneración del epitelio (fig. 3-1). Una vez que se restablece, la barrera epitelial demarca la costra de la herida con la reciente cubierta. Cuando la continuidad epitelial se restablece, la epidermis recupera su ciclo normal de maduración y descamación.

La epitelización protege contra la infección y contra la pérdida de líquidos. Las células epiteliales cubren o cierran las heridas mediante la migración para cubrir la superficie dañada o, con menos frecuencia, por medio de un proceso de aseguramiento denominado **cierre en bolsa de tabaco**, que aumenta la contracción de la herida dependiente de fibroblastos y miofibroblastos. La piel proporciona el ejemplo mejor estudiado de reparación epitelial. La capa basal de células epiteliales de la piel, también denominadas **células epidérmicas** o **queratinocitos**, contribuye de manera importante con citocinas (interleucina [IL]-1, VEGF, TNF- α , PDGF, TGF- β) que inician la cicatrización y las respuestas inmunitarias locales. Para comenzar la migración, los queratinocitos deben diferenciarse antes de formar una nueva cubierta sobre la herida. Estas células se unen de manera habitual a la laminina de la membrana basal subyacente mediante desmosomas de complejos proteínicos que contienen integrina $\alpha 6\beta 4$. Numerosos miembros de la familia del colágeno, por ejemplo el colágeno de tipo XVII (BP-180) y el colágeno de tipo VII, también denominado **fibrilla de anclaje** (tabla 3-2), se relacionan con el complejo hemidesmosómico. Las fibrillas de fijación conectan al complejo que forman el hemidesmosoma y la membrana basal a las fibras colágenas del tejido conjuntivo dérmico. Las mutaciones en el colágeno XVII, en la laminina de la membrana basal epidérmica, en la integrina $\alpha 6\beta 4$ o en el colágeno VII producen una enfermedad ampollosa de la piel potencialmente fatal que se conoce como **epidermolísis ampollosa**, mientras que los anticuerpos contra el colágeno XVII transmembrana (BP-180, BPAG-2) causan trastornos vesiculantes adquiridos como el **penfigoide ampolloso** (y cap. 24).

Las células epiteliales se conectan en sus bordes laterales mediante **uniones estrechas** y **uniones adherentes** compuestas de receptores de cadherina. Las cadherinas son proteínas de membrana integrales dependientes del calcio que forman conexiones extracelulares entre las células y fijan las conexiones del citoesqueleto intracelular. En las uniones adherentes, unen fascículos de actina estable a un complejo citoplasmático de las cadenas α , β y γ . La capa de actina que rodea el citoplasma epitelial crea tensión y fuerza laterales y se denomina **cinturón de adherencia**. *La forma y la fuerza de las láminas epiteliales resultan de la tensión de las conexiones citoesqueléticas con la membrana basal y de las conexiones intercelulares.*

La migración celular es el medio predominante a través del cual las superficies de la herida se reepitelizan. Grupos de queratinocitos basales y suprabasales se originan en el borde de la herida y migran a lo largo de la matriz provisional, mientras que células progenitoras de la membrana basal adyacente o de los folículos pilosos o las glándulas sudoríparas entran en mitosis, lo que produce un engrosamiento e hipertrofia epidérmicos. Con la pérdida de la membrana basal, las células se ponen en contacto con estroma o componentes de la matriz provisional que les resultan extraños, lo cual estimula la locomoción celular y la expresión de la proteinasa. Como consecuencia, las integrinas $\beta 1$ que reconocen los colágenos del estroma se desplazan de la superficie epitelial lateral a la basal. Los queratinocitos del borde frontal de la herida se vuelven migratorios y secretan MMP que facilita su despegamiento de la membrana basal y la remodelación de la superficie del tejido de granulación. Se piensa que las células migran a lo largo de un gradiente químico soluble (**quimiotaxis**) debido a la concentración o a la adherencia de la matriz (**haptotaxis**), y a la flexibilidad o rigidez de la matriz (**durotaxis**).

La motilidad epitelial es activada por el ensamblaje de las fibras de actina en las adherencias focales organizadas por los receptores de la integrina. Diferentes grupos de integrinas se unen a los componentes de la herida, del estroma o de la matriz de la membrana basal y dirigen a las células migrantes a lo largo de los bordes de la dermis viable. El movimiento a través de la fibrina entrecruzada que recubre la dermis también requiere la activación de la plasmina a partir del plasminógeno para degradar la fibrina. Además de la degradación del fibrinógeno en fibrina, la plasmina activa MMP específicas. La lesión proteolítica de los colágenos del estroma I y III y de la laminina en los contactos de adherencias focales puede liberar adherencias o permitir la migración de los queratinocitos. Los queratinocitos migrantes terminan por recuperar su fenotipo normal y ser menos hipertróficos después de reformar una capa confluyente y fijarse a su membrana basal de nueva formación.

Contracción de la herida

A medida que cicatriza, la herida abierta se contrae y deforma. Un papel central en la contracción de la herida lo desempeña una célula especializada del tejido de granulación, el **miofibroblasto** (fig. 3-10). Este fibroblasto modificado es indistinguible de los fibroblastos secretores de colágeno mediante la microscopía óptica convencional. A diferencia de este último, los miofibroblastos expresan la actina de músculo liso α , desmina, vimentina y una variante del empalme de la fibronectina particular (ED-A) que forma fibronectina celular polimerizada. Los miofibroblastos responden a agentes que causan que las células de músculo liso se contraigan o relajen. Brevemente, se ven como si fueran fibroblastos pero se comportan como células de músculo liso. *Los miofibroblastos son los responsables de la contracción normal de la herida y de su deformación, la contractura de la herida, su "pariente cercano" patológico.* Los miofibroblastos suelen aparecer alrededor del tercer día de la cicatrización de la herida, paralelamente a la aparición súbita de fuerzas contráctiles, que disminuirán de manera gradual a partir de las siguientes semanas. Los miofibroblastos están aumentados en la fibrosis y en las cicatrices hipertróficas, en particular en las cicatrices de las quemaduras. Los miofibroblastos y los fibroblastos (y otras células mesenquimatosas) son sensibles a la tensión que ejerce la rigidez de la matriz extracelular sobre los receptores de integrina y que se transmite

a las fibras de tensión de la actina, por lo que desencadenan la contracción a través de la actina del músculo liso α intracelular. Además, los miofibroblastos ejercen sus efectos contráctiles por medio de la formación de contactos intercelulares específicos. En contraste, los fibroblastos tienden a ser células solitarias. Éstos pierden su actina de músculo liso α y son rodeados por fibras de colágeno, pero con menos fibronectina de la variable ED-A. Los miofibroblastos pueden originarse como pericitos, células de músculo liso vascular o células progenitoras de la médula ósea o de los fibrocitos.

Fuerza de la herida

Las incisiones en la piel y en las anastomosis quirúrgicas de las vísceras huecas acaban por desarrollar el 75% de la fuerza del área indemne. A pesar del incremento rápido de la fuerza de tensión a los 7 a 14 días, al final de las 2 semanas la herida cuenta todavía con una alta proporción de colágeno de tipo III, que representa sólo alrededor del 20% de su fuerza final. La mayor parte de la fuerza de las heridas cicatrizadas resulta de la síntesis y del entrecruzamiento interno molecular del colágeno de tipo I durante la fase de remodelación. Una incisión de 2 meses de antigüedad, aunque esté cicatrizada, todavía resulta obvia. Las líneas de incisión y las marcas de sutura son obvias, vasculares y rojas. Alrededor un año después, la incisión es blanca y avascular, pero todavía suele ser identificable. Conforme la escara se desvanece más, con frecuencia se deforma lentamente dentro de una línea irregular por las tensiones de la piel.

Regeneración

La regeneración es la restauración de un tejido dañado o de un anexo perdido a su estado original. La regeneración y el mantenimiento histico requieren una población de blastocitos autorrenovables o precursores que puedan diferenciarse y replicarse.

El cuerpo humano del adulto está hecho de muchos cientos de tipos de células bien diferenciadas, que no obstante mantienen un potencial extraordinario para reconstruirse a sí mismas mediante la reposición de las células muertas y para cicatrizar a sí mismas mediante el reclutamiento o activación de células que reparan o regeneran el tejido dañado. Las células epiteliales de la piel y del tubo digestivo se recambian con rapidez, pero la remodelación histica es mucho más lenta en el adulto —excepto para el útero sometido a ciclos menstruales—. Puede verse alguna regeneración como recapitulación parcial de la morfogénesis embrionaria a partir de blastocitos pluripotenciales. A diferencia del tritón, los seres humanos no pueden reemplazar las extremidades perdidas, pero hay ejemplos notables de procesos regenerativos. Desafortunadamente, éstos se limitan a un pequeño número de tejidos adultos. Ciertas células exclusivas de la médula ósea, la epidermis, el intestino y el hígado mantienen suficiente plasticidad de desarrollo como para poder regenerar un tejido específico. Esto representa un campo en el que existe una gran necesidad médica por desarrollar capacidades regenerativas en el cartilago articular, en el tejido neural cerebral, en el miocardio y en las células pancreáticas β . El poder para reponer o regenerar tejido se deriva de un pequeño número de células no especializadas de larga vida, o **blastocitos**, exclusivas en su capacidad para autorrenovarse y producir una progenie clonal que se diferencia en tipos celulares más especializados.

Los embrioblastocitos y los blastocitos son esenciales para la regeneración

Los **embrioblastocitos**, hasta la etapa del blastocisto previo a la implantación, pueden diferenciarse en todas las células del organismo adulto

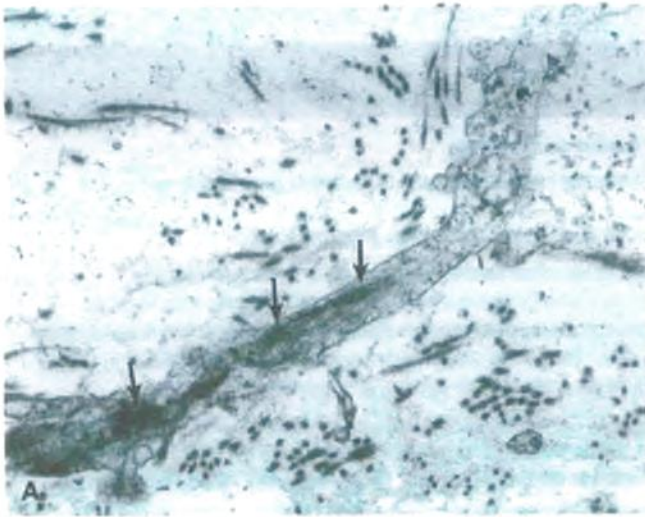
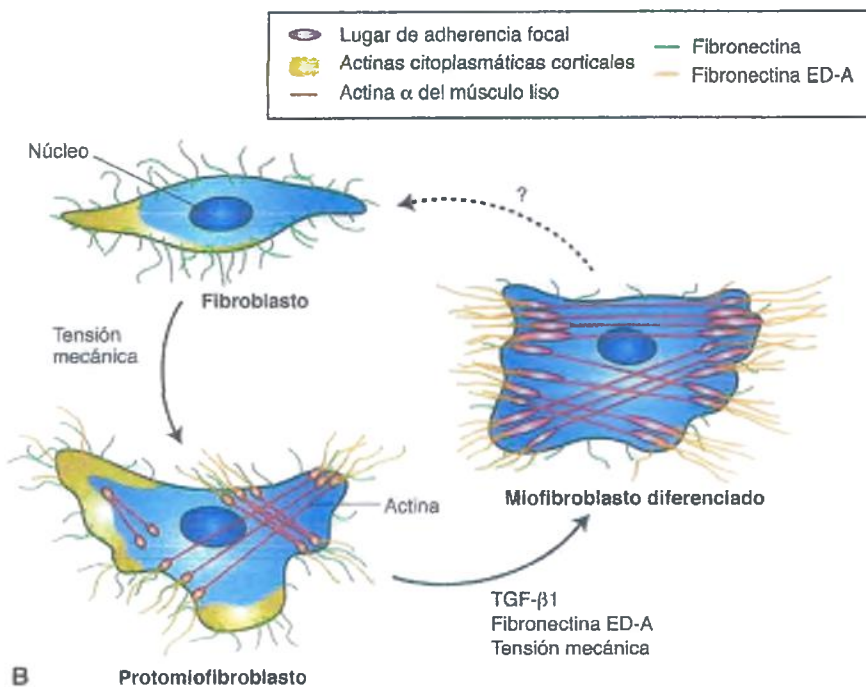


Figura 3-10. Miofibroblastos. A. Los miofibroblastos desempeñan un papel importante en la reacción de reparación. Estas células derivan de pericitos o fibroblastos, y han sido caracterizados por la presencia de haces discretos de actina de músculo liso alfa en el citoplasma (*flechas*). Sus receptores de integrina agrupados se adhieren débilmente y ayudan en la formación de fibrillas insolubles de fibronectina celular, la cual alinea el citoesqueleto y une fibras de colágeno, lo que genera las importantes fuerzas contráctiles de contracción de la herida. B. Desarrollo del miofibroblasto a partir del fibroblasto.



y preservar solamente pequeñas poblaciones de blastocitos más restringidas. La mayoría de los tejidos del adulto carecen de las células que son capaces de dividirse indefinidamente, sin diferenciación terminal, y han sido identificadas en tejidos que no se sabe si se regeneran. Estos blastocitos pueden residir en un tejido específico o ser sembrados allí por blastocitos circulantes que se originan en la médula ósea. Por cualquier vía que sea, la presencia de reciente reconocimiento de blastocitos en muchos tejidos destaca la importancia del ambiente permisivo y de soporte para la regeneración dirigida de blastocitos (tabla 3-8). Los blastocitos multipotenciales de los tejidos del adulto tienen un espectro más restringido de diferenciación celular que los embrioblastocitos y pueden aislarse de tejidos autólogos, lo que reduce la preocupación por el rechazo inmunitario después del implante. En fechas más recientes, los reguladores de los patrones de transcripción activos de los embrioblastocitos han sido utilizados para inducir pluripotencialidad en células de los tejidos del adulto.

Con la excepción del sistema hematopoyético, los blastocitos son difíciles de identificar y categorizar. Por lo tanto deben hacerse elecciones imperfectas sobre la base de características como la morfología, el tejido del desarrollo de origen, el órgano o tejido del que las células se aislaron, marcadores genéticos o inmunitarios o la capacidad de diferenciarse en linajes múltiples o restringidos. Las excepciones surgen por varias razones: 1) cualquier órgano o tejido puede contener más de un tipo de blastocito; 2) pueden encontrarse blastocitos similares en diferentes órganos, y 3) un blastocito encontrado en un tejido pudo haberse originado en la médula ósea. La distinción entre los tipos de blastocitos a través de la morfología y de marcadores genéticos o fenotípicos para su identificación puede ser difícil y errónea debido al pequeño número de blastocitos presentes en los tejidos y a que comparten características con otras células, a que presentan variaciones en la expresión de marcadores a través de las diferentes etapas del desarrollo, a la posibilidad de la fusión celular y a la plasticidad fenotípica inherente a los blastocitos.

Tabla 3-8

Células madre adultas descritas en mamíferos

	Tipo celular	Función en el cuerpo
Blastocitos derivados de la médula ósea	<i>Blastocitos hematopoyéticos</i> — Multipotenciales	Blastocitos mesenquimatosos de la <i>médula ósea</i> (BMM) BMM-Progenitores endoteliales multipotenciales*
Blastocitos de tejidos adultos (algunas pueden derivar de la médula ósea)	<i>Células en renovación constante (lábiles)</i> — Células de tipo epitelial (derivadas del ectodermo o el endodermo) <i>Células persistentes (estables)</i> — epiteliales, parenquimatosas, neurales (derivadas del endodermo o el ectodermo)	<i>Epidermis</i> : célula madre del queratinocito basal unipotencial y célula madre multipotencial de la región abultada del folículo piloso <i>Intestino</i> : células de las criptas multipotenciales de los intestinos delgado y grueso <i>Córnea</i> : las células madre epiteliales de la córnea se localizan en la capa basal del limbo entre la córnea y la conjuntiva <i>Hígado</i> : hiperplasia compensadora del hepatocito para el mantenimiento, la regeneración y en respuesta a una resección quirúrgica (otras células hepáticas también se dividen); las células ovales (células progenitoras hepáticas bipotenciales) y las del canal de Hering forman hepatocitos y células epiteliales biliares en respuesta a un daño químico grave <i>Riñón</i> : células madre/progenitoras renales putativas del intersticio y el epitelio renal (cápsula de Bowman), las cuales pueden ser células residentes y/o procedentes de la médula ósea <i>Pulmón</i> : células progenitoras o madre bronquioalveolares putativas del pulmón que forman las células bronquiolares de Clara y las células alveolares <i>Oído</i> : no se sabe que la cóclea de los mamíferos regenere las células vellosas sensoriales, aunque algunos vertebrados no mamíferos sí lo hacen <i>Células madre neurales</i> : multipotenciales, aunque se cree que son células ependimarias o astrocitos; la zona subventricular del ventrículo lateral; la sonda subgranular del giro dentado
Blastocitos de tejidos mesenquimatosos (derivadas del mesodermo) externas a la médula ósea	Células progenitoras del tejido conectivo; aisladas de numerosos tejidos, aunque el origen en la médula ósea no puede excluirse <i>Células musculares</i>	<i>Esqueléticas</i> : células satélites —entre el sarcolema y superpuestas a la membrana basal de las miofibrillas— también derivan de los pericitos o de células madre mesenquimatosas de la médula ósea <i>Cardiacas</i> : células progenitoras o madre cardiacas —cardiomiocitos multipotenciales capaces de diferenciarse en forma limitada y de proliferar después de la lesión; células madre mesenquimatosas de la médula ósea

*Éstas pueden ser las mismas que las células progenitoras multipotenciales del adulto (MAPC), las cuales representaron células estrómicas de la médula ósea cuya diferenciación es influenciada por las condiciones de crecimiento in vitro. Estas células son capaces de sembrar tejidos externos a la médula ósea por uno o más de varios procesos posibles: a) progenitoras específicas o progenitoras multipotenciales, b) transdiferenciación, c) fusión celular y d) desdiferenciación.

Los blastocitos pueden definirse de manera más general por propiedades comunes que reflejan su exquisita regulación, entre las que se incluyen:

- Capacidad ilimitada para dividirse, evitar la senescencia y mantener la integridad genómica
- Capacidad para dividirse lenta o intermitente o permanecer quiescente
- Capacidad para propagarse por autorrenovación y diferenciación
- Ausencia de marcadores de linaje
- En algunos casos, localización anatómica específica
- Presencia compartida de marcadores del crecimiento y la transcripción comunes a las células no comprometidas

Autorrenovación

La autorrenovación es la propiedad que define a los blastocitos y a los embrioblastocitos iniciales in vivo. Las poblaciones de blastocitos son pequeñas y las células son difíciles de purificar. Ha resultado difícil para los investigadores llegar a acuerdos en las definiciones por consenso de

marcadores específicos (superficie celular) para las poblaciones de blastocitos. Criterios como la relación nuclear:citoplasmática incrementada o el tamaño celular (pequeño) pueden ayudar a identificar los blastocitos en los tejidos. La definición final depende de la capacidad de estas células para diferenciarse en múltiples tipos histiósicos, in vitro o in vivo. Cuando los blastocitos se retiran de su microambiente nativo y se colocan en cultivos celulares, pueden modificar su fenotipo. Con frecuencia, el movimiento de los blastocitos derivados de la médula ósea hacia los tejidos se estudia mediante el uso de células trasplantadas marcadas que se insertan en tejidos de un hospedero irradiado. Los blastocitos alcanzan la autorrenovación por división celular asimétrica, la cual produce un nuevo blastocito y una célula hija que es capaz de proliferar de manera transitoria y diferenciarse. En contraste con los blastocitos, las células progenitoras (células de amplificación transitoria) tienen una capacidad pequeña o nula para autorrenovarse.

Las células cancerosas, como los blastocitos, se autorrenuevan, pero, a diferencia de éstos, lo hacen de una manera que no es regulada, y son incapaces de adquirir una diferenciación terminal o de revertirse a la quiescencia. La capacidad de una célula cancerosa para autorrenovarse

puede adquirirse de manera temprana en la oncogenia o los tumores pueden originarse a partir de blastocitos residentes, blastocitos hematopoyéticos multipotenciales o incluso células progenitoras parcialmente inhibidas que de algún modo recuperan algunas características de los blastocitos. La perpetuación de los procesos inflamatorios puede suministrar desencadenantes que liberan a los blastocitos o a las células progenitoras de sus controles normales al modificar las señales solubles y las basadas en la matriz del microambiente.

Potencial de diferenciación del blastocito

La capacidad de los embrioblastocitos para diferenciarse en todos los linajes disminuye a medida que el embrión se desarrolla. Las células del cigoto y de las primeras pequeñas divisiones del huevo fertilizado son **totipotenciales**: pueden formar cualquiera de los aproximadamente 200 diferentes tipos celulares del cuerpo del adulto y las células de la placenta. Los núcleos de las células somáticas del adulto pueden ser totipotenciales, como lo demuestra sorprendentemente el trasplante nuclear en los experimentos de clonación en anfibios y ahora en diversas especies de mamíferos domesticados, pero esto no debe confundirse con la potencia del blastocito. Los embrioblastocitos de la masa celular interna del blastocisto son **pluripotenciales**, lo cual significa que pueden diferenciarse en casi todos los linajes celulares de cualquiera de las capas de las tres hojas germinales. La totipotencialidad suele definirse de manera experimental al mostrar que cuando un solo embrioblastocito se trasplanta en un ovocito enucleado puede dar origen a un nuevo organismo mediante la transmisión de la línea germinal. Los embrioblastocitos implantados tras la etapa embrionaria también pueden formar teratomas. Los blastocitos pluripotenciales del cigoto posterior a la fertilización, como las células de la cresta neural, pueden diferenciarse en muchos tipos celulares, pero no son totipotenciales. Aquellas células del adulto que deben autorrenovarse a través del tiempo de vida del organismo son multipotenciales, o capaces de diferenciarse en diversos tipos celulares dentro de un linaje o en una de las capas germinales. Por ejemplo, los blastocitos hematopoyéticos son blastocitos **multipotenciales** restringidos al linaje: pueden formar todas las células que se encuentran en la sangre (tabla 3-8). Las células del estroma medular (también conocidas como blastocitos mesenquimatosos) son blastocitos multipotenciales que pueden inducirse para que se diferencien en múltiples tipos celulares in vitro (progenitoras endoteliales, adipocitos, condrocitos, osteoblastos, mioblastos), derivadas de un solo linaje celular, la capa germinal mesodérmica.

Las células progenitoras son **células estables** que se distinguen de los blastocitos debido a que carecen significativamente de la capacidad para autorrenovarse; sin embargo, mantienen el potencial de diferenciación y proliferación rápida. A veces se denominan blastocitos **unipotenciales**, como lo ejemplifica el queratinocito basal de la piel, pero algunas pueden ser multipotenciales u oligopotenciales.

Además de las vías de diferenciación normal en un tejido dado, las células de un tejido pueden **transdiferenciarse** en células de otros tejidos. La transdiferenciación, o **plasticidad**, es controvertida pero puede inducirse por medios experimentales mediante condiciones específicas in vitro o por medio de la siembra de blastocitos de la médula ósea trasplantados en diferentes microambientes históricos, los cuales no tienen condiciones rigurosas. Los blastocitos o las células progenitoras somáticas, residentes en numerosos tejidos mesenquimatosos pero de origen incierto, *mantienen la capacidad de la transdiferenciación*. La transformación epitelial en mesenquimatoso se produce repetidamente durante el desarrollo embrionario, ya que deben moverse láminas de células para formar otros tejidos. En el adulto, el epitelio lesionado (de los túbulos renales, pulmonar) puede transformarse en fibroblastos bajo la influencia del TGF- β , lo que conduce a la cicatrización y la fibrosis. Una hipótesis alternativa

pero menos popular para la diferenciación específica de tejido por parte de una célula circulante incluye la fusión de un blastocito circulante con una célula lesionada residente, como se ha descrito en experimentos con animales. No existe consenso respecto al hecho de que la transdiferenciación o la fusión contribuyen a la homeostasis o regeneración de los tejidos.

La tecnología del blastocito ha avanzado hasta etapas donde puede usarse para construir nuevos tejidos como el cartílago, la piel, los huesos y los vasos sanguíneos in vitro. Muchas aplicaciones actuales de los blastocitos dependen de la diferenciación o acción in situ de células que sufren diferenciación mínima. Estos métodos dependen menos de la pluripotencialidad y más de la capacidad de las células progenitoras de actuar como células ectoras para modificar el curso de la reparación histórica. Las células progenitoras reclutadas de la sangre para las heridas están presentes de manera transitoria durante el proceso de reparación, pero rara vez se convierten en injerto.

La médula ósea contiene blastocitos hematopoyéticos, mesenquimatosos y endoteliales, lo que le proporciona una capacidad regenerativa polifacética. Los blastocitos de la médula ósea, que quedaron unidos durante el desarrollo embrionario, repueblan la población hematopoyética. Los blastocitos endoteliales de la médula ósea han sido implicados en la angiogénesis histórica y pueden complementar a la hiperplasia endotelial durante la regeneración de los vasos sanguíneos. Más aún, los blastocitos mesenquimatosos derivados de la médula ósea pueden poblar los tejidos en reparación en otras partes del cuerpo, aunque pueden ser difíciles de discernir de los blastocitos residentes del tejido (tabla 3-8).

El epitelio de la piel tiene folículos pilosos que se regeneran a partir de blastocitos de la epidermis basal y de la región abultada del folículo piloso. El epitelio intestinal se recambia con rapidez y se repone mediante blastocitos intestinales que residen en las criptas de Lieberkühn. La reconstitución hepática después de una hepatectomía parcial es una respuesta hiperplásica de hepatocitos diferenciados maduros de los lóbulos remanentes y no se piensa que incorpore blastocitos. Sin embargo, hay evidencia de que los blastocitos o las células progenitoras dirigen la regeneración hepática cuando los hepatocitos están dañados por hepatitis viral o toxinas. Se considera que esta regeneración se origina a partir de las "células ovales" de los pequeños conductos biliares. Estos blastocitos putativos tienen características de los hepatocitos (α -fetoproteína y albúmina) y de las células de los conductos biliares (γ -glutamilttransferasa y citoqueratinas ductales) y pueden residir con las células ductales terminales del canal de Hering.

Influencia del ambiente sobre los blastocitos

Los blastocitos existen en **microambientes** o en **nichos** que proveen señales sostenidas de la matriz extracelular y de células cercanas al límite de su diferenciación que aseguran su perpetuación. La sola presencia de blastocitos o células progenitoras adultas es insuficiente para la regeneración histórica cuando un tejido está dañado. Muchos tejidos contienen células progenitoras residentes, pero no cicatrizan por regeneración. El método de reparación también recibe la influencia del ambiente de la lesión, es decir, de los factores de crecimiento, citocinas, proteinasas y composición de la matriz extracelular. Si una herida se repara por regeneración o cicatrización y fibrosis, está al menos parcialmente determinada por la concentración, duración y composición de las señales ambientales presentes durante la inflamación. La cicatrización de la piel durante el primer o segundo trimestre fetal y el mantenimiento de la regeneración de la epidermis o del epitelio intestinal del adulto se producen por lo general sin inflamación presente y sin una matriz extracelular innata. En tales circunstancias, las estructuras y la arquitectura normal se ensamblan sin fibrosis ni cicatriz. Sin embargo, las heridas provocan daño físico, factores de crecimiento inflamatorios

y cambios en la matriz que influyen en la respuesta alejada de la regeneración a la cicatrización. La lesión de la médula espinal, por ejemplo, representa un desafío de particular dificultad. Las reacciones celulares inducidas por la lesión llevan al desarrollo de una cicatriz glial que bloquea la regeneración axónica y complica la posibilidad de que un blastocito con la diferenciación apropiada pueda dirigir la regeneración y restablecer la función histica normal. La fibrosis, una respuesta urgente al daño histico, es un impedimento decisivo para la regeneración.

Las células diferenciadas pueden revertirse a la pluripotencialidad

Los estudios en anfibios realizados por John Gurdon hace 50 años, confirmados más tarde en muchos mamíferos, mostraron que las células no pierden su ADN cuando se diferencian. Por lo tanto, *¿es posible revertir las células de mamíferos o específicamente humanas diferenciadas de manera individual hacia la pluripotencialidad?* La diferenciación de las células incluye la regulación controlada de la expresión génica dentro de la secuencia del ADN existente. Lo anterior se consigue a través de 1) modificaciones epigenéticas al ADN sin cambios ni reordenamientos de la secuencia; 2) expresión reducida de pluripotencialidad relacionada con los genes, en la que se incluyen las proteínas del grupo Polycomb, y 3) expresión aumentada del linaje de los genes del desarrollo. Las modificaciones epigenéticas incluyen modificaciones del ácido nucleico dentro de la secuencia del ADN, como la metilación, la presencia de proteínas asociadas a la cromatina y la modificación de las proteínas histonas.

Los modificadores epigenéticos establecen estados de transcripción necesarios para la diferenciación celular y son heredables o hereditarios por progeñe (**impronta**). El juego compartido entre los modificadores epigenéticos y los factores de transcripción que determinan el linaje es necesario para los estados de diferenciación progresivos de un linaje celular. La diferenciación se controla a muchos niveles. Esto puede incluir contacto intercelular y señales extracelulares, pero la coactivación y la corregulación de los factores de la transcripción relacionados con la potencia o el linaje y las modificaciones epigenéticas son también decisivas para el estado final de las células.

Los investigadores comienzan a identificar los factores de reprogramación capaces de revertir una célula somática a una célula embrionaria después de la transferencia nuclear exitosa de células somáticas en un ovocito, lo cual progresó desde estudios iniciales en anfibios a la clonación más reciente (1997) de una oveja. La reversión a la pluripotencialidad desde una célula completamente diferenciada (blastocito pluripotencial inducido) ha sido demostrada ahora en células de ratones y humanas, por la sobreexpresión transcripcional de combinaciones selectivas de cuatro genes relacionados con la pluripotencialidad o algunos más (OCT-4, SOX-2, factor 4 tipo Kruppel, MYC, receptor β relacionado con el estrógeno, NANOG o el homólogo Lin-28. El OCT-4 parece ser el factor más esencial, en tanto que MYC y KLF-4 son los menos esenciales. Estos hallazgos encierran promesas futuras de terapias celulares autólogas, pero la aplicación clínica extensa debe esperar métodos que aseguren la generación de tales células con seguridad y caracterizar con exactitud su potencial formador de tumores y la pluripotencialidad, además de extender la reprogramación epigenética.

Las células pueden clasificarse por su potencial proliferativo

Diferentes células se dividen a diferentes velocidades. Algunas células maduras no se dividen por completo, mientras que otras completan un ciclo cada 16 a 24 h.

CÉLULAS LÁBILES: las células lábiles se encuentran en tejidos que se hallan en un estado constante de renovación. Los tejidos en los que más

del 1.5% de las células están en mitosis en cualquier momento están compuestos por células lábiles. Sin embargo, no todas las células de estos tejidos están en un ciclo continuo. Las células estables también son constituyentes de los tejidos lábiles que están programados para dividirse de manera continua. Los tejidos lábiles se renuevan constantemente y de manera típica forman barreras físicas entre el cuerpo y el ambiente externo. Entre éstos se incluyen el epitelio del tubo digestivo, la piel, la córnea, las vías respiratorias, las vías reproductoras y las vías urinarias. Las células hematopoyéticas de la médula ósea y de los órganos linfoides incluidas en la defensa inmunitaria también son lábiles. Los nucleocitos polimorfonucleares y los reticulocitos son células diferenciadas de manera terminal que se renuevan con rapidez. *Bajo condiciones apropiadas, los tejidos compuestos por células lábiles se regeneran después de la lesión, y proporcionan suficientes remanentes de blastocitos.*

CÉLULAS ESTABLES: Habitualmente, los tejidos poblados por células estables se renuevan de manera muy lenta, pero están poblados con células progenitoras capaces de una renovación más rápida después de la pérdida del tejido. El hígado, el hueso y los túbulos renales proximales son ejemplos de poblaciones celulares estables. Los tejidos poblados con células estables presentan menos del 1,5% de las células en mitosis. Los tejidos estables (por ejemplo, glándulas endocrinas, endotelio e hígado) no tienen blastocitos conspicuos. En su lugar, sus células requieren un estímulo apropiado para dividirse. *El potencial para replicarse, no el número real de mitosis en estado estable, determina la capacidad de un órgano para regenerarse.* Por ejemplo, el hígado, un tejido estable con menos de una mitosis por cada 15 000 células, se recupera a través de una rápida hiperplasia de los hepatocitos después de perder hasta el 75% de su masa.

CÉLULAS PERMANENTES: son las que están diferenciadas de manera definitiva, tienen pérdida total de su capacidad de regeneración y no entran en el ciclo celular. Tradicionalmente, las neuronas, condrocitos, miocitos cardíacos y células del cristalino se consideraron células permanentes. Estudios recientes confirman que, de perderse, los miocitos cardíacos y las neuronas pueden ser reemplazados por células progenitoras, pero no a partir de la división de los miocitos cardíacos existentes o de neuronas maduras. Las células permanentes no se dividen, pero la mayoría de ellas renuevan sus orgánulos. El ejemplo extremo de células permanentes es el cristalino del ojo. Cada célula del cristalino generada durante el desarrollo embrionario y la vida posnatal se preserva en el adulto sin recambio de sus constituyentes.

Situaciones que modifican la reparación

Los factores locales pueden influir en la cicatrización

Ubicación de la herida

Además de su tamaño y su forma, la ubicación de una herida también afecta a la cicatrización. Una herida en la piel no puede contraerse en los lugares donde la piel está separada de los huesos por escaso tejido (p. ej., sobre la cara anterior de la tibia). Las lesiones cutáneas en tales zonas, en especial las quemaduras, requieren a menudo injertos de piel debido a que sus bordes no pueden unirse. Las complicaciones u otros tratamientos, como la infección, la obesidad, la diabetes, la quimioterapia, los glucocorticoides o las radiaciones ionizantes, también retardan los procesos de reparación.

Riego sanguíneo

Las heridas de las extremidades inferiores de los diabéticos a menudo cicatrizan mal, o incluso pueden requerir la amputación debido a la aterosclerosis avanzada en las piernas (enfermedad vascular periférica), donde la angiogénesis defectuosa compromete el suministro de sangre e impide la reparación. Las venas varicosas de las piernas lentifican el retorno venoso y también pueden causar edema, formación de manguitos gruesos (fibrina) alrededor de los microvasos o ulceración e impedir la cicatrización. Las úlceras de la cama (úlceras de decúbito)

son el resultado de la presión prolongada, localizada y persistente, lo cual reduce el flujo de sangre arterial y venosa y resulta en isquemia intermitente. El cartilago articular es en gran parte avascular y tiene capacidad de difusión limitada. Muchas veces no puede organizar una respuesta inflamatoria vigorosa, por lo que el cartilago articular se repara de manera deficiente frente al deterioro y desgarramiento progresivos relacionados con la edad.

Factores sistémicos

No se encontró ningún efecto específico en la reparación dependiente de la edad, aunque hay pruebas de que las reservas de blastocitos se reducen conforme pasa el tiempo. La cicatrización alcanza su máximo durante la adolescencia y disminuye con la edad. La cicatrización también disminuye en las mujeres posmenopáusicas. Aunque el colágeno y la elastina reducidos pueden determinar que la piel de una persona de 90 años de edad sea frágil y así cicatrice con lentitud, la resección del colon o la extracción de una catarata de una persona de esa edad cicatriza normalmente porque el intestino y el ojo prácticamente no se ven afectados por el envejecimiento.

Los defectos de la coagulación, la trombocitopenia y la anemia impiden la reparación. La trombosis local disminuye la activación plaquetaria al reducir el suministro de factores de crecimiento y limitar la cascada de la cicatrización. La disminución de oxígeno histórico que acompaña a la anemia grave también interfiere con la reparación. Los corticosteroides exógenos retardan la reparación de la herida al inhibir la síntesis de proteínas y colágeno y ejercer efectos antiinflamatorios.

Contraste entre fibrosis y cicatrización

La reparación exitosa de la herida que lleva a la cicatrización localizada y transitoria promueve una resolución rápida de la lesión local. Por el contrario, en muchas enfermedades crónicas la inflamación persiste y progresa a **fibrosis difusa**, o al depósito excesivo de proteínas de la matriz, sobre todo colágeno. El humo inhalado o las partículas inhaladas de sílice causan inflamación crónica en los pulmones. La inflamación de las articulaciones de origen inmunitario da inicio a la artritis reumatoide. Los factores inflamatorios y no inflamatorios conducen a la glomeruloesclerosis en el riñón e incluye infección, hipertensión y diabetes.

El traumatismo o la inflamación permanente influidos por la interacción de los monocitos y linfocitos tienen como resultado concentraciones altas persistentes de citocinas, factores de crecimiento y enzimas destructivas localmente como las metaloproteinasas de matriz. Cualquiera sea la causa, la fibrosis de órganos parenquimatosos como los pulmones, los riñones o el hígado altera la arquitectura normal e impide la función. La unidad funcional (alvéolo, lobulillo hepático o glomérulo o túbulo renal) se sustituye por colágeno desordenado. Como la fibrosis y la disfunción resultantes son en gran medida irreversibles, requieren la eliminación de los estímulos incitantes o tratamiento, como en la artritis reumatoide, para suprimir la inflamación y así reducir al mínimo el daño articular. De lo contrario, la arquitectura del tejido y la mecánica están tan deterioradas que los procesos de regeneración no pueden revertir el daño. La cicatrización de la herida fetal es regenerativa, ya que se produce sin cicatriz.

La fibrosis es la consecuencia patológica de la lesión persistente y causa pérdida de la función. A menudo es el resultado final común de diversas enfermedades o lesiones, cuyas causas no pueden determinarse a partir del resultado final. A modo de ejemplo, las cicatrices de glomérulos previos se desarrollan después de una lesión bacteriana o inmunitaria en los riñones, cuya causa específica ya no resulta identificable. La cicatrización, sin embargo, suele ser beneficiosa: la cicatriz resultante de una incisión quirúrgica en la piel, aunque desde el punto de vista estético sea poco atractiva, mantiene la piel unida.

La prevención de la fibrosis requiere bloquear el estímulo de producción de la matriz o aumentar el nivel de degradación de la matriz. El TGF- β y el factor de crecimiento histórico conjuntivo (CTGF) son reguladores de la producción de la matriz y se asocian con las enfermedades del tejido conjuntivo fibroso. Por lo tanto, los métodos para el control de la progresión de la fibrosis a enfermedad renal terminal se han dirigido a los factores profibróticos como el TGF- β y al inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Si se inhibe el PAI-1, fracasa en bloquear la activación del plasminógeno. Como resultado, la degradación de la plasmína de la matriz extracelular es mayor, directamente o por medio de la activación de las MMP. Se reduce el depósito de la matriz en el glomérulo, y así se protege a los glomérulos de la cicatrización y la destrucción. Aunque parezca curioso, la inhibición del PAI también podría reducir la incidencia de **adherencias intraabdominales**, un problema persistente de la cirugía abdominal y la causa principal de obstrucción intestinal. Las adherencias se inician por el depósito de fibrina donde el revestimiento mesotelial se interrumpe o cicatriza de forma ineficaz. Si la matriz de fibrina no es disuelta por la plasmína a los pocos días, la adherencia fibrinosa es invadida por fibroblastos y termina por transformarse en una adhesión fibrótica permanente con colágeno, capilares y nervios.

Existen pruebas suficientes de que la resolución del proceso fibrótico puede no derivar sólo de la reducción de las señales de activación o del desarrollo de un adecuado nivel de fuerza de tensión y elasticidad. Los miembros de la familia de las citocinas CXCL-3, que incluyen a las proteínas 9 y 10 (IP-9 e IP-10) inducibles por el interferón γ , son producidos por los fibroblastos y las células epiteliales, entre otros tipos de células. Los incrementos en estas proteínas se acompañan de la reducción de la fibrosis, mientras que su ausencia puede conducir a una cicatrización exagerada.

Lugares específicos muestran diferentes patrones de reparación

Piel

La curación de la piel implica tanto la reparación, sobre todo la cicatrización dérmica, como la regeneración, en particular de la epidermis y sus anexos y de los vasos sanguíneos. Las características más destacadas de la cicatrización primaria y secundaria se proporcionan en la fig. 3-11.

La **cicatrización primaria** se produce cuando el cirujano aproxima mucho los bordes de una herida. Las acciones de los miofibroblastos se minimizan debido a la falta de tensión mecánica, y la regeneración de la epidermis es óptima, ya que las células epidérmicas necesitan migrar una distancia mínima.

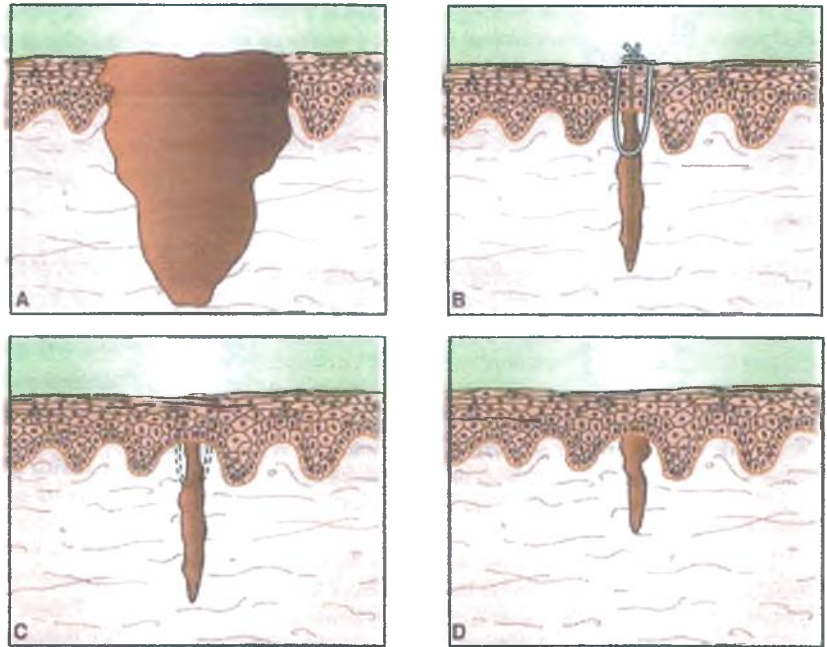
La **cicatrización secundaria** tiene lugar cuando una gran área de hemorragia y necrosis no puede corregirse con medios quirúrgicos por completo. En esta situación, los miofibroblastos contraen la herida y la cicatrización subsiguiente repara el defecto.

El éxito y el método de cicatrización después de una quemadura dependen de la profundidad de la lesión. Si es superficial o no se extiende más allá de la dermis superior, los blastocitos de las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos regeneran la epidermis. Si está afectada la dermis profunda, se destruyen los elementos de regeneración y es necesaria la operación con injertos de queratinocitos o epidérmicos para cubrir o reparar el lugar de la herida y reducir las contracturas graves y la cicatrización excesiva. Las citocinas que produce la epidermis injertada pueden contribuir a un mejor resultado.

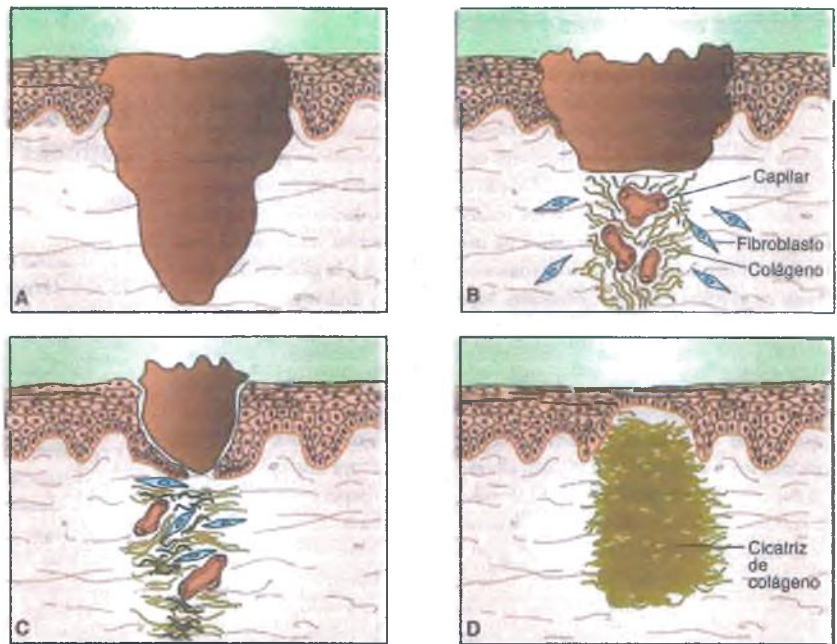
Córnea

La córnea se diferencia de la piel en su organización del estroma, su vascularidad y su celularidad. Como en la piel, una población de blasto-

Figura 3-11. Parte superior. Cicatrización por primera intención. **A.** Herida inicial abierta con una incisión quirúrgica **(B)** cuyos bordes se hallan en estrecha aposición unidos con una sutura y pérdida mínima de tejido. **C.** Hay tejido de granulación reducido. Este tipo de herida requiere proliferación celular y neovascularización mínimas para sanar. **D.** El resultado es una cicatriz estrecha y lineal. **Parte inferior. Cicatrización por segunda intención.** **A.** Herida en sacabocados que se dejó tal cual para que cicatrice el defecto abierto, en el que los bordes permanecen muy alejados y hay también pérdida importante de tejido. **B.** El proceso de cicatrización requiere contracción de la herida, proliferación celular extensa, acumulación de matriz y neovascularización (tejido de granulación) para sanar. **C.** La herida se reepiteliza desde los bordes, y fibras de colágeno se depositan en todo el tejido de granulación. **D.** El tejido de granulación acaba por reabsorberse, lo que deja una gran cicatriz de colágeno que es imperfecta desde los puntos de vista funcional y estético.



CICATRIZACIÓN POR PRIMERA INTENCIÓN
(HERIDAS CON BORDES EN APOSICIÓN)



CICATRIZACIÓN POR SEGUNDA INTENCIÓN
(HERIDAS CON BORDES SEPARADOS)

citos renueva de manera continua el epitelio corneal escamoso estratificado en la periferia del limbo corneal. Una lesión química en la córnea desemboca en una cicatrización deformante debido a la distorsión de las fibras de colágeno, que están dispuestas con precisión, y produce ceguera con eficacia. Como comentario al margen, por su relativa avascularidad, la córnea fue el primer órgano o estructura anatómica que se trasplantó con éxito. El tracoma, una enfermedad infecciosa humana causada por una respuesta inflamatoria a la infección por *Chlamydia trachomatis*, es

la causa mundial más común de ceguera, como consecuencia de la cicatrización distorsionada y la opacidad de la córnea (fig. 29-1).

Hígado

El hígado tiene una capacidad regenerativa muy importante, aunque el hígado normal carece de mitosis casi en su totalidad y prácticamente todos los hepatocitos están en la fase G₀ del ciclo celular. Después de la resección, el hígado se regenera por hiperplasia compensadora de los

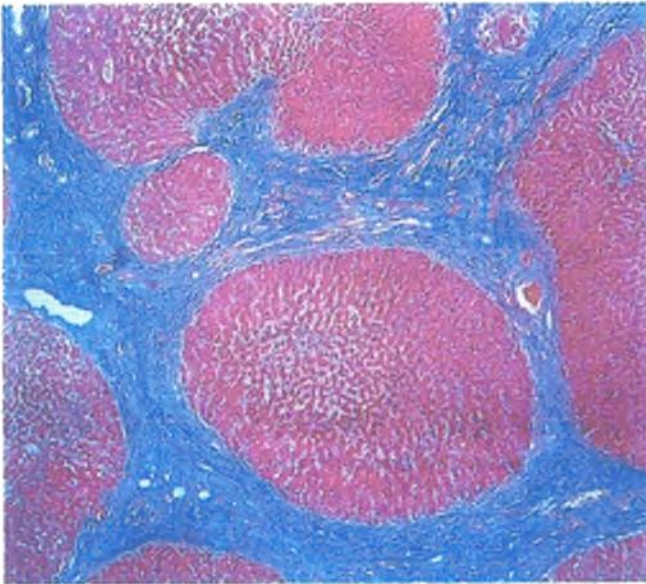


Figura 3-12. Cirrosis del hígado. La consecuencia de una lesión hepática crónica es la formación de nódulos de regeneración separados por bandas fibrosas. Una sección microscópica muestra nódulos de regeneración (rojo), rodeados de bandas de tejido conectivo (azul).

hepatocitos. Las condiciones necesarias para la regeneración hepática son complejas (cap. 14). Baste decir aquí que la regeneración cesa cuando la relación normal del hígado con el peso total del cuerpo se restablece; el interruptor molecular que regula esta relación es desconocido. La donación para trasplante del lóbulo hepático derecho de un donante vivo es seguida por la regeneración completa del hígado normal, tanto en el receptor como en el donante.

Una lesión química aguda o la hepatitis viral fulminante causan necrosis generalizada de los hepatocitos. Sin embargo, si el estroma del tejido conjuntivo, la vasculatura y los conductos biliares sobreviven, el parénquima del hígado se regenera, y se restauran la forma y función normales. Se cree que las células pequeñas del canal de Hering, las células ovaladas, son los blastocitos responsables de tal regeneración del hígado (tabla 3-8). Por el contrario, en una lesión crónica por hepatitis viral o alcoholismo, se desarrollan amplias cicatrices de colágeno en el parénquima hepático, llamadas cirrosis del hígado (fig. 3-12). Los hepatocitos forman nódulos de regeneración que carecen de venas centrales y se expanden para obstruir los vasos sanguíneos y el flujo de bilis. A pesar de que exista un número suficiente de hepatocitos regenerados, el desorden arquitectónico afecta a la función hepática y los pacientes sufren síntomas graves variables de insuficiencia hepática.

Riñón

A pesar de que el riñón tiene una capacidad regenerativa limitada, la extracción de un riñón (nefrectomía) es seguida por una hipertrofia compensadora por parte del riñón restante. Si la lesión renal no es muy amplia y la estructura de la matriz extracelular no se destruye, el epitelio tubular se regenera. En la mayoría de las enfermedades renales, sin embargo, la matriz se altera, lo que lleva a la regeneración incompleta con formación de cicatrices. La capacidad de regeneración del tejido renal es máxima en los túbulos corticales, menor en los túbulos medulares e inexistente en los glomérulos. Datos recientes sugieren que la reparación tubular no se produce a partir de células procedentes de la médula ósea sino como consecuencia de la proliferación de células progenitoras renales endógenas.

Túbulos renales corticales

Habitualmente, el epitelio tubular es recambiado y las células se desprenden en la orina. Como no se identifica ninguna célula de reserva, el reemplazo depende de una simple división celular. El resultado de la lesión depende de la integridad de la membrana basal tubular. Siempre y cuando la membrana basal sea continua, las células tubulares supervivientes en las proximidades de una herida se aplanan, adquieren un aspecto escamoso y migran al área de la lesión en la membrana basal. Las mitosis son frecuentes, y agrupaciones ocasionales de células epiteliales se proyectan hacia la luz. Las células aplanadas pronto se hacen más cúbicas, y aparecen los elementos citoplasmáticos diferenciados. La morfología y la función tubulares recuperan la normalidad en 3 o 4 semanas.

Tubulorrexis

Después de la tubulorrexis, o rotura de la membrana basal tubular, los resultados se asemejan a los daños tubulares con una membrana basal intacta, a excepción de que los cambios intersticiales son más marcados. Los fibroblastos proliferan, el aumento de la matriz extracelular se deposita y las luces tubulares se colapsan. Algunos túbulos se regeneran y otros se vuelven fibróticos con las consiguientes pérdidas focales de nefronas funcionales.

Túbulos renales medulares

Las enfermedades medulares del riñón suelen asociarse con necrosis extensa, que involucra a los túbulos, el intersticio y los vasos sanguíneos. El tejido necrótico se anega con orina. La curación por fibrosis produce obstrucción urinaria intrarrenal. Aunque existe alguna proliferación epitelial, no hay una regeneración significativa. Con una lesión en el epitelio tubular, estas células pueden sufrir una transformación epitelial-mesenquimatosa que conduce a la fibrosis intersticial. El TGF- β y el CTGF están implicados en esta lesión patológica.

Glomérulos

A diferencia de los túbulos, los glomérulos no se regeneran. La necrosis de las células endoteliales o epiteliales glomerulares, ya sea focal, segmentaria o difusa, sana por cicatrización (fig. 3-13). Las células mesangiales están relacionadas con las células de músculo liso y parecen tener cierta capacidad de regeneración. Después de una nefrectomía unilateral, los glomérulos del riñón restante se agrandan por hipertrofia e hiperplasia. Las células progenitoras de los podocitos de la cápsula de Bowman pueden reemplazar a los podocitos perdidos.

Pulmón

El epitelio que reviste el tracto respiratorio puede regenerarse hasta cierto punto, si no se destruye la estructura de la matriz extracelular subyacente. Las lesiones superficiales a los epitelios traqueal y bronquial cicatrizan por regeneración a partir del epitelio adyacente. La célula progenitora no se identificó con claridad, aunque se han propuesto como responsables los blastocitos broncoalveolares. El resultado de la lesión alveolar va desde una regeneración completa de la estructura y la función hasta la fibrosis incapacitante. Al igual que con el hígado, el grado de necrosis celular y la magnitud de los daños a la estructura de la matriz extracelular determinan el resultado (fig. 3-14).

Lesión alveolar con membranas basales intactas

Una lesión alveolar después de, por ejemplo, infecciones, un choque o intoxicación por oxígeno produce necrosis variable de las células alveolares. Los alvéolos se inundan con un exudado inflamatorio rico en proteínas del plasma. Siempre y cuando la membrana basal alveolar esté intacta, la cicatrización es por regeneración. Los neutrófilos y macrófagos limpian el exudado alveolar pero, si no lo hacen, el tejido de granulación lo organiza y sobreviene la fibrosis intraalveolar. Los neumocitos alveolares de tipo II (células de la reserva alveolar) migran a las zonas desolladas y se dividen para formar células con características intermedias entre los neumocitos tipo I y tipo II.



Figura 3-13. Riñón cicatrizado. A. Infecciones bacterianas repetidas de las vías urinarias acabaron por deformar el riñón como consecuencia de las múltiples cicatrices internas. B. Se destruyeron muchos glomérulos, que aparecen como cicatrices circulares (flechas).

Estas células cubren la superficie alveolar y establecen contacto con otras células epiteliales. La mitosis se detiene y las células se diferencian en neumocitos tipo I. Las células derivadas de la médula ósea, las putativas células broncoalveolares progenitoras pulmonares o los blastocitos pueden participar mediante la diferenciación en las células bronquiales de Clara y en células alveolares (tabla 3-8).

Lesión alveolar con membrana basal rota

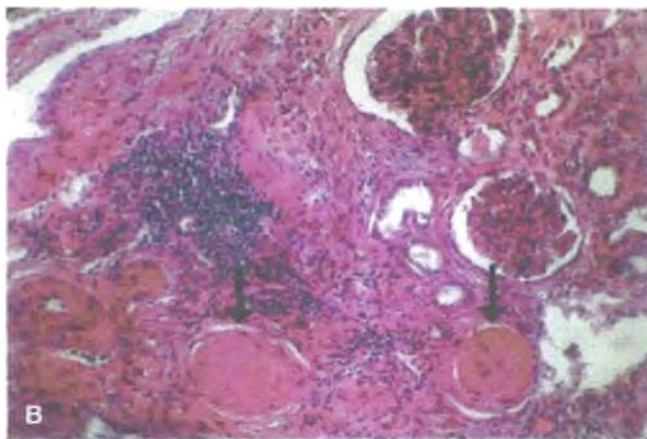
Un daño considerable a las membranas basales alveolares provoca cicatrización y fibrosis. Las células mesenquimatosas de los tabiques alveolares proliferan y se diferencian en fibroblastos y miofibroblastos. El papel de los productos de los macrófagos en la inducción de la proliferación de fibroblastos en el pulmón está bien documentado. Los miofibroblastos y fibroblastos migran hacia los espacios alveolares, donde secretan componentes de la matriz extracelular, sobre todo colágeno tipo I y proteoglicanos, para producir fibrosis pulmonar. La enfermedad pulmonar crónica más común es el enfisema, que incluye el agrandamiento del espacio aéreo y la destrucción de las paredes alveolares. El reemplazo ineficaz de la elastina va seguido de la pérdida irreversible de la resistencia y la función del tejido.

Corazón

Los miocitos cardíacos se consideran desde hace mucho tiempo células permanentes, que no se dividen, diferenciadas de forma permanente. Existen pruebas recientes de que los miocitos cardíacos, aunque carecen de capacidad suficiente para reparar el miocardio lesionado, pueden regenerarlo a una velocidad muy baja. El origen de estas células, bien residan en el miocardio o bien migren hasta allí después de una lesión en lugares desconocidos, no se ha resuelto. A efectos prácticos, la necrosis miocárdica, por cualquier causa, se cura a través de la formación de tejido de granulación y cicatrización final (figs. 3-14 y 3-15). No sólo la cicatrización del miocardio da como resultado la pérdida de elementos contráctiles, sino que también el tejido fibrótico disminuye la eficacia de la contracción en el miocardio que sobrevive.

Sistema nervioso

Las neuronas maduras han sido consideradas históricamente como células permanentes y posmitóticas. Estudios recientes documentan la capacidad de regeneración limitada en el cerebro, pero no han modificado las observaciones bien establecidas con respecto a la poca capacidad de reparación del sistema nervioso. Después de un traumatismo, únicamente el rebrote y la reorganización de los procesos celulares de las



neuronas supervivientes pueden restablecer las conexiones neuronales. Aunque el sistema nervioso periférico tiene capacidad de regeneración axónica, el sistema nervioso central carece de esta capacidad. Ahora se sabe que el bulbo olfativo y las regiones de la circunvolución dentada del hipocampo del cerebro mamífero adulto se regeneran a través de los precursores neuronales o blastocitos. También se han observado células precursoras pluripotenciales en otras partes del cerebro, lo que aumenta la esperanza de que la reparación de los circuitos neuronales puede llegar a ser posible (tabla 3-8).

Sistema nervioso central

El daño al cerebro o la médula espinal es seguido por un crecimiento de los capilares y gliosis (es decir, la proliferación de astrocitos y microglia). La gliosis en el sistema nervioso central equivale a la formación de cicatrices en otras partes y una vez establecida es permanente. En las lesiones de la médula espinal, la regeneración axónica puede verse a las 2 semanas de la lesión. Después de 2 semanas, se produce la gliosis y los intentos de regeneración axónica acaban. En el sistema nervioso central, la regeneración axónica sólo se produce en la región hipotálamo-hipofisaria, donde las barreras gliales y capilares no interfieren. La regeneración axónica parece requerir contacto con el líquido extracelular, que es el que contiene las proteínas plasmáticas.

Sistema nervioso periférico

Las neuronas del sistema nervioso periférico pueden regenerar axones y bajo circunstancias ideales la interrupción en la continuidad de un nervio periférico puede lograr una recuperación funcional completa. Sin embargo, si los extremos del corte no están perfectamente alineados o se les impide establecer la continuidad por una inflamación o una cicatriz, se produce un neuroma traumático (fig. 3-16). Esta lesión bulbosa consiste en axones desorganizados y la proliferación de células de Schwann y fibroblastos. La capacidad de regeneración del sistema nervioso periférico se puede atribuir a 1) el hecho de que la barrera entre sangre y nervio, que aísla a los axones periféricos de los líquidos extracelulares, no se restaura hasta 2 a 3 meses, y 2) la presencia de células de Schwann con membranas basales. La laminina, un componente de la membrana basal, y el factor de crecimiento nervioso (NGF) guían y estimulan el crecimiento de las neuritas.

Reparación de la herida fetal

En estos momentos se pueden realizar operaciones en el útero. Las heridas producidas en el primer y segundo trimestres del embarazo sanan sin dejar cicatriz; al nacer, las incisiones cutáneas curadas no son

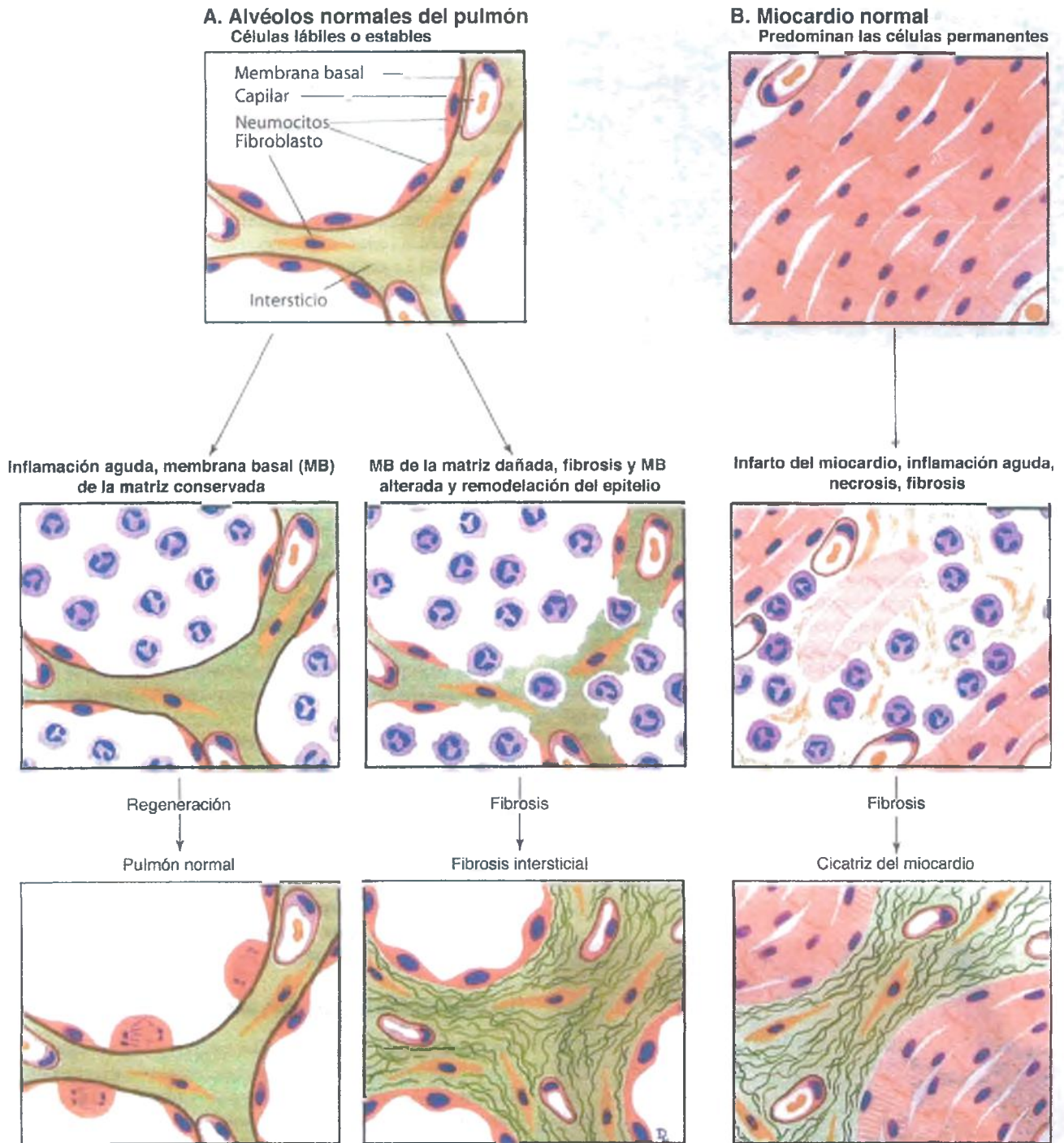


Figura 3-14. Ejemplos de reparación fibrótica y regenerativa. A. Los alveolos pulmonares están revestidos con células epiteliales de tipo I y tipo II (neumocitos), que se encuentran sobre una membrana basal. Si la membrana basal permanece intacta después del daño pulmonar, hay rápida reepitelización y recuperación de la arquitectura pulmonar normal. Si la membrana basal está dañada, las células epiteliales de tipo II proliferan en la matriz extracelular subyacente, mientras que fibroblastos y miofibroblastos son reclutados para que depositen una matriz rica en colágeno que conduce a la fibrosis. **B.** Aunque se han descrito pequeñas cantidades de células madre cardíacas, rara vez se observa la regeneración del miocardio. Los cardiomiocitos en general son células que presentan una diferenciación terminal y por consiguiente les resulta imposible renovarse. El daño miocárdico causado por un infarto e inflamación aguda se repara mediante fibrosis y formación de cicatrices, lo que aumenta las posibilidades de arritmia o insuficiencia cardíaca.



Figura 3-15. Infarto miocárdico. Una sección a través de un infarto miocárdico con cicatriz muestra fibrosis madura (*) y fibras miocárdicas interrumpidas (flecha).

visibles. Las heridas fetales también sanan más rápido que las heridas de los adultos. La curación de tipo adulto se produce al final del embarazo. La curación fetal se caracteriza por la ausencia casi total de inflamación aguda, la regeneración de anexos de la piel como los folículos pilosos (que no sucede en la curación del adulto) y un mayor número de fibroblastos que producen un colágeno más reticular con un mayor contenido de colágeno tipo III y cocientes más altos entre TGF- β^3 y TGF- β^1 en la piel del feto. El ácido hialurónico se mantiene en niveles más altos durante más tiempo en la reparación fetal, en comparación con la reparación de un adulto, lo que al parecer inhibe la producción de cicatrices, mientras mantiene una estructura de la matriz más abierta. En general, las MMP tienen unas concentraciones más elevadas que sus inhibidores (TIMP) en la piel del feto, lo que genera un fenotipo de producción disminuida de la matriz como clave para la curación sin cicatrices.

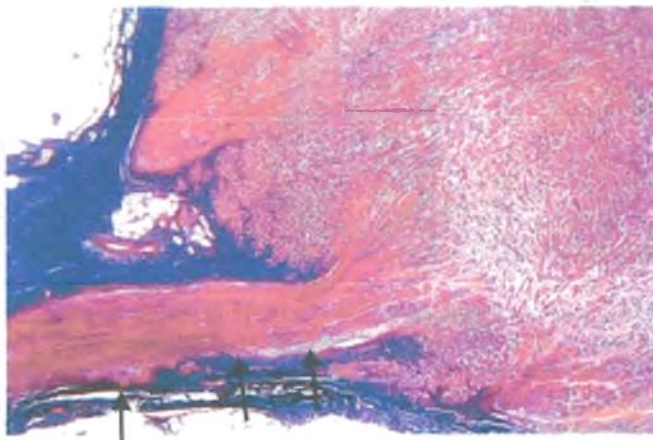


Figura 3-16. Neuroma traumático. En la fotomicrografía, el nervio original (flechas) entra en el neuroma. El nervio está rodeado por tejido colagenoso denso, que aparece de color azul oscuro con la tinción tricrómica. La reparación excesiva impide la reconexión axónica.

La epidermis fetal es de dos capas, en contraste con las múltiples capas de la epidermis adulta estratificada. Las células epidérmicas embrionarias que rodean el borde de una herida se proyectan sobre ésta a través de la contracción de un cordón grueso de actina que se dispone a lo largo del borde anterior de las células. Las células epidérmicas fetales son atraídas unas a otras como si se tratara de un cierre en bolsa de tabaco, mientras que los queratinocitos de la herida del adulto se arrastran a lo largo de la matriz utilizando lamelipodios para fijarse a las glucoproteínas de la matriz provisional. La reparación de la herida fetal ha sido muy estudiada, ya que sería muy útil remedar la reparación fetal cuando la cicatrización es excesiva, como ocurre después de las quemaduras. La apariencia de un recién nacido que se ha sometido a una operación intrauterina, pero que no tiene ninguna evidencia visible de ésta al nacer es muy curiosa.

Efectos de la cicatrización

En ausencia de la capacidad para formar cicatrices, la supervivencia de los mamíferos sería casi imposible. Sin embargo, la cicatrización en los órganos parenquimatosos modifica su compleja estructura y nunca mejora su función. Por ejemplo, en el corazón, la cicatriz de un infarto de miocardio sirve para impedir una rotura del órgano, pero reduce la cantidad de tejido contráctil. Si presenta la suficiente amplitud, puede causar insuficiencia cardíaca congestiva o dar lugar a un aneurisma ventricular (cap. 11). Del mismo modo, una aorta que está debilitada y cicatrizada por la aterosclerosis es propensa a dilatarse como un aneurisma (cap. 10). Las cicatrices de las válvulas mitral y aórtica dañadas por fiebre reumática son a menudo estenóticas, insuficientes o ambas, lo cual condiciona una insuficiencia cardíaca congestiva. La inflamación persistente en el pericardio produce adherencias fibrosas, que se traducen en pericarditis constrictiva e insuficiencia cardíaca.

La fibrosis alveolar pulmonar provoca insuficiencia respiratoria. La infección en el peritoneo o incluso la exploración quirúrgica pueden dar lugar a adherencias y obstrucción intestinal. La lesión inmunitaria conduce a la sustitución de los glomerúlos renales por cicatrices de colágeno y, si es extensa, a insuficiencia renal. La formación de cicatrices excesivas de la piel después de una quemadura o una intervención quirúrgica produce resultados cosméticos insatisfactorios y puede limitar seriamente la movilidad. Un objetivo importante de la intervención terapéutica es crear condiciones óptimas para la cicatrización “constructiva” y prevenir el “exceso” patológico de este proceso.

La reparación de heridas suele ser subóptima

Las anomalías en cualquiera de los tres procesos de la cicatrización —reparación, contracción y regeneración— tienen como resultado una curación de la herida fallida o prolongada. La habilidad del cirujano es a menudo de una importancia fundamental.

Cicatrización deficiente

La formación inadecuada de tejido de granulación o la incapacidad para formar una matriz extracelular apropiada conducen a la formación deficiente de cicatrices y sus complicaciones.

Dehiscencia de la herida y eventraciones

La dehiscencia (la separación de los bordes de una herida) es más frecuente después de una operación abdominal y puede ser mortal. El aumento de la tensión mecánica sobre una herida abdominal por vómitos u obstrucción del intestino puede provocar la dehiscencia de esa herida. Los factores sistémicos que predisponen a la dehiscencia son la

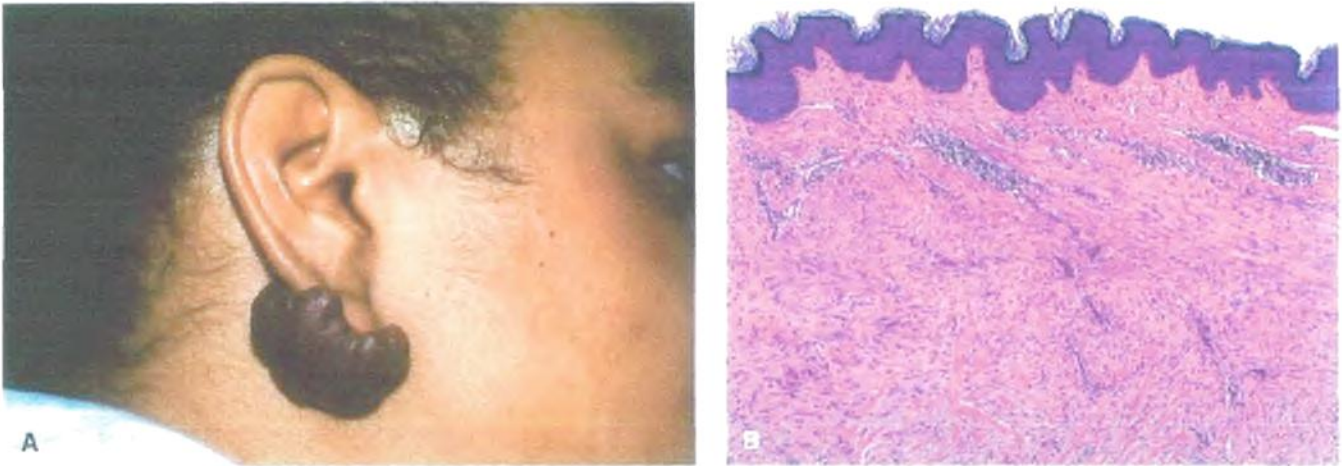


Figura 3-17. Queloides. A. Una mujer de piel negra clara desarrolló un queloide como una reacción contra la perforación del lóbulo de la oreja. B. Al microscopio, la dermis se observa muy engrosada por la presencia de haces de colágeno con una orientación aleatoria y células abundantes.

deficiencia metabólica, la hipoproteinemia y la inanición en general, que a menudo acompañan al cáncer metastásico. Las **eventraciones** de la pared abdominal son los defectos causados por cicatrices quirúrgicas débiles debidas al depósito insuficiente de matriz extracelular o al entrecruzamiento inadecuado de la matriz de colágeno. Las asas intestinales pueden quedar atrapadas dentro de las eventraciones.

Ulceración

Las heridas pueden ulcerarse si el suministro de sangre intrínseca es inadecuado o si la vascularización es insuficiente durante la cicatrización. Por ejemplo, a menudo se ulceran las heridas en las piernas de las personas con venas varicosas o aterosclerosis avanzada. Las heridas que no cicatrizan también se desarrollan en zonas desprovistas de sensibilidad debido a un traumatismo persistente. Las úlceras **neuropáticas** o **tróficas** se observan con frecuencia en la neuropatía diabética periférica. En ocasiones se producen en pacientes con afectación vertebral por sífilis terciaria o lepra. La diabetes también reduce la respuesta celular a los factores de crecimiento, lo que hace difícil estimular el proceso de curación.

Formación de cicatrices excesivas

Un depósito excesivo de matriz extracelular, en especial de excesivo colágeno en el lugar de la herida, tiene como resultado una cicatriz hipertrófica. Los **queloides** son cicatrices exuberantes que tienden a avanzar más allá del lugar del daño inicial y a reaparecer después de su escisión (fig. 3-17). En el análisis histológico, estos dos tipos de cicatrices muestran haces de colágeno extensos e irregulares, con más capilares y fibroblastos de lo normal para una cicatriz de la misma edad. La tasa de síntesis de colágeno y el número de enlaces cruzados reducibles permanecen elevados. Esta situación sugiere una “detención de la maduración”, o un bloqueo en el proceso de cicatrización, una hipótesis que se apoya en la sobreexpresión de la fibronectina en estas lesiones y en el hecho de que, a diferencia de las cicatrices normales, si se

administran glucocorticoides, estas cicatrices no reducen la síntesis de colágeno.

Los queloides son desagradables, y los intentos de reparación quirúrgica son siempre problemáticos, ya que el resultado probable es un queloide todavía más grande. Los queloides suelen estar restringidos a la adolescencia y la adultez temprana y a la parte superior del tronco, cuello y cabeza, con excepción del cuero cabelludo. Afectan con mayor frecuencia a las personas de piel oscura, lo que sugiere una base genética para esta enfermedad. Por el contrario, las **cicatrices hipertróficas** no guardan relación con la raza o la herencia, pero la gravedad de las cicatrices puede disminuir con los años.

Contracción excesiva

La disminución en el tamaño de una herida depende de la presencia de miofibroblastos, el desarrollo de los contactos intercelulares y la contracción celular sostenida. Una exageración de estos procesos se denomina **contractura** y tiene como resultado una deformación seria de la herida y los tejidos circundantes. Como dato curioso, las regiones que de manera habitual muestran una contracción mínima de la herida (por ejemplo, las palmas, las plantas y la cara anterior del tórax) son a menudo propensas a las contracturas. Las contracturas son particularmente conspicuas cuando las quemaduras serias cicatrizan, y pueden ser lo suficientemente graves como para comprometer el movimiento de las articulaciones. En el tubo digestivo, una contractura (estrechez) puede obstruir el paso de los alimentos por el esófago o bloquear el flujo de los contenidos intestinales.

Varias enfermedades se caracterizan por una contractura y fibrosis irreversible de la fascia superficial, como la contractura de Dupuytren (contractura palmar), la enfermedad de Lederhosen (contractura plantar) y la enfermedad de Peyronie (contractura de los tejidos cavernosos del pene). En estas enfermedades, no hay ninguna lesión conocida desencadenante, a pesar de que el proceso básico es similar a la contractura durante la cicatrización de las heridas.

4

Inmunopatología

Jeffrey S. Warren • David S. Strayer

Biología del sistema inmunitario

Componentes celulares del sistema inmunitario
Complejo principal de histocompatibilidad
Respuestas inmunitarias celular y humoral integradas

Evaluación clínica del estado inmunitario

Concentración de inmunoglobulinas
Inmunidad dependiente de anticuerpos
Inmunidad celular
Poblaciones linfocíticas
Estudios diagnósticos moleculares

Lesión histica de mediación inmunitaria

Reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por la IgE (tipo I)
Reacciones de hipersensibilidad mediadas por un anticuerpo diferente a la IgE (tipo II)
Reacciones por complejos inmunitarios (tipo III)
Reacciones de hipersensibilidad celular (tipo IV)

Enfermedades por inmunodeficiencia

Enfermedades por deficiencia primaria de anticuerpo
Enfermedades por inmunodeficiencia primaria de la célula T
Enfermedades por inmunodeficiencias combinadas

Enfermedades autoinmunitarias y por autoinmunidad

Enfermedad autoinmunitaria y tolerancia inmunitaria
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedades similares al lupus
Síndrome de Sjogren
Esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva)
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo

Reacciones inmunitarias a tejidos trasplantados

Rechazo hiperagudo
Rechazo agudo
Rechazo crónico
Enfermedad de injerto contra hospedero

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

Transmisión del VIH-1
Biopatología del VIH-1
Infecciones oportunistas durante el VIH/SIDA
Vacunas contra el VIH-1
Terapia antirretroviral combinada
VIH-2

La función principal del sistema inmunitario es proteger al hospedero de la invasión de agentes extraños. Las respuestas inmunitarias pueden ser provocadas por un espectro amplio de agentes entre los que se incluyen toxinas, fármacos, sustancias químicas, virus, bacterias, parásitos y tejidos extraños trasplantados. Las respuestas inmunitarias se caracterizan por su capacidad para 1) distinguir lo propio de lo extraño; 2) discriminar entre los invasores potenciales (especificidad), y 3) generar memoria inmunitaria y respuestas amplificadas (es decir, la capacidad para recordar exposiciones previas y cantidad e intensidad o respuesta anamnésica).

Los seres humanos poseen barreras físicas como 1) un epitelio con adaptaciones regionales (por ejemplo, piel gruesa, epitelio respiratorio ciliado y un urotelio casi impermeable); 2) barreras químicas-mecánicas (por ejemplo, lípidos y moco antibacterianos), y 3) flora microbiana nativa que compete con los agentes patógenos potenciales. El patrón de las respuestas hemodinámicas, los sistemas con mediadores relacionados con la superficie celular y solubles (por ejemplo, sistemas del complemento y de la coagulación) y los fagocitos que no son específicos de antígeno (por ejemplo, macrófagos residentes, neutrófilos) son integrales para la **defensa del hospedero** (cap. 2). Las defensas del hospedero que no son específicas contra el antígeno son componentes del sistema inmunitario “innato”. El sis-

tema inmunitario específico de antígeno, o “adaptativo”, incluye a los linfocitos, las células plasmáticas, las células presentadoras de antígeno (CPA), las moléculas efectoras específicas (por ejemplo, inmunoglobulinas) y una gran cantidad de mediadores reguladores.

Como se destaca arriba, las características que definen la inmunidad adaptativa incluyen la especificidad, la memoria y la capacidad de amplificación. La especificidad y la memoria inmunitaria son resultado directo de la activación por antígenos de linfocitos clonales que portan receptores específicos. Hay muchos linajes entre las diversas capas de defensa del hospedero. Por ejemplo, un anticuerpo puede unirse de manera específica a un epítipo o una bacteria, lo que conduce a la fijación del complemento y en consecuencia a la generación de péptidos quimiotácticos que atraen neutrófilos fagocíticos inespecíficos de antígeno.

Es importante considerar las interrelaciones de los componentes del sistema inmunitario dentro de los aspectos generales de la inflamación aguda y crónica, la lesión celular y la muerte celular. Por ejemplo, las reacciones de hipersensibilidad inmediata (tipo I) son mediadas por la inmunoglobulina (Ig) E, que depende de la generación de compuestos vasoactivos y de la característica de los infiltrados inflamatorios ricos en eosinófilos. Una reacción de hipersensibilidad tipo III, que es mediada por un complejo inmuni-

tario, se caracteriza por un infiltrado inflamatorio agudo (sobre todo de neutrófilos). Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV se desencadenan por la exposición a antígenos e incluyen infiltrados inflamatorios crónicos (fagocitos mononucleares y linfocitos T). El reconocimiento de estas interrelaciones mecánicas y morfológicas puede ser de ayuda diagnóstica y terapéutica.

Biología del sistema inmunitario

Las células que conforman el sistema inmunitario derivan de blastocitos hematopoyéticos

Los componentes celulares de los sistemas inmunitario y hematopoyético derivan de **blastocitos hematopoyéticos** (BHP) pluripotenciales. Hacia el final del primer mes del período embrionario, los BHP aparecen en islotes eritropoyéticos extraembrionarios adyacentes al saco amniótico. A las 6 semanas, el lugar originario de hematopoyesis se desplaza desde los islotes sanguíneos extraembrionarios al hígado fetal y luego a la médula ósea. Este último proceso comienza a los 2 meses y al cabo de 6 meses se desplaza por completo a la médula ósea. Aunque hay cambios secuenciales bien definidos en el lugar originario de hematopoyesis, hay períodos de superposición. Hacia la octava semana de gestación, los **progenitores linfoides** derivados del BHP que están destinados a convertirse en células T circulan hacia el timo, donde se diferencian en linfocitos T maduros. Los progenitores linfoides destinados a convertirse en células B se diferencian primero en el hígado fetal (8 semanas) y más tarde dentro de la médula ósea (12 semanas). En el desarrollo de los linfocitos T derivados del timo y de los linfocitos B derivados de la médula ósea, los microambientes (es decir, el epitelio tímico, las células estromales de la médula ósea, los factores de crecimiento) son esenciales. Los linfocitos maduros salen del timo y la médula ósea y "recalan" en los tejidos linfoides periféricos (es decir, ganglios linfáticos, bazo, piel y mucosas). El poblamiento de los tejidos linfoides periféricos por linfocitos maduros T y B y el rápido desarrollo y recirculación de los linfocitos maduros hacia zonas diferentes, y con frecuencia remotas, del sistema inmunitario son específicos desde el punto de vista anatómico. El hecho de hacer escalas y volver a circular de los linfocitos depende de una serie de moléculas superficiales leucocíticas y endoteliales denominadas **selectinas** y **adhesinas**. Los procesos del desarrollo linfocítico y las acciones de escala y vuelta a circular son importantes para comprender las respuestas inmunitarias, los estados de inmunodeficiencia genética, la defensa regional del hospedero y las bases de los tratamientos modernos (por ejemplo, trasplante de BHP).

Las células del sistema inmunitario expresan una gran cantidad de moléculas de superficie que son importantes en la diferenciación celular y en la comunicación intercelular. Estas moléculas superficiales también sirven como marcadores de la identidad celular. El International Workshop on Human Leukocyte Differentiation Antigens es el responsable de la nomenclatura de estos marcadores y asignaciones de los así llamados conjuntos de diferenciación o números de designación del conjunto (CD). En la actualidad, se han asignado números CD a alrededor de 300 moléculas diferentes.

Blastocitos hematopoyéticos

Los BHP pluripotenciales representan entre el 0,01% y el 0,1% de las células nucleadas de la médula ósea. Exhiben propiedades características de dispersión de la luz cuando se valoran mediante citometría de flujo, habitualmente expresan la proteína de la superficie celular **CD-34** y carecen de las moléculas de la superficie celular que caracterizan a las

subpoblaciones linfocíticas más maduras (por ejemplo, CD-2, CD-3 y otras). Los blastocitos hematopoyéticos expresan de forma diferencial más de 2000 genes distintos incluidos en una amplia variedad de funciones celulares. Hace poco, fue descrita una población más pequeña de BHP CD-34. Está claro que el ciclo de los blastocitos, reproduce y da lugar a las células progenitoras. Como tales células se diferencian en linfocitos, eritrocitos, neutrófilos y otros, pierden su capacidad proliferativa (fig. 4-1). Dos modelos prevalentes de linfopoyesis/hematopoyesis sugieren que los blastocitos primitivos dan origen a células progenitoras afectadas (el **modelo jerárquico**) o que los blastocitos pueden desarrollarse en células progenitoras o volver a ser blastocitos (el **ciclo celular** o **modelo continuo**). Los BHP CD-34+ circulantes representan entre el 0,01% y el 0,1% de las células mononucleares de la sangre periférica. Los BHP de la sangre y la médula ósea son heterogéneos en términos de expresión de marcadores linfocíticos seleccionados, marcadores mieloides, activación de antígenos y su capacidad de injertarse en la médula ósea. La infusión de números suficientes de BHP en sangre periférica en receptores de trasplante conduce a una recuperación medular más rápida que la que se produce en los pacientes que reciben BHP derivados de la médula. Los BHP se cuantifican después de su recogida y antes de la infusión en pacientes receptores. En el trasplante clínico de BHP, es conocida la práctica común en los donantes de recibir factores de crecimiento recombinantes antes de la obtención de los BHP. Esta práctica lleva a rendimientos más altos de BHP obtenidos, a la disminución del tiempo de injerto y a una mejoría en el éxito del injerto. La proporción de receptores de trasplantes de médula ósea que reciben BHP obtenidos de la sangre periférica antes que BHP derivados de la médula ósea se ha incrementado de manera notable en los años recientes.

Linfopoyesis y hematopoyesis

Como ya se ha señalado anteriormente, todas las células linfoides y hematopoyéticas maduras derivan de una población común de BHP pluripotenciales (fig. 4-1). Cada paso de la linfopoyesis y la hematopoyesis depende de un microambiente que incluye características estructurales específicas y un conjunto complejo de factores de crecimiento. El punto de ramificación primario de la diferenciación es entre progenitores linfoides y progenitores mieloides. Los primeros dan origen a linfocitos T, linfocitos B, y linfocitos citolíticos naturales, mientras que los segundos se desarrollan en unidades formadoras de colonias (UFC) granulocítica, eritroide, monocítica, dendrítica y megacariocítica (UFC-GEMDM). En pasos ulteriores, las UFC se vuelven más específicas de linaje. Los ejemplos incluyen a la UFC-GM (granulocito-monocito), UFC-Eo (eosinófilo), UFC-E (eritrocito) y otras más. La "UFC" es una célula que acaba por dar origen a una población específica de "descendientes" como los granulocitos, eritrocitos, monocitos, células dendríticas y megacariocitos.

Linfocitos

Hay tres tipos principales de linfocitos —células T, células B y linfocitos citolíticos naturales—, que representan el 25% de los leucocitos de la sangre periférica, es decir, en circulación. Alrededor del 80% de los linfocitos sanguíneos son células T, el 10% son células B y el 10% linfocitos citolíticos naturales. Las proporciones relativas de linfocitos de la sangre periférica y de los tejidos linfoides central y periférico varían. En contraste con la sangre, sólo del 30% al 40% de los linfocitos esplénicos y de la médula ósea son células T.

Linfocitos T

Los **linfocitos T** pueden subdividirse en subpoblaciones por las cualidades de sus funciones especializadas, las moléculas CD de superficie y,

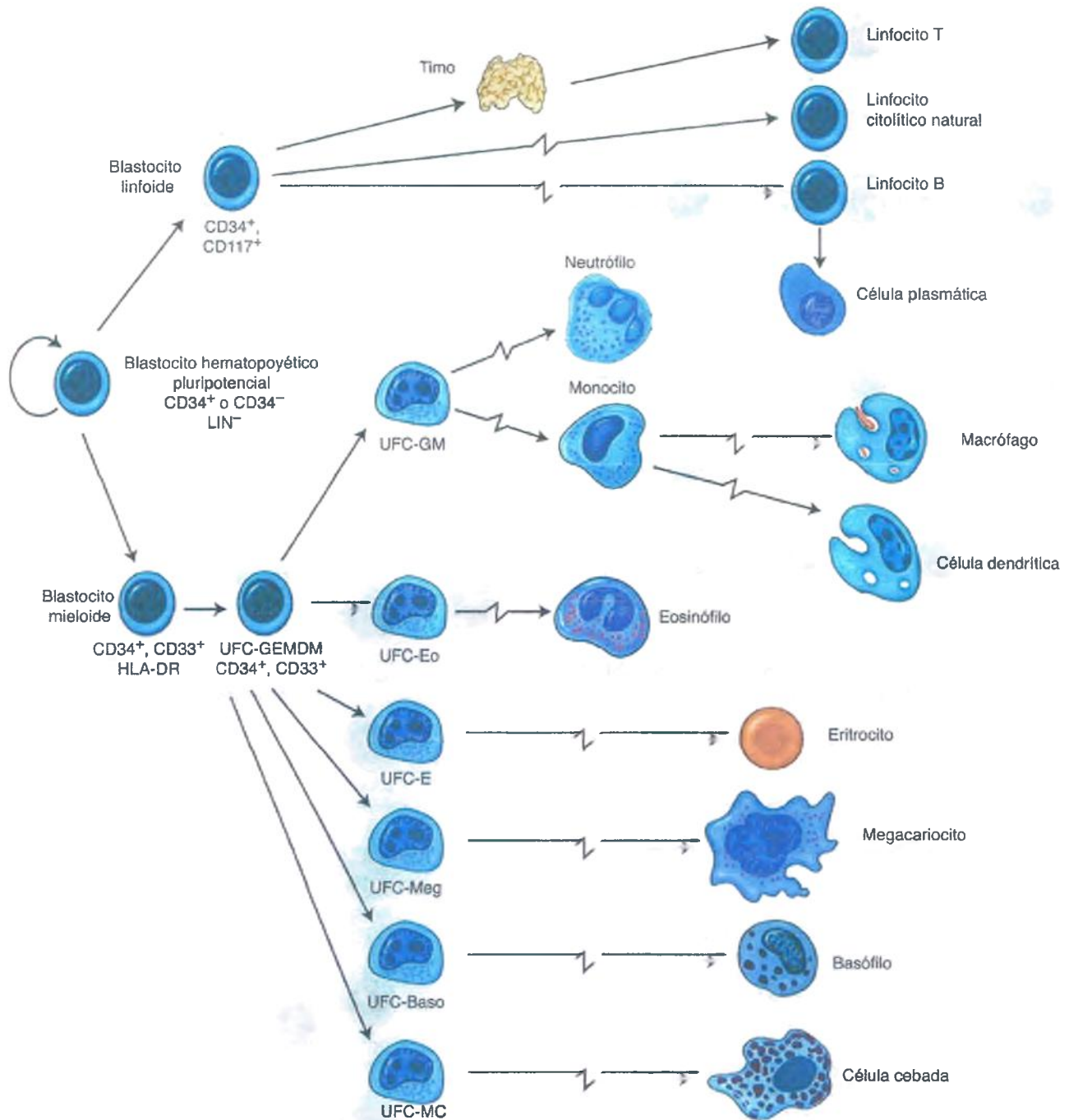


Figura 4-1. Los blastocitos hematopoyéticos pluripotenciales se diferencian en blastocitos linfocíticos o mielocíticos y, en el caso de los blastocitos mielocíticos, en unidades formadoras de colonias específicas de linaje (UFC). Bajo la influencia de un microambiente apropiado, las UFC dan origen a los tipos celulares definitivos. Las progenitoras linfocíticas son precursoras de los linfocitos citotóxicos naturales, los linfocitos T y los linfocitos B. Los linfocitos B originan las células plasmáticas. LIN^- , linaje negativo; CD, designación de conjunto; UFC-GEMDM, unidades formadoras de colonias granulocítica, eritroide, monocítica-dendrítica y megacariocítica; HLA, antígeno leucocítico humano.

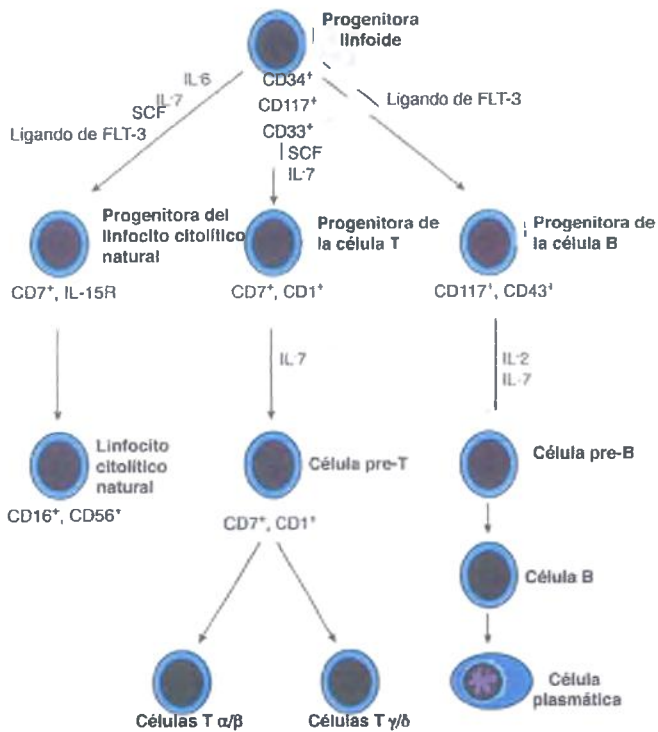


Figura 4-2. Las células progenitoras linfoides (blastocitos linfoides) dan origen a linfocitos T y B maduros pero vírgenes. Los linfocitos destinados a convertirse en linfocitos T migran hacia el timo, donde se convierten en células T α/β o γ/δ . Las células colaboradoras de tipo 1 y tipo 2 se refieren a características funcionales de las células T (v. texto). Otros linfocitos se diferencian en la médula ósea y dan origen a poblaciones clonales de células B productoras de inmunoglobulina de superficie y también pueden convertirse en células plasmáticas. CD, designación de conjunto; IL, interleucina.

en algunos casos, las características morfológicas. Las células progenitoras linfoides destinadas a convertirse en células T abandonan la médula ósea y migran hacia el timo en ondas. Aquí se forman los linfocitos α/β y γ/δ (figura 4-2). Las “ α/β ” y “ γ/δ ” son las dos clases principales de receptores heterodiméricos de la célula T (RCT) que reconocen y unen de manera específica varios antígenos. El microambiente químico está determinado por el estroma epitelial. El timo inicial se forma a partir del ectodermo y del endodermo derivados de la tercera hendidura branquial y de la tercera y cuarta bolsas faríngeas. Los BHP que dan origen a las células T, macrófagos y células dendríticas colonizan más tarde este esbozo tímico. La corteza tímica está compuesta por una masa de procesos celulares epiteliales que rodean a grupos de timocitos inmaduros que son portadores de las moléculas de superficie $CD-4^+$ y $CD-8^+$ (fig. 4-3). A medida que los linfocitos T maduran, se infiltran dentro de la médula tímica donde, en cercana proximidad a los grupos anidados de células epiteliales, forman células más maduras que son entonces $CD-4^+$ o $CD-8^+$.

La unión tímica corticomedular contiene muchos macrófagos y células dendríticas derivados del BHP de la médula ósea. Gran parte de la **selección positiva** de timocitos tiene lugar en la corteza; la **selección negativa** tiende a producirse a través de la exposición de los timocitos en desarrollo a las células dendríticas corticomedulares. En la selección tímica positiva, la unión de baja afinidad, transitoria de los RCT de la

superficie celular a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) clase I o II de cada persona evita la muerte celular. La selección tímica negativa es el proceso contrario, en el cual la unión de alta afinidad mediada por el RCT a las moléculas de clase I o II del CPH propio tiene como resultado la muerte celular por apoptosis. Estos procesos de selección tímica complementarios son esenciales para el desarrollo del linfocito T; de manera que las células T puedan interactuar con las células propias del hospedero, pero no de una manera que desembogue en una autorreactividad excesiva (v. a continuación la explicación de la autoinmunidad).

La selección tímica y la diferenciación en un linaje específico de los linfocitos T son fundamentales para comprender la autoinmunidad y la respuesta inmunitaria, respectivamente. La maduración tímica de los linfocitos T incluye numerosos procesos. Las células T en desarrollo recombinan segmentos génicos dispersos que codifican los RCT heterodiméricos α/β o γ/δ . Los linfocitos T α/β progresan a través de etapas del desarrollo que se caracterizan como $CD-4^-$, $CD-8^-$, luego $CD-4^+$, $CD-8^+$ y más tarde $CD-4^+$, $CD-8^-$ o $CD-4^+$, $CD-8^+$ (figs. 4-2 y 4-3). La mayoría de las células T $CD-4^+$, $CD-8^-$ actúan como **células colaboradoras**, mientras que la mayoría de las células T $CD-4^+$, $CD-8^+$ se comportan como **células citotóxicas**.

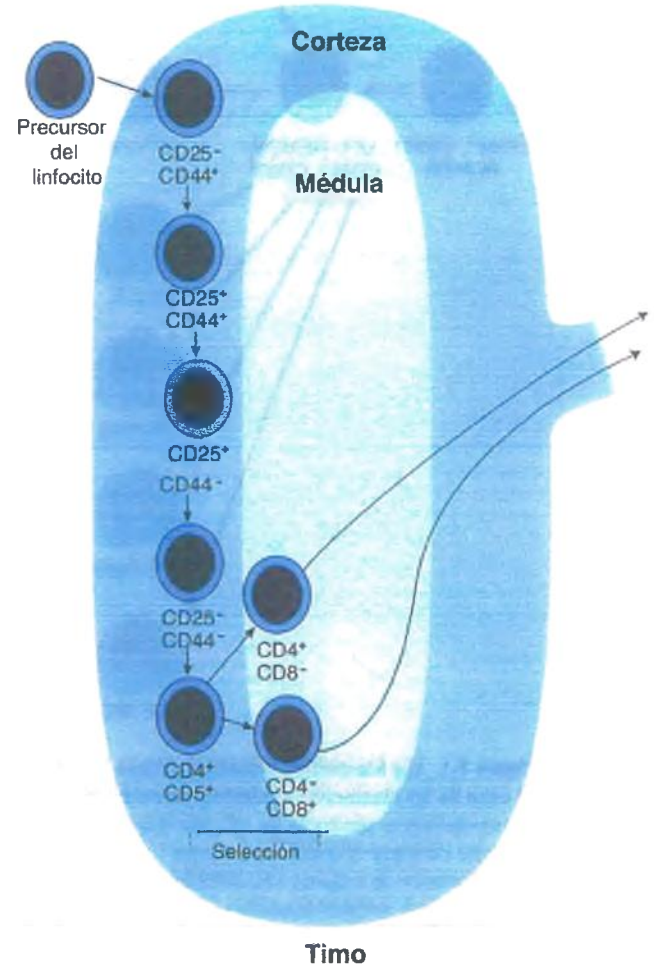


Figura 4-3. Células progenitoras linfoides que están destinadas a convertirse en células T diferenciadas, maduras, pero vírgenes, a medida que atraviesan el timo. Las células T $CD-4^+$ y $CD-8^+$ periféricas derivan de células precursoras tímicas que son al mismo tiempo $CD-3^+$ $CD-4^+$ y $CD-8^+$.

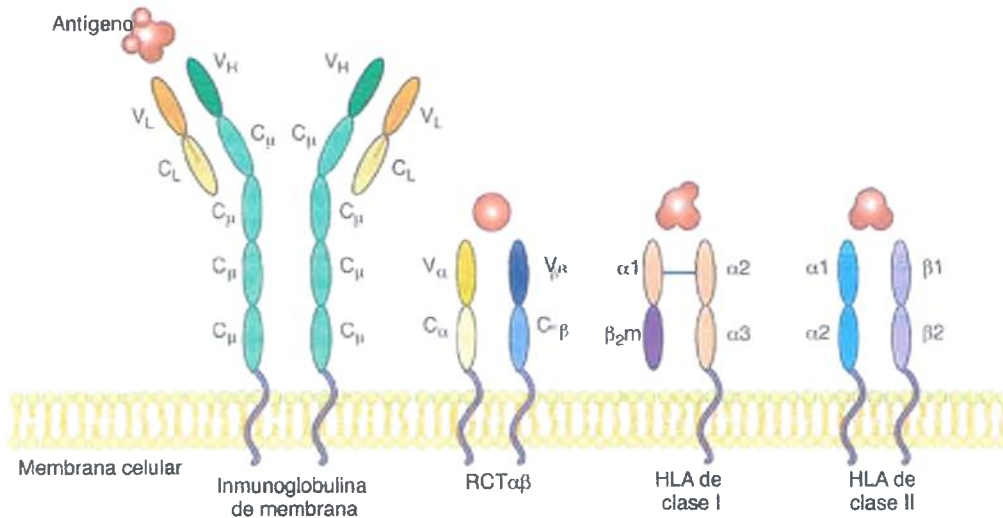


Figura 4-4. Los lugares de unión del antígeno de los receptores de la célula T (RCT) y de la inmunoglobulina de membrana se forman por el alineamiento de los dominios variables N-terminales de dos cadenas peptídicas. Cada dominio variable (V) deriva de un transcrito que es producto del reordenamiento aleatorio de un segmento génico VJ (RCT) o V(D)J (Ig). Los surcos de unión de antígeno de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) se forman por el alineamiento de los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ de la clase I y de los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$ de las moléculas de clase II. La C indica un dominio constante y β_2m representa a la β_2 -microglobulina, la cual es un componente de la molécula de clase I del antígeno leucocítico humano (HLA) intacto.

Los linfocitos T abandonan el timo y pueblan los tejidos linfoides periféricos. En el timo, los RCT específicos de antígenos se forman y expresan junto con el CD-3, una molécula accesoria y esencial que incluye diversas subunidades. Casi el 95% de los linfocitos T circulantes expresan RCT α/β . A su vez, las células T α/β circulantes también expresan CD-4 o CD-8. Una población más pequeña (5%) de células T expresa RCT γ/δ y CD-3, pero no CD-4 ni CD-8.

Linfocitos B

Los linfocitos B se diferencian en la médula ósea en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Similar al desarrollo del linfocito T, el microambiente del hígado o de la médula ósea fetales es crítico para el desarrollo del linfocito B. En ambos sitios, sólo los linfocitos B que sobreviven pasan a través de las múltiples etapas necesarias para producir inmunoglobulinas superficiales. Por el contrario, cuando las inmunoglobulinas superficiales se unen con demasiada avidez a los autoantígenos, las células B en desarrollo se seleccionan negativamente y se eliminan.

Análogamente a las células T, los linfocitos B expresan un receptor superficial para unión de antígenos, **inmunoglobulina de membrana**, con la misma especificidad de unión de antígeno que la inmunoglobulina soluble que en última instancia será secretada por las células plasmáticas correspondientes diferenciadas de manera permanente. Como las células T, los linfocitos B también exhiben un grado de heterogeneidad (por ejemplo, $CD5^+$ [B]) and $CD5^-$ [B2]).

Activación de las células T y B

Los RCT, junto con las inmunoglobulinas y las moléculas del CPH de clase I y clase II (v. a continuación), confieren especificidad al sistema inmunitario en virtud de su capacidad para unir de manera específica antígenos extraños (RCT, Ig) o interactuar con células propias (CPH). El RCT, la inmunoglobulina y una porción del CPH de la molécula del CPH de clase I están codificados por miembros de la familia del supergén de la inmunoglobulina. La variabilidad estructural y a la vez la alta especificidad de los RCT y de las inmunoglobulinas se consiguen a través de la recombinación genética de los RCT y los genes de las Ig segmentados. Como ya se dijo, un RCT individual es un heterodímero que forma un lugar de unión de antígeno (fig. 4-4). Las proteínas que constituyen los

RCT y las inmunoglobulinas poseen cada una un dominio variable de unión de antígeno aminoterminal (V) y un dominio constante carboxiterminal (C). Los RCT fijan el antígeno en la superficie celular, mientras que las inmunoglobulinas fijan el receptor a la superficie de la célula B como IgM o, en el caso de inmunoglobulinas solubles, mediante su función biológica (fig. 4-4).

Linfocitos citolíticos naturales

Los linfocitos citolíticos naturales reconocen a las células objetivo sobre todo a través de mecanismos independientes del antígeno. Se cree que se forman en el timo y en la médula ósea. Los linfocitos citolíticos naturales tienen diferentes tipos de receptores de moléculas del CPH de clase I, los cuales, cuando participan, en realidad inhiben la capacidad del linfocito citolítico natural de secretar productos citolíticos. Ciertas células tumorales y células infectadas con virus tienen números reducidos de moléculas del CPH de clase I y por lo tanto no inhiben los linfocitos citolíticos naturales. En este escenario, los linfocitos citolíticos naturales atraen a las células infectadas por virus o tumorales y secretan proteínas citolíticas del tipo del complemento (perforina), granzimas A y B y otras moléculas líticas. Los linfocitos citolíticos naturales también secretan granulinsina, una proteína catiónica que induce la apoptosis en las células objetivo.

En otro ejemplo de enlace entre las diferentes facetas del sistema inmunitario, los linfocitos citolíticos naturales también pueden lisar células objetivo a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, en la que los linfocitos citolíticos naturales, a través de sus receptores Fc, se unen al dominio Fc de la IgG, que se une de manera específica al antígeno en la superficie de las células objetivo. Como las células T y B, los linfocitos citolíticos naturales exhiben cierto grado de heterogeneidad (por ejemplo, $CD16^+$, $CD16^-$).

Fagocitos mononucleares, células presentadoras de antígeno y células dendríticas

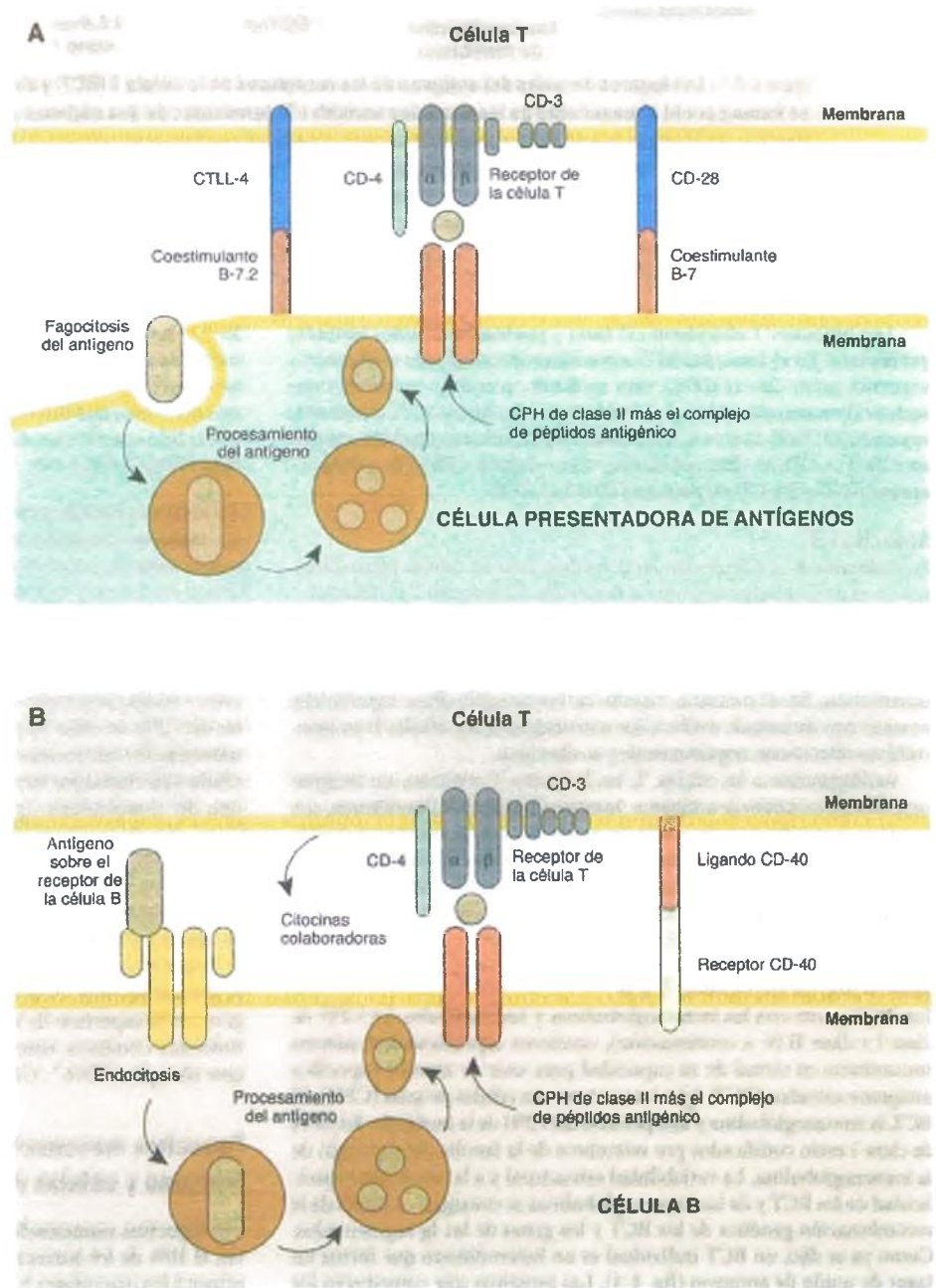
Los fagocitos mononucleares, principalmente los monocitos, representan el 10% de los leucocitos circulantes. Los monocitos circulantes dan origen a los macrófagos histiósicos residentes que incluyen, entre otros, a las

células de Kupffer (macrófagos hepáticos, alveolares [pulmón] y células de microglia [cerebro]). Los monocitos y los macrófagos expresan un conjunto de moléculas específicas de la superficie celular que son importantes para sus funciones defensivas del hospedero. Éstas incluyen moléculas del CPH de clase II, CD-14 (un receptor que une lipopolisacáridos bacterianos y que puede desencadenar la activación celular), diversos tipos de receptores Fc de las inmunoglobulinas, receptores toll-like, moléculas de adherencia y una variedad de receptores de las citocinas que participan en la regulación de la función de los monocitos/macrófagos. Los macrófagos activados producen diversas citocinas y mediadores solubles de la defensa del hospedero (por ejemplo, interferón γ [IFN- γ], interleucina [IL]-1 β , factor de necrosis tumoral α [TNF- α] y componentes del complemento).

Las células presentadoras de antígenos (CPA), definidas por su función y derivadas del BHP, adquieren la capacidad de presentar anti-

geno a los linfocitos T en el contexto de la histocompatibilidad, después de la regulación a la baja dirigida por citocinas de las moléculas del CPH de clase II (fig. 4-5). Los monocitos, macrófagos, células dendríticas y, bajo ciertas condiciones, los linfocitos B, las células endoteliales y las células epiteliales pueden funcionar como CPA. En algunas localizaciones, las CPA son muy especializadas para esta función. Por ejemplo, en los folículos de los ganglios linfáticos y el bazo ricos en células B, CPA especializadas se denominan células dendríticas foliculares. En estos lugares, a través de la participación del anticuerpo y del complemento mediante receptores Fc y C3d, las CPA atrapan complejos de antígeno y anticuerpo. En el caso de los ganglios linfáticos, dichos complejos llegan a través de los vasos linfáticos aferentes, y en el bazo, a través de la sangre. La presentación del antígeno por las células dendríticas foliculares conduce a la generación de linfocitos B de memoria (fig. 4-6).

Figura 4-5. A. La activación del linfocito T (por el receptor de la célula T [RCT]) se verifica mediante la escisión de los péptidos del antígeno y presentado al RCT en el contexto de una molécula del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase II histocompatible. La activación de la célula T también requiere señales accesorias o coestimulantes de la línea linfocito citotóxica (CTLL)-4 o CD-28. **B.** Un proceso similar se aplica a las interacciones entre la célula B y la célula T. El receptor de antígenos del linfocito B es una inmunoglobulina de membrana.



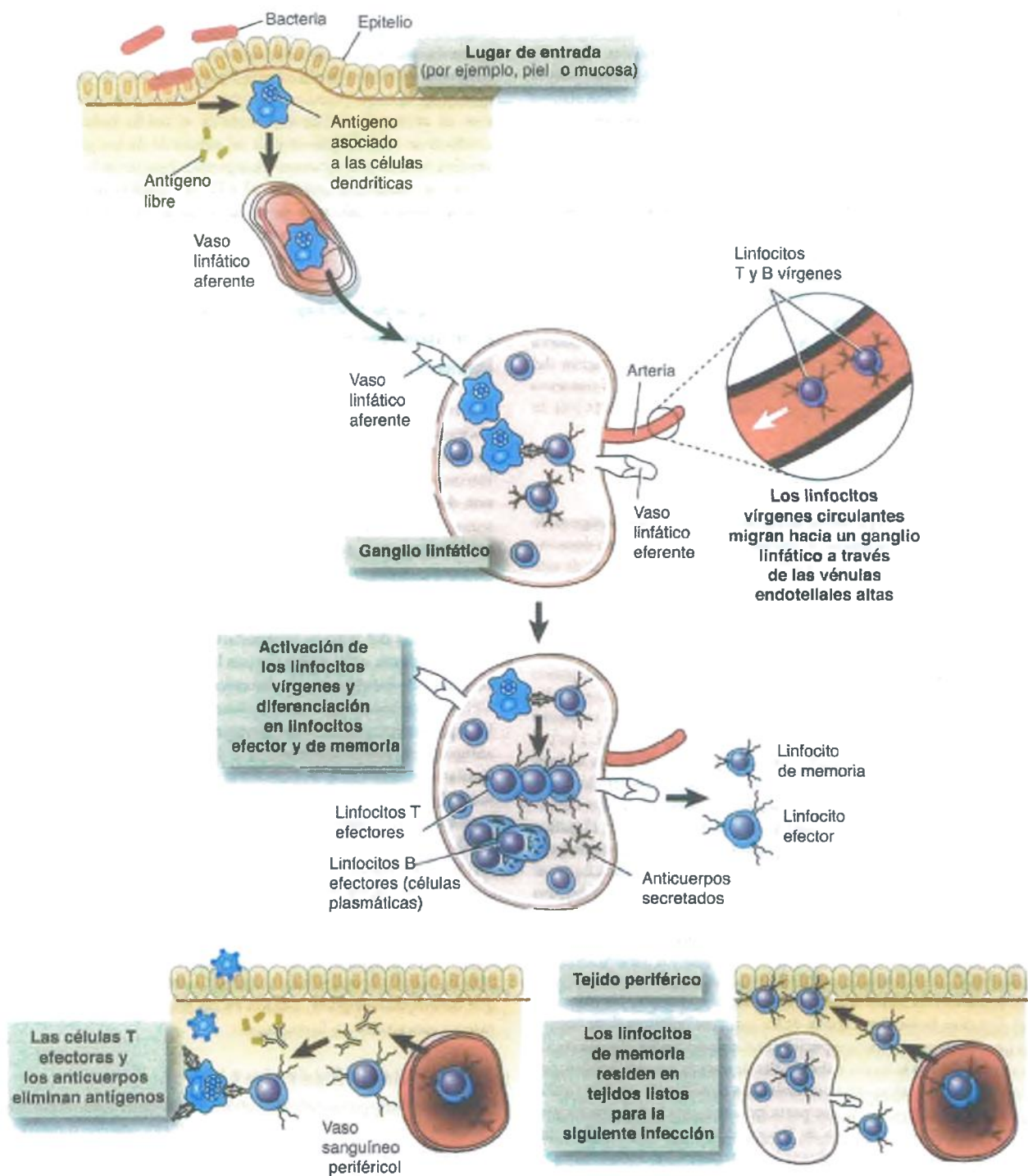


Figura 4-6. En una respuesta inmunitaria integrada, el antígeno es procesado y presentado por una célula dendrítica, que seguirá a través de los vasos linfáticos aferentes hasta un ganglio linfático regional. Dentro del ganglio linfático regional, el antígeno se presenta a los linfocitos, los cuales a su vez se activan y pueden migrar (mediante el mecanismo de escala) a zonas periféricas específicas.

Las células dendríticas son CPA especializadas que se denominan "dendríticas" por su aspecto morfológico similar a una araña. Se encuentran en los folículos linfoides ricos en linfocitos B, en la médula tímica y en muchas zonas periféricas, como la lámina propia intestinal, el pulmón, las vías urinarias y la piel (fig. 4-6). Las células dendríticas localizadas en la periferia son menos maduras que las CPA encontradas en los folículos linfoides y expresan concentraciones más bajas de moléculas accesorias de activación celular (CD-80 [B 7-1], CD-86 [B 7-2]) que las células dendríticas maduras. Un ejemplo de una CPA periférica es la célula epidérmica de Langerhans. Cuando un antígeno se expone, las células de Langerhans lo incluyen, migran hasta un ganglio linfático regional a través de un vaso linfático aferente y se diferencian en una célula dendrítica más madura. Las células dendríticas derivadas de la célula de Langerhans expresan altas densidades de moléculas del CPH de clase I y II y moléculas coestimulantes (CD-80, CD-86) y presentan de manera eficiente antígenos a los linfocitos T. Otra vez, la presentación del antígeno a las células T se produce a través de los RCT en el contexto de la histocompatibilidad determinada por las moléculas del CPH de clase II.

Escala y recirculación de los linfocitos

Los segmentos del ADN que codifican los dominios que unen antígeno de los RCT y de la inmunoglobulina se reorganizan en las células en desarrollo T y B, respectivamente, para formar "nuevos" genes. A través de este proceso de combinación y de numerosos mecanismos que generan diversidad, se origina un gran número de receptores de antígenos diferentes. Los adultos poseen alrededor de 1012 linfocitos, de los cuales sólo el 10% está en la circulación en un momento dado. Pese al gran número de linfocitos, la cantidad de linfocitos que tienen cualquier receptor antigénico específico es relativamente pequeña. Además, las superficies corporales que sirven con frecuencia como portales para la entrada de invasores extraños son muy grandes o muy extensas (por ejemplo, la piel, 2 m²; el sistema respiratorio, 100 m²; el tubo digestivo, 400 m²). El tráfico linfocítico es un aspecto necesario de la defensa del hospedero debido a que permite que números relativamente pequeños de cualquier grupo de linfocitos específicos de antígeno se muevan a sitios de "necesidad". El tráfico linfocítico, que incluye la escala y la recirculación, ha evolucionado para suministrar una distribución rápida, flexible y amplia de los linfocitos y un medio de focalizarse en los procesos inmunitarios específicos en lugares bastante escuetos (por ejemplo, la corteza del ganglio linfático).

Después de completar el desarrollo inicial, los linfocitos vírgenes B y T circulan a través del sistema vascular hacia órganos y tejidos linfoides secundarios. Entre estos tejidos están el bazo, los ganglios linfáticos y los tejidos linfoides relacionados con la mucosa (por ejemplo, las placas de Peyer). El tráfico linfocítico a través de los ganglios linfáticos tiene lugar a través de vénulas poscapilares especializadas denominadas vénulas endoteliales altas debido a la forma cuboide alta de sus células endoteliales. Las vénulas endoteliales altas expresan moléculas de adherencia celular ultrarrápidas (por ejemplo, CD-31), que participan en la unión de los linfocitos. La forma cuboide de las células de la vénula endotelial alta reduce las fuerzas de cizalla que produce el flujo y las conexiones intercelulares especializadas facilitan que los linfocitos salgan del espacio vascular. Los linfocitos que no encuentran sus antígenos afines a medida que se infiltran en los tejidos linfoides secundarios entran en la circulación a través de los vasos linfáticos eferentes y el conducto torácico.

En contraste, los linfocitos que hacen contacto con un antígeno dejan el tejido linfoide secundario, entran en la circulación a través de los vasos linfáticos y del conducto torácico y más tarde se unen a los tejidos periféricos preferenciales (por ejemplo, ganglios linfáticos o tejido linfoide relacionado con la mucosa), a partir de los cuales se había introducido el antígeno de activación. *En consecuencia, existen cuando menos dos circuitos principales, que son el relacionado con el ganglio linfático y el relacionado con las mucosas.* En el sistema relacionado con la mucosa, los

linfocitos que no son vírgenes pueden distinguir entre el intestino, las vías respiratorias y las genitourinarias. La escala realizada por el linfocito (y del neutrófilo) en las áreas de inflamación se consigue por medio de diferentes conjuntos de moléculas de adherencia leucocíticas y de las células endoteliales (cap. 2). Las moléculas de adherencia mejor entendidas que intervienen en el tráfico de los linfocitos en el tejido linfoide incluyen las L-selectinas (en los linfocitos) y las adreínas de los ganglios linfáticos periféricos, las cuales sirven como lugares de fijación de los linfocitos. Entre otras, las adreínas incluyen el CD-34, la podocalixina, la molécula I de adherencia celular a la adreína mucosa (MadCAM-1) y a la molécula de adherencia celular dependiente de la glucosilación (GlyCAM-1).

El complejo principal de histocompatibilidad coordina interacciones entre las células inmunitarias

El descubrimiento de que el suero de las mujeres múltiples paradas y de los pacientes con múltiples transfusiones contiene anticuerpos contra leucocitos de sangre extraña condujo a la identificación de un sistema intrincado de proteínas superficiales celulares conocidas como **antígenos de histocompatibilidad principal**. Estos antígenos también se conocen como **antígenos leucocíticos humanos (HLA)** debido a que se identificaron por primera vez en los leucocitos y se expresan en altas concentraciones en estas células. Los HLA ponen en juego muchas de las interacciones intercelulares fundamentales de las respuestas inmunitarias. Como se señaló anteriormente, las interacciones productivas entre células del sistema inmunitario requieren histocompatibilidad. Por el contrario, estos antígenos son los inmunógenos principales y por consiguiente los objetivos en las reacciones de rechazo al trasplante. El CPH incluye los antígenos de las clases I, II y III. (Los antígenos de clase III representan a ciertos componentes del complemento y no son en sí antígenos de histocompatibilidad). Las moléculas con una estructura similar a las moléculas de clase I y II del CPH "tradicional" se codifican fuera de la región más restringida del CPH, en el brazo corto del cromosoma 6. Los ejemplos incluyen el CPH-1b y el CD-1d, los cuales pueden activar los llamados linfocitos citolíticos naturales T. Estos linfocitos tienen características tanto de los linfocitos T como de los linfocitos citolíticos naturales. Otras moléculas del CPH de clase I no tradicionales son la HLA-E, la HLA-F y la HLA-G. Estas moléculas están más restringidas a los tejidos que las moléculas HLA-A, HLA-B y HLA-C, y sus funciones no se comprenden tan bien. Estas moléculas pueden regular la actividad del linfocito citolítico natural y se sospecha que desempeñan alguna función en las respuestas del hospedero a las infecciones virales y a la oncogenia.

Moléculas del CPH de clase I

Ciertos genes muy polimórficos codifican las moléculas de clase I en las regiones A, B y C del CPH (fig. 4-7). Estos loci codifican moléculas de estructura similar que se expresan en casi todos los tejidos. Los antígenos de histocompatibilidad de clase I son estructuras heterodiméricas consistentes en dos cadenas, una glucoproteína transmembranosa polimórfica de 44 kD y una molécula polimórfica de 12 kD denominada β2-microglobulina. Esta última es una proteína superficial que perdió un componente de la membrana y no se relaciona de manera covalente con la cadena pesada más grande. Un gen del cromosoma 15 codifica la β2-microglobulina. El polimorfismo estructural tiene lugar principalmente en los dominios extracelulares de la cadena α. Los alelos del CPH-I se expresan de manera codominante, por lo que los tejidos cuentan con antígenos de clase I heredados de cada padre. Las células T citotóxicas reconocen estos antígenos durante el rechazo al injerto o la muerte mediada por el linfocito T de las células infectadas por virus.

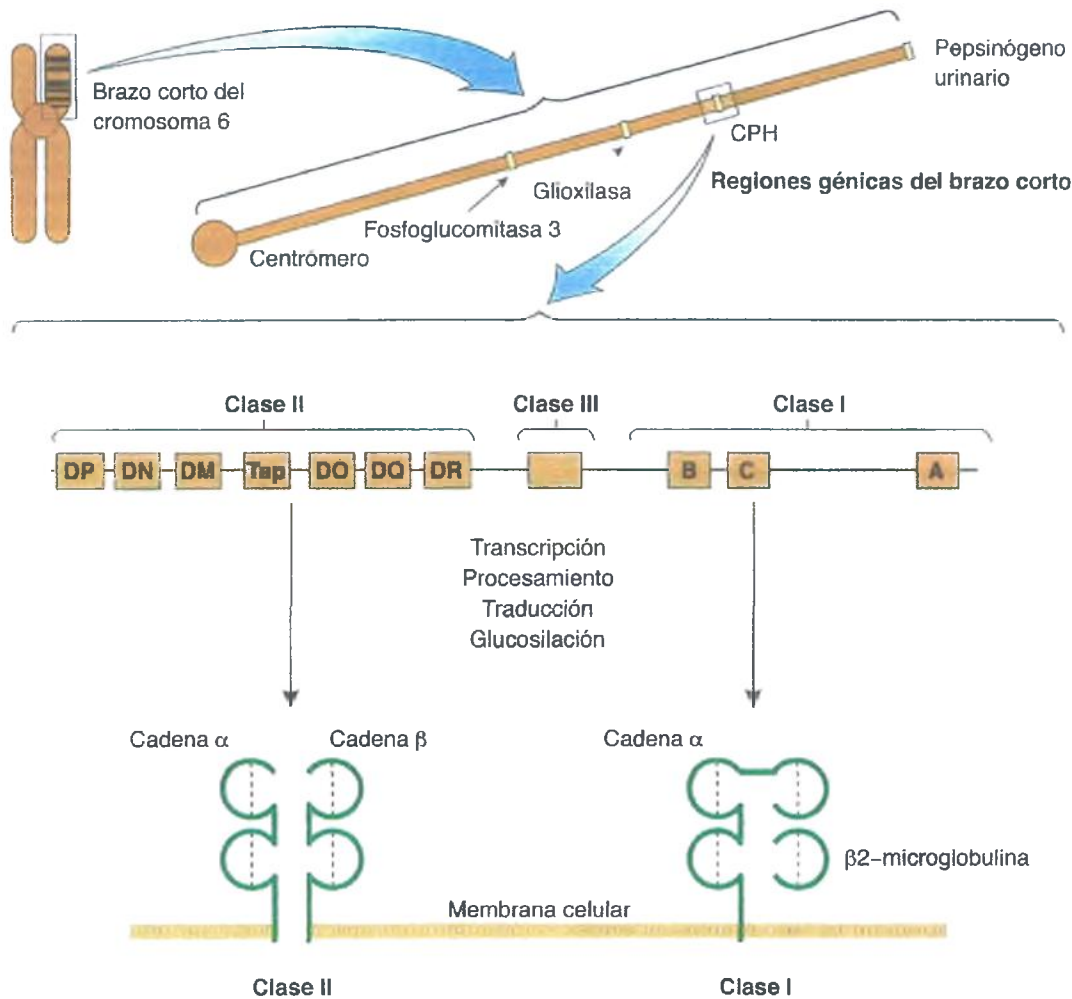


Figura 4-7. Los altamente polimórficos loci que codifican los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad se localizan en el brazo corto del cromosoma 6. Las moléculas de clase I y clase II muestran estructuras diferentes, pero cada una participa en interacciones intercelulares fundamentales por su importancia. Los genes de clase III codifican algunos componentes del complemento que no son en realidad antígenos de histocompatibilidad.

Moléculas del CPH clase II

Múltiples loci de la región D codifican las moléculas de clase II: DR, DN, DM, DO, DQ y DR. Los loci de la región D codifican moléculas de estructura similar que se expresan principalmente en las células accesorias que intervienen en la presentación del antígeno. Como se explicó antes, las principales CPA incluyen monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos B. Los antígenos de clase II también se han denominado antígenos "Ia" (relacionados con la inmunidad). Las moléculas de clase II son heterodímeros que consisten en dos cadenas de glucoproteínas enlazadas de manera no covalente. La cadena β de 34 kD posee un solo enlace disulfuro; su dominio extracelular es el principal espacio de variabilidad antigénica de clase II. La cadena α de 29 kD tiene dos enlaces disulfuro. Ambas cadenas son proteínas transmembrana. Como sucede con los antígenos de clase I, los alelos D se expresan de manera codominante y los tejidos tienen antígenos de ambos padres.

Tipificación clínica de tejidos

Los laboratorios de "histocompatibilidad, HLA, o de tipificación de tejidos" usan ahora diversos métodos para identificar las clases I y II de antígenos que expresan los tejidos del donante potencial y del receptor

antes de un trasplante de órgano. Los antígenos de clase I se definen por medios serológicos: el antisuero contra varios antígenos se prueba contra los linfocitos del donante (o del receptor). El sistema de nomenclatura para los antígenos de clase I se basa en el locus de origen (A-1, A-2, A-3, B-4, B-6, C-1, C-2, etc.). La tipificación hística revela los dos antígenos diferentes que se expresan de forma codominante en cada locus y un antígeno (sobredosis) cuando hay homocigosidad. De acuerdo con ello, un tejido puede expresar los antígenos A-1, A-2, B-4, B-6, DR-3 y DR-4. No todos los loci se tipifican universalmente en los laboratorios clínicos. Los laboratorios que tipifican los tejidos también cuantifican los anticuerpos ya formados contra los HLA. Estos anticuerpos circulan en receptores potenciales de un trasplante de órgano o tejido que han sido inmunizados a través de transfusiones sanguíneas o trasplantes previos, o por el embarazo. Cada vez con mayor frecuencia, los laboratorios que tipifican tejidos usan métodos moleculares, que incluyen la secuenciación del ADN para identificar los antígenos de clase I y II. Los resultados clínicos para algunos de los tipos de injertos (por ejemplo, BHP) han mejorado como consecuencia de la tipificación de alta resolución del nivel de secuencia del ADN.

Los antígenos de clase II se definieron tradicionalmente mediante ensayos serológicos y funcionales, pero éstos fueron reemplazados en

gran medida por las técnicas moleculares, las cuales han revelado mayor variabilidad genética (y estructural) de la que se había reconocido cuando se realizaba la tipificación histórica por medios serológicos. Por consiguiente, la nomenclatura para los genes y antígenos de histocompatibilidad se volvió más compleja; por ejemplo, "HLA-B-27" (basada en la serología) se convirtió en B*2701-2725, en la que se incluyen 25 moléculas diferentes de "B-27", como resultado de una tipificación basada en la secuencia de resolución más alta.

Las respuestas inmunitarias celular y humoral integradas protegen contra los agentes extraños

Interacciones del linfocito T

Los linfocitos T reconocen antígenos específicos, generalmente proteínas o haptenos unidos a proteínas. Éstos se someten a una serie de sucesos de activación cuando hacen contacto mediante el RCT con CPA histocompatibles (es decir, hay CPH compatibles). Las señales exógenas son liberadas por citocinas. Los subgrupos de células T CD-4⁺ y CD-8⁺ exhiben una variedad de funciones reguladoras y efectoras. Las funciones reguladoras incluyen el aumento de la inhibición de respuestas inmunitarias, habitualmente mediante la secreción de citocinas específicas colaboradoras o inhibidoras. Las funciones efectoras incluyen la secreción de citocinas proinflamatorias y la muerte de células que expresan antígenos de membrana extraños o alterados.

Las células T CD-4⁺ y quizá las células CD-8⁺ pueden distinguirse adicionalmente por los tipos de citocinas que producen. El tipo 1 colaborador, o "Th-1", consiste en células que producen IFN- γ e IL-2, mientras que las células colaboradoras de tipo 2, o "Th-2", secretan IL-4, IL-5 e IL-10. Los linfocitos Th-1 se han relacionado con fenómenos de mediación celular y las células Th-2 con las respuestas alérgicas. En general, las células T CD-4⁺ promueven las respuestas por anticuerpo e inflamatoria. Las células CD-8⁺ ejercen de manera notable funciones inhibidora y citotóxica. Las células inhibidoras inhiben la fase de activación de las respuestas inmunitarias; las células citotóxicas pueden matar células objetivo que expresan antígenos específicos. Sin embargo, hay cierta superposición, ya que las células CD-8⁺ secretan citocinas colaboradoras y las células Th-1 y Th-2 CD-4⁺ despliegan inhibición reguladora cruzada.

Un aspecto importante del reconocimiento del antígeno que lleva a cabo la célula T es el requerimiento de que el antígeno se presente sobre la superficie de otras células en asociación con una proteína de membrana histocompatible (figs. 4-5 y 4-6). Como ya se ha señalado, las células T tienen complejos receptores de membrana (RCT α/β más moléculas accesorias CD-3) sobre sus superficies. Para las respuestas inmunitarias máximas, el complejo RCT-CD-3 debe interactuar con un antígeno extraño en el contexto de la histocompatibilidad intercelular. Por lo tanto, células accesorias (CPA) que tienen moléculas de histocompatibilidad apropiada presentan los antígenos a las células T. Los antígenos también pueden ser presentados a las células T por células que "no presentan" antígenos, pero que en su reemplazo expresan en la superficie una proteína propia alterada o una proteína extraña asociada a una molécula de histocompatibilidad apropiada.

Las células CD-8⁺ (células T citotóxicas) reconocen antígenos junto con las moléculas del HLA de clase I, mientras que las células CD-4⁺ (células T colaboradoras) reconocen antígenos junto con las moléculas de clase II. Las moléculas de membrana CD-4 y CD-8 de las células T α/β ayudan a estabilizar las interacciones de unión. Las células T γ/δ también pueden adquirir CD-8 fuera del timo y en consecuencia usar antígenos de clase I para unir células objetivo. *Las moléculas extrañas de clase I y II, que no son histocompatibles con las del hospedero (por ejemplo, los antígenos de histocompatibilidad trasplantados), son en sí mismas inmunógenos potentes que pueden ser reconocidos por las células T del hospedero.* A ello se debe que el trasplante histico óptimo requiere que los HLA del donante y el receptor sean compatibles. Además de la unión de péptidos extraños presentados por las moléculas del CPH al complejo del RCT, deben ocurrir muchas otras interacciones

entre el ligando y el receptor para activar al máximo los linfocitos. La figura 4-5 resume algunas de las interacciones esenciales entre las células T colaboradoras CD-4⁺ y las CPA. Una célula T CD-4⁺ se convierte en una célula efectora activada cuando es estimulada a través del complejo del RCT y de receptores "accesorios" (CD-28 y la línea linfoide citotóxica [CTLL]-4), la cual acopla moléculas coestimulantes (por ejemplo, B-7 y B-7.2). A su vez, una célula T colaboradora activada reconoce a una célula B específica de antígeno a través de su receptor. La célula T colaboradora proporciona entonces señales coestimulantes y reguladoras, como el ligando CD-40 y las citocinas "colaboradoras" (por ejemplo, IL-4, IL-5).

Interacciones de los linfocitos B

Las células B maduras existen en primer lugar en estado de reposo, en espera de su activación por antígenos extraños. La activación requiere uniones entrecruzadas de los receptores de inmunoglobulina de la membrana por los antígenos presentados por células accesorias e interacciones con las moléculas de la membrana de las células T colaboradoras a través de un mecanismo denominado ayuda entre células T y células B afines (fig. 4-5). El estímulo inicial conduce a la proliferación y expansión clonal de la célula B, un proceso que amplifican las citocinas de las células accesorias y las células T. Si no reciben señales adicionales, las células B proliferantes retornan al estado de reposo y entran en el fondo común de células de memoria. Estos hechos acontecen en gran medida en los tejidos linfoides. Éstos pueden verse como centros germinales, dentro de los cuales las células B se someten a reordenamientos adicionales de los genes somáticos, para generar células que producen los diversos isotipos y subclases de inmunoglobulinas.

Un isotipo es la clase de cadena pesada que define una molécula de inmunoglobulina. Cada isotipo de inmunoglobulina exhibe un conjunto diferente de actividades biológicas. A falta de estimulación antigénica, los clones diferentes de células B expresan una diversidad de isotipos y subclases de cadenas pesadas: IgG (γ -1, γ -2, γ -3, γ -4), IgA (α -1, α -2) o IgE (ϵ). Las células T también influyen en la diferenciación de la célula B. En presencia de un antígeno, las células T producen citocinas colaboradoras que estimulan el desplazamiento del isotipo o inducen la proliferación de poblaciones de isotipo ya deprimidas. Por ejemplo, la IL-4 provoca el desplazamiento al isotipo IgE.

La etapa final de la diferenciación de la célula B en células plasmáticas que sintetizan anticuerpos requiere la exposición a productos adicionales de los linfocitos T (p. ej., IL-5, IL-6), en especial en el caso de antígenos proteínicos. Sin embargo, algunos agentes polivalentes provocan la proliferación y diferenciación de la célula B en células plasmáticas de manera directa, prescindiendo de los requerimientos de los factores de crecimiento y diferenciación de la célula B. Tales agentes se llaman **activadores policlonales de la célula B** debido a que no interactúan con los lugares de unión de antígeno y en consecuencia son antígenos inespecíficos. Ejemplos de activadores policlonales de la célula B son ciertos productos bacterianos (lipopolisacárido, proteína estafilocócica A) y ciertos virus (virus de Epstein-Barr [VEB], citomegalovirus [CMV]).

El tipo predominante de inmunoglobulina producida durante una respuesta inmunitaria cambia con la edad. Los recién nacidos tienden a producir IgM de manera predominante. En contraste, los niños mayores y los adultos producen de manera inicial IgM después de un desafío antigénico, pero cambian con rapidez a la síntesis de IgG.

Actividades de los fagocitos mononucleares

Fagocito mononuclear es un término general que se aplica a las poblaciones de células fagocíticas en prácticamente todos los órganos y tejidos conjuntivos. Entre estas células están los macrófagos, monocitos, células de Kupffer del hígado y los macrófagos de los alvéolos pulmonares. El término más antiguo "histiocito" es un sinónimo de macrófago, ya sea de un macrófago circulante o de uno fijo en los tejidos. Las subpoblaciones de macrófagos exhiben funciones y fenotipos diferentes. Las células precursoras (monoblastos y promonocitos) se originan

en la médula ósea, entran en la circulación como monocitos y luego migran a los tejidos, donde residen como macrófagos hísticos. En el pulmón, hígado y bazo, numerosos macrófagos pueblan los senos y las zonas pericapilares para formar un efectivo sistema de filtración que elimine las células decadentes y el material particulado extraño de la sangre. Este sistema, denominado antiguamente "sistema reticuloendotelial", se conoce ahora como **sistema fagocítico mononuclear**. Además de cumplir sus funciones de "guardianes", los macrófagos son esenciales en la inducción de las respuestas inmunitarias y en el mantenimiento y resolución de las reacciones inflamatorias.

Los macrófagos son células accesorias importantes debido a que expresan antígenos de histocompatibilidad de clase II. Ingieren y procesan antígenos para su presentación a las células T junto con las moléculas del CPH de clase II. Las respuestas subsiguientes de la célula T se amplifican adicionalmente por citocinas derivadas de los macrófagos. Una de las citocinas mejor caracterizadas es la IL-1, la cual, entre un conjunto de actividades pleotrópicas, promueve la expresión del receptor de la IL-2 sobre las células T, con lo que aumenta la proliferación de estas células, a consecuencia de la nombrada IL-2 (también conocida como factor de crecimiento de la célula T). Entre muchos efectos de la IL-1 sobre otros tejidos está la preparación del cuerpo para combatir la infección. Por ejemplo, la IL-1 causa fiebre y promueve el metabolismo catabólico.

Los macrófagos son los principales participantes en las reacciones inflamatorias subaguda y crónica. Durante la inflamación persistente, se reclutan grandes cantidades de monocitos de la médula ósea. Bajo la influencia quimiotáctica, migran hacia las áreas de inflamación, donde maduran y se convierten en macrófagos. Tanto los macrófagos reclutados como los residentes hísticos proliferan en estos focos, donde secretan proteínas, lípidos, nucleótidos, y metabolitos de nitrógeno y oxígeno reactivos. Desde el punto de vista funcional, estas moléculas son digestivas, opsónicas, citotóxicas, promotoras del crecimiento e inhibidoras del mismo.

Factores externos como las citocinas derivadas de la célula T regulan las actividades funcionales de los macrófagos y el espectro de moléculas que producen. Los macrófagos expuestos a tales factores se "activan"; esto es, adquieren una capacidad mayor para producir metabolitos de oxígeno reactivo, matar las células tumorales y eliminar microorganismos intracelulares.

Si un agente que causa un proceso inflamatorio es difícil de digerir, una reacción granulomatosa puede reemplazar la digestión (cap. 2). Bajo estas condiciones, los macrófagos maduran adicionalmente para convertirse en células "epitelioides" y células gigantes multinucleadas. En ese caso, los macrófagos pueden fusionarse para formar sincios multinucleados denominados **células gigantes**. Diferentes agentes incitantes provocan tipos diferentes de células gigantes. Por ejemplo, los granulomas causados por las micobacterias con frecuencia contienen células gigantes de Langhans, las cuales tienen una disposición semicircular de los núcleos. Las células gigantes de los granulomas de cuerpo extraño exhiben una distribución aleatoria de los núcleos. Tanto las células epitelioides como las células gigantes son fagocitos deficitarios; sobre todo están destinadas a secuestrar el material extraño.

Evaluación clínica del estado inmunitario

La sospecha de un trastorno por inmunodeficiencia debe provocar una valoración cuidadosa de la función inmunitaria. Las infecciones crónicas recurrentes o inusuales sugieren típicamente trastornos inmunodeficientes. De manera alternativa, las personas que presentan con consistencia un edema localizado y prurito después de un contacto con un objeto de su ambiente podrían haber desarrollado una **respuesta de hipersensibilidad** a un antígeno relacionado con ese objeto.

Las anomalías en el sistema inmunitario humoral pueden tener como resultado que un paciente tenga dificultad para eliminar las bac-

terias encapsuladas de la circulación sanguínea, lo que deriva en infecciones que ponen en riesgo la vida. Las bacterias que se ven habitualmente en estos pacientes con afectación inmunitaria son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*. Las anomalías en la inmunidad humoral pueden ser primarias y presentarse nada más nacer, o pueden adquirirse. Son muy diversas e incluyen enfermedades como la deficiencia selectiva de IgA, deficiencia inmunitaria variable frecuente en la que las concentraciones de inmunoglobulinas están deprimidas, y el estado de deficiencia inmunitaria adquirida causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)-1, en el cual las concentraciones de inmunoglobulinas están elevadas pero alteradas debido a la desregulación inmunitaria y en consecuencia inefectiva. Los pacientes con asplenia, si es secundaria a una anomalía funcional o a la ausencia franca del bazo, tienen también un riesgo muy elevado de una bacteriemia muy extendida, en especial con bacterias encapsuladas.

El sistema inmunitario celular combate las infecciones virales, participa en el seguimiento inmunitario y puede evitar o retrasar los tumores malignos. El ejemplo más dramático acerca del papel de los linfocitos T lo representa la enfermedad avanzada por VIH-1, el SIDA, en el cual las células T $CD-4^+$ se agotan gravemente. Tales pacientes desarrollan infecciones oportunistas por hongos como el *Cryptococcus*, virus como el CMV y el adenovirus y micobacterias como *Mycobacterium tuberculosis* y el complejo *Micobacterium avium-intracellulare*.

La concentración total de inmunoglobulina se determina por electroforesis

La concentración total de agregados de IgG, IgA e IgM puede estimarse mediante la electroforesis de las proteínas séricas. Las proteínas séricas se separan por electroforesis, se tiñen con colorantes que se unen a las proteínas y se cuantifican con densitometría. Los patrones electroforéticos característicos de una persona normal y de una persona con hipogammaglobulinemia son contrastados en la figura 4-8. Las inmunoglobulinas incluyen una fracción de gammaglobulina, que migra hacia el cátodo y está reducida en pacientes con hipogammaglobulinemia.

Las concentraciones individuales de las inmunoglobulinas (es decir, IgG, IgA e IgM) pueden medirse mediante la cuantificación de los isotipos individuales, lo cual requiere el empleo de anticuerpos específicos. La cuantificación permite la identificación de deficiencias de subclases selectivas de inmunoglobulinas y, como la electroforesis de las proteínas séricas, proporciona una medición de la concentración de inmunoglobulinas séricas total. Hay numerosas afecciones que se caracterizan por deficiencias selectivas de la IgM, IgG o IgA séricas o de la IgA secretora.

La inmunidad dependiente de anticuerpos puede valorarse mediante pruebas de los anticuerpos contra antígenos específicos

Las deficiencias inmunitarias humorales sutiles se detectan mediante la cuantificación de los anticuerpos circulantes contra antígenos específicos a los cuales la mayoría de las personas han sido expuestas mediante la vacunación o el contacto ambiental frecuente (por ejemplo, vacuna neumocócica multivalente, toxoide tetánico, toxoide diftérico, virus de la rubéola). Estos métodos serológicos pueden servir para destacar las deficiencias en facetas específicas del sistema inmunitario humoral, incluso si las concentraciones de inmunoglobulinas séricas totales son normales. Esto puede ser útil para vacunar a un paciente con una vacuna "muerta" como la vacuna neumocócica y entonces reevaluar las concentraciones de anticuerpos contra estos antígenos específicos, habitualmente 4 semanas después de la vacunación. Tales desafíos inmunitarios permiten al médico valorar esta faceta de la respuesta inmunitaria.

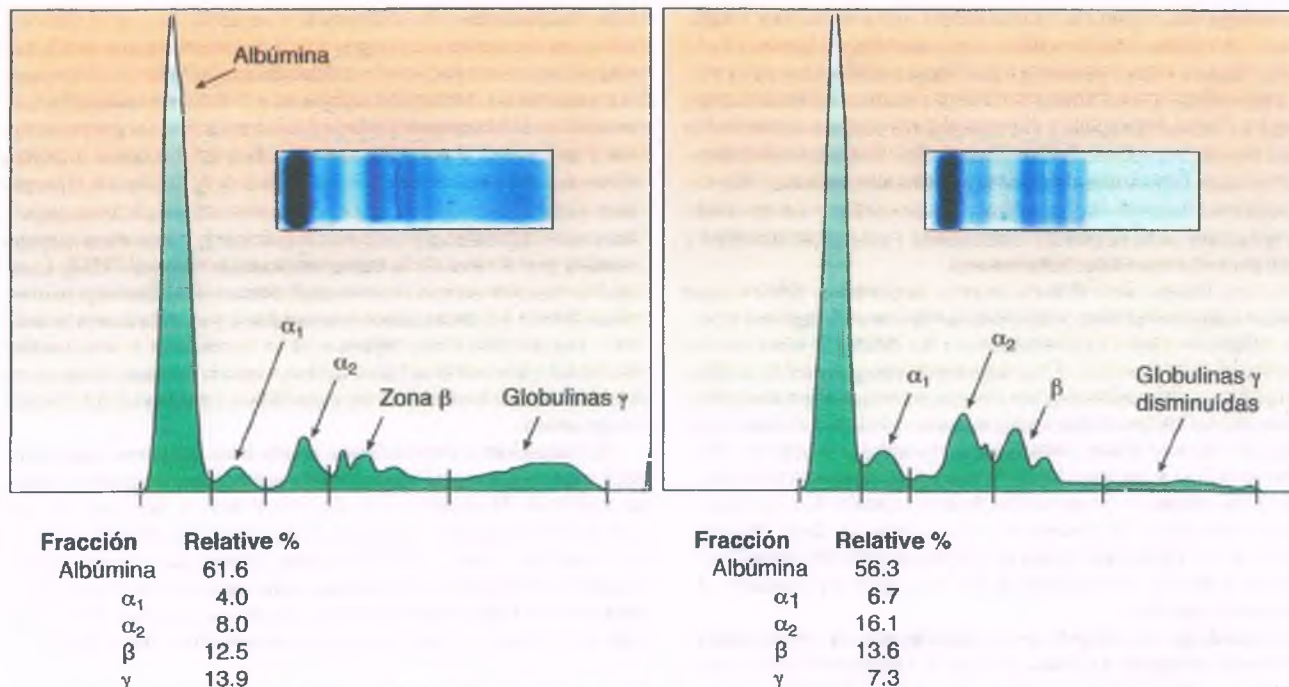


Figura 4-8. Patrones electroforéticos de las proteínas séricas normal (izquierda) e hipogammaglobulinémico (derecha). La electroforesis de las proteínas séricas proporciona un medio rápido para evaluar numerosos componentes proteínicos principales del suero.

La inmunidad celular puede valorarse a través de las células T en sangre periférica o de las pruebas cutáneas de sensibilidad

Debido a que la gran mayoría (alrededor del 80%) de los linfocitos sanguíneos corresponden a células T, la cuenta total de linfocitos es un índice en bruto de la capacidad del cuerpo para generar números adecuados de células T. La detección de la función de la célula T puede realizarse mediante pruebas cutáneas para determinar la presencia de hipersensibilidad de tipo retardado a los antígenos con los cuales se asume que la mayoría de las personas han tenido contacto previo. Después de la inyección intradérmica de pequeñas cantidades de estos antígenos (por ejemplo, *Candida albicans*), una respuesta típicamente normal incluye el desarrollo de un área específica de enrojecimiento o induración en un espacio de tiempo estándar.

Los análisis más complejos de la función de la célula T pueden incluir estudios *in vitro* en los que se usan preparaciones de linfocitos sanguíneos purificados. Por ejemplo, la proliferación de la célula T en respuesta a estímulos específicos o inespecíficos puede proporcionar una indicación de la función del linfocito T. Las células T (y B) normales proliferan en respuesta a estímulos mitógenos particulares. Como la proliferación celular implica la síntesis de nuevo ADN, ésta puede medirse mediante la adición de nucleótidos marcados al medio de cultivo histórico. Por tanto, una respuesta proliferativa fuerte a la fitohemaglutinina lectina plantada indica la probabilidad de que el reconocimiento de la célula T esté intacto. La proliferación débil en respuesta a la fitohemaglutinina lectina plantada sugiere anomalías cualitativas o cuantitativas en las células T, o un problema en la regulación de la proliferación de la célula T.

La citometría de flujo cuantifica poblaciones linfocíticas

Otro método para valorar las ramificaciones de las células T y B del sistema inmunitario es la cuantificación de los linfocitos B y T en la sangre, generalmente mediante citometría de flujo. Los linfocitos san-

guíneos se tratan con anticuerpos contra antígenos de membrana específicos de la célula B o T, muchos de los cuales pertenecen al sistema de antígenos de la "designación grupal", o CD. Por ejemplo, CD-20 es un antígeno de la célula B, mientras que un marcador de uso habitual en las células T es CD-3. Con frecuencia, las células T se subcategorizan adicionalmente según la expresión de CD-4 (células T colaboradoras), o CD-8 (células T efectoras). El CD-4 no es exclusivo de las células T; también lo expresan algunos fagocitos mononucleares. La cuantificación de la subpoblación de leucocitos se usa de manera regular para el seguimiento de pacientes infectados con el VIH-1 mediante mediciones seriadas de las células T CD-4⁺.

Los anticuerpos monoclonales contra antígenos individuales son conjugados con colorantes fluorescentes como la fluoresceína o la rodamina (fluoróforos) y se unen a las células portadoras de estos antígenos. Un citómetro de flujo dispensa células en microgotas de una célula cada una. A medida que cada célula sale, pasa a través de rayos láser de banda estrecha que excitan un fluoróforo específico. Si la célula porta el antígeno reconocido por el anticuerpo marcado con el fluoróforo, éste se excita y emite una luz de una longitud de onda específica, que es medida por un detector. El citómetro de flujo cuenta células que emiten luz de esa longitud de onda y también mide la intensidad de tales emisiones. Los citómetros de flujo actuales pueden tener hasta 10 láseres, lo que permite el análisis simultáneo de ese número de marcadores de la membrana celular.

Tal cuantificación de las poblaciones de linfocitos T se usa rutinariamente para seguir el estado clínico de pacientes infectados con el VIH-1 y para valorar la efectividad del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA, v. a continuación).

La evaluación molecular del estado inmunitario facilita el diagnóstico de anomalías raras del sistema inmunitario

Se ha definido un gran número de trastornos por inmunodeficiencia específicos, con frecuencia raros, sobre la base de mutaciones en los genes que codifican varias moléculas de comunicación intracelular

relacionadas con la membrana (por ejemplo, integrinas $\beta 2$), moléculas de transducción de la señal citosólica (por ejemplo, la cinasa Janus 3), enzimas citosólicas (por ejemplo, adenosina desaminasa) y factores de transcripción que participan en la regulación de los genes de defensa del hospedero. Se han identificado más de 100 anomalías genéticas específicas que pueden tener como resultado un estado inmunitario deteriorado (v. a continuación). La evaluación clínica cuidadosa de pacientes en los que se sospecha una anomalía molecular rara es muy importante debido a que la mayoría de estos ensayos requieren expertos para la interpretación correcta y son excesivamente caros.

Lesión hística de mediación inmunitaria

Las respuestas inmunitarias no sólo protegen contra la invasión de organismos extraños sino que también causan daño hístico. Por lo tanto, muchas enfermedades inflamatorias son ejemplos de “fuego amigo”, en las cuales el sistema inmunitario ataca los tejidos propios. Una gran diversidad de sustancias extrañas (por ejemplo, polvo, polen, virus, bacterias) pueden actuar como antígenos y provocar respuestas inmunitarias protectoras. En determinadas situaciones, los efectos protectores de una respuesta inmunitaria dan origen a efectos deletéreos relacionados con un espectro amplio de lesiones. Tales lesiones pueden producir manifestaciones que van desde el malestar temporal a la lesión sustancial. Por ejemplo, en el proceso de fagocitosis y destrucción bacteriana, las células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos) causan con frecuencia daño en los tejidos circundantes. Una respuesta inmunitaria que produce lesión hística o una enfermedad se denomina de forma amplia reacción de **hipersensibilidad**. Muchas enfermedades se categorizan como trastornos inmunitarios o afecciones de mediación inmunitaria, en las cuales una respuesta inmunitaria a un antígeno extraño o propio causa lesión. Las enfermedades inmunitarias o de hipersensibilidad son frecuentes e incluyen manifestaciones como las ronchas (urticaria), asma, fiebre del heno, hepatitis, glomerulonefritis y artritis.

Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican de acuerdo con el tipo de mecanismo inmunitario (cuadro 4-1). Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, II y III requieren la formación de un anticuerpo específico contra el antígeno exógeno (extraño) o endógeno (propio). Una excepción la representa un subgrupo de reacciones de tipo I. El isotipo de anticuerpo determina el mecanismo mediante el cual se produce la lesión hística.

- En la mayoría de las reacciones de tipo I, o hipersensibilidad de tipo inmediato, el anticuerpo IgE se forma y une a receptores de alta afinidad de las células cebadas y los basófilos a través de sus dominios Fc. La unión subsiguiente del antígeno y el entrecruzamiento del IgE desencadena la liberación rápida (inmediata) de productos desde estas células, que llevan a las manifestaciones características de tales enfermedades como urticaria, asma y anafilaxia.
- En las reacciones de hipersensibilidad de tipo II, el anticuerpo IgG o IgM se forma contra el antígeno, por lo general una proteína de la superficie celular. Menos comúnmente, el antígeno es un componente estructural intrínseco de la matriz extracelular (por ejemplo, una parte de la membrana basal). Tal acoplamiento entre un antígeno y un anticuerpo activa el complemento, que a su vez lisa la célula (**citotoxicidad**) o daña la matriz extracelular. En algunas reacciones de tipo II, se producen otros efectos mediados por anticuerpos.
- En las reacciones de hipersensibilidad de tipo III, el anticuerpo responsable de la lesión hística suele ser también la IgM o la IgG, pero el mecanismo de la lesión hística difiere. El antígeno circula en el compartimento vascular hasta que el anticuerpo lo une. El complejo inmunitario resultante se deposita en un tejido. La activación del complemento en el lugar donde se depositó el complejo antígeno-anticuerpo produce el reclutamiento leucocítico, que es responsable de la lesión hística subsiguiente. En algunas reacciones de tipo III, el anticuerpo une al antígeno *in situ*.
- Las reacciones de tipo IV, o reacciones de hipersensibilidad media por célula o de tipo retardado, no incluyen anticuerpos. En su lugar, la activación de los linfocitos T por parte del antígeno, que por lo regular cuenta con la ayuda de los macrófagos, causa la liberación de productos por parte de aquellas células, que después conducen a la lesión hística.

Tabla 4-1

Clasificación modificada de Gell y de Coombs de las reacciones de hipersensibilidad

Tipo	Mecanismo	Ejemplos
Tipo I (tipo anafiláctico): hipersensibilidad inmediata	Activación y desgranulación de la célula cebada mediada por el anticuerpo IgE No mediada por el IgE	Fiebre del heno, asma, urticaria, anafilaxia Urticaria física
Tipo II (tipo citotóxico): anticuerpos citotóxicos	Anticuerpos citotóxicos (IgG, IgM) formados contra antígenos de la superficie celular; el complemento suele participar Anticuerpos que no son citotóxicos contra receptores de la superficie celular	Anemia hemolítica autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture Enfermedad de Graves
Tipo III (tipo de complejo inmunitario): enfermedad por complejos inmunitarios	Anticuerpos (IgG, IgM, IgA) formados contra antígenos exógenos o endógenos; habitualmente intervienen el complemento y los leucocitos (neutrófilos, macrófagos)	Enfermedades autoinmunitarias (LES, artritis reumatoide), muchos tipos de glomerulonefritis
Tipo IV (de tipo celular): hipersensibilidad de tipo retardado	Células mononucleares (linfocitos T, macrófagos) con producción de interleucina y linfocina y linfocina	Enfermedad granulomatosa (tuberculosis) Reacciones cutáneas retardadas (hiedra venenosa)

Ig = inmunoglobulina; LES = lupus eritematoso sistémico.

Muchas enfermedades inmunitarias son mediadas por más de un tipo de reacción de hipersensibilidad. Por consiguiente, en la neumonitis por hipersensibilidad, la lesión pulmonar resulta de la hipersensibilidad a antígenos micóticos inhalados que incluyen reacciones de hipersensibilidad de los tipos I, III y IV.

Las reacciones de tipo I o de hipersensibilidad inmediata son desencadenadas por la unión de la IgE a las células cebadas

La hipersensibilidad de tipo inmediato se manifiesta por una reacción localizada o generalizada que se produce inmediatamente después (en unos pocos minutos) de exponerse a un antígeno o "alérgeno" al cual la persona estaba sensibilizada. Las manifestaciones clínicas de la reacción dependen del lugar de exposición al antígeno y de la extensión de la sensibilización. Por ejemplo, cuando una reacción afecta a la piel, las reacciones locales características son "roncha y enrojecimiento", o **urticaria**. Cuando se ven afectadas la conjuntiva y las vías respiratorias altas, se producen el estornudo y la conjuntivitis y se habla de **fiebre del heno (rinitis alérgica)**. Ésta es una forma más generalizada y grave de reacción de hipersensibilidad inmediata que se acompaña de broncoconstricción, obstrucción de la vía aérea e insuficiencia circulatoria, como se ve en el choque anafiláctico. Hay un grado alto de variabilidad determinada genéticamente en la susceptibilidad a las reacciones de hipersensibilidad de tipo I. Se ha identificado una variedad de genes vinculados y candidatos. Se dice que los individuos particularmente susceptibles son "atópicos".

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I suelen caracterizarse por anticuerpos IgE CD-4⁺, un mecanismo dependiente de las células T Th₂ que se une con avidez a los receptores Fc-ε de las células cebadas y los basófilos. La alta avidez de la unión de la IgE ha hecho que se estableciera el término anticuerpo **citófilo**. Cuando se expone a un alérgeno específico que provoca la generación de IgE, una persona se sensibiliza; las exposiciones subsecuentes a tal alérgeno o a un epítipo de reacción cruzada provoca reacciones inmediatas de hipersensibilidad. Después de que se provoca la producción de IgE, la exposición repetida al mismo antígeno causa de manera típica anticuerpos IgE adicionales, más que anticuerpos de otras clases, como IgM o IgG.

La IgE puede persistir durante años unida a los receptores de las células cebadas y los basófilos, una característica exclusiva de estas células. En las exposiciones subsiguientes, el reconocimiento del antígeno o alérgeno soluble por la IgE acoplada a la superficie del receptor Fc-ε activa la célula cebada o el basófilo. Los potentes mediadores inflamatorios que se liberan originan las manifestaciones de las reacciones de hipersensibilidad tipo I. Como se muestra en la figura 4-9, el antígeno (alérgeno) se une a la región Fab del anticuerpo IgE. Para activar la célula, el antígeno debe entrecruzarse con más de una molécula del anticuerpo IgE.

La mayoría de las células y de los basófilos también pueden ser activados por agentes que no son anticuerpos. Por ejemplo, algunos individuos pueden desarrollar urticaria después de exponerse a un cubo de hielo (urticaria física). Los péptidos anafilotóxicos derivados del complemento, C3a y C5a, pueden estimular directamente las células cebadas mediante un proceso diferente en el que interviene un receptor (fig. 4-9). Estos sucesos activadores de las células liberan constituyentes de los gránulos almacenados y provocan la síntesis y liberación rápida de otros mediadores. Algunos compuestos como la melitina (del veneno de la abeja) y algunos fármacos (por ejemplo, la morfina) activan las células cebadas directamente e inducen la liberación de los constituyentes granulares.

Independientemente de cómo se inicie la activación de la célula cebada, se requiere el flujo citosólico de calcio. Una elevación del calcio citosólico libre se acompaña del aumento del 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), la activación de varias vías metabólicas de la célula cebada y la secreción subsiguiente de productos preformados y de reciente síntesis.

Numerosos mediadores potentes se liberan de los gránulos en cuestión de minutos. Debido a que están preformados y almacenados en los gránulos, ejercen efectos biológicos inmediatos después de su liberación. De los constituyentes granulares que se enumeran en la figura 4-9, la amina biógena **histamina** es de particular importancia. Provoca la contracción del músculo liso vascular y extravascular, causa dilatación microvascular e incrementa la permeabilidad de las vénulas. Estos efectos son mediados en gran medida a través de los receptores H₁ de la histamina. La histamina también aumenta la secreción de ácido gástrico a través de sus receptores H₂ y provoca la reacción de roncha y enrojecimiento de la piel. En los pulmones, esto causa manifestaciones tempranas de hipersensibilidad inmediata, entre las que se incluyen el broncoespasmo, la congestión vascular y el edema. Otros productos preformados que se liberan de los gránulos de las células cebadas incluyen la heparina, una serie de proteasas neutrales (tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasa e hidrolasas ácidas) y al menos dos factores quimiotácticos: un factor quimiotáctico del neutrófilo y un factor quimiotáctico del eosinófilo. Este último es el responsable de la acumulación de eosinófilos, un signo característico de la hipersensibilidad inmediata. La síntesis y secreción de citocinas por las células cebadas, por otras células inflamatorias reclutadas e incluso por células nativas (por ejemplo, del epitelio) son importantes en la llamada reacción "tardía" de la hipersensibilidad inmediata. Las respuestas de la fase tardía duran habitualmente de 2 h a 24 h, están marcadas por un infiltrado inflamatorio mixto y son mediadas por muchas citocinas entre las que se incluyen IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TNF, el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y las proteínas inflamatorias del macrófago (MIP)-1 α y MIP-1 β.

La activación de las células cebadas también incrementa la síntesis de potentes mediadores inflamatorios, en particular los diversos productos del ácido araquidónico que se forman después de la activación de la fosfolipasa A₂. También aparecen los productos de la ciclooxigenasa (prostaglandinas D₂, E₂ y F₂ y tromboxano) y de la lipooxigenasa (leucotrienos B₄, C₄, D₄, E₄). Los derivados del ácido araquidónico, que también se generan por una variedad de otros tipos celulares, provocan la contracción del músculo liso, vasodilatación y edema. Los leucotrienos C₄, D₄ y E₄, que antes se conocían como "sustancias de reacción lenta de la anafilaxia", son importantes en la fase de broncoconstricción retrasada de la anafilaxia. El leucotrieno B₄, un factor quimiotáctico potente de los neutrófilos, macrófagos y eosinófilos, se forma durante la anafilaxia y está implicado en la atracción de células inflamatorias hacia los tejidos.

Otro mediador inflamatorio que sintetizan las células cebadas es el **factor de activación plaquetaria (PAF)**, un derivado lipídico de los fosfolípidos de la membrana. Como su nombre indica, el PAF es un potente inductor de la agregación plaquetaria y de la liberación de aminas vasoactivas desde las plaquetas. También es una potente quimiotaxina de los neutrófilos. Presenta un amplio espectro de actividades y puede activar todos los tipos de células fagocíticas.

Como se expuso anteriormente, las células T activadas, de manera específica las células T Th₂, producen citocinas que desempeñan importantes funciones en las respuestas alérgicas. Suconjuntos de células T Th₂ activadas producen IL-4, IL-5 e IL-13, que aumentan la producción de IgE e incrementan el número de células cebadas y eosinófilos. En personas proclives a la alergia, una respuesta similar tiene lugar a través de clones de la célula T que producen IL-4, IL-6 e IL-12, cuyas concentraciones también están aumentadas en los individuos alérgicos. Estas personas presentan asimismo valores reducidos de IFN-γ, el cual inhibe el desarrollo de los clones de Th₂ y la producción subsiguiente de IgE. En resumen, las reacciones de hipersensibilidad de tipo I (inmediatas) se caracterizan por un anticuerpo citófilo específico (IgE), que se une a receptores de alta afinidad que se encuentran en los basófilos y las célu-

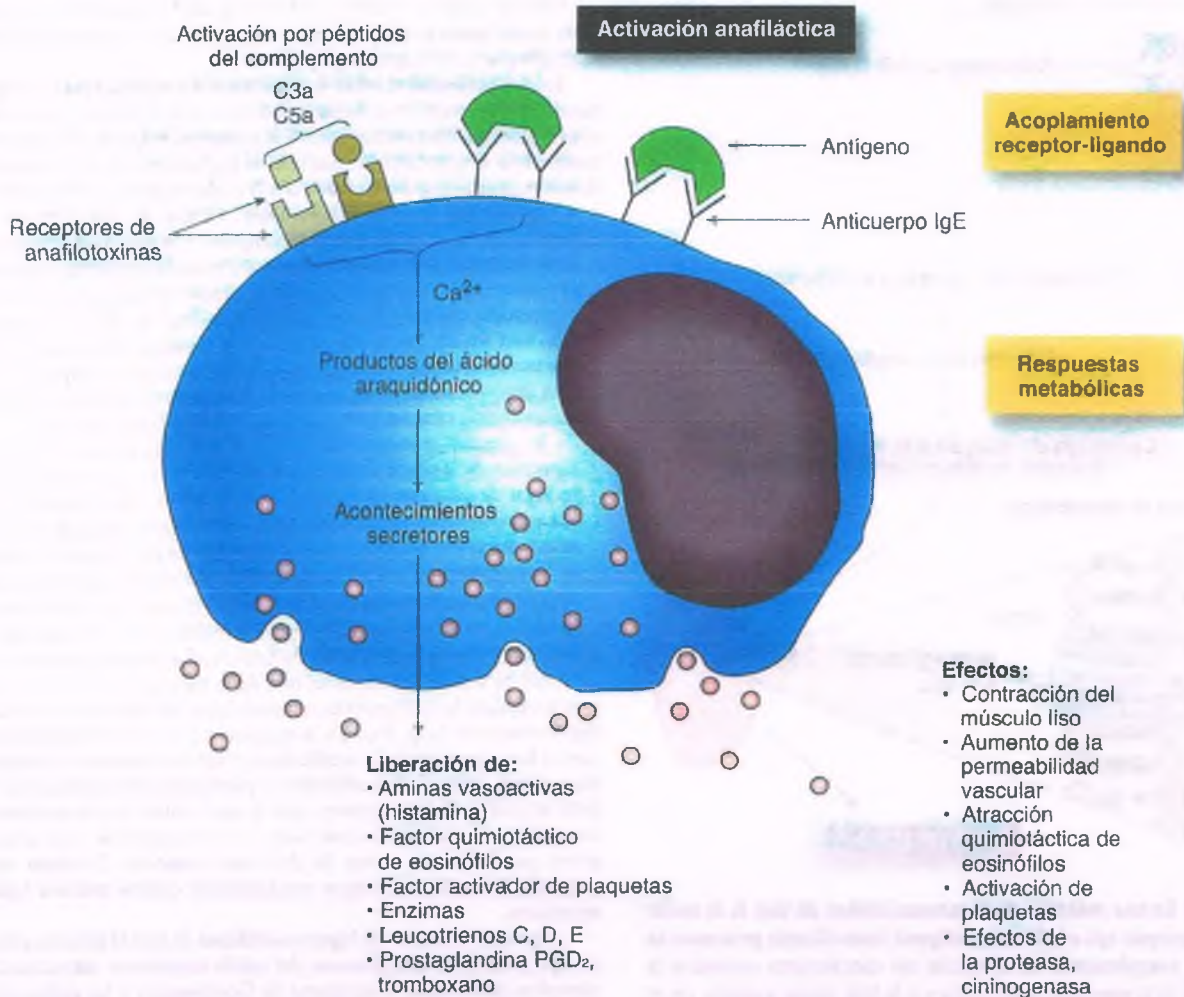


Figura 4-9. En una reacción de hipersensibilidad de tipo I, el alérgeno se une a las superficies citófilas del anticuerpo IgE sobre la célula cebada o los basófilos y desencadena la activación celular y la liberación de una cascada de mediadores proinflamatorios. Estos mediadores causan la contracción del músculo liso, la formación de edema y el reclutamiento de eosinófilos. Ca^{2+} = calcio; Ig = inmunoglobulina; PGD_2 = prostaglandina D_2 .

las cebadas y reacciona con un antígeno específico (alérgeno). Las células cebadas y los basófilos activados liberan productos preformados (gránulos) y sintetizan mediadores que causan las manifestaciones clásicas de la hipersensibilidad inmediata y la reacción de fase tardía.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo II son mediadas por anticuerpos contra antígenos celulares o extracelulares fijos

La IgG y la IgM median típicamente las reacciones de tipo II. Una característica importante de estos anticuerpos es su capacidad para activar el complemento mediante el dominio Fc de la inmunoglobulina. Existen numerosos mecanismos de lesión hística dependientes de anticuerpos.

El modelo prototipo de la citotoxicidad eritrocítica mediada por anticuerpos se ilustra en la figura 4-10. Los anticuerpos IgM o IgG se unen a un antígeno en la membrana del eritrocito. Con densidad suficiente, la inmunoglobulina unida fija complemento a través de C1q y de la vía clásica (cap. 2). El complemento activado puede destruir las células

objetivo mediante varios mecanismos. Los productos del complemento pueden lisar las células objetivo directamente a través de los complejos del complemento C5b-9 (fig. 4-10). Este complejo, llamado **complejo de ataque a la membrana**, se inserta como las duelas de un barril dentro de la membrana plasmática y forma orificios o canales iónicos que destruyen la permeabilidad de la barrera y causan la lisis celular. El tipo de lisis celular mediado por el complemento se ejemplifica por ciertos tipos de anemias hemolíticas autoinmunitarias que se desarrollan a partir del ataque de los anticuerpos contra los antígenos eritrocíticos de los grupos sanguíneos. En las reacciones a la transfusión que derivan de las incompatibilidades mayores entre los grupos sanguíneos, la hemólisis se produce a través de la activación del complemento.

El complemento y las moléculas de anticuerpo también pueden destruir una célula objetivo mediante **opsonización**. Las células objetivo recubiertas (opsonizadas) con inmunoglobulina o moléculas C3b son unidas por fagocitos que expresan receptores Fc o C3b. La activación del complemento cerca de la superficie de la célula objetivo conduce a la formación y unión covalente de C3b (fig. 4-11). Muchas células fagocíticas, entre las que se incluyen los neutrófilos y los macrófagos, tienen receptores Fc y C3b en sus membranas celulares. Mediante

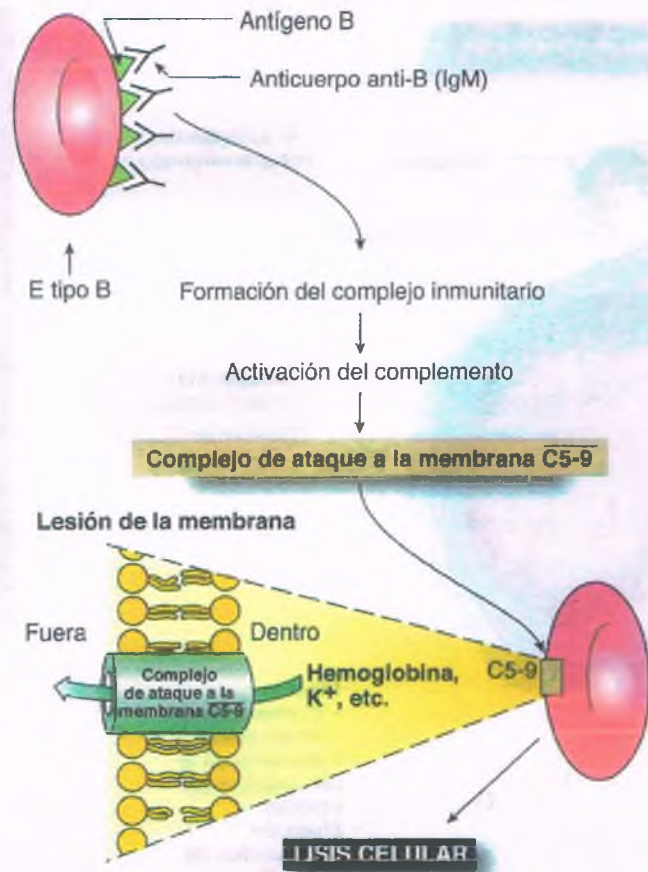
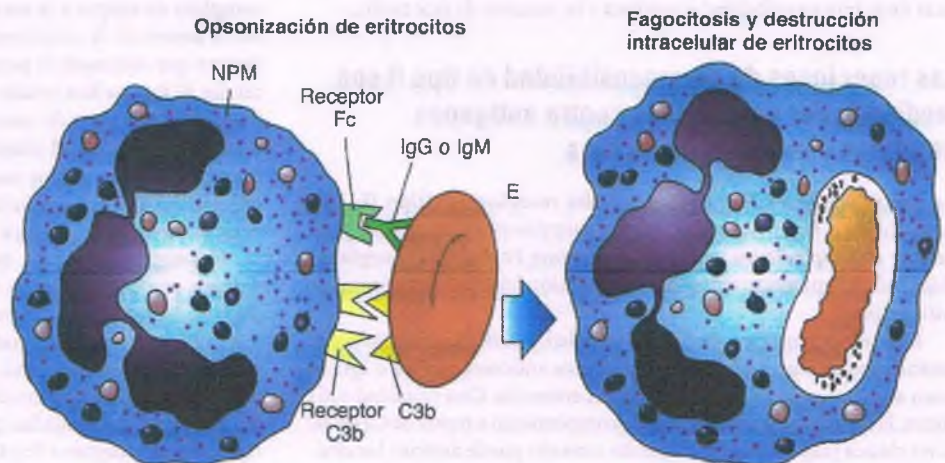


Figura 4-10. En una reacción de hipersensibilidad de tipo II, la unión de los anticuerpos IgG o IgM a un antígeno inmovilizado promueve la fijación del complemento. La activación del complemento conduce a la amplificación de la respuesta inflamatoria y a la lisis celular mediada por el complejo de ataque a la membrana (CAM). Ig = inmunoglobulina; K⁺ = ion potasio; E = eritrocitos.

la unión a su receptor, la inmunoglobulina o el C3b enlazan las células objetivo y efectora (fagocítica), y por tanto incrementan la fagocitosis y la destrucción intracelular subsiguiente de la célula recubierta por anticuerpo o complemento.

Figura 4-11. En una reacción de hipersensibilidad de tipo II, la opsonización por anticuerpos o complemento lleva a la fagocitosis a través de los receptores Fc o C3b, respectivamente. Ig = inmunoglobulina; NPM = neutrófilo polimorfonuclear; E = eritrocitos.



Ciertos tipos de anemias hemolíticas autoinmunitarias y algunas reacciones farmacológicas se producen a través de la opsonización mediada por anticuerpo y complemento.

La **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo** no requiere complemento, pero en su lugar incluye leucocitos citolíticos que atacan a las células objetivo recubiertas de anticuerpo después de unirse a ellas mediante los receptores Fc. Las células fagocíticas y los linfocitos citolíticos naturales pueden actuar como células efectoras de las CPA. Los mecanismos por los cuales las células objetivo se destruyen en estas reacciones no se comprenden por completo. Las células efectoras sintetizan homólogos de las proteínas terminales del complemento (es decir, perforinas), las cuales participan en acontecimientos citotóxicos (v. la explicación precedente acerca de los linfocitos citolíticos naturales). Sólo rara vez un único anticuerpo es directamente citotóxico. En casos que incluyen células linfoides principalmente, se activa la apoptosis. La CPA también pueden implicarse en la patogenia de algunas enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, tiroiditis autoinmunitaria).

En algunas reacciones de tipo II, el anticuerpo se une a un receptor específico de la célula objetivo que no conduce a la muerte celular, pero en lugar de eso provoca un cambio en la función. Por ejemplo, en algunas enfermedades autoinmunitarias como la enfermedad de Graves y la miastenia grave, los autoanticuerpos contra los receptores hormonales de la superficie celular y los receptores de los neurotransmisores post-sinápticos, respectivamente (fig. 4-12), pueden activar o inhibir la activación de las células que poseen tales receptores (v. a continuación). Por consiguiente, en la enfermedad de Graves, el autoanticuerpo contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se asemeja a esta hormona, lo que provoca la producción de tiroxina y conduce al hipertiroidismo (cap. 21). En la miastenia grave, los autoanticuerpos contra los receptores de la acetilcolina en las membranas postsinápticas bloquean la unión de la acetilcolina y participan en la internalización o destrucción de los receptores, por lo que evitan en consecuencia la transmisión sináptica eficiente (cap. 27). Los pacientes con miastenia grave, por lo tanto, sufren de debilidad muscular. También se han señalado los autoanticuerpos moduladores contra muchos tipos de receptores.

Algunas reacciones de hipersensibilidad de tipo II resultan del anticuerpo contra un componente del tejido conjuntivo estructural. Los ejemplos clásicos son el síndrome de Goodpasture y las enfermedades ampollas de la piel, pénfigo y penfigoide (cap. 24). En estas enfermedades, el anticuerpo circulante se une a antígenos del tejido conjuntivo intrínseco y provoca una respuesta inflamatoria local destructiva. En el síndrome de Goodpasture, el anticuerpo se une al dominio no colágeno del colágeno de tipo IV, el cual es un componente estructural mayor de las membranas basales pulmonar y glomerular (fig. 4-13). La activación local del complemento deriva en quimiotaxia de neutrófilos, lesión hística y hemorragia pulmonar y glomerulonefritis. El daño directo que produce el complemento a las membranas basales glomeru-

ANTICUERPO ANTIRRECEPTOR

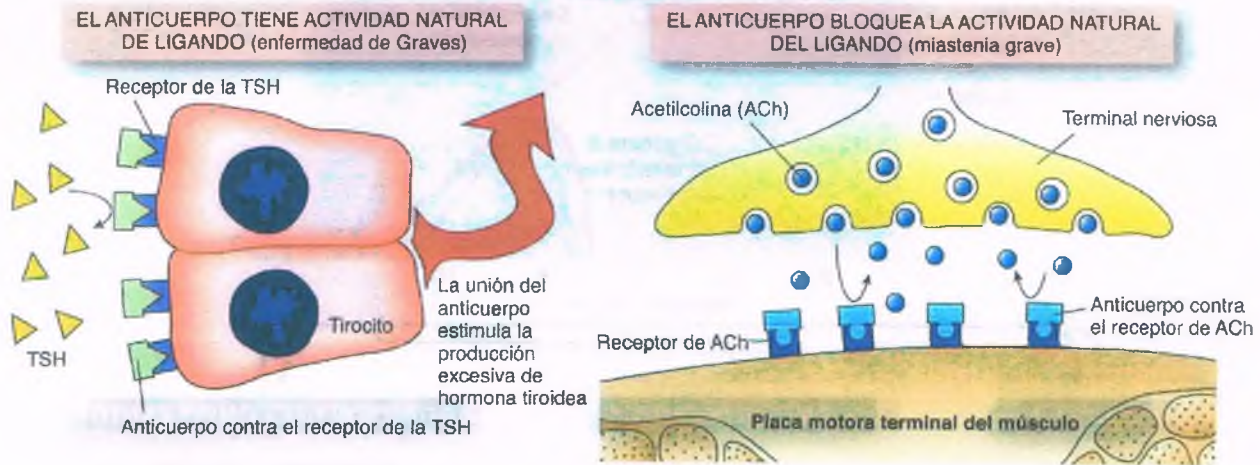


Figura 4-12. En una reacción de hipersensibilidad de tipo II, los anticuerpos se unen a un receptor de la superficie celular e inducen la activación (por ejemplo, receptores de la hormona estimulante de la tiroides [TSH] en la enfermedad de Graves) o la inhibición/destrucción (por ejemplo, receptores de la acetilcolina en la miastenia grave).

lar y alveolar a través de los complejos de ataque a la membrana también puede estar presente.

En resumen, las reacciones de hipersensibilidad de tipo II son directa o indirectamente citotóxicas a través de la acción de los anticuerpos contra antígenos situados en la superficie celular o en los tejidos conjuntivos. El complemento participa en muchos de estos dos acontecimientos citotóxicos. La lisis cuenta con la mediación directa del complemento, se produce de manera indirecta mediante opsonización y fagocitosis o tiene lugar a través de la atracción quimiotáctica de células fagocíticas, las cuales producen una gran variedad de productos dañinos para los tejidos. Las reacciones independientes del complemento, como las de las CPA, también desempeñan un papel en las reacciones de hipersensibilidad de tipo II.

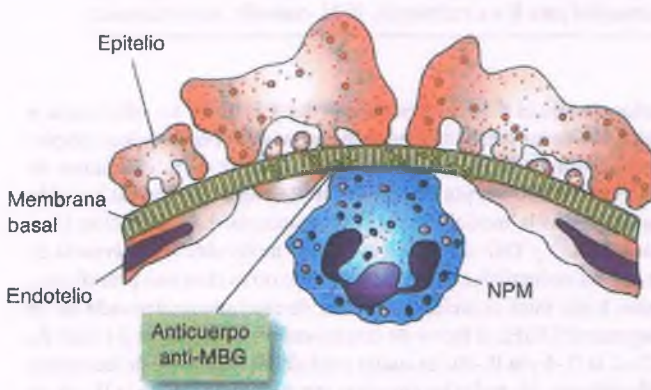


Figura 4-13. Síndrome de Goodpasture. En una reacción de hipersensibilidad de tipo II, los anticuerpos se unen a un antígeno superficial, activan el sistema del complemento y producen el reclutamiento de células inflamatorias hacia el tejido dañado. Numerosos péptidos derivados del complemento (por ejemplo, C5a) son potentes factores quimiotácticos. MBG = membrana basal glomerular; NPM = neutrófilo polimorfonuclear.

En las reacciones de hipersensibilidad de tipo III, el depósito o la formación in situ de complejos inmunitarios conduce a la fijación del complemento y a la inflamación

La IgG, la IgM y en ocasiones el anticuerpo IgA contra un antígeno circulante o un antígeno que se ha depositado o "plantado" en un tejido puede causar una respuesta de tipo III. Las características fisicoquímicas de los complejos inmunitarios, como tamaño, carga y solubilidad, además del isotipo de inmunoglobulina, determinan si un complejo inmunitario se deposita en los tejidos y fija complemento. Los complejos inmunitarios "flogísticos" (inflamatorios) provocan respuestas inflamatorias mediante la activación del complemento, lo que lleva al reclutamiento de neutrófilos y monocitos hacia la zona. Estos fagocitos activados liberan mediadores que dañan los tejidos como las proteasas y los productos intermedios de oxígeno reactivo.

Los complejos inmunitarios se han implicado en muchas enfermedades humanas (fig. 4-14). Los casos más convincentes son aquellos en los cuales la demostración de complejos inmunitarios en tejidos dañados se correlaciona con el desarrollo de una lesión. Los ejemplos incluyen la vasculitis crioglobulinémica relacionada con la infección por el virus de la hepatitis C, la púrpura de Henoch-Schönlein (en la cual los depósitos de IgA se encuentran en áreas de vasculitis) y el lupus eritematoso sistémico (LES) (en lesiones vasculíticas contra el filamento doble del ADN). En muchas enfermedades, los complejos inmunitarios pueden detectarse en el plasma pero no hay lesión histica. Las propiedades fisicoquímicas de los complejos inmunitarios circulares difieren con frecuencia de aquellas de los complejos que se depositan en los tejidos. En algunos casos, la permeabilidad vascular puede determinar la localización de los complejos inmunitarios circulares.

Las enfermedades que se ven como más claras para atribuir las al depósito del complejo inmunitario son enfermedades autoinmunitarias del tejido conjuntivo como el LES y la artritis reumatoide, algunos tipos de vasculitis y muchas variedades de glomerulonefritis.

La **enfermedad del suero** es una enfermedad aguda, autolimitada, que se produce típicamente de 6 a 8 días después de la inyección de una proteína extraña.

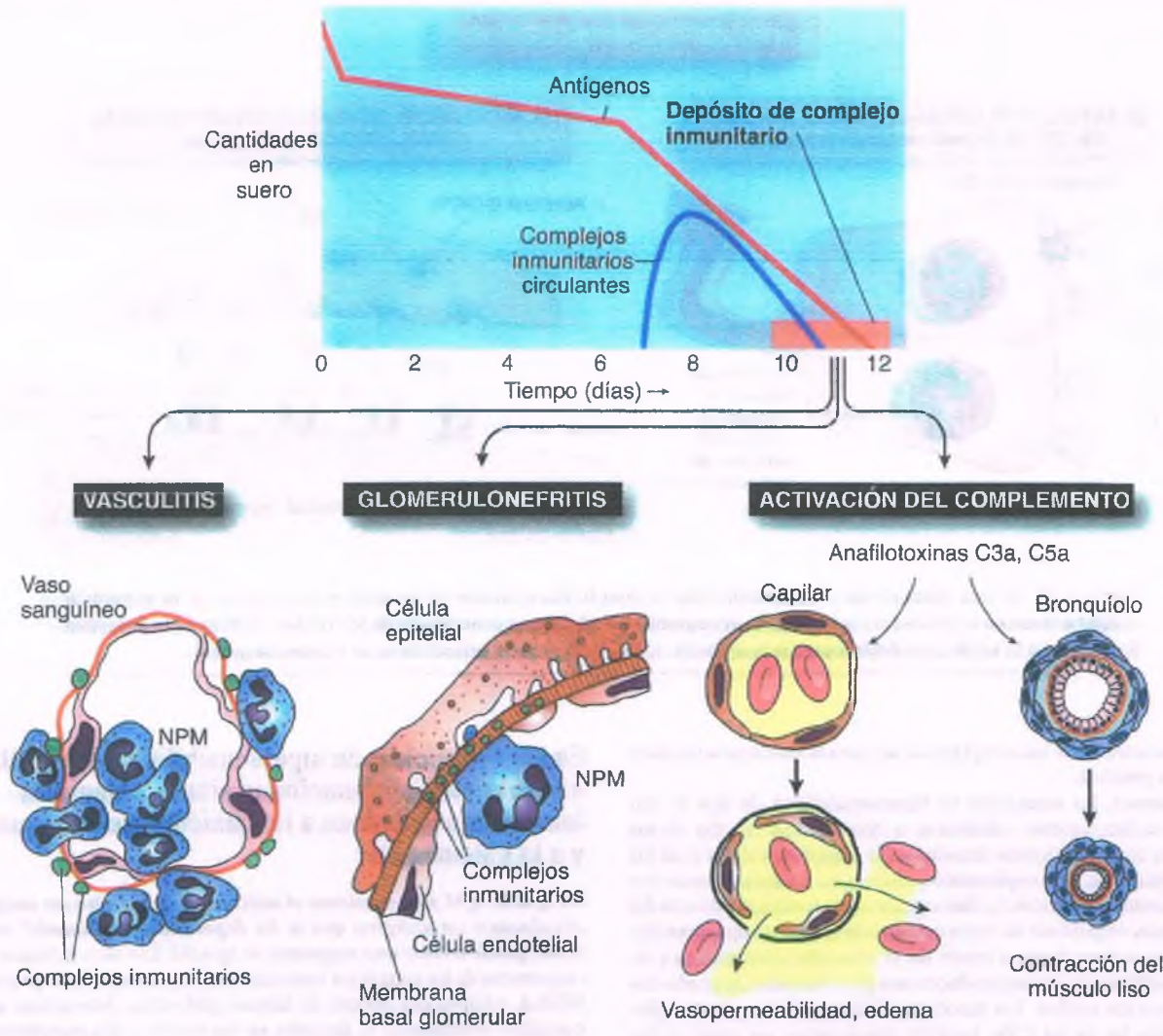


Figura 4-14. En la hipersensibilidad de tipo III, los complejos inmunitarios se depositan y pueden conducir a la activación del complemento y al reclutamiento de células inflamatorias hacia el tejido dañado. La capacidad de los complejos inmunitarios para participar en la lesión histiica depende de su tamaño, solubilidad, carga neta y capacidad para fijar complemento. NPM, neutrófilo polimorfonuclear.

La enfermedad humana del suero es rara, pero en ocasiones se presenta en pacientes que han recibido proteínas extrañas con fines terapéuticos (por ejemplo, globulina antilinfocítica). Se caracteriza por fiebre, artralgias, vasculitis y glomerulonefritis aguda. En la enfermedad del suero aguda experimental, las concentraciones de antígeno inyectado de manera exógena en la circulación permanecen constantes hasta alrededor del sexto día, después del cual descienden con rapidez (fig. 4-14). Al mismo tiempo, los complejos inmunitarios (que contienen IgM o IgG unidas al antígeno) aparecen en la circulación. Algunos de estos complejos circulantes se depositan en tejidos como los glomérulos renales y las paredes de los vasos sanguíneos. Éstos se vuelven más solubles a causa de su interacción con el sistema del complemento, el cual incrementa el depósito histiico. La interacción de los complejos inmunitarios con el complemento también genera C3a y C5a, los cuales aumentan la permeabilidad vascular.

Cuando los complejos inmunitarios flogísticos se depositan en los tejidos, desencadenan una respuesta inflamatoria. La activación local del complemento a causa de los complejos inmunitarios induce la formación de C5a, que es un poderoso quimiotáctico de neutrófilos. En el reclutamiento de las células inflamatorias participan agentes quimio-

tácticos como el C5a, el leucotrieno B4 y el IL-8. La adherencia y migración de los neutrófilos hacia las zonas de depósito de los complejos inmunitarios se ven influidas por una serie de interacciones de adherencia mediadas por citocinas (cap. 2). Algunas citocinas han sido implicadas en la modulación de esta respuesta. La producción temprana de IL-1 y TNF- α regula a la baja las moléculas de adherencia de las células endoteliales y la producción de otras citocinas proinflamatorias. Entre éstas se incluyen el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), la IL-4, la IL-6 y la IL-10, las cuales modulan la activación de leucocitos y fibroblastos. No todas las citocinas son proinflamatorias; la IL-10, en particular, regula a la baja las respuestas inflamatorias.

Tras su llegada, los neutrófilos se activan a raíz de su contacto con los complejos inmunitarios y su ingestión. Los leucocitos activados liberan muchos mediadores inflamatorios, como proteasas, productos intermedios de oxígeno reactivo y productos del ácido araquidónico, los cuales en conjunto producen lesión histiica. La lesión histiica dependiente de la enfermedad sérica experimental se parece a la que se ve en muchos tipos de vasculitis y glomerulonefritis humanas.

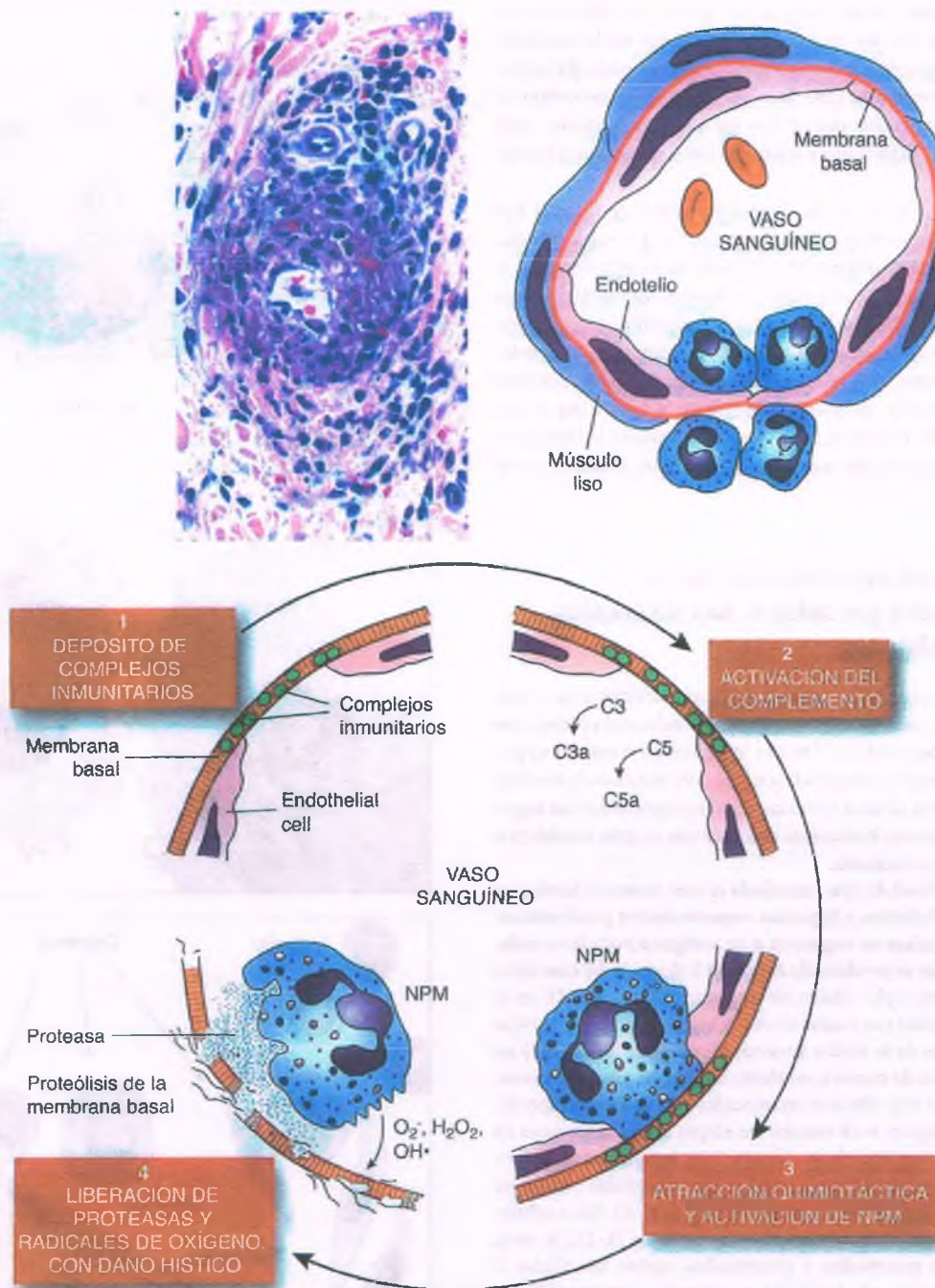


Figura 4-15. La reacción de Arthus es una reacción de hipersensibilidad de tipo III que se caracteriza por el depósito de complejos inmunitarios y la inducción de una respuesta inflamatoria aguda dentro de las paredes de los vasos sanguíneos. Algunas lesiones vasculíticas muestran necrosis fibrinoide. H_2O_2 = peróxido de hidrógeno; O_2^- = ion superóxido; OH^\bullet = radical hidroxilo; NPM = neutrófilo polimorfonuclear.

La **reacción de Arthus** fue caracterizada en un modelo experimental de vasculitis en el cual se provoca una lesión localizada por complejos inmunitarios (fig. 4-15). Esta reacción se ve clásicamente en los vasos sanguíneos dérmicos después de la inyección local de un antígeno en el cual un individuo fue sensibilizado en una ocasión previa. El anticuerpo circulante y el antígeno inyectado localmente se difunden bajo gradientes de concentración hacia el otro para formar depósitos de complejos inmunitarios en las paredes de los pequeños vasos sanguí-

neos. La lesión vascular resultante es mediada por la fijación del complemento, seguida del reclutamiento y activación de neutrófilos, los cuales liberan mediadores que dañan tejidos. Debido a que la lesión en la reacción de Arthus se debe a los neutrófilos reclutados y sus productos, se requieren de 2 h a 10 h para que haya muestras de la lesión histica. Lo anterior está en marcado contraste con la rapidez de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I (inmediata). Las paredes de los vasos afectados contienen numerosos neutrófilos y muestran las prue-

bas del daño, con edema y hemorragia en los tejidos circundantes. Además, la presencia de fibrina crea el aspecto clásico de la vasculitis inducida por complejos inmunitarios denominada necrosis fibrinoide. Este modelo experimental de vasculitis localizada es un prototipo de muchas formas de vasculitis que se ven en los seres humanos (por ejemplo, la vasculitis cutánea que caracteriza ciertas reacciones farmacológicas).

En resumen, las reacciones de hipersensibilidad de tipo III son lesiones mediadas por complejos inmunitarios. Los complejos antígeno-anticuerpo pueden formarse en la circulación y luego depositarse en los tejidos, o formarse in situ. Estos complejos inmunitarios fijan complemento, el cual lleva al reclutamiento de neutrófilos y monocitos. La activación de las células inflamatorias por los complejos inmunitarios y el complemento, con la consecuente liberación de potentes mediadores inflamatorios, es la causa directa de la lesión (fig. 4-15). Muchas enfermedades humanas, como las enfermedades autoinmunitarias del tipo LES y muchos tipos de glomerulonefritis, obedecen a este mecanismo.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, o mediadas por células, son respuestas inmunitarias celulares

Incluidas entre estas reacciones están las respuestas inflamatorias celulares de tipo retardado y los efectos citotóxicos mediados por células. Con frecuencia, las reacciones de tipo IV tienen lugar junto con reacciones por anticuerpos, lo cual vuelve más difícil la distinción entre estos procesos. Tanto las observaciones clínicas como los estudios experimentales sugieren que el tipo de respuesta histica está determinado en gran medida por la naturaleza del agente incitante.

La hipersensibilidad de tipo retardado es una reacción histica en la que intervienen linfocitos y fagocitos mononucleares predominantemente y que se produce en respuesta a un antígeno proteínico soluble; la intensidad pico se produce de 24 h a 48 h después del comienzo de la reacción. Un ejemplo clásico de una reacción de tipo IV es la respuesta de sensibilidad por contacto con la hiedra venenosa. Aunque los ligandos químicos de la hiedra venenosa (por ejemplo, urusiol) no son proteínas, se unen de manera covalente con las proteínas celulares, los productos de cuya reacción son reconocidos por linfocitos específicos de antígeno. La figura 4-16 resume las etapas de las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado. Al principio, los antígenos de proteínas extrañas o ligandos químicos interactúan con células accesorias que expresan moléculas del HLA de clase II (fig. 4-16 A). Tales células accesorias (macrófagos, células dendríticas) secretan IL-12, la cual, junto con antígenos procesados y presentados, activa las células T CD-4+ (fig. 4-16 B). Estas células T CD-4+ activadas secretan IFN- γ e IL-2, que activan respectivamente más macrófagos y determinan la proliferación del linfocito T (fig. 4-16 C). Los antígenos proteínicos son procesados de manera activa en péptidos cortos dentro de los fagolisosomas de los macrófagos y luego se presentan sobre la superficie celular junto con las moléculas del HLA de clase 2. Células T CD-4+ específicas de antígeno y de CPH restringido reconocen los antígenos procesados y presentados, y luego se activan y sintetizan un conjunto de citocinas. Tales células CD-4+ activadas se conocen como células Th1. A su vez, las citocinas reclutan y activan linfocitos, monocitos, fibroblastos y otras células inflamatorias. Si el estímulo antigénico se elimina, la reacción se resuelve espontáneamente después de alrededor de 48 h. Si el estímulo persiste (por ejemplo, componentes biodegradables de la pared celular micobacteriana), el intento por secuestrar el agente incitante puede desembocar en una reacción granulomatosa.

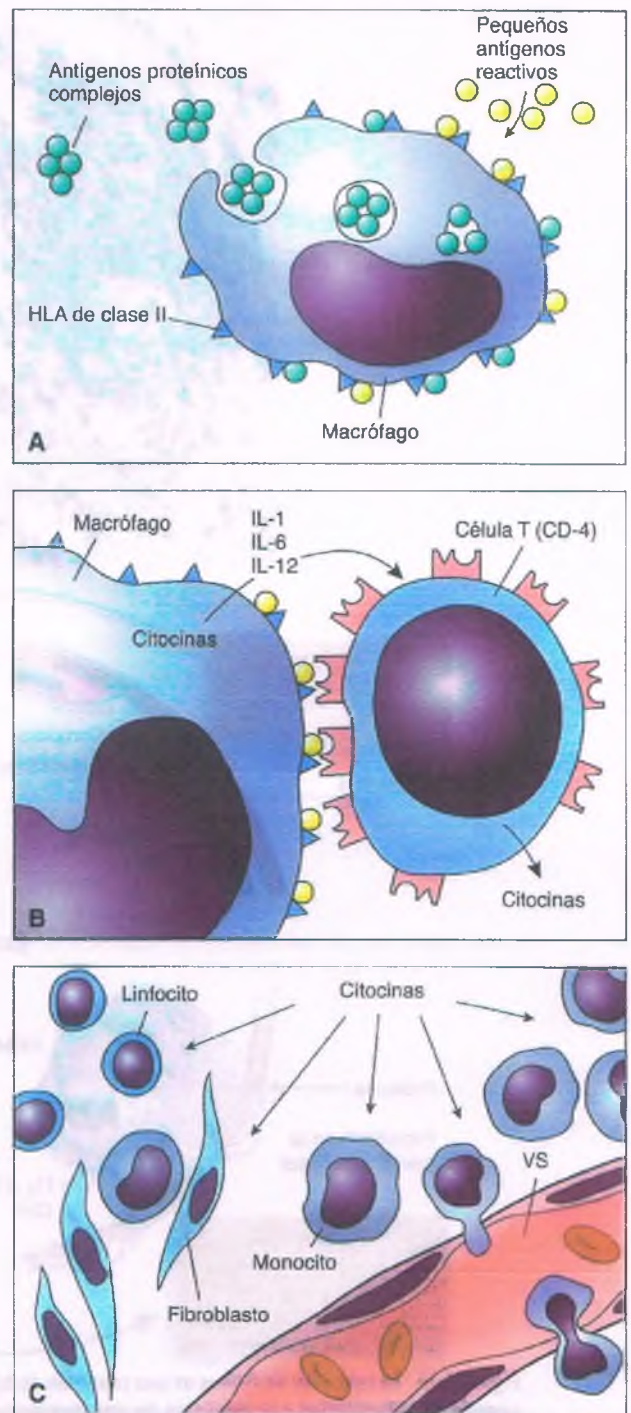
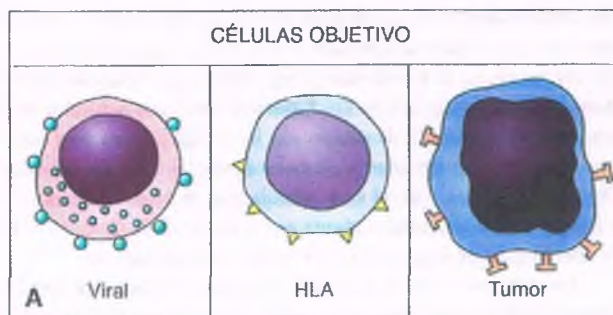
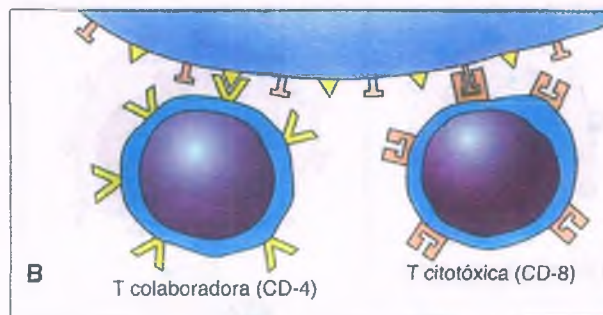


Figura 4-16. En una reacción de hipersensibilidad de tipo IV (de tipo retardado), los antígenos complejos son fagocitados, procesados y presentados en la membrana celular del macrófago junto con antígenos del complejo de histocompatibilidad principal de clase II (CPH). **A.** Linfocitos T citotóxicos, específicos de antígeno, histocompatibles se unen al antígeno presentado y se activan. **B, C.** Las células T citotóxicas activadas secretan citocinas que amplifican las respuestas. VS, vasos sanguíneos.



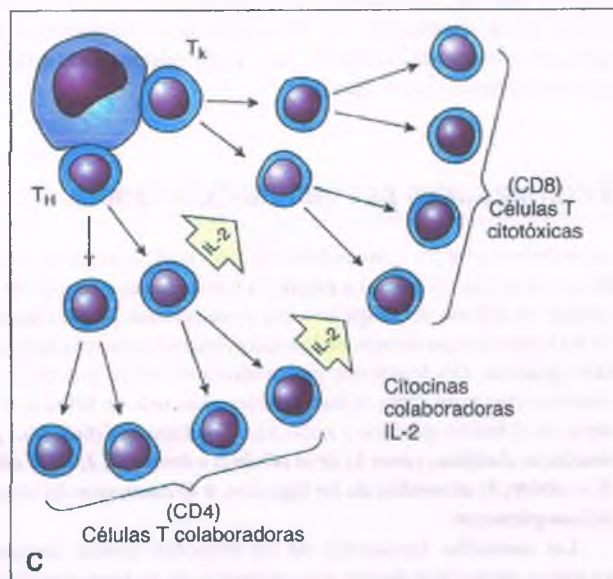
ANTÍGENOS OBJETIVO

- Antígeno de membrana codificado por el virus
- Antígeno extraño o de histocompatibilidad modificada
- Antígenos de membrana específicos de tumor



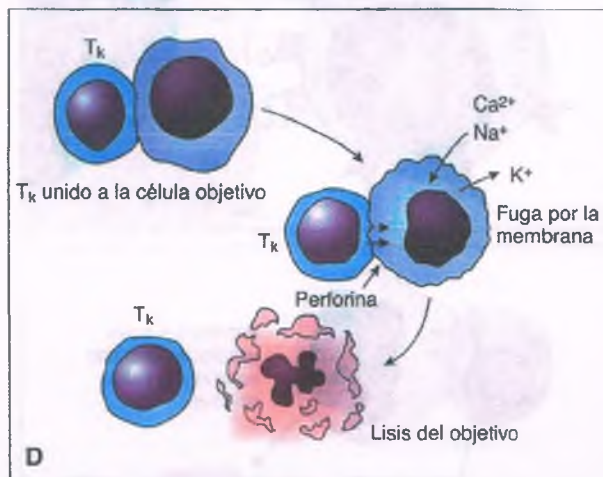
RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO POR LAS CÉLULAS T

- Las células T colaboradoras reconocen antígenos más moléculas de clase II
- Las células T citotóxicas/linfocitos citolíticos naturales reconocen antígenos más moléculas de clase I



ACTIVACIÓN Y AMPLIFICACIÓN

- Las células T colaboradoras se activan, proliferan y liberan moléculas colaboradoras (por ejemplo, IL-2)
- Las células T citotóxicas/linfocitos citolíticos naturales proliferan en respuesta a las moléculas colaboradoras



MUERTE DE LA CÉLULA OBJETIVO

- Las células T citotóxicas/linfocitos citolíticos naturales se unen a la célula objetivo
- Las señales de muerte liberan perforina y la célula objetivo pierde la integridad de la membrana
- La célula objetivo entra en lisis

Figura 4-17. En la citotoxicidad mediada por la célula T, las células objetivo potenciales incluyen (A) las células del hospedero infectadas con virus, células del hospedero malignas y células extrañas (trasplantadas histoincompatibles). B. Los linfocitos T citotóxicos reconocen antígenos extraños en el contexto de las moléculas de clase I del antígeno leucocítico humano (HLA). C. Las células T activadas secretan compuestos líticos (por ejemplo, perforina y otros mediadores) y citocinas que amplifican la respuesta. D. La apoptosis (muerte de la célula objetivo) es mediada por la perforina y el flujo de entrada que incluye Ca^{2+} (ion calcio) y Na^+ (ion sodio), y el flujo de salida de K^+ (ion potasio). IL = interleucina.

Otro mecanismo por el cual las células T (en especial las CD-8+) median el daño hístico es la citólisis directa de las células objetivo (fig. 4-17). Este mecanismo inmunitario es importante en la destrucción y eliminación de células infectadas por virus, tejidos trasplantados y, tal vez, células tumorales.

La figura 4-17 resume los acontecimientos de la citotoxicidad mediada por la célula T. En contraste con las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado, las células T CD-8+ citotóxicas reconocen específicamente los antígenos objetivo en el contexto de las moléculas del CPH de clase I (fig. 4-17). En el caso de las células infectadas por virus y de las células tumorales, los antígenos extraños se presentan activamente junto con los antígenos del CPH propios. En el rechazo del injerto, los antígenos del CPH extraño son en sí mismos potentes activadores de las células T CD-8+. Cuando se activa por antígenos, la

proliferación de las células citotóxicas cuenta con la ayuda de las células colaboradoras y es mediada por factores de crecimiento solubles como la IL-2 (fig. 4-17 C). Por lo tanto, se generan poblaciones expandidas de células citotóxicas específicas de antígeno. La muerte real de la célula tiene lugar a través de numerosos mecanismos (fig. 4-17 D; cap. 1). Las células T citolíticas secretan perforinas que forman poros en las membranas de las células objetivo e introducen granzimas que activan las caspasas intracelulares, lo que conduce a la apoptosis. Las células T citolíticas también pueden eliminar objetivos mediante el acoplamiento del ligando Fas (de la célula T citolítica) con el Fas (del objetivo). La interacción del ligando Fas con el Fas desencadena la apoptosis de la célula portadora de Fas.

Se han descrito anteriormente las características que definen los linfocitos citolíticos naturales, pero la extensión en que tales

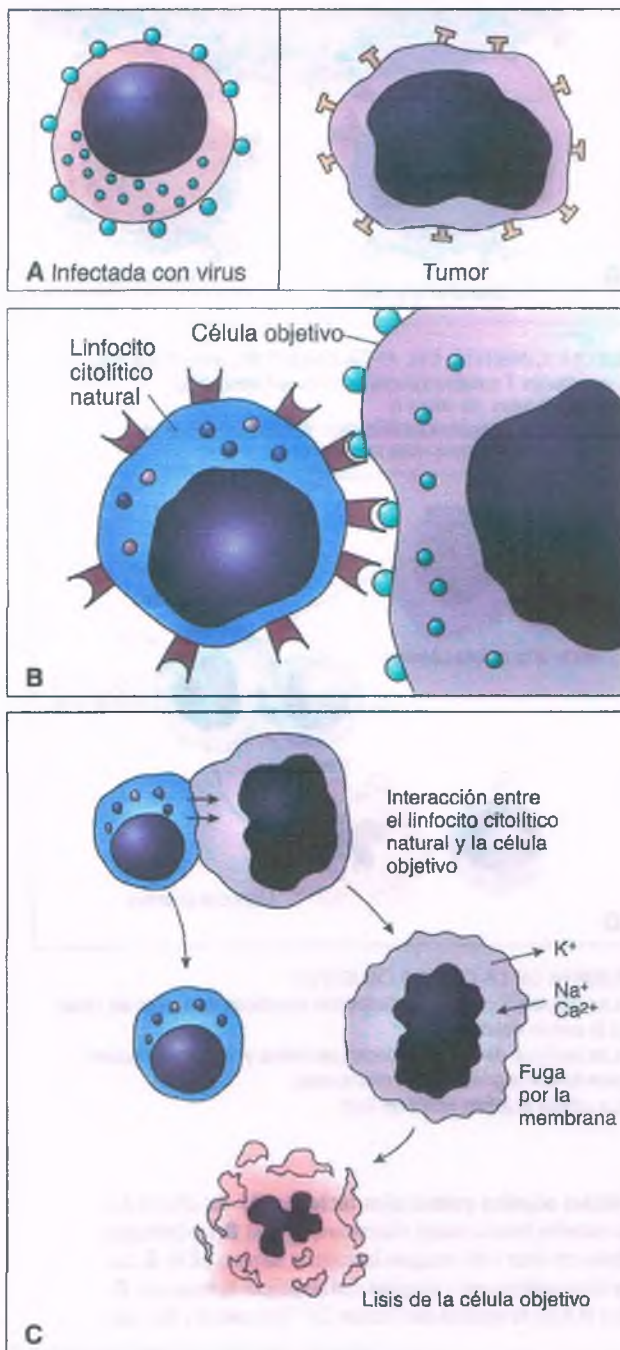


Figura 4-18. En la citotoxicidad mediada por los linfocitos citotóxicos naturales, las células objetivo potenciales incluyen células infectadas con virus y células neoplásicas (A). Los linfocitos citotóxicos naturales se unen a las células objetivo (B), se activan y secretan compuestos líticos (C). Ca^{2+} = ion calcio; K^+ = ion potasio; Na^+ = ion sodio.

células participan en las reacciones de daño histico no está clara. Algunas pruebas indican que los linfocitos citotóxicos naturales ejercen las funciones de efector e inmunorregulador. La figura 4-18 describe la muerte de las células objetivo por parte de los linfocitos citotóxicos naturales. Éstos pueden reconocer diversas células objetivo. Las moléculas objetivo incluyen las glucoproteínas de membrana expresadas por ciertas células infectadas por virus y células tumorales. En una serie de

hechos similares a los descritos en relación con las células T citotóxicas, los linfocitos citotóxicos naturales se unen a las células objetivo a través de sus receptores de membrana y luego liberan señales moleculares que terminan por causar la lisis. Los linfocitos citotóxicos naturales también expresan receptores Fc de membrana, los cuales pueden unirse anticuerpos que permiten eliminar la célula mediante las CPA. La actividad del linfocito citotóxico natural está influida por diversos mediadores. Por ejemplo, dicha actividad aumenta en presencia de IL-2, IL-12 e IFN- γ , y disminuye ante la presencia de diversas prostaglandinas.

En resumen, en las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, los macrófagos procesan los antígenos y los presentan a linfocitos T específicos de antígeno. Estos linfocitos se activan y liberan una variedad de mediadores que reclutan y a su vez activan linfocitos, macrófagos y fibroblastos. La lesión resultante es causada por las mismas células T, los macrófagos o ambas. No intervienen anticuerpos. La inflamación crónica en muchas enfermedades autoinmunitarias —entre las que se incluyen la diabetes tipo 1, la tiroiditis crónica, el síndrome de Sjögren (SS) y la cirrosis biliar primaria— es sin ninguna duda resultado de la hipersensibilidad de tipo IV.

Enfermedades por inmunodeficiencia

Las enfermedades por inmunodeficiencia se clasifican según la anomalía sea congénita (primaria) o adquirida (secundaria), y en función del sistema de defensa del hospedero que es defectuoso. La gran mayoría de los trastornos por inmunodeficiencia primarios presenta determinación genética. Los trastornos por inmunodeficiencia primarios son relativamente raros, pero se han caracterizado más de 100 diferentes tipos en el ámbito genético y molecular. *Las inmunodeficiencias primarias se clasifican como 1) de la célula B o humoral; 2) de la célula T o celular; 3) anomalías de los fagocitos, o 4) anomalías del sistema del complemento.*

Las anomalías funcionales de los linfocitos pueden localizarse en etapas particulares dentro de la ontogenia del sistema inmunitario, o en la interrupción de acontecimientos de activación inmunitaria discretos (fig. 4-19). El crecimiento explosivo del conocimiento con respecto a los mecanismos moleculares de los trastornos por inmunodeficiencia ha contribuido a mejorar el diagnóstico, el tratamiento clínico y las estrategias terapéuticas. La identificación de anomalías y mecanismos moleculares específicos que ayudan a comprender la fisiopatología de varios trastornos también ha proporcionado una gran comprensión acerca de la función del sistema inmunitario. Un esquema de clasificación detallado de los trastornos por inmunodeficiencia primaria está disponible gracias a la Organización Mundial de la Salud (OMS). El método diagnóstico más eficiente es un interrogatorio cuidadoso con especial atención a la edad de inicio, tipos de infección y pruebas de laboratorio adecuadas.

Las enfermedades por deficiencia primaria de anticuerpos se caracterizan por la producción deteriorada de anticuerpos

Los pacientes con estas enfermedades son sujetos de infecciones bacterianas recurrentes, un número limitado de tipos específicos de infecciones virales (por ejemplo, infecciones por el virus ECHO del SNC en pacientes con agammaglobulinemia de Bruton) y concentraciones séricas por debajo de lo normal de todos los isotipos o de algunos isotipos

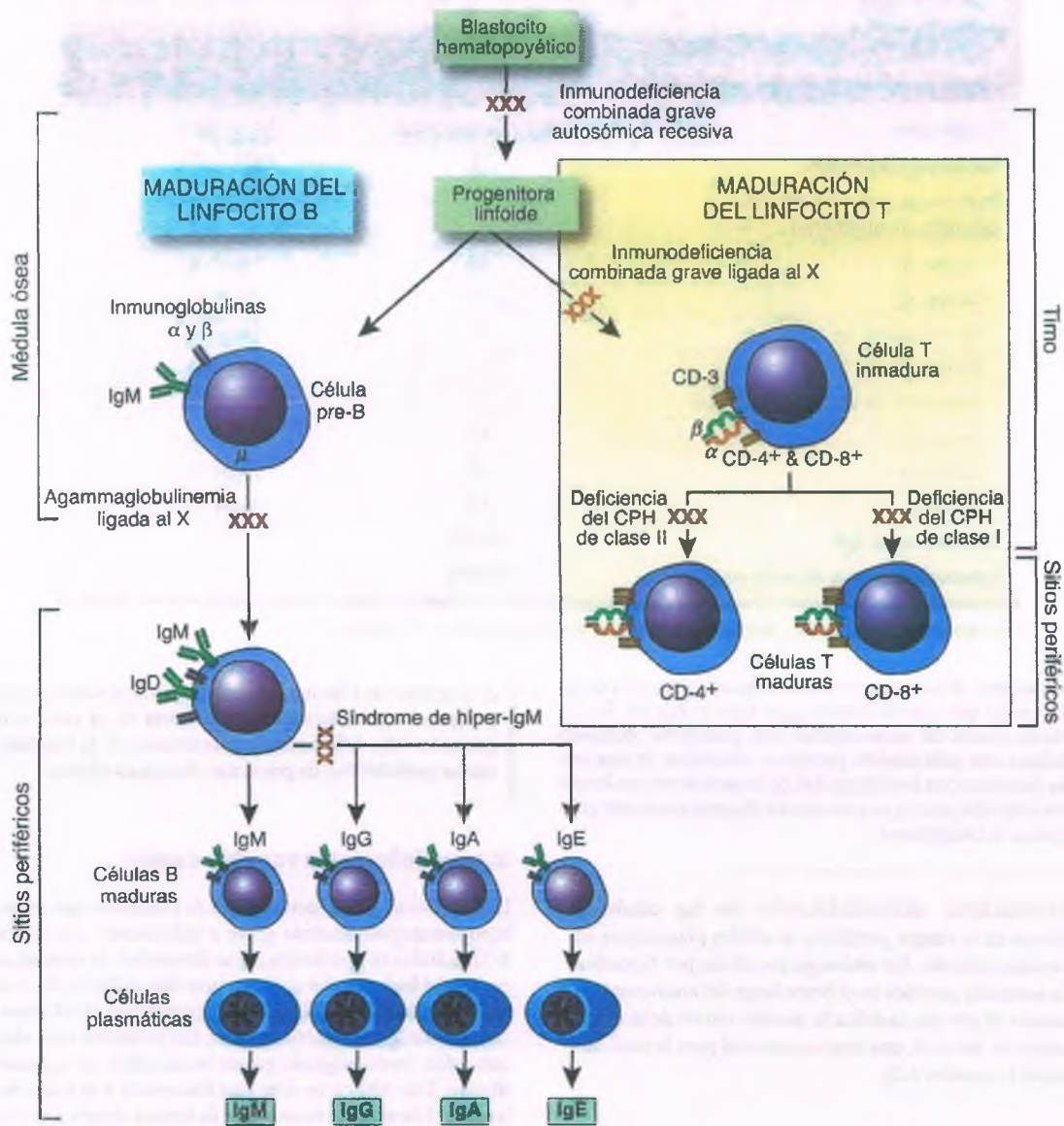


Figura 4-19. Los blastocitos hematopoyéticos dan origen a células progenitoras linfoides que, de una manera predeterminada, pueblan la médula ósea o el timo. Se han caracterizado muchos trastornos de inmunodeficiencia primaria en los ámbitos genético y mecánico molecular. En varios trastornos por inmunodeficiencia, una anomalía molecular pequeña da como resultado un "paro de la maduración" en el desarrollo de linfocitos completamente funcionales y diferenciados.

específicos de inmunoglobulinas. Existe una amplia variedad de isotipos de inmunoglobulinas y subclases de deficiencias (cuadro 4-2). Éstas incluyen deleciones selectivas de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina y la pérdida selectiva de la expresión de las cadenas ligeras. Adicionalmente, algunos pacientes tienen concentraciones normales de inmunoglobulinas, pero fallan para producir anticuerpos contra antígenos específicos, por lo regular polisacáridos. Las manifestaciones clínicas de estas entidades son muy variables; algunos pacientes sufren infecciones bacterianas que ponen en riesgo sus vidas, y que varían desde meningitis a infecciones mucosas, mientras que otros pacientes son asintomáticos.

Agammaglobulinemia de Bruton ligada al X

La agammaglobulinemia de Bruton ligada al X se presenta de manera característica en lactantes masculinos entre los 7 y 9 meses de edad, momento en el que las concentraciones de anticuerpos maternos ya han declinado. Hasta un 10% de los pacientes con esta enfermedad no se presentan en consulta hasta que son adolescentes y estudios recientes sugieren que hasta el 10% de los adultos clasificados como portadores de una "inmunodeficiencia variable común" (IDVC) (v. a continuación) tiene en realidad agammaglobulinemia de Bruton ligada al X. Estos pacientes desarrollan infecciones recurrentes de los tractos mucosos, piodermia, meningitis y septicemia. La hipogammaglobulinemia grave

Tabla 4-2

Trastornos por inmunodeficiencia humoral primaria

Enfermedad	Modo de herencia	Locus/Gen
Agammaglobulinemia	LX	Xq21.3/BTK
Deficiencia selectiva de clase/ subclase de anticuerpo		
Isotipo γ 1	AR	14q32.33
Isotipo γ 2	AR	14q32.33
Isotipo parcial γ 3	AR	14q32.33
Isotipo γ 4	AR	14q32.33
Deficiencia de la subclase IgG \pm IgA	?	—
Isotipo α 1	AR	14q32.33
Isotipo α 2	AR	14q32.33
Isotipo ϵ	AR	14q32.33
Deficiencia de IgA	Variable	—
Inmunodeficiencia variable común	Variable	—

AR = autosómico recesivo; TCB = tirosina cinasa de Bruton; Ig = inmunoglobulina; LX = ligado al X.

incluye todos los isotipos de inmunoglobulinas. Algunos pacientes desarrollan hepatitis viral o infecciones crónicas por enterovirus del SNC o las grandes articulaciones. La inmunización con poliovirus atenuado vivo puede producir una poliomielitis parálitica. Alrededor de una tercera parte de los pacientes con la enfermedad de Bruton tiene una forma de artritis que se entiende poco, y se cree que en algunos casos está causada por enterovirus o *Ureaplasma*.



PATOGENIA MOLECULAR: No hay células B maduras en la sangre periférica ni células plasmáticas en los tejidos linfoides. Sin embargo, las células pre-B pueden detectarse. La anomalía genética en el brazo largo del cromosoma X (Xq21.22) inactiva el gen que codifica la tirosina cinasa de la célula B (tirosina cinasa de Bruton), una enzima esencial para la maduración del linfocito B (cuadro 4-2).

Deficiencia selectiva de IgA

La deficiencia selectiva de IgA es el síndrome de inmunodeficiencia primaria más frecuente. Se caracteriza por concentraciones séricas normales de IgG e IgM y concentraciones séricas (<7 mg/dl) y secretoras bajas de IgA. Sus límites de incidencia van desde 1:18 000 en los japoneses a 1:400 entre los europeos. Los pacientes suelen ser asintomáticos, pero en ocasiones presentan infecciones respiratorias o digestivas de gravedad variable. También pueden mostrar una predisposición fuerte a las alergias, a enfermedades autoinmunitarias y a trastornos del colágeno vascular. Los pacientes con deficiencia selectiva de IgA están en riesgo de sufrir reacciones alérgicas, en ocasiones anafilácticas, con los productos sanguíneos transfundidos que contengan IgA.



PATOGENIA MOLECULAR: Los pacientes con deficiencia de IgA presentan células B en sangre periférica que coexpresan IgA, IgM e IgD; las diversas anomalías, que se comprenden deficientemente, derivan en una incapacidad para sintetizar y secretar IgA (cuadro 4-2). Pueden tener un origen común con la IDVC (v. a continuación). Algunos casos se han relacionado

con exposición a fármacos (por ejemplo, fenitoína o D-penicilamina) y algunos con deleciones o anomalías en el cromosoma 18. Los pacientes con deficiencias concomitantes de la subclase IgG tienen mayor probabilidad de presentar afecciones clínicas.

Inmunodeficiencia variable común

La IDVC es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por hipogammaglobulinemia grave e infecciones concomitantes (cuadro 4-2), debidas en apariencia a una diversidad de anomalías en la maduración del linfocito B o en la maduración del linfocito B mediada por la célula T. Muchos familiares de pacientes con IDVC tienen deficiencia selectiva de IgA (v. anteriormente). Los pacientes afectados se presentan con infecciones piógenas graves recurrentes, en especial neumonía y diarrea. Esta última se debe con frecuencia a la infección por *Giardia lamblia*. Los ataques recurrentes de herpes simple son comunes; el herpes zóster se desarrolla en una quinta parte de los pacientes. La enfermedad aparece de años a décadas después del nacimiento, con una edad media al inicio de 25 años. La incidencia se estima entre 1:50 000 y 1:200 000. Los patrones hereditarios son variables. La IDVC caracteriza diversas anomalías en la maduración y en la regulación del sistema inmunitario. El cáncer está aumentado en la IDVC, como demuestra una incidencia 50 veces mayor de cáncer gástrico. Como hecho interesante, cabe destacar que el linfoma es 300 veces más frecuente en la mujer con esta inmunodeficiencia que en los varones afectados. La malabsorción debida a hiperplasia linfoide y las enfermedades intestinales inflamatorias suceden con más frecuencia que en la población general. Los pacientes con IDVC también son susceptibles a otros trastornos autoinmunitarios, entre los que se encuentran la anemia hemolítica, la neutropenia, la trombocitopenia y la anemia perniciosa.

Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia

La hipogammaglobulinemia prolongada se presenta en la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia después de que los anticuerpos maternos en el lactante alcanzan su nadir. Algunos lactantes afectados desarrollan infecciones recurrentes y requieren trata-

miento, pero al final terminan por producir inmunoglobulinas. Estos lactantes poseen células B maduras que temporalmente son incapaces de producir anticuerpos. Esta anomalía no se comprende bien, pero se piensa que representa una capacidad generadora de señal retrasada por parte de la célula T colaboradora.

Síndrome de la hiper-IgM

Este síndrome se clasifica con frecuencia como una inmunodeficiencia humoral debido a que la producción de inmunoglobulinas está alterada. Los pacientes tienen concentraciones inferiores a lo normal de IgG, IgA e IgE, así como concentraciones elevadas de IgM. Hay una forma ligada al X que deriva de anomalías en el ligando CD-40 (llamada hiper-IgM de tipo 1) y una forma autosómica recesiva causada por anomalías en el CD-40 (llamada hiper-IgM de tipo 3). Los lactantes con la forma de esta enfermedad ligada al X exhiben infecciones piógenas y oportunistas, en especial por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente *Pneumocystis carinii*). Estos pequeños pacientes también tienden a desarrollar enfermedades autoinmunitarias que afectan a los elementos formados de la sangre, en especial anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica y recurrente, y neutropenia recurrente y grave.



PATOGENIA MOLECULAR: Las células B circulantes sólo tienen IgM e IgD. El "cambio" a otros isotipos de cadena pesada a partir de IgD/IgM parece ser defectuoso. Se requiere la interacción del receptor CD-40 sobre las membranas de la célula B con el ligando CD-40 para el cambio de isotipo (fig. 4-19).

Típicamente, las enfermedades por inmunodeficiencia primaria de la célula T desembocan en infecciones virales y micóticas prolongadas o recurrentes

Síndrome de DiGeorge

En su forma completa, el síndrome de DiGeorge es uno de los trastornos por inmunodeficiencia de la célula T más graves. Se reconoce típicamente poco tiempo después del nacimiento de lactantes con anomalías cardíacas congénitas conotruncales e hipocalcemia grave (debida a hipoparatiroidismo). Algunos pacientes exhiben de manera característica rasgos faciales anormales. Los lactantes que sobreviven al período neonatal son objeto de infecciones recurrentes o crónicas virales, bacterianas, micóticas y por protozoarios.



PATOGENIA MOLECULAR: El síndrome es causado por el desarrollo defectuoso de la tercera y cuarta bolsas faríngeas, las cuales dan origen al timo y a las glándulas paratiroides e influyen en el desarrollo cardíaco conotruncal. La mayoría de los pacientes tienen una delección puntual en el brazo largo del cromosoma 22. Se supone que el síndrome de DiGeorge es una forma del "síndrome de delección 22q11". En ausencia del timo, la maduración de la célula T se interrumpe en la etapa previa a la célula T. La anomalía inmunitaria ha sido corregida mediante el trasplante de tejido tímico. La mayoría de los pacientes afectados tienen un síndrome de DiGeorge parcial, en el cual está presente un pequeño remanente del timo. Con el tiempo, estos individuos recuperan la función de la célula T sin tratamiento. Algunos individuos con mutaciones 22q11 no son inmunodeficientes, pero sufren anomalías cardíacas conotruncales.

Candidiasis mucocutánea crónica

La candidiasis mucocutánea crónica es el resultado de una anomalía congénita en la función de la célula T. Se caracteriza por susceptibilidad a las infecciones por *Candida* y se relaciona con una endocrinopatía (hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, diabetes mellitus). Aunque la mayor parte de las funciones de la célula T están intactas, hay un deterioro en la respuesta a los antígenos de *Candida*.



PATOGENIA MOLECULAR: Las causas de la anomalía inmunitaria en la candidiasis mucocutánea crónica son una serie de anomalías en el desarrollo de la célula T. Recientes estudios sugieren que los pacientes con este trastorno reaccionan a los antígenos de *Candida* de manera diferente a como lo hacen los individuos normales. A diferencia de las respuestas normales en las cuales predominan las células T de tipo 1 (IL-2/IFN- γ) y del control efectivo de las infecciones candidiásicas, los pacientes afectados organizan un tipo de respuesta de la célula T colaboradora de tipo 2 (IL-4/IL-6) que es ineficaz contra el microorganismo resistente.

Las enfermedades por inmunodeficiencia combinada muestran inmunoglobulinas reducidas y anomalías en la función del linfocito T

Las inmunodeficiencias combinadas graves son muy heterogéneas y representan trastornos que ponen en riesgo la vida (cuadro 4-3).

Tabla 4-3

Inmunodeficiencia combinada grave: lesiones moleculares

Enfermedad	Locus/Gena
T-/-B +/-NK +/-	
<i>IL2RG</i>	Cadena γ común del receptor de citocina
<i>JAK3</i>	Tirosina cinasa JAK-3
T-/-B +/-NK +/-	
CD-3D	Complejo CD-3, subunidad δ
CD-3E	Complejo CD-3, subunidad ϵ
CD-3G	Complejo CD-3, subunidad γ
<i>CIITA</i>	Transactivador del CPH de clase II
<i>RFXANK</i>	Transactivador del CPH de clase II
<i>FRX-5</i>	Transactivador del CPH de clase II
<i>RXAP</i>	Transactivador del CPH de clase II
<i>ZAP-70</i>	Proteína de 70 kD asociada al RCT
<i>TAP-1</i>	Procesamiento 1 del antígeno asociado al transportador
<i>TAP-2</i>	Procesamiento 2 del antígeno asociado al transportador
T-/-B-/-NK-/-	
<i>ADA</i>	Adenosina desaminasa
<i>PNP</i>	Fosforilasa de nucleótidos de purina
T-/-B-/-NK +/-	
<i>RAG-1</i>	Gen 1 activante de la recombinasa
<i>RAG-2</i>	Gen 2 activante de la recombinasa

CPH = complejo principal de histocompatibilidad; RCT = receptor de la célula T.

Inmunodeficiencia combinada grave

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) incluye un grupo grande y heterogéneo de trastornos que se relacionan con deficiencias en el desarrollo de la célula T y de la célula B así como en su función. Los pacientes afectados se presentan en los primeros pocos meses de vida con infecciones recurrentes, con frecuencia graves, así como diarrea e interrupción del crecimiento. Algunas formas de la IDCG también están marcadas por anomalías del desarrollo no inmunitarias. La IDCG suele ser fatal dentro del primer año de vida, a menos que el sistema inmunitario pueda reconstituirse con un trasplante de blastocitos hematopoyéticos.

PATOGENIA MOLECULAR: La IDCG está marcada de manera consistente por un desarrollo defectuoso de la célula T o su función. En algunos tipos de IDCG, el desarrollo de la célula B también resulta afectado. Debido a que las células B requieren señales derivadas de la célula T para la producción óptima de anticuerpos, la mayoría de los pacientes tienen inmunidad celular y humoral defectuosa. El desarrollo y la función del linfocito citolítico natural es afectado de forma variable. Las clasificaciones actuales de la IDCG incluyen las siguientes categorías: T-/B+/-NK-[natural killer, abreviatura en inglés de linfocito citolítico natural]/-; T-/B+/-NK+/-; T-/B-/NK-/--; y T-/B-/NK+/-.

La forma más común de la IDCG en Estados Unidos (el 50% de los casos) se debe a mutaciones en el gen *IL2RG*; el *IL2RG* codifica la cadena y común del receptor de las citocinas, la cual es compartida por los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Las anomalías en este gen tienen como resultado la ausencia completa de células T y linfocitos citolíticos naturales (el 90% de los casos), pero con cantidades normales de células B. La producción de inmunoglobulina muestra un deterioro grave debido a la anomalía de la célula T. La señalización corriente abajo de los receptores IL con la cadena y común requiere la activación de la tirosina cinasa JAK-3. No es sorprendente que hayan sido identificados los pacientes T-/B+/-NK- con el síndrome de IDCG y mutaciones en el *JAK-3*.

Se han descrito más de una docena de lesiones moleculares en los pacientes con IDCG T-/B+/-NK+. Por ejemplo, han sido descritas las mutaciones en los genes (*CD3D*, *CD3E*, *CD3G*) que codifican cada unidad (δ , ϵ , γ) del complejo CD-3 asociado al RCT. Estos pacientes muestran anomalías en la función del linfocito T, pero las características clínicas varían. Otro grupo de pacientes con la IDCG T-/B+/-NK+ es deficiente en las células T CD-4⁺ en asociación con varias anomalías en la expresión de las moléculas del CPH de clase II. Sin embargo, otro grupo de pacientes con la IDCG T-/B+/-NK- es deficiente en las células T CD-8⁺. Dentro de este grupo de pacientes, han sido descritas las mutaciones en los genes *ZAP70*, *TAP1* y *TAP2*. El *ZAP70* (proteína de 70 kD relacionada con el RCT) es una tirosina cinasa que participa en la señalización del RCT; el *TAP1* y el *TAP2* se necesitan para el transporte del péptido citosólico sobre las moléculas del HLA de clase I virgenes para la presentación subsiguiente al RCT.

Las mutaciones en los genes de la adenosina desaminasa (ADA) y en la fosforilasa de nucleósidos de purina (PNP), enzimas de la vía de salvamento de los nucleótidos de purina, desembocan en T-/B-/NK-. La deficiencia de la ADA representa el 15% de todos los pacientes con la IDCG en Estados Unidos. La deficiencia de la PNP es muy rara.

Los pacientes que excepcionalmente padecen IDCG T-/B-/NK+ tienen una diversidad de mutaciones en los genes que codifican a las proteínas que se unen al ADN y que participan en el

reordenamiento de las inmunoglobulinas y del gen del RCT. Algunos de estos pacientes sufren sensibilidad a la radiación además de inmunodeficiencia.

Las lesiones moleculares se identifican en alrededor del 95% de los pacientes con la IDCG. Esta observación sugiere que hay daños moleculares adicionales que representan el restante 5%.

Enfermedades autoinmunitarias y por autoinmunidad

La enfermedad autoinmunitaria incluye respuestas inmunitarias contra los antígenos propios

La autoinmunidad implica que el sistema inmunitario ya no diferencia con efectividad entre antígenos propios y extraños. Esto se interpretó clásicamente como una respuesta inmunitaria anormal que causa de forma invariable enfermedad, pero ahora está claro que las respuestas autoinmunitarias son comunes y necesarias con el fin de regular el sistema inmunitario. Los anticuerpos antiidiotipo (anticuerpos contra los lugares de unión del antígeno de las inmunoglobulinas) son importantes en la regulación de la respuesta inmunitaria; su presencia es por definición una respuesta autoinmunitaria. Cuando estos mecanismos reguladores "normales" están en cierto modo interrumpidos, la producción descontrolada de anticuerpos o el reconocimiento intercelular anormal conducen a una lesión histica. El resultado es una enfermedad inmunitaria. *La identificación de autoanticuerpos específicos puede ayudar en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunitarias, pero también es necesario demostrar que la lesión autoinmunitaria (ya sea celular o humoral) se relaciona directamente con el proceso de la enfermedad.* Las enfermedades autoinmunitarias pueden ser específicas de órgano o generalizadas. En el presente, hay relativamente pocas enfermedades (por ejemplo, la tiroiditis de Hashimoto, la diabetes de tipo 1 y el LES) que satisfagan estos criterios rigurosos.

Una respuesta autoinmunitaria anormal a los antígenos propios implica una pérdida de la tolerancia inmunitaria. La tolerancia inmunitaria describe una situación en la cual no hay respuesta inmunitaria medible (o comprobable en el terreno clínico) a antígenos específicos (habitualmente, propios). Las razones de la pérdida de tolerancia en las enfermedades autoinmunitarias no se comprenden. Estudios experimentales sugieren que la tolerancia a los antígenos propios es un proceso activo y requiere contacto entre antígenos propios y células inmunitarias. En el feto, la tolerancia se establece con facilidad a los antígenos que causan respuestas inmunitarias fuertes en los adultos. Existen abundantes pruebas acerca de que la inducción y mantenimiento de la tolerancia son procesos activos y en curso, y que se producen mediante numerosos mecanismos. Por consiguiente, la tolerancia es un estado activo en el cual la peligrosa respuesta inmunitaria potencial es bloqueada o prevenida. La inducción de tolerancia a un antígeno se relaciona parcialmente con la dosis de antígeno a la que se exponen las células.

Los mecanismos putativos de tolerancia son el central o el periférico. En la tolerancia central, los linfocitos T y B autorreactivos son "eliminados" durante su maduración en el timo y en la médula ósea, respectivamente. Las células T autorreactivas en desarrollo reconocen los péptidos propios en el contexto de moléculas del CPH compatibles y son inducidas a apoptosis. Se dice que estas células T han sido "seleccionadas de forma negativa". En la médula ósea, se produce un proceso similar en las células B. La tolerancia periférica es importante para la regulación de las células T que escapan a la selección negativa intratímica. Estos linfocitos T se someten a control en la periferia a través de anergia, inhibición o muerte celular inducida por la activación.

Teorías de la autoinmunidad

**PATOGENIA MOLECULAR:****Autoantígenos inaccesibles**

La hipótesis más simple para explicar la pérdida de tolerancia en las enfermedades autoinmunitarias establece que se desarrolla una reacción inmunitaria contra un antígeno propio que habitualmente no es "accesible" para el sistema inmunitario. Los antígenos intracelulares no se exponen ni se liberan hasta que algún tipo de lesión histórica los "libera" o "expone". Al mismo tiempo, se desarrolla una respuesta inmunitaria (por ejemplo, formación de anticuerpos contra espermatozoides, tejido del cristalino y la mielina). Si estos autoanticuerpos inducen lesión directa, es otro asunto. No hay pruebas de que los anticuerpos antiespermatozoides causen una lesión generalizada, junto a una orquitis localizada. Por lo tanto, aunque los autoanticuerpos pueden formarse contra antígenos "secuestrados" normalmente, parecen ser patógenos sólo de manera infrecuente.

Función anormal de la célula T

Se ha sugerido que las reacciones autoinmunitarias se desarrollan como consecuencia de anomalías en el sistema del linfocito T. La mayoría de las respuestas inmunitarias requieren la participación de la célula T para activar a las células B específicas de antígeno. De este modo, debería esperarse que las alteraciones en el número o las actividades funcionales de las células T colaboradoras o inhibidoras influyeran en las capacidades propias para establecer una respuesta inmunitaria. En la práctica, las anomalías, en particular de las células T inhibidoras, se describen en muchas enfermedades autoinmunitarias. Por ejemplo, hay informes de actividad defectuosa de la célula T inhibidora en el LES humano y experimental. Los anticuerpos linfocitotrópicos también se han comunicado en pacientes con lupus. Las anomalías en la función de la célula T inhibidora caracterizan otras enfermedades autoinmunitarias entre las que se incluyen la cirrosis biliar primaria, la tiroiditis, la esclerosis múltiple, la miastenia grave, la artritis reumatoide y la esclerodermia. Sin embargo, la pregunta fundamental es si estas alteraciones en la función de la célula T inhibidora causan estas enfermedades o si sólo representan un epifenómeno. Las anomalías en la función de la célula T inhibidora también se han encontrado en personas sin muestras de enfermedad autoinmunitaria.

También ha habido interés en las anomalías funcionales de la célula T colaboradora en la enfermedad autoinmunitaria. Las células T colaboradoras se definen por su papel en la activación de la célula B específica de antígeno. Se cree que estas células mantienen la tolerancia de la célula T colaboradora inducida por dosis bajas de antígeno. Pruebas recientes indican que estas células se vuelven autorreactivas en muchas enfermedades autoinmunitarias. Un mecanismo clave en la autoinmunidad es la hipometilación del ADN que causan los fármacos y otros agentes. Este efecto conduce a la regulación a la baja del antígeno 1 de la función leucocítica y de la activación de la célula B independiente de antígeno. Un ejemplo de esta autorreactividad de la célula T y de la pérdida de especificidad por un antígeno es el lupus inducido por fármacos. Experimentalmente, también es posible "romper" este tipo de tolerancia al alterar un antígeno de manera que la célula colaboradora se active y precipite la activación de las células B. Un ejemplo de lo anterior se presenta cuando un antígeno se modifica por degradación parcial o se integra con una proteína portadora. Algunas enfermedades reumáticas están marcadas por autoanticuerpos a proteínas del tejido conjuntivo degradadas parcialmente, como el colágeno o la elastina. En algunas anemias hemolíticas inducidas por fármacos, el anticuerpo contra el fármaco causa hemólisis cuando este fármaco se une a la membrana eritrocítica.

Mimetismo molecular

Otro mecanismo por medio del cual la tolerancia de la célula T colaboradora es sobrepasada incluye los anticuerpos contra antígenos extraños que reaccionan de manera cruzada con los antígenos propios. Aquí, las células T colaboradoras funcionan "correctamente" y no inducen la formación de autoanticuerpos. En lugar de ello, la rama eferente de la respuesta inmunitaria es anormal. Por consiguiente, en la enfermedad cardíaca reumática, los anticuerpos contra los antígenos estreptocócicos reaccionan de manera cruzada con los antígenos del músculo cardíaco, un fenómeno que se conoce como **mimetismo molecular**.

Activación policlonal de la célula B

La pérdida de tolerancia también puede incluir la activación policlonal de la célula B, en la cual los linfocitos B se activan directamente por complejos de sustancias que contienen muchas áreas antigénicas (por ejemplo, paredes de la célula bacteriana y los virus). El desarrollo del factor reumatoide en la artritis reumatoide, anticuerpos anti-ADN en el lupus eritematoso y otros autoanticuerpos ha sido descrito después de infecciones bacterianas, virales y parasitarias.

Lesión histórica en las enfermedades autoinmunitarias

Las enfermedades autoinmunitarias se han considerado por tradición como el prototipo de las enfermedades por complejos inmunitarios, con formación de complejos inmunitarios en la circulación o en los tejidos. Por lo tanto, las reacciones de hipersensibilidad de tipo II (citotóxicas) y tipo III (complejo inmunitario) están implicadas como la causa de la lesión histórica en muchos tipos de enfermedades autoinmunitarias. Aunque es probable que lo anterior sea cierto y que estas reacciones de hipersensibilidad expliquen la mayor parte de las lesiones históricas autoinmunitarias, la situación real es más complicada. En algunos tipos de enfermedades autoinmunitarias, las células T sensibilizadas a autoantígenos (como la tiroglobulina) pueden causar de manera directa daño histórico (reacción de tipo IV), pero no está claro en qué extensión.

Otro mecanismo de lesión histórica es la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Los anticuerpos contra el antígeno que se expresa en la membrana celular llevan a la destrucción de esas células. Así, se ha comprobado que los anticuerpos contra la ATP-asa de H⁺/K⁺ de la célula parietal son importantes en la patogenia de la gastritis atrófica.

Sin embargo, no todos los autoanticuerpos causan enfermedad a través de la citotoxicidad. En enfermedades con anticuerpos antirreceptor como la enfermedad de Graves y la miastenia grave, el anticuerpo se une a un receptor, pero el proceso de enfermedad refleja la activación o inactivación del receptor más que la pérdida de las células. En la enfermedad de Graves, el autoanticuerpo contra el receptor de la TSH actúa como un agonista, para estimular la producción de hormona tiroidea, mientras que en la miastenia grave el autoanticuerpo evita la unión de la acetilcolina a su receptor o conduce al daño del receptor, y por lo tanto deteriora la transmisión sináptica neuromuscular. Los autoanticuerpos contra el receptor de la insulina también han sido descritos en la acantosis pigmentaria y en la ataxia-telangiectasia, en las cuales algunos pacientes desarrollan un tipo de diabetes que se caracteriza por resistencia extrema a la insulina.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III (enfermedad por complejos inmunitarios) explican la lesión histórica en algunos tipos de enfermedades autoinmunitarias. La enfermedad prototipo en esta categoría es el LES. En este trastorno, los complejos de ADN/anti-ADN formados en la circulación (o en zonas locales) se depositan en los tejidos, donde provocan inflamación y lesión, como las que se

producen en la vasculitis y en la glomerulonefritis. Otros ejemplos son artritis reumatoide, esclerodermia, polimiositis/dermatomiositis y SS, todas las cuales se caracterizan por fenómenos inmunitarios y se clasifican como "enfermedades del colágeno vascular". Sus manifestaciones clínicas son sistémicas y muchos órganos y tejidos están implicados de manera típica. En contraste, las reacciones autoinmunitarias citotóxicas (de tipo II) son, en su mayor parte, específicas de órganos.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad prototipo por complejos inmunitarios sistémicos

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmunitaria, multisistémica, que puede afectar casi a cualquier órgano, pero que de manera característica afecta a la piel, las articulaciones, las membranas serosas y los riñones. Se forman autoanticuerpos contra una variedad de autoantígenos, entre los que se incluyen las proteínas plasmáticas (componentes del complemento, factores de la coagulación) y complejos entre proteínas y fosfolípidos, antígenos de la superficie celular (linfocitos, neutrófilos, plaquetas, eritrocitos), componentes citoplasmáticos intracelulares (microfilamentos, microtúbulos, lisosomas, ribosomas, ARN) y ADN nuclear, ribonucleoproteínas e histonas. Los autoanticuerpos diagnósticos más importantes son aquellos que se dirigen contra antígenos nucleares —en particular, anticuerpos contra el doble filamento del ADN y contra un complejo antigénico nuclear soluble, el antígeno Sm (Smith), que es parte del empalmosoma—. Valores altos de estos dos anticuerpos antinucleares (AAN) son casi patognomónicos del LES, pero no son citotóxicos per se. Los complejos antígeno-anticuerpo se depositan en los tejidos, lo que produce la vasculitis, sinovitis y glomerulonefritis características. Por esta razón, el LES es un prototipo de las reacciones de hipersensibilidad de tipo III. En ocasiones, están presentes anticuerpos citotóxicos directos, en particular los anticuerpos contra los antígenos de la superficie celular de leucocitos y eritrocitos. También hay pruebas de que intervienen respuestas inmunitarias de tipo celular.

La prevalencia del LES varía alrededor del mundo. En Norteamérica y Europa del Norte es de 40:100 000. En Estados Unidos parece ser más común y grave en afroamericanos e hispanos, aunque los factores socioeconómicos pueden ser desencadenantes en parte. Más del 80% de los casos se producen en mujeres en edad reproductora, y el LES puede afectar hasta a 1 de cada 700 mujeres en este grupo etario.



PATOGENIA MOLECULAR: La etiología del LES se desconoce. La presencia de numerosos autoanticuerpos, en particular AAN, sugiere una rotura en el mecanismo de seguimiento inmunitario y pérdida de tolerancia. Algunas manifestaciones del LES resultan de la lesión histórica debida a la vasculitis causada por complejos inmunitarios. Otras manifestaciones clínicas (por ejemplo, la trombocitopenia o el síndrome de antifosfolípidos secundario) son causadas por autoanticuerpos contra los componentes séricos o moléculas de la membrana celular. Sin embargo, los AAN, tan útiles para el diagnóstico, no se incriminan en la patogenia del LES. La inmunidad celular trastornada también parece desempeñar un papel en esta enfermedad. Todos los datos llevan a pensar que hay muchos factores que predisponen al desarrollo del LES (fig. 4-20).

Aunque en un momento hubo interés en las partículas virales de tipo C en roedores de experimentación de LES, la mayor parte de las pruebas están en contra de una etiología viral en el caso del LES

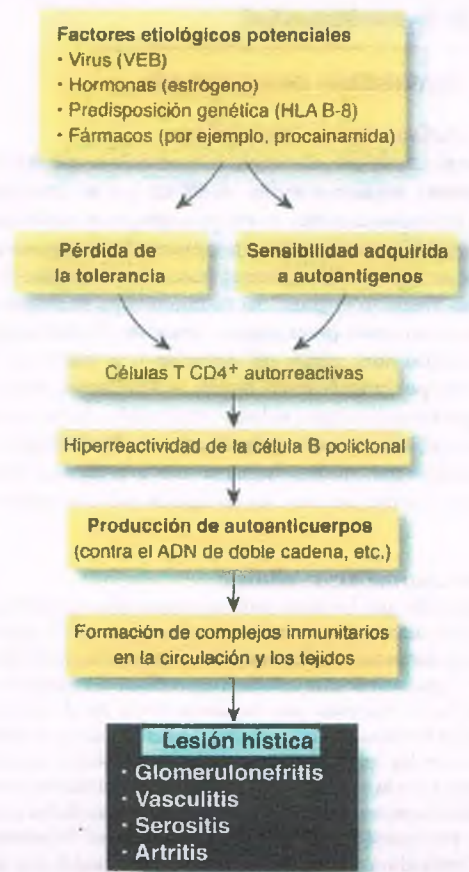


Figura 4-20. La patogenia del lupus eritematoso sistémico es multifactorial. VEB = virus de Epstein-Barr; HLA = antígeno leucocítico humano.

humano. La clara preponderancia femenina del LES la comparten muchas enfermedades autoinmunitarias, y es posible que las hormonas sexuales tengan alguna participación. Las respuestas inmunitarias en animales encierran una fuerte influencia por parte de estas hormonas. En los ejemplares murinos con LES, los estrógenos aceleran la progresión de la enfermedad, mientras que los andrógenos ejercen un efecto moderador. Si el LES humano se ve influido de manera similar es objeto de controversia. Experimentalmente, los informes sobre los estrógenos refieren que incrementan la probabilidad de interrumpir la tolerancia inmunitaria.

Una prevalencia más alta en algunos grupos étnicos, algunas familias y en los gemelos monocigotos sugiere una predisposición genética al lupus. Estos últimos muestran una concordancia del 20% al 30%, lo que sugiere que tanto los factores genéticos como los ambientales desempeñan un papel. La incidencia del LES (y otras enfermedades autoinmunitarias) es más alta entre gente que expresa ciertos antígenos DR y DQ en el CPH de clase II. Estos productos genéticos participan en dos funciones sin relación, a saber, la regulación inmunitaria y la rama efectora de las respuestas inmunitarias. Por lo tanto, el haplotipo B-8 del HLA se relaciona con frecuencia tanto con enfermedades autoinmunitarias como con aquellas que poseen antígenos DR en ciertas anomalías inmunorreguladoras. Estos trastornos incluyen respuestas linfocíticas anormales a los antígenos, números disminuidos de células inhibitorias circulantes y aumentados de células B circulantes. Entre las funciones efectoras relacionadas con estos haplotipos del HLA está una disminución de

los receptores C3b en las células que depuran los complejos inmunitarios circulantes. Una función crítica de la región D/DR en la patogenia del LES se apoya en la observación de que las deficiencias hereditarias de ciertos componentes del complemento, en particular C2, C4 y C1q, se acompañan de una incidencia mayor de LES. Los genes que codifican estos componentes iniciales del complemento se hallan en la región H1A, cerca del locus D/DR.

La producción de autoanticuerpos contra muchos antígenos es característica del LES, pero los mecanismos precisos que explican la hiperreactividad de la célula B se desconocen. Se han presentado dos hipótesis generales. Una atribuye la enfermedad a la activación de una célula B policlonal, inespecífica, aunque la naturaleza del estímulo es especulativa. La segunda hipótesis supone que los anticuerpos formados en el LES representan una respuesta a una estimulación antigénica específica. El sustento de esta última teoría procede de la observación de que con el tiempo los anticuerpos del LES muestran reordenamientos génicos y mutaciones que son típicos de una respuesta dirigida por antígenos. Más aún, un paciente con LES presenta con frecuencia anticuerpos contra más de un epítipo del mismo antígeno, lo que sugiere adicionalmente el papel principal de un proceso dirigido por antígenos. Aunque los antígenos incitantes no se han identificado, varios factores vuelven a los constituyentes corporales normales más inmunógenos, como una infección, la exposición a la luz ultravioleta y otros agentes ambientales que dañan las células. Los antígenos extraños (por ejemplo, los virales) pueden causar mimetismo molecular, aunque no se cuenta con pruebas directas de ello.

Si la autoinmunidad del LES es dirigida principalmente o no por antígenos, la variedad de autoanticuerpos sugiere con firmeza una perturbación general de la tolerancia inmunitaria. Las células T CD-4⁺ se vuelven autorreactivas después de la hipometilación del ADN. Estas células T CD-4⁺ autorreactivas sobreexpresan la molécula de adherencia celular del antígeno 1 de la función leucocítica (CD-11a), la cual estabiliza la interacción entre las células T y CPA como los macrófagos. Estas células T CD-4⁺ autorreactivas han sido mejor descritas en los experimentos con ratones; no se ha encontrado una anomalía consistente en esta población de células T inhibitorias en seres humanos. Entre otras anomalías inmunitarias observadas en el LES, se hallan las concentraciones circulantes aumentadas de IL-6, la cual en estos pacientes se relaciona con la diferenciación de la célula B.

Hay buenas razones para creer que una parte significativa de la lesión en el lupus se debe al depósito de complejos inmunitarios circulantes contra antígenos propios, en particular contra el ADN: la existencia de complejos inmunitarios circulantes que contienen antígeno nuclear; la presencia de tales complejos inmunitarios en los tejidos dañados, como lo identifica la inmunofluorescencia, y la observación de que los complejos inmunitarios pueden extraerse de tejidos que contienen antígenos nucleares. Pruebas adicionales sugieren que bajo ciertas condiciones la formación de complejos inmunitarios también se produce in situ —esto es, en tejidos más que en la circulación. Los ejemplos incluyen anticuerpos contra componentes del tejido conjuntivo y tal vez la forma membranosa de la glomerulonefritis lupoide. Asimismo, las reacciones de hipersensibilidad de tipo II están implicadas en el lupus ya que también se han descrito anticuerpos citotóxicos contra leucocitos, eritrocitos y plaquetas.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Debido a que los complejos inmunitarios circulantes se depositan en casi todos los tejidos, virtualmente puede considerarse que todo órgano corporal puede estar afectado.

La **enfermedad articular** es la manifestación más común del LES; más del 90% de los pacientes padecen poliartralgias. Se produce una

sinovitis inflamatoria pero, a diferencia de la artritis reumatoide, la destrucción articular no es habitual.

La **afectación cutánea** (cap. 24) es común. Un exantema eritematoso en las zonas expuestas al sol, el exantema malar en “mariposa”, es característico. En la observación microscópica se ve un infiltrado linfocitoide perivascular y una degeneración licuefactiva de las células basales. Los estudios de inmunofluorescencia revelan un depósito de inmunoglobulina y complemento en la unión dermoepidérmica (“banda lupoide”).

La **enfermedad renal**, en particular la glomerulonefritis, afecta a tres cuartas partes de los pacientes con LES. Los complejos inmunitarios entre el ADN y los anticuerpos IgG contra el doble filamento del ADN se depositan en los glomérulos y conducen a varias formas de glomerulonefritis (cap. 16). Aunque la glomerulonefritis es la manifestación renal más común del LES, la nefritis intersticial o (rara vez) la vasculitis también pueden verse. En muchos de estos casos, las inmunoglobulinas y el complemento son detectables en el intersticio y en los vasos sanguíneos renales.

Las **membranas serosas** están implicadas de manera habitual en el LES. Más de un tercio de los pacientes tiene pleuritis y derrame pleural. La pericarditis y la peritonitis se presentan con menos frecuencia.

Los **trastornos del sistema respiratorio** suceden con frecuencia, con manifestaciones clínicas que van desde la enfermedad pleural a la enfermedad de las vías respiratorias superiores y del parénquima pulmonar. Se piensa que la neumonitis es causada por el depósito de complejos inmunitarios en los tabiques alveolares y se relaciona con una inflamación aguda irregular. En algunos pacientes se desarrolla fibrosis intersticial progresiva. También se ha informado de una incidencia aumentada de hipertensión pulmonar.

La **afectación cardíaca** (cap. 11) se ve con frecuencia en el LES, aunque la insuficiencia cardíaca congestiva es rara y por lo regular acompaña a la miocarditis. Todas las capas del corazón pueden estar afectadas, con la pericarditis como el dato más común. La **endocarditis de Libman-Sacks**, la cual por lo general carece de significación clínica, se caracteriza por pequeñas vegetaciones no bacterianas de las hojuelas valvulares. Estas lesiones deben diferenciarse de las vegetaciones más grandes y abultadas de la endocarditis bacteriana o de las vegetaciones de la endocarditis reumática, las cuales están confinadas a las líneas del cierre valvular.

La **enfermedad del SNC** puede ser una complicación del lupus que ponga en peligro la vida. La vasculitis conduce a hemorragia e infarto cerebral, los cuales en ocasiones son letales.

Los **anticuerpos antifosfolípidicos** se identifican en un tercio de los pacientes con LES. Este dato se relaciona con complicaciones tromboembólicas, entre las que se incluyen el accidente cerebrovascular, el embolismo pulmonar, la trombosis venosa profunda, la trombosis de la vena porta y los abortos espontáneos.

Otras afecciones orgánicas son menos comunes y con frecuencia se deben a la **vasculitis**. Las lesiones del bazo se caracterizan por el engrosamiento y la fibrosis concéntrica de las arterias penicilares, con el llamado patrón en “piel de cebolla”.

El curso clínico del LES es muy variable, aunque de manera típica lo hace con exacerbaciones y remisiones. Debido al tratamiento inmunodepresor, el mejor reconocimiento de las formas leves de la enfermedad y la mejoría de los medicamentos antihipertensivos, la supervivencia total a 10 años se acerca al 90%. Los pacientes con enfermedad renal o del SNC grave o con hipertensión sistólica tienen el peor pronóstico.

El lupus inducido por fármacos también incluye el depósito de complejos inmunitarios

En algunas personas, un síndrome que se asemeja al LES puede ser precipitado por el uso de ciertos medicamentos, de manera más notable

la procainamida (para las arritmias), la hidralacina (para la hipertensión) y la isoniazida (para la tuberculosis). El lupus inducido por fármacos se encuentra entre límites que van desde anomalías de laboratorio asintomáticas (prueba AAN positiva) a un síndrome que desde el punto de vista clínico es similar al LES. A diferencia de éste, el lupus inducido por fármacos no muestra predominio de género y la mayoría de los pacientes suelen ser mayores de 50 años. Los factores que predisponen a este síndrome incluyen grandes dosis diarias del fármaco ofensor, estado de acetiladores lentos de fármacos y (en el lupus inducido por la hidralacina) el genotipo DR-4 del HLA. Como en el LES, el depósito de complejos inmunitarios es una característica del lupus inducido por fármacos. Los pacientes con lupus inducido por fármacos muestran típicos signos constitucionales, poliartritis, pleuritis y anticuerpos antinucleares. Además, pueden desarrollar factor reumatoide, pruebas falsas positivas para la sífilis y una prueba de la antiglobulina directa positiva (Coombs). Rara vez se produce afectación renal y del SNC en el lupus inducido por fármacos, y los anticuerpos contra el ADN de doble cadena y contra el antígeno Sm son excepcionales. Los autoanticuerpos contra las histonas explican el resultado positivo de la prueba de AAN y son típicos del lupus inducido por fármacos. Como en el LES idiopático, las células T CD-4⁺ autorreactivas están implicadas en la activación de la célula B policlonal. El síndrome suele resolverse cuando la administración del fármaco ofensor se interrumpe.

Lupus discoide crónico

La variedad más común del lupus eritematoso localizado es un trastorno cutáneo, aunque pueden presentarse lesiones idénticas en algunos casos de LES. Las placas eritematosas, despigmentadas y telangiectásicas se presentan generalmente sobre la cara y el cuero cabelludo. En el lupus discoide crónico, el depósito de inmunoglobulinas y complemento en la interfaz dermoepidérmica es similar al que se ve en el LES. Sin embargo, a diferencia de éste, la piel indemne no contiene depósitos inmunitarios. Aunque se desarrollan AAN en casi un tercio de los pacientes, los anticuerpos contra el ADN de doble cadena y contra el antígeno Sm no se observan. Por otra parte, la mayoría de los pacientes con lupus discoide no está enferma, pero hasta el 10% termina por mostrar características del LES.

Lupus cutáneo subagudo

El lupus cutáneo subagudo se caracteriza por lesiones papulares y anulares, sobre todo en el tronco. El trastorno se agrava por la exposición a la luz ultravioleta (a través de la luz solar), aunque las lesiones terminan por resolverse sin cicatrización. Los anticuerpos contra un complejo de ribonucleoproteína (SS-A o antígeno Ro) y una asociación con el genotipo DR-3 del HLA son característicos.

El síndrome de Sjögren afecta a las glándulas salivales y lagrimales

El SS es un trastorno autoinmunitario que se caracteriza por queratoconjuntivitis seca (ojos secos) y xerostomía (boca seca) sin otra enfermedad del tejido conjuntivo. Esta definición separa el SS primario de los tipos secundarios que en ocasiones se relacionan con otros trastornos del tejido conjuntivo, como el LES, la artritis reumatoide, la esclerodermia y la polimiositis. El tipo primario también se acompaña con frecuencia de la afectación de otros órganos, como la tiroides, el pulmón y el riñón. El SS primario es la segunda causa más común de trastornos del tejido conjuntivo después del LES y afecta hasta al 3% de la población. Como la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, se produce sobre todo en mujeres, de 30 a 65 años de edad. Hay fuertes

asociaciones entre el SS primario y ciertos tipos del CPH, de manera notable el B-8 del HLA, el Dw-3, el DR-3 del HLA, el DRw-52 y el Dw-2 del HLA, así como con el MT-2, un aloantígeno de la célula B. Se producen agrupamientos familiares y las familias afectadas muestran una alta incidencia de otras enfermedades autoinmunitarias.



PATOGENIA MOLECULAR: La causa del SS se desconoce. Los autoanticuerpos, en particular los AAN contra el ADN de doble cadena o contra las proteínas que no son histonas, son típicos en los pacientes con SIDA. Los autoanticuerpos contra las proteínas nucleares solubles que no son histonas, en especial los antígenos SS-A (Ro) y SS-B (La), se encuentran en la mitad de los pacientes con SS primario y se acompañan de manifestaciones extraglandulares y glandulares más graves. Los autoanticuerpos contra el ADN o las histonas son raros; su presencia sugiere SS secundario relacionado con el lupus. Los autoanticuerpos específicos de órgano (por ejemplo, contra antígenos de la glándula salival) son muy raros. Como en el LES, es objeto de controversia si los autoanticuerpos en el SS reflejan sobre todo la activación de la célula B policlonal o son esencialmente dirigidos por antígenos, aunque estos procesos no se excluyen entre sí.

El SS se ha convertido en el foco de investigación de la posible etiología viral de la enfermedad autoinmunitaria. Se ha puesto especial atención en los posibles papeles del VEB y del virus 1 de la leucemia humana de la célula T (VLHT-1). Aunque es todavía difícil asignar un papel al VEB en la patogenia del SS, hay evidencia de que la reactivación de este virus puede intervenir en la perpetuación del SS, en la activación policlonal de la célula B y en el desarrollo del linfoma. En Japón, la seropositividad del VLHT-1 entre los pacientes con SS es del 23%, comparado con el 3,4% entre donantes de sangre no seleccionados. Por el contrario, más de tres cuartas partes de las personas seropositivas para el VLHT-1 tienen pruebas de padecer SS.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

El SS se caracteriza por infiltrados linfocíticos intensos en las glándulas salivales y lagrimales (cap. 25, fig. 5-29). Al principio, los infiltrados linfocíticos focales en estas glándulas son periductales. La mayoría de los lobulillos están afectados, en especial la parte central de los mismos. Los centros germinales bien definidos son raros. Los infiltrados linfocíticos destruyen los acinos y los conductos. Estos últimos con frecuencia se dilatan y se llenan con restos celulares. La preservación del estroma glandular ayuda a diferenciar el SS del linfoma. Los infiltrados linfocíticos que predominan en las glándulas son de células T CD-4⁺, pero también están presentes unas pocas células B. En la etapa final de la enfermedad, estas glándulas se atrofian y un tejido fibrótico hialinizado puede reemplazarlas. Debido a la ausencia de lágrimas, las córneas se secan y se producen fisuras en ellas, además de que pueden ulcerarse. La falta de saliva causa atrofia, inflamación y rotura de la mucosa oral. La patología de las glándulas salivales y lagrimales se describe con mayor detalle en el capítulo 25.

La afectación de áreas extraglandulares también es frecuente en el SS. En la mayoría de los pacientes se produce una enfermedad pulmonar, que en particular consiste en atrofia glandular bronquial junto con infiltración linfoide. Esto causa secreciones gruesas tenaces, atelectasia focal, infecciones recurrentes y bronquiectasia. El tubo digestivo también puede verse afectado, y muchos pacientes presentan dificultad para deglutir (disfagia). Las glándulas mucosas esofágicas están infiltradas por linfocitos. Además, la gastritis atrófica se produce secundariamente a la infiltración linfoide de la mucosa gástrica. La enfermedad hepática, en especial la cirrosis biliar primaria, está presente en el 5% al 10% de los pacientes con SS y se relaciona con infiltrados linfocitos nodulares y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos (cap. 14). La nefri-

titis intersticial y la tiroiditis crónica acompañan en ocasiones al SS. El SS se relaciona con un riesgo de linfoma aumentado 40 veces, tal vez a través de la expansión clonal de la célula B.

La esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva) se caracteriza por una vasculopatía y un depósito excesivo de colágeno en la piel y en los órganos internos

Los órganos que más se ven afectados son el pulmón, el tubo digestivo, el corazón y los riñones. La esclerodermia es cuatro veces más común en las mujeres, sobre todo en las que tienen entre 25 y 50 años de edad. También se han comunicado agrupamientos familiares. Hay una asociación entre el DQB-1 del HLA y la formación de autoanticuerpos que son característicos de esta enfermedad.



PATOGENIA MOLECULAR: De nuevo, la causa de esta enfermedad se desconoce. Los pacientes con esclerodermia muestran anomalías de los sistemas inmunitarios humoral y celular. Los linfocitos B circulantes son normales en número, pero la hipergammaglobulinemia y la crioglobulinemia sugieren que pueden ser hiperactivos. Los AAN son raros, pero habitualmente se encuentran en valores más bajos que en el LES. Los anticuerpos que se encuentran con más frecuencia en la esclerodermia son los autoanticuerpos nucleolares (principalmente contra la polimerasa del ARN); anticuerpos contra la Scl-70, una topoisomerasa de proteínas nucleares que no son histonas, y anticuerpos anti-centrómero, los cuales se relacionan con la variante "CREST" de la enfermedad (v. a continuación). El autoanticuerpo Scl-70 es el más común y específico de la forma difusa de la esclerodermia y se ve en el 60% de estos pacientes. No obstante, no hay correlación entre los valores de AAN y la gravedad de la enfermedad. El factor reumatoide está presente de manera habitual en la esclerodermia y los autoanticuerpos se dirigen en ocasiones contra otros tejidos, como el músculo liso, la glándula tiroidea y las glándulas salivales. Los anticuerpos contra los tipos I y IV del colágeno también se han descrito.

Las alteraciones inmunitarias celulares también se ven en pacientes con esclerosis sistémica progresiva. En la enfermedad activa se observan células T CD-8⁺ inhibitorias circulantes reducidas, lo que demuestra la activación de la célula T, alteraciones en las funciones mediadas por la IL-1 y la IL-2 elevada, y el receptor de la IL-2 soluble. Las concentraciones aumentadas de IL-4 e IL-6 también se han descrito. Los tejidos exhiben inflamación mononuclear activa, que precede al desarrollo de la vasculopatía y fibrosis características de esta enfermedad. En estos infiltrados, está presente un número mayor de células T CD-4⁺ y γ/δ ⁺ (las cuales se adhieren a los fibroblastos), así como los macrófagos. Las células cebadas (desgranuladas) también se observan en la piel de los pacientes con esclerodermia. La incidencia de otras enfermedades autoinmunitarias, como la tiroiditis y la cirrosis biliar primaria, está aumentada en pacientes con esclerosis sistémica progresiva. Las células fetales masculinas circulantes se han observado en la sangre y en las paredes de los vasos sanguíneos de muchas mujeres con esclerodermia que tienen hijos de sexo masculino muchos años antes de que la enfermedad comience. Se ha sugerido que la esclerodermia en estas pacientes es similar a la enfermedad del injerto contra el hospedero (EICH).

La esclerosis sistémica progresiva se caracteriza por el depósito excesivo de colágeno de manera amplia. La causa permanece oscura, pero pruebas recientes sugieren que hay expansión y activación de clones fibrógenos de fibroblastos. Estos clones se compor-

tan de manera autónoma y muestran una síntesis aumentada de procolágenos, entre los que se incluyen los aminopropéptidos de colágeno de tipo III circulantes aumentados. Numerosos factores pueden ser los responsables de esta activación de fibroblastos. Las células T γ/δ ⁺ se adhieren a los fibroblastos y pueden activarlos a través de la generación de citocinas. El TGF- β está elevado en los tejidos de estos pacientes, como la IL-1 y la IL-4, todos los cuales estimulan la proliferación de fibroblastos y la biosíntesis de colágeno. La IL-6 —la cual regula a la baja varias metaloproteinasas de la matriz y es importante en la modulación del metabolismo del colágeno— también está elevada. Los fibroblastos activados por ellos mismos producen citocinas y factores de crecimiento como la IL-1, la prostaglandina E (PGE), el TGF- β y el PDGF, los cuales a su vez pueden servir para activar más fibroblastos. Finalmente, los fibroblastos activados también expresan la molécula I de adherencia intracelular (ITAM-1), la cual puede ser importante en la adherencia y activación de la célula T y los macrófagos.



PATOLOGÍA: Inicialmente, en la esclerodermia, la piel muestra edema y luego induración. Esta piel indurada muestra un aumento notable de las fibras de colágeno en la dermis reticular; adelgazamiento de la epidermis con pérdida de las crestas epidérmicas; atrofia de los apéndices dérmicos (fig. 4-21 A); hialinización y obliteración de las arteriolas, e infiltrados variables de células mononucleares, por lo regular de células T. La etapa de induración puede progresar a atrofia o revertirse al tejido normal. El depósito incrementado de colágeno también puede ocurrir en la sinovial, los pulmones, el tubo digestivo, el corazón y los riñones.

Las lesiones en arterias, arteriolas y capilares son típicas, y en algunos casos pueden ser el primer acontecimiento patológico demostrable de esta enfermedad. El edema inicial en la íntima con depósito de fibrina es seguido por engrosamiento y fibrosis de los vasos y reduplicación o deshilachado de la lámina elástica interna. Los vasos afectados pueden estrecharse gravemente u ocluirse por los trombos.

Los riñones están afectados en más de la mitad de los pacientes con esclerodermia. Éstos muestran cambios vasculares marcados, con frecuencia con hemorragia focal e infartos corticales (cap. 16). Entre los vasos afectados con mayor gravedad están las arterias interlobulillares y las arteriolas aferentes. El engrosamiento fibromuscular temprano de la íntima causa estrechamiento luminal, al cual sigue la fibrosis (fig. 4-21 B). Por lo regular, la necrosis fibrinoide se ve en las arteriolas aferentes. Las alteraciones glomerulares son inespecíficas y los cambios focales se extienden desde la necrosis extensa de las arteriolas aferentes a la fibrosis. Hay depósito difuso de inmunoglobulina, complemento y fibrina en los vasos afectados, en la etapa inicial de la enfermedad, quizá debido a la permeabilidad vascular aumentada.

La fibrosis intersticial difusa es la anomalía principal en los pulmones. La enfermedad puede progresar a una fibrosis pulmonar final, llamada pulmón en panal de abejas (cap. 12).

La mayoría de los pacientes con esclerodermia tiene fibrosis miocárdica en parches, y en alrededor de una cuarta parte de los casos, más del 10% del miocardio está afectado. Estas lesiones surgen de una necrosis miocárdica focal, que puede reflejar una isquemia focal secundaria a una reactividad de la microvasculatura coronaria similar a la de Raynaud.

La esclerosis sistémica progresiva puede afectar a cualquier porción del tubo digestivo. La disfunción esofágica es la más común y molesta de las complicaciones digestivas. En la parte inferior del esófago se constatan atrofia del músculo liso y su reemplazo fibroso. El intestino delgado suele estar afectado con fibrosis en parches, sobre todo en las capas musculares.

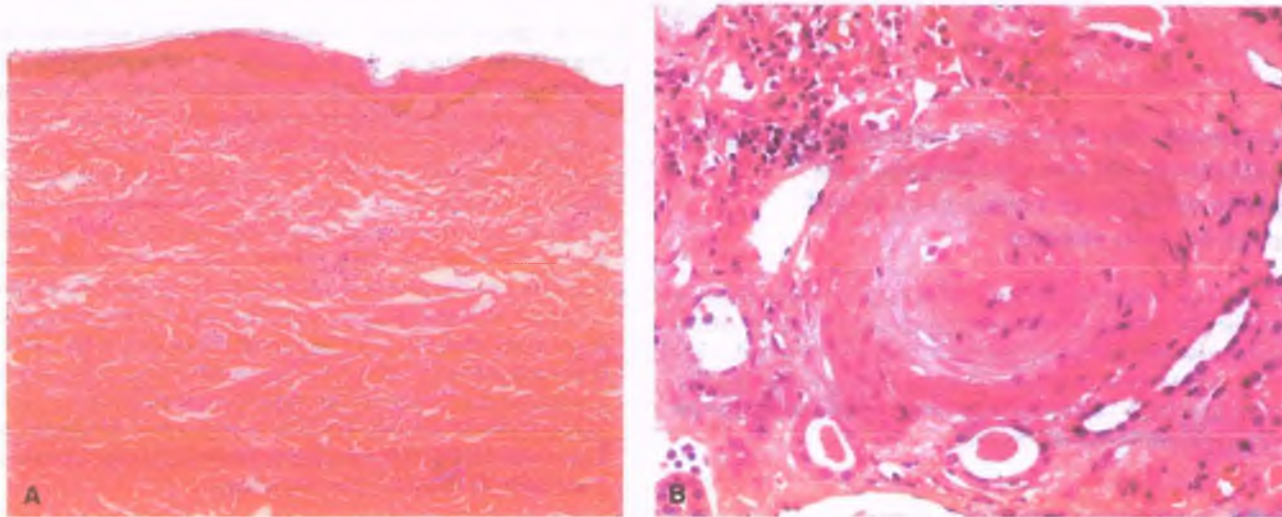


Figura 4-21. Esclerodermia. A. Fibrosis dérmica en la esclerodermia. Acumulación de colágeno denso debajo de la epidermis. Obsérvese la ausencia de apéndices dérmicos. **B. La esclerodermia que afecta al riñón se manifiesta por afectación vascular.** Aquí, la arteria interlobulillar muestra un marcado estrechamiento luminal debido al engrosamiento pronunciado de la íntima.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La esclerodermia se presenta bajo la forma de dos categorías clínicas distintas, una forma **generalizada (sistémica progresiva)** y una **variante limitada**. La esclerodermia sistémica progresiva (esclerodermia difusa) se caracteriza por enfermedad de la piel grave y progresiva y el inicio temprano de todas o la mayoría de las anomalías asociadas de los órganos viscerales. Los síntomas suelen comenzar con el fenómeno de Raynaud, es decir, episodios intermitentes de isquemia de los dedos, marcados por la palidez, parestesias y dolor. Estos síntomas vienen acompañados o siguen al edema de los dedos y las manos, al adelgazamiento y engrosamiento de la piel, a las poliartralgias y a las quejas referibles a la afectación de los órganos internos específicos. El paciente típico con esclerodermia generalizada exhibe “facies de piedra” debido al engrosamiento de la piel facial y al movimiento restringido de la boca. La progresión de las lesiones vasculares en los dedos conduce a la ulceración isquémica del extremo de éstos, con su acortamiento y atrofia subsiguientes. Muchos pacientes sufren tenositis dolorosa y el dolor articular es común. La afectación esofágica causa hipomotilidad y disfagia. La fibrosis del intestino delgado interfiere con la movilidad intestinal, con el consecuente sobrecrecimiento bacteriano y la malabsorción secundaria. La fibrosis pulmonar causa disnea durante el ejercicio en más de la mitad de los pacientes y puede progresar a disnea en reposo y terminar en una insuficiencia respiratoria. Los pacientes con una enfermedad de larga duración están en riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar y corazón pulmonar. Aunque la mayoría de los pacientes con esclerodermia tienen algún grado de fibrosis miocárdica, la insuficiencia cardíaca congestiva no es habitual. Empero, las arritmias ventriculares pueden causar la muerte súbita.

En la esclerodermia generalizada, la afectación vascular de los riñones determina la llamada crisis renal esclerodérmica: el inicio súbito de hipertensión maligna, insuficiencia renal progresiva y, con frecuencia, una anemia hemolítica microangiopática. El síndrome refleja la lesión isquémica de los riñones y suele presentarse a los pocos días de iniciarse la enfermedad. Está marcado por las concentraciones extremadamente elevadas de renina circulante.

La forma de esclerodermia que se denomina limitada es una enfermedad más leve. Típicamente, tales pacientes muestran afectación de la piel, en particular de la cara y los dedos. Una variable dentro del espectro de esclerodermia limitada es el síndrome CREST, el cual se caracteriza por calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia. La variante limitada no suele incluir la afectación sistémica grave inicial de la enfermedad, pero más tarde puede progresar, principalmente, a la forma de fibrosis pulmonar intersticial difusa. Los pacientes con esclerodermia limitada muestran con frecuencia anticuerpos anticentrómero circulantes.

La enfermedad mixta del tejido conjuntivo combina características del LES, esclerodermia y dermatomiositis

La incidencia exacta de la enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC) se desconoce. Entre el 80 y el 90% de los pacientes son mujeres. Y la mayoría son adultas (edad media, 37 años). Los síntomas característicos de la EMTC incluyen exantema, fenómeno de Raynaud, artritis y artralgias. Las características de la esclerodermia son manos hinchadas, hipomotilidad esofágica y la enfermedad del intersticio pulmonar. Algunos pacientes también desarrollan síntomas sugestivos de artritis reumatoide. Se ha notificado que los pacientes con EMTC responden bien al tratamiento con corticoesteroides, aunque algunos estudios ponen en duda esta afirmación.



PATOGENIA MOLECULAR: La patogenia de la EMTC se comprende poco. Con frecuencia, los pacientes tienen muestras de activación de la célula B con hipergammaglobulinemia y son positivos para el factor reumatoide. Los AAN están presentes pero, a diferencia del LES, no suelen unirse al ADN de doble cadena. El AAN más característico se dirige contra un antígeno nuclear extraíble. De manera específica, los pacientes con

EMTC tienen elevados los valores de anticuerpos contra la ribonucleoproteína rica en uridina (anti-U1-RNP) en ausencia de otros antígenos nucleares extraíbles, entre los cuales están el PM-1 y el Jo-1. En ocasiones, los anticuerpos anti-RNP pueden detectarse en el LES, pero habitualmente en títulos más bajos que en la EMTC.

La causa de la formación y mantenimiento de los títulos altos de anticuerpo anti-RNP es poco clara. No obstante, hay una asociación con los fenotipos DR-4 y DR-2 del HLA, lo que sugiere algún papel de las células T en la producción de los autoanticuerpos. No existen pruebas directas de que estos anticuerpos provoquen la afectación característica de varios sistemas orgánicos.

También hay controversia acerca de si la EMTC es una enfermedad en sí o una colección heterogénea de pacientes con presentaciones atípicas de LES, esclerodermia o polimiositis. Por ejemplo, en algunos pacientes, se ve que la EMTC evoluciona como esclerodermia típica. Otros pacientes desarrollan una enfermedad renal consistente con el LES. Incluso otros se diferencian como pacientes con artritis reumatoide. Por lo tanto, la EMTC puede ser un estado intermedio en la progresión hacia una enfermedad autoinmunitaria reconocida. Los pacientes cuya enfermedad permanece indiferenciada pueden constituir un subgrupo diferente. Por consiguiente, no queda claro si la EMTC es una entidad en sí o tan sólo una superposición de síntomas en pacientes con otros tipos de enfermedades del colágeno vascular.

Reacciones inmunitarias a tejidos trasplantados

Los antígenos codificados por el CPH en el cromosoma 6 son moléculas inmunógenas críticas que pueden estimular el rechazo de los tejidos trasplantados. Por lo tanto, la supervivencia óptima del injerto tiene lugar cuando receptor y donante tienen una correspondencia cercana con respecto a los antígenos de histocompatibilidad. En la práctica, la correspondencia exacta del HLA es bastante inusual, excepto en el caso del trasplante entre gemelos monocigotos. Por lo tanto, después del trasplante, se requiere el cuidado vigilante del estado funcional del injerto y del tratamiento inhibitorio riguroso. En años recientes, los avances terapéuticos han mejorado en gran medida las tasas de éxito por trasplante, incluso cuando existe algún grado de incompatibilidad histica. Cuando se suscitan las reacciones inmunitarias del injerto contra el hospedero (rechazo), cualquier combinación de respuestas inmunitarias puede dañar el injerto. El rechazo a los aloinjertos renales se desarrolla en el capítulo 16.

PATOGENIA MOLECULAR: Las reacciones mediadas por anticuerpos y por la célula T son importantes en la fisiopatología del rechazo del trasplante. Las células presentadoras de antígeno, específicamente aquellas que tienen moléculas del CPH extrañas en el injerto, son reconocidas por los linfocitos T citotóxicos CD-8⁺ del hospedero, los cuales protagonizan la lesión histica, y por las células T colaboradoras CD-4⁺ del hospedero, que aumentan la producción de anticuerpos, inducen la producción de IFN- γ y activan macrófagos. El IFN- γ aumenta la expresión del CPH, lo que amplifica la lesión histica. Las CPA del hospedero también procesan antígenos extraños del donante, lo que conduce a la hipersensibilidad de tipo retardado mediada por las CD-4⁺ y a la producción de anticuerpos mediada por las CD-4⁺.

Las reacciones de rechazo al trasplante suelen categorizarse como "hiperaguda", "aguda" y "crónica", basadas en el tiempo clínico de la respuesta y en los mecanismos fisiopatológicos que intervienen. Sin embargo, en la práctica, las características de cada una se superponen, lo que crea ambigüedad en el diagnóstico. La categorización del rechazo al trasplante también se complica por la toxicidad de los fármacos inmunodepresores y por el potencial existente de problemas mecánicos (por ejemplo, trombosis vascular) o la recidiva de la enfermedad original (por ejemplo, algunos tipos de glomerulonefritis). Los apartados siguientes ilustran el rechazo en el contexto de un trasplante renal. Respuestas similares se producen en otros tejidos trasplantados, aunque el rechazo de cada tipo histico tiene sus propias características.

El rechazo hiperagudo se suscita de minutos a horas después del trasplante

Desde el punto de vista clínico, el rechazo hiperagudo se manifiesta como la interrupción súbita de la micción, con fiebre y dolor en el área del injerto. Esta forma de rechazo cuenta con la participación de anticuerpos anti-HLA preformados y la activación de productos del complemento, entre los que se incluyen mediadores quimiotácticos y otros de tipo inflamatorio. Este rechazo inmediato es extremadamente grave y exige la extirpación quirúrgica inmediata del riñón trasplantado. Las características histológicas del rechazo hiperagudo en los riñones trasplantados son congestión vascular, trombos de fibrina-plaqueta dentro de los capilares, vasculitis neutrófila con necrosis fibrinoide, edema intersticial prominente e infiltrados de neutrófilos (fig. 4-22 A). Afortunadamente, el rechazo hiperagudo no es frecuente cuando se realiza la detección de anticuerpos apropiada previa al trasplante.

El rechazo agudo acontece a las pocas semanas o meses del trasplante

El rechazo agudo se caracteriza por el inicio repentino de azoemia y oliguria, que pueden acompañarse de fiebre y de sensibilidad del injerto. De manera más típica, el rechazo agudo incluye mecanismos celulares y humorales de daño histico. Cuando se detecta en sus etapas iniciales, el rechazo agudo puede invertirse con terapia inmunodepresora. La biopsia con aguja suele ser necesaria para diferenciar un rechazo agudo de una necrosis tubular aguda o de la toxicidad que acompaña al tratamiento inmunodepresor. Los signos son variables y dependen de si el rechazo es principalmente celular o humoral. En el rechazo celular agudo, la observación microscópica revela infiltrados intersticiales de linfocitos y macrófagos, edema, colitis linfocítica y necrosis tubular (fig. 4-22 B). La forma humoral aguda, a veces denominada vasculitis de rechazo, muestra daño vascular consistente en arteritis, necrosis fibrinoide y trombosis. La afectación de los vasos sanguíneos es un signo negativo debido a que su significado habitual es el de un episodio de rechazo que será refractario al tratamiento.

El rechazo crónico aparece de meses a años después del trasplante

En el rechazo crónico, típicamente, los pacientes desarrollan azoemia progresiva, oliguria, hipertensión y ganancia de peso después de un periodo de meses. El rechazo crónico puede ser la consecuencia de episodios repetidos de rechazo celular, ya sea asintomático o aparente en el terreno clínico. Las principales características histológicas son el engrosamiento de la íntima arterial y arteriolar que causa estenosis vascular, obstrucción, engrosamiento de las paredes capilares glomerulares, atrofia tubular y fibrosis intersticial (fig. 4-22 C). Se aprecian infil-

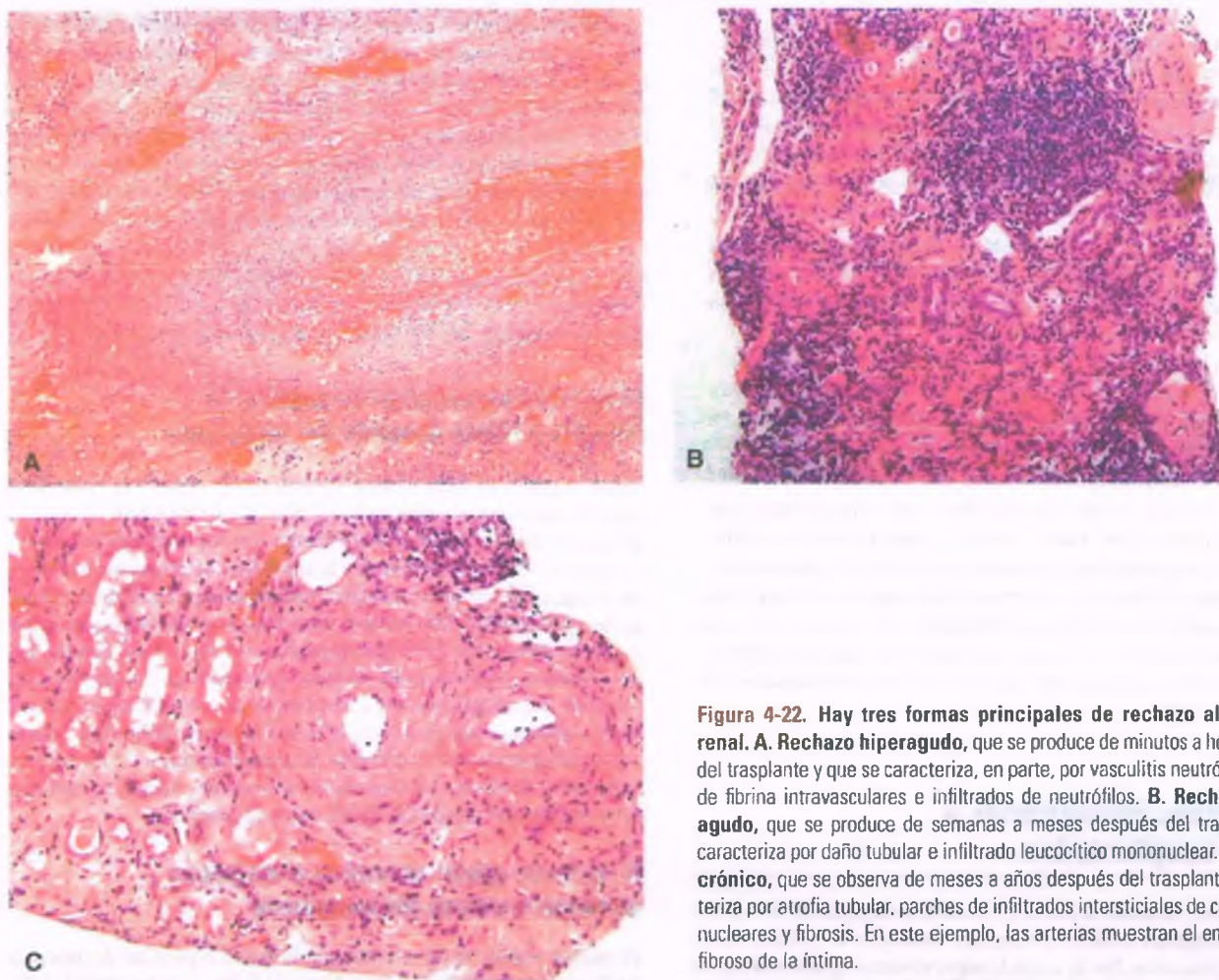


Figura 4-22. Hay tres formas principales de rechazo al trasplante renal. **A. Rechazo hiperagudo**, que se produce de minutos a horas después del trasplante y que se caracteriza, en parte, por vasculitis neutrófila, trombos de fibrina intravasculares e infiltrados de neutrófilos. **B. Rechazo celular agudo**, que se produce de semanas a meses después del trasplante y se caracteriza por daño tubular e infiltrado leucocítico mononuclear. **C. Rechazo crónico**, que se observa de meses a años después del trasplante y se caracteriza por atrofia tubular, parches de infiltrados intersticiales de células mononucleares y fibrosis. En este ejemplo, las arterias muestran el engrosamiento fibroso de la íntima.

trados mononucleares intersticiales dispersos y túbulos que contienen cilindros proteináceos. El rechazo crónico representa una etapa avanzada de lesión orgánica y no responde al tratamiento. Las imágenes histológicas del rechazo agudo y el crónico pueden superponerse y variar en grado, y la distinción patológica precisa puede resultar imposible en la biopsia.

La enfermedad de injerto contra hospedero se produce cuando los linfocitos del donante reconocen y reaccionan contra el receptor

El advenimiento del trasplante de médula ósea o de BHP o blastocitos alogénicos (del donante) hace posible el tratamiento de una enfermedad que hasta ese momento se consideró terminal o incurable. Con el fin de que la médula ósea trasplantada se injerte dentro del nuevo hospedero, la médula ósea y el sistema inmunitario del receptor deben "acondicionarse" (habitualmente, abolirse) mediante fármacos citotóxicos, en algunas ocasiones junto con radiación. Si las células injertadas incluyen linfocitos inmunocompetentes, estas células pueden reaccionar contra "rechazar" los tejidos del hospedero y causar la EICH. Ésta también puede suscitarse en un paciente con inmunodeficiencia profunda que recibe una transfusión de productos sanguíneos que contienen linfocitos incompatibles con su HLA.

Los principales órganos afectados en la EICH son la piel, el tubo digestivo y el hígado. La piel y el intestino muestran infiltrados celulares mononucleares y necrosis de células epiteliales. El hígado exhibe inflamación periportal, conductos biliares dañados y lesión de la célula hepática. Desde el punto de vista clínico, la EICH aguda se manifiesta con exantema, diarrea, cólicos abdominales, anemia y disfunción hepática. La EICH crónica se caracteriza por esclerosis sistémica, síndrome seco (v. anteriormente: ojos y boca secos debido a la inflamación crónica de las glándulas lagrimales y salivales) e inmunodeficiencia. El tratamiento de la EICH requiere inmunodepresión. Los pacientes, en especial los que tienen EICH crónica, pueden encontrarse en un riesgo más alto de infecciones oportunistas que potencialmente ponen en riesgo la vida (por ejemplo, aspergilosis invasora).

Infección por el (VIH) y (SIDA)

El SIDA es el estado más común de inmunodeficiencia en todo el mundo. El VIH-1 es su causa principal, aunque una pequeña minoría de pacientes, en particular del oeste de África, están infectados con el VIH-2. Si no se trata, las personas infectadas con el VIH-1 padecen una variedad de anomalías inmunitarias, la más devastadora de las cuales es la pérdida final casi completa de la inmunidad celular, que conduce a infecciones

oportunistas extremadamente graves. La progresión implacable de la infección por el VIH se reconoce ahora como un proceso continuo que va desde un estado asintomático inicial a la crisis inmunitaria que caracteriza a los pacientes con SIDA declarado, cuyo espectro infeccioso completo suele referirse como VIH/SIDA. La lesión básica es la infección por el VIH de los linfocitos T CD-4⁺ (colaboradores), lo que lleva al agotamiento de esta población celular y al consiguiente deterioro y desregulación de la función inmunitaria. Como resultado, los pacientes con SIDA suelen morir por infecciones oportunistas o de otro tipo. También se produce una alta incidencia de tumores malignos, sobre todo de linfomas de células B y sarcoma de Kaposi. Por último, la infección del SNC por el VIH conduce a menudo a una serie de síndromes que van desde leves trastornos cognitivos o de la neurona motora hasta la demencia franca.

El SIDA se describió por primera vez en Estados Unidos, en 1981, en un informe de neumonía por *P. carinii* (ahora denominado *P. jiroveci*) en varones homosexuales. La aparición de esta epidemia humana es incierta: aunque se han encontrado anticuerpos contra el VIH en sangre almacenada de la República del Congo que datan de 1959, los casos esporádicos de enfermedades que de manera retrospectiva pueden atribuirse al VIH sin duda se produjeron en África durante la década de 1960. A finales de la década de 1970, en Nueva York y Miami, hizo su aparición un grupo de extrañas enfermedades infecciosas entre varones homosexuales, usuarios de drogas intravenosas y haitianos, que ahora se reconoce que fueron causadas por el VIH. En 1982, estas infecciones inusuales se asociaron con el sarcoma de Kaposi y se consideró que reflejaban una inmunodeficiencia subyacente. De este modo se acuñó la sigla "SIDA". Al mismo tiempo, quedó claro que el SIDA se transmite por contacto con la sangre de las personas sospechosas de ser portadoras de un agente infeccioso. Además de los varones homosexuales y los usuarios de drogas intravenosas que comparten agujas, las personas en

situación de riesgo fueron identificadas entre los receptores de sangre y productos sanguíneos, en especial los hemofílicos, los contactos heterosexuales y los niños nacidos de mujeres consumidoras de drogas. En 1983 se identificó el agente etiológico, un virus que ahora se llama VIH-1. El desarrollo de una prueba serológica de primera generación para detectar anticuerpos contra el VIH-1 en 1985 permitió el diagnóstico preciso y que los productos sanguíneos donados se examinaran para detectar los anticuerpos contra el VIH-1 y se procesaran para inactivarlo.



EPIDEMIOLOGÍA: Aunque probablemente el SIDA se originó en el África subsahariana, ahora es una pandemia mundial. La propagación del VIH se debe a la facilidad de realizar viajes internacionales y a una mayor movilidad de la población, que en muchas sociedades coincidió con un rápido incremento de la promiscuidad sexual y de las enfermedades de transmisión sexual. En la actualidad, más de 40 millones de personas están infectadas con el VIH. La Organización Mundial de la Salud estima que, desde su inicio, la epidemia del SIDA ha matado a más de 25 millones de personas y sigue causando más de dos millones de muertes al año en todo el mundo.

Aunque la prevalencia más alta se encuentra en el África subsahariana (fig. 4-23), ningún país está libre del VIH-1. Se estima que el 0,6% de la población adulta en América del Norte está afectada por el VIH, y se producen más de 55 000 nuevas infecciones y 23 000 muertes cada año.

Aunque los varones homosexuales una vez fueron, con mucho, el mayor grupo de personas afectadas por el VIH en Estados Unidos, ahora representan poco más de la mitad de los nuevos casos. La mayoría de los otros casos se están dando entre los consumidores de drogas intravenosas y sus parejas sexuales. La mayoría de los pacientes con SIDA en Estados Unidos son varones, aunque la prevalencia de la infección por el VIH-1 en mujeres continúa en aumento.

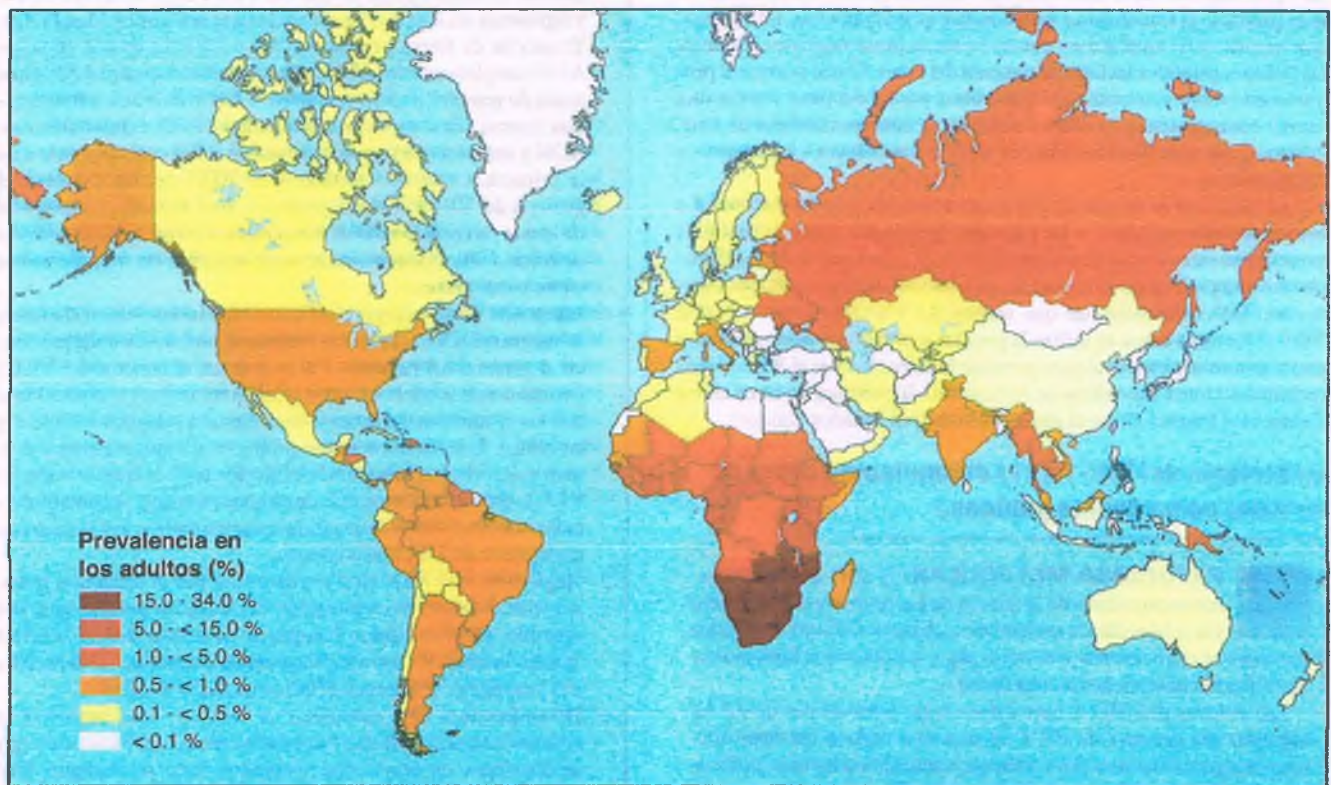


Figura 4-23. Prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) entre la población adulta del mundo. Cifras de 2006 proporcionadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que sirven para demostrar la magnitud de la pandemia del VIH en todo el mundo.

Los habitantes del África subsahariana sufren más los estragos del SIDA que los de otras regiones. Aunque las estadísticas precisas de esta zona no están tan disponibles como en los países industrializados, se estima que en algunas partes del África subsahariana el 25% de la población está afectada por el VIH. El patrón epidemiológico difiere del de Estados Unidos en que los pacientes africanos rara vez informan sobre su homosexualidad o el consumo de drogas intravenosas y el SIDA en África sólo muestra una ligera prevalencia del sexo masculino, lo que indica un predominio de la extensión heterosexual de la infección.

Se comunican numerosos casos de SIDA en el oeste de Europa y América del Sur, en gran medida en los varones homosexuales, consumidores de drogas intravenosas, sus parejas sexuales y prostitutas. Hay cada vez más casos de SIDA en Asia, y algunos países de ese continente (Tailandia, India y China) han sufrido enormes incrementos proporcionales en las infecciones por VIH.

El VIH se transmite por contacto con sangre y ciertos líquidos corporales y mediante la actividad sexual

A excepción de los consumidores de drogas intravenosas y receptores de transfusiones, el SIDA se transmite en primer lugar como una enfermedad venérea, tanto por relaciones homosexuales como heterosexuales. La transmisión a los recién nacidos a través de la leche materna es una preocupación vigente en los países en desarrollo. Se aislaron cantidades significativas de VIH de la sangre, el semen, las secreciones vaginales, la leche materna y el líquido cefalorraquídeo. Excepto para el último, el VIH está presente en estos líquidos en los linfocitos y como virus libre.

El virus se transmite desde el semen a través de fisuras de la mucosa rectal, en especial en parejas anorreceptoras y puede infectar a las células epiteliales del recto directamente. En el contacto heterosexual, es más probable la transmisión varón-mujer que a la inversa, tal vez porque hay más VIH en el semen que en las secreciones vaginales. Además, las lesiones genitales facilitan la entrada del virus. Quizá porque el prepucio está menos queratinizado que otras partes del pene y tiene una mayor concentración de células dendríticas cutáneas (células de Langerhans), las tasas de infección por VIH son más bajas en los varones circuncidados.

El VIH-1 no se transmite por una exposición que no sea sexual o una exposición informal a las personas infectadas. Además, estudios prospectivos de cientos de trabajadores de la salud que sufrieron "pinchazos de agujas" u otras exposiciones accidentales a sangre de pacientes con SIDA demostraron que menos del 1% se infectaron con el VIH-1. En estos casos se utiliza la profilaxis inmediata postexposición con terapia antirretroviral para prevenir la infección por el VIH-1. (Las recomendaciones específicas se encuentran disponibles en línea en los Centers for Disease Control and Prevention, en Estados Unidos).

La biología del VIH-1 es el determinante clave de su éxito como agente patógeno



PATOGENIA MOLECULAR: El VIH-1 es un miembro encapsulado de la familia de los retrovirus, y pertenece a la subfamilia de los lentivirus. Aunque los lentivirus de los animales se conocen desde hace un siglo, los lentivirus humanos se identificaron hace menos de tres décadas.

Los viriones del VIH-1 llevan dos copias individuales de 9.7 kb idénticas del genoma de ARN de una sola cadena del virus, además de algunas enzimas clave, como la transcriptasa inversa (polimerasa de ADN dependiente de ARN) y la integrasa, que son necesarias al principio del ciclo infeccioso (v. a continuación), en un centro de proteínas virales. La capa más externa, la envoltura, se deriva de la

membrana de la célula hospedera, en la que se encuentran glucoproteínas con la codificación viral (gp-120 y gp-41). Además de los genes *gag*, *pol* y *env* presentes en todos los virus competentes para la replicación de ARN, el VIH-1 tiene otros seis genes que codifican proteínas que controlan la replicación viral y ciertas funciones de la célula hospedera. Los fagocitos mononucleares y los linfocitos T colaboradores CD-4⁺ son los principales objetivos de la infección por el VIH-1, aunque el virus puede entrar a otras células, como los linfocitos B, los astrocitos, las células endoteliales y las del epitelio intestinal.

El ciclo de replicación del VIH-1 se representa en la figura 4-24.

- Unión:** El VIH libre o un linfocito infectado pueden transmitir el virus a una célula intacta. La glucoproteína envoltura gp120 del VIH, ya sea en el virus libre o en la superficie de una célula infectada, se une a la molécula CD-4 en la superficie de los linfocitos T colaboradores y otras células, además de a los receptores específicos de quimiocina β . Los receptores de quimiocina más importantes son el CCR-5 (en muchas células fagocíticas) y el CXCR-4 (en linfocitos T). La unión del virus al CD-4 y al receptor de quimiocina influye en la entrada del VIH. Sin embargo, el VIH-1 puede entrar en las células dendríticas a través de los receptores de lectina tipo C (por ejemplo, el DC-SIGN). También existen pruebas de que el CCR-3 puede ser importante en la infección por VIH-1 del SNC (v. a continuación) y otros lugares.
- Internalización:** Al unirse al CD-4, la gp-120 experimenta un cambio de conformación que expone su dominio de unión CCR-5 (o CXCR-4). A raíz de ello, la gp-41 viral forma un asa que fusiona el virus y las membranas celulares. La cápside del virus, su genoma y las enzimas necesarias para la fase inicial del ciclo infeccioso entran en la célula.
- Síntesis de ADN:** El genoma del virus más la transcriptasa inversa e integrasa virales entran en el citosol y tiene lugar la transcripción inversa. La transcriptasa inversa del VIH-1 tiene varias funciones, y representa un objetivo clave para la terapia antirretroviral (TAR). Transcribe de forma inversa el ARN del VIH-1 en una copia de ADN complementario (ADNc). Tras hacer esto, digiere el ARN que acaba de transcribir de forma inversa. A partir de allí, la transcriptasa inversa actúa como una polimerasa de ADN dependiente de ADN y sintetiza una segunda cadena de ADN complementaria de la primera. La versión resultante de ADN de doble cadena del genoma del VIH-1 se llama provirus. *Una función fundamental de la que carece esta versátil transcriptasa inversa es la capacidad de edición. Hay, en consecuencia, una tasa de error muy elevada en todo este proceso.*
- Integración:** Una vez que el ADN proviral ha entrado en el núcleo, la integrasa del VIH-1 cataliza la integración del ADNc del provirus en el genoma del hospedero. Por lo tanto, el genoma del VIH-1 permanece en la célula mientras la célula sobrevive y se replica junto con los cromosomas del hospedero. Como los fagocitos histiocytes y las células T de memoria son muy longevos, algunos expertos estiman que, incluso si se lograra la inhibición total de la replicación del VIH-1, serían necesarios más de 60 años para que las células infectadas murieran. Además, se produce alguna replicación, incluso con los regímenes de TAR más eficaces.
- Replicación:** El ARN viral se reproduce por la activación transcripcional del provirus integrado del VIH, un proceso que, por ejemplo, para las células T requiere "la activación" de la célula infectada además de ciertos factores de transcripción inducibles del hospedero, en especial el factor nuclear κB (NF κB).
- Diseminación:** Para completar su ciclo, el virus incipiente se ensambla en el citoplasma justo debajo de la membrana celular y se distribuye en otras células objetivo. Esto se consigue bien por fusión de una célula infectada con una no infectada o bien por gemación de los viriones en la membrana plasmática de las células infectadas (fig. 4-25).

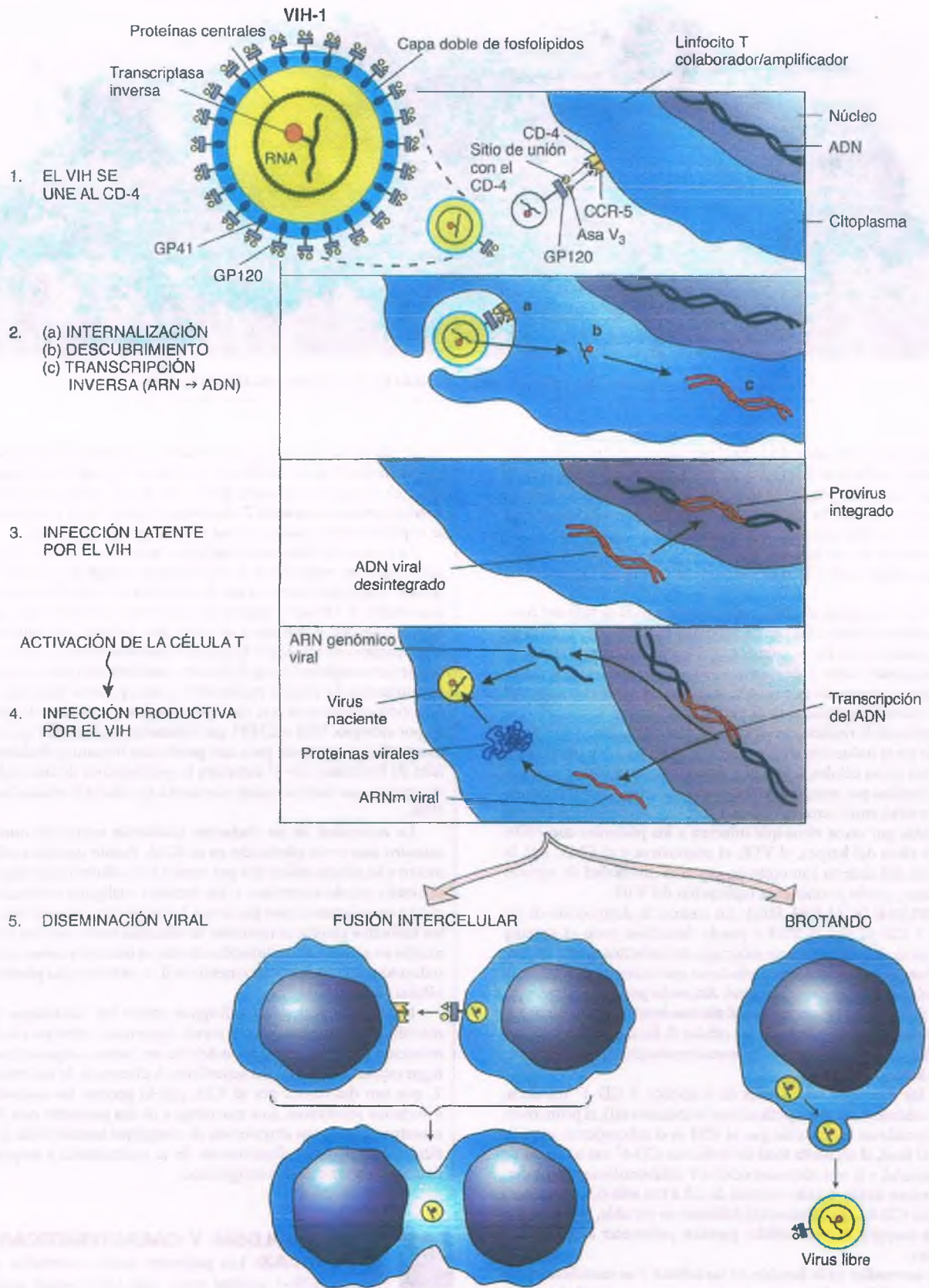


Figura 4-24. El ciclo de vida del VIH-1 es un proceso de múltiples etapas.

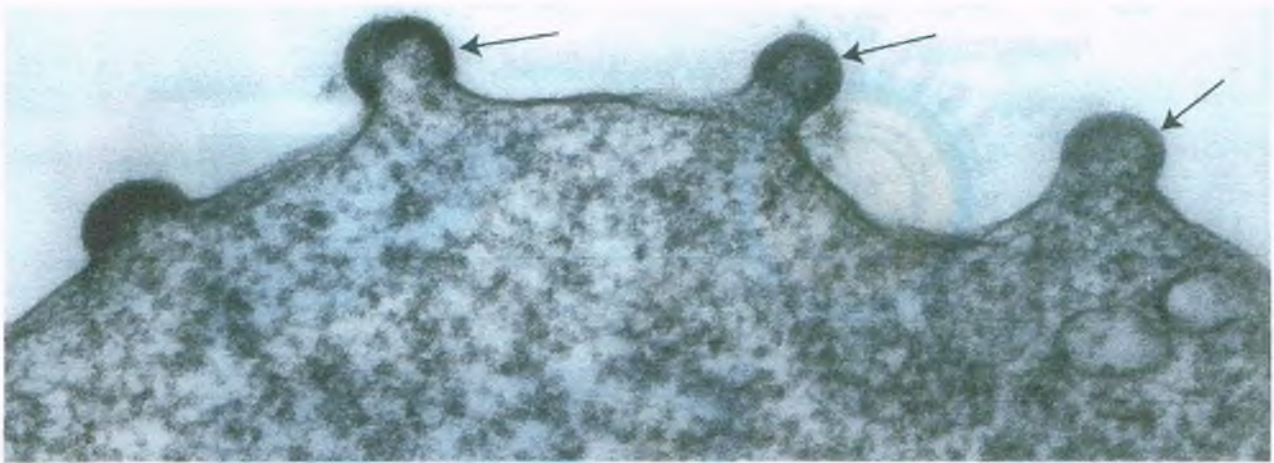


Figura 4-25. Los viriones del VIH-1 pueden verse brotando de las células infectadas (flechas).

Todavía no se entiende del todo el mecanismo por el cual el VIH aniquila los linfocitos T infectados. Pueden estar involucradas la apoptosis inducida por virus y la autofagia. Otras posibilidades incluyen la eliminación inmunitaria de las células infectadas y las acciones de mediadores secundarios tales como las citocinas. Cualquiera que sea el mecanismo, existe una clara asociación entre la creciente carga viral y la disminución de la cuenta de linfocitos CD-4⁺.

El VIH-1 persiste, efectivamente, durante toda la vida del hospedero. Incluso frente a las concentraciones bajas o indetectables de virus en plasma, una forma latente o quiescente del virus permanece en las longevas células T de memoria y los fagocitos histiósicos. También existen pruebas de que el SNC puede servir como un depósito para la resiembra potencial de la periferia.

El inicio de la replicación viral en la infección latente por VIH-1 depende de la inducción de las proteínas del hospedero durante la activación de las células T. Muchos mitógenos de células T y citocinas producidas por monocitos/macrófagos pueden activar la transcripción viral, entre otros el TNF- α y la IL-1, y además las proteínas producidas por otros virus que infectan a los pacientes con SIDA como el virus del herpes, el VEB, el adenovirus y el CMV. Así, la activación del sistema inmunitario, por una diversidad de agentes infecciosos, puede promover la replicación del VIH.

INMUNOLOGÍA DEL SIDA: En esencia, la destrucción de las células T CD-4⁺ por el VIH-1 puede desactivar todo el sistema inmunitario debido a que este subgrupo de linfocitos ejerce importantes funciones reguladoras y efectoras que comprenden tanto la inmunidad celular como la humoral. *Así, en los pacientes estereotípicos con SIDA, todos los elementos del sistema inmunitario acaban por perturbarse, como las células T, las células B, los linfocitos citotóxicos naturales, el linaje de las células de monocitos/macrófagos y la producción de inmunoglobulina.*

De los dos tipos funcionales de linfocitos T CD-4⁺ (es decir, células colaboradoras y amplificadoras [o inductoras]), el primero en verse afectado en la infección por el VIH es el subconjunto amplificador. Al final, el recuento total de linfocitos CD-4⁺ cae a menos de 500 células/ μ l, y la relación entre células T colaboradoras e inhibidoras se reduce desde el valor normal de 2,0 a tan sólo 0,5. El número de células CD-8⁺ (citotóxicas/inhibidoras) es variable, aunque en el SIDA la mayoría de estas células parecen pertenecer a la variedad citotóxica.

Las anomalías en la función de las células T se manifiestan por respuestas débiles en las pruebas cutáneas con una variedad de antígenos (hipersensibilidad retardada) y disminución de las respuestas proliferativas a mitógenos y antígenos in vitro. Además, la deficien-

cia de células CD-4⁺ reduce las concentraciones de IL-2, la citocina que estimula la destrucción por las células T citotóxicas y que se produce en respuesta a los antígenos. *Así, los pacientes con SIDA no pueden generar las células T citotóxicas específicas de antígeno que se requieren para eliminar virus y otros agentes infecciosos.*

La inmunidad humoral también es anormal. La producción de anticuerpos en respuesta a la estimulación antigénica específica se reduce marcadamente, a menudo a menos del 10% de lo normal. Las células B también muestran respuestas proliferativas malas a los mitógenos y antígenos in vitro. Sin embargo, los sueros de los pacientes con SIDA, por lo general, muestran altas concentraciones de inmunoglobulinas policlonales, autoanticuerpos y complejos inmunitarios. La posible explicación a esta aparente paradoja es la infección concurrente con virus policlonales activadores de células B (por ejemplo, VEB o CMV) que estimulan estas células de forma inespecífica y constante para que produzcan inmunoglobulinas. La falta de linfocitos CD-4⁺ deteriora la proliferación de las células T citotóxicas que habitualmente eliminan a las células B infectadas con VEB.

La actividad de los linfocitos citolíticos naturales también muestra una seria afectación en el SIDA. Puesto que estas células matan a las células infectadas por virus y a las células tumorales, esta anomalía puede contribuir a los tumores malignos e infecciones virales que afectan a estos pacientes. La inhibición de la actividad de los linfocitos citolíticos naturales se relaciona tanto con una disminución en el número de linfocitos citolíticos naturales como con una reducción de las concentraciones de la IL-2, debida a una pérdida de células CD-4⁺.

Los lentivirus tienden a dirigirse contra los macrófagos y los macrófagos infectados pueden servir como reservorios para la diseminación del virus. Aunque no deja de ser curioso, algunos macrófagos expresan CD-4 en sus superficies. A diferencia de los linfocitos T, que son destruidos por el VIH, por lo general los macrófagos infectados sobreviven. Los macrófagos de los pacientes con SIDA muestran fagocitosis deteriorada de complejos inmunitarios y partículas opsonizadas, disminución de la quimiotaxia y respuestas deficientes a los desafíos antigénicos.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Los pacientes recién infectados por el VIH-1 pueden tener una enfermedad aguda, en general autolimitada y similar a la gripe, que se denomina síndrome retroviral agudo. Desde el punto de vista clínico se asemeja a la mononucleosis infecciosa. Esto se produce de 2 a 3 semanas después de la

exposición al VIH, antes de que aparezcan los anticuerpos contra el virus. Con menor frecuencia, los pacientes presentan síntomas neurológicos que sugieren encefalitis, meningitis aséptica o una neuropatía. Son comunes la fiebre, la mialgia, la linfadenopatía, el dolor de garganta y un exantema macular. La mayoría de estos síntomas se resuelve en 2 o 3 semanas, aunque las adenopatías, la fiebre y las mialgias pueden persistir durante unos meses. La seroconversión se produce de 1 a 10 semanas después de la aparición de esta enfermedad aguda. Así, el inmunoanálisis enzimático estándar del VIH-1 y el método Western, que dependen de la presencia de anticuerpos anti-gag del VIH-1, son negativos durante la etapa inicial de la infección. La mayoría de los pacientes se recuperan de esta enfermedad inicial, ya que su sistema inmunitario organiza un contraataque de células T citotóxicas; no obstante, un pequeño porcentaje progresa con celeridad al SIDA explícito en unos meses. Tras el síndrome agudo inicial, casi todas las personas infectadas recientemente entran en un período de latencia y declive lento del sistema inmunitario que dura alrededor de 10 años de media antes de que alcancen un estado grave de inmunodepresión. Si los síntomas pasan desapercibidos o no se tratan, el resultado final es una inmunodeficiencia fulminante y sus complicaciones mortales (fig. 4-26).

La linfadenopatía generalizada persistente es el agrandamiento palpable de los ganglios linfáticos en dos o más zonas extrainguinales que persiste durante más de 3 meses en una persona infectada por el VIH. El trastorno se desarrolla como parte del síndrome de VIH agudo o a unos meses de la seroconversión. Las áreas que se ven afectadas con mayor frecuencia son los ganglios axilares, inguinales y cervicales posteriores, aunque pueden afectarse casi todos los grupos ganglionares. Muchas células de los ganglios linfáticos afectados, en especial las células dendríticas foliculares, albergan el virus replicante en su forma activa. La biopsia revela cambios reactivos con hiperplasia folicular, pero no es diagnóstica. La linfadenopatía generalizada persistente no tiene ninguna importancia pronóstica con respecto a la progresión de la infección por VIH a SIDA.

La mayor parte de los pacientes infectados con el VIH expresan antígenos y anticuerpos virales detectables a los 6 meses. Por lo regular, los pacientes experimentan un período inicial de viremia intensa, con cargas virales muy altas durante el síndrome retroviral agudo, y la correspondiente caída brusca en el número absoluto de células T CD-4+ (fig. 4-27). A medida que el sistema inmunitario de un paciente comienza a reconocer la nueva infección, la carga viral cae y la cifra de

INFECCIONES OPORTUNISTAS

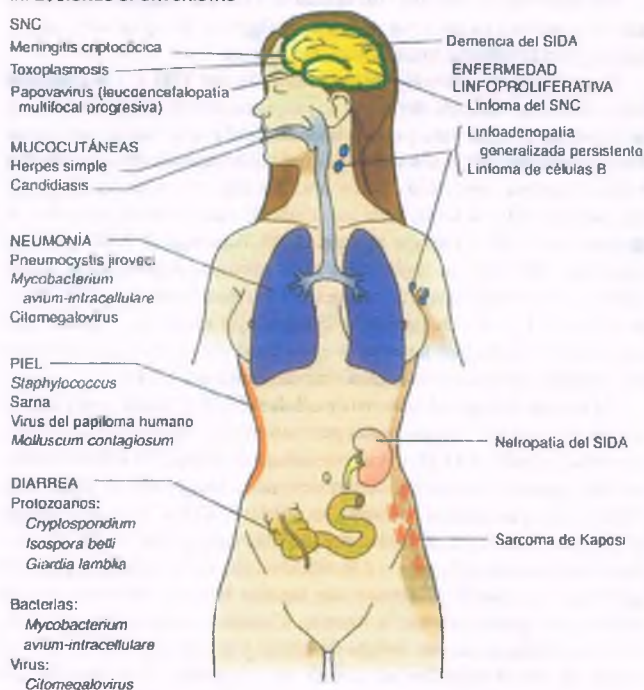


Figura 4-26. La destrucción del sistema inmunitario celular mediada por el VIH-1 tiene como resultado el SIDA. Las complicaciones infecciosas y neoplásicas del SIDA pueden afectar prácticamente a cada sistema orgánico. SNC, sistema nervioso central; VPH, virus del papiloma humano.

células T CD-4+ comienza a subir. Este control de la infección por el VIH-1 se produce a través de una fuerte respuesta de las células T citotóxicas. La replicación viral continúa, pero está restringida por la respuesta inmunitaria. Con el tiempo, el sistema inmunitario y la carga del VIH-1 entran en una especie de equilibrio inestable durante el cual la carga viral de ARN del VIH-1 se mantiene bastante constante en el "punto de equilibrio viral". Durante este período, las personas infectadas suelen ser asintomáticas.

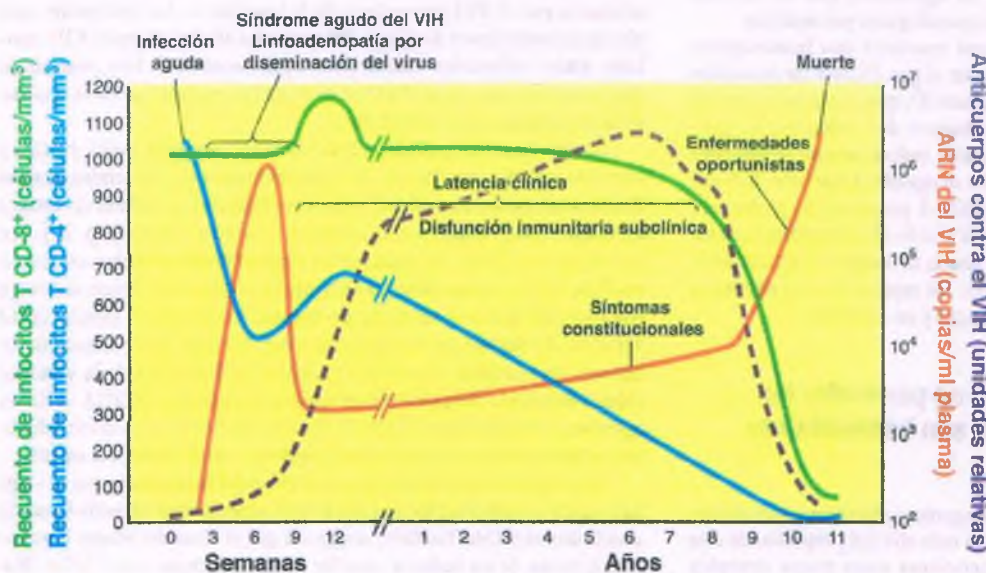


Figura 4-27. Transcurso del tiempo generalizado de la infección por el VIH-1. Se muestra el período de tiempo de los acontecimientos importantes en el desarrollo de la infección por el VIH-1, entre ellos el síndrome clínico, las cargas virales y la dinámica de la población de linfocitos CD-4+ y CD-8+ en el tiempo.

Sin embargo, la rapidez con la cual el VIH-1 evoluciona dentro de cada hospedero asegura un objetivo antigénico en constante movimiento para el sistema inmunitario del cuerpo.

El prolongado intervalo entre la entrada del VIH-1 y la aparición de los síntomas clínicos del SIDA se relaciona con el pequeño número de linfocitos T infectados y con la latencia viral y, ahora cada vez es más claro, la extensa replicación del virus en el tejido linfóide relacionado con el tubo digestivo, lejos de la circulación. Durante este período asintomático, sólo del 0.01 al 0.001% de las células T circulantes transcriben el genoma del VIH-1, incluso aunque el 1% contenga el ADN proviral integrado. Más aún, la replicación viral continúa deprimida en el tejido linfóide relacionado con el tubo digestivo y consume ciertas poblaciones de células T CD-4⁺, en particular células T de memoria. Cuando este agotamiento acaba por superar la capacidad del cuerpo para restituir estas células, sobreviene la replicación sistémica del VIH-1.

Al mismo tiempo, el número de células T CD-4⁺ comienza a disminuir. Por lo general, los pacientes permanecen asintomáticos hasta que la cuenta de linfocitos CD-4⁺ cae por debajo de 500/μl. En ese momento, pueden aparecer síntomas constitucionales inespecíficos junto con infecciones oportunistas. Cuando las células T CD-4⁺ caen por debajo de 350/μl, el paciente se vuelve mucho más susceptible al *Mycobacterium tuberculosis* primario o a la reactivación de la infección por este agente, la cual puede progresar con rapidez hasta convertirse en una enfermedad grave o causar la muerte. Cuando las concentraciones de CD-4⁺ se encuentran por debajo de 150/μl y la relación CD-4:CD-8 es menor de 0.8, la enfermedad acelera su progresión. Una variedad de bacterias, virus, hongos y protozoarios atacan al paciente inmunodeprimido. Pueden aparecer sarcoma de Kaposi y trastornos linfoproliferativos y la enfermedad neurológica es habitual.

Los síntomas de disfunción del SNC se producen en un tercio de los pacientes con SIDA y los estudios post mortem de pacientes que han muerto de SIDA revelan afectación del SNC en más de tres cuartas partes de los casos. Se supone que el VIH entra en el cerebro a través de monocitos sanguíneos infectados poco tiempo después de que el virus infecte el cuerpo. A partir de entonces, quedan radicados en las células de microglia y en los macrófagos perivasculariales. La infección de las neuronas por el VIH no es común, pero los productos génicos del VIH que producen los fagocitos cerebrales infectados son muy tóxicos para las neuronas y causan apoptosis por diversos mecanismos. Los fármacos del TAR cruzan la barrera hematoencefálica con dificultad, de manera que la infección del SNC por el VIH-1 puede progresar independientemente de la infección por el VIH-1 externa al SNC, y pese al buen control del VIH-1 en la periferia. Las supervivencias más extensas entre la población de afectados por el VIH ha significado que un número grande de pacientes manifiesta déficits neurológicos perceptibles.

Alrededor del 1% de sujetos de raza caucásica son homocigotos para la delección principal asintomática en el gen CCR-5 (la mutación principal es una delección en el par de la base 32, que causa un marco de lectura que conduce a la detención prematura del codón y a un producto proteínico truncado, inactivo). **Estos individuos no se infectan con el VIH incluso si se exponen mucho al agente.** Asimismo, la heterocigosidad para el alelo mutante del CCR-5 proporciona protección parcial contra la infección por el VIH, y si la infección se produce, suele progresar a un ritmo más lento. Otro hecho de interés es que el alelo mutante se encuentra en hasta el 20% de los sujetos de raza caucásica pero está ausente en personas de raza negra y en asiáticos.

Las infecciones oportunistas, en particular las infecciones polimicrobianas, son habituales en los pacientes con SIDA

La discusión acerca de la diversidad de agentes infecciosos que acaban con la vida de los pacientes con SIDA va más allá del propósito de este capítulo, y por ello sólo se han de mencionar unos pocos ejemplos

representativos. Es importante reconocer que mientras la mayoría de los pacientes sin inmunodepresión tendrá sólo una infección al mismo tiempo, los pacientes infectados con el VIH-1 pueden desarrollar múltiples infecciones graves simultáneamente.

La mayoría de los pacientes con VIH-1/SIDA sufre infecciones pulmonares oportunistas, aunque éstas se han reducido en gran número gracias al uso de antibióticos profilácticos. La neumonía por *P. jiroveci* (anteriormente, *P. carinii*) puede ocurrir en pacientes con la enfermedad avanzada por el VIH-1. La infección pulmonar por el CMV y por *M. avium-intracellulare* es menos común. Los pacientes con SIDA son también susceptibles a las infecciones por *Legionella*.

La diarrea se produce en más del 75% de los pacientes y suele deberse a infecciones simultáneas por más de un microorganismo. Los agentes patógenos más frecuentes son protozoarios, como *Cryptosporidium*, *Isospora belli* y *Giardia lamblia*. Especies de *M. avium-intracellulare* y *Salmonella* son las bacterias causantes de diarrea más comunes en los pacientes con SIDA. La infección del tubo digestivo por el CMV puede manifestarse como una colitis que se acompaña de diarrea acuosa en pacientes cuyo recuento de CD-4 se halla por debajo de 50 células/mm³.

La meningitis criptocócica es una complicación devastadora, y representa el 5 al 8% de todas las infecciones oportunistas en pacientes con SIDA. Las complicaciones del SNC incluyen la toxoplasmosis cerebral, el linfoma primario del SNC, la encefalitis por herpes simple, varicela o CMV y la leucoencefalopatía multifocal progresiva, que es causada por el virus JC.

Al final, todos los pacientes con SIDA desarrollan alguna forma de enfermedad cutánea, donde las infecciones son las más frecuentes. *Staphylococcus aureus* es el agente más frecuente, y a la vez el causante de impétigo ampolloso, lesiones purulentas más profundas (ectima) y foliulitis. Muchas de estas cepas de *S. aureus* son portadoras de factores de virulencia como la leucocidina de Pantón-Valentine, que puede elevar el riesgo de invasión bacteriana y de enfermedad grave. La infección mucocutánea crónica por herpes simple es tan característica del SIDA que se considera una infección indicativa en el establecimiento del diagnóstico. Las lesiones de la piel que producen *Molluscum contagiosum* y el virus del papiloma humano también son frecuentes, como lo son la sarna y las infecciones con especies de *Candida*. Una erupción de varicela-zóster en una persona menor de 50 años debe encender las alarmas acerca de una posible infección oculta por el VIH-1.

Entre las causas más comunes de muerte en pacientes con VIH/SIDA está la infección por el virus de la hepatitis C (cap. 14). En algunos estudios, más de una cuarta parte de las muertes entre los individuos afectados por el VIH son a causa de la hepatitis C. Un porcentaje muy alto de consumidores de drogas intravenosas afectados por el VIH también están infectados con el virus de la hepatitis C. Hay pruebas de que la coinfección por el VIH y el virus de la hepatitis C acelera el curso de la enfermedad por ambos virus.

El **sarcoma de Kaposi** es una neoplasia maligna multicéntrica y bastante rara. Se caracteriza por nódulos cutáneos y viscerales (menos frecuentes), en los cuales los conductos y espacios vasculares revestidos de endotelio se mezclan con células en forma de huso (cap. 24). Los pacientes con SIDA, en especial los varones homosexuales, en mayor medida que los consumidores de drogas intravenosas, tienen un riesgo muy alto de sufrir el sarcoma de Kaposi. De hecho, la presencia del sarcoma de Kaposi en una persona sana por otra parte menor de 60 años es una prueba consistente de SIDA. A diferencia de la variedad clásica indolente del sarcoma de Kaposi, el tumor en el SIDA suele ser agresivo, y con frecuencia afecta a órganos internos como el tubo digestivo y los pulmones. La afectación pulmonar suele llevar a la muerte.

Una cepa de virus del herpes —el virus del herpes humano 8— está implicada en todas las formas del sarcoma de Kaposi, incluida la que se asocia con el SIDA. También se supone que el virus del herpes humano 8 es la causa de un linfoma peculiar que se relaciona con el SIDA (lin-

foma de derrame primario) y de la enfermedad de Castleman asociada con el SIDA. El virus ha sido detectado en las células fusiformes y en las células endoteliales del sarcoma de Kaposi.

El hallazgo del virus del herpes humano 8 en la sangre predice con fuerza el desarrollo posterior de sarcoma de Kaposi. En efecto, el 75% de los sujetos infectados por el VIH con el virus del herpes humano 8 en la sangre desarrolla el sarcoma de Kaposi durante los 5 años siguientes. Se cree que el virus del herpes humano 8 se transmite por vía sexual, ya que casi todos los portadores del VIH homosexuales están infectados, pero sólo una cuarta parte de los consumidores de drogas heterosexuales con la infección por el VIH son portadores del virus del herpes humano 8.

Las enfermedades linfoproliferativas de la célula B son frecuentes en los pacientes con SIDA. Los estados de inmunodeficiencia congénitos y adquiridos se relacionan con hiperplasia de la célula B, que por lo general se manifiesta como una linfadenopatía generalizada. Este síndrome linfoproliferativo puede ir seguido de la aparición de linfomas de célula B de alto grado. De hecho, los pacientes que han sido sujetos de tratamiento inmunodepresor a causa de trasplantes renales tienen un riesgo 35 veces mayor de desarrollar linfomas, y en un tercio de estos casos el tumor está confinado en el SNC. En los pacientes con inmunodeficiencia crónica, los linfomas pueden manifestarse como una proliferación policlonal invasora de células B o como un linfoma de célula B monoclonal. Muchos pacientes muestran pruebas serológicas de infección por VEB y el genoma de éste se ha comprobado en las células del linfoma.

La hiperplasia de las células B y la linfadenopatía generalizada preceden a la enfermedad linfoproliferativa maligna. Los linfomas asociados al VIH suelen ser de una variedad de célula grande, como en otras afecciones por inmunodeficiencia, aunque los linfomas de células pequeñas también se ven de vez en cuando. Una característica destacada de los linfomas que se relacionan con el SIDA es su predilección

por las zonas extraganglionares, en particular los linfomas primarios del cerebro. Además, los linfomas del tubo digestivo, hígado y médula ósea son frecuentes. El genoma del VEB también se ha observado en muchos linfomas relacionados con el SIDA, en especial en el SNC.

Hasta la fecha, los esfuerzos en inmunizaciones que limiten la diseminación de la infección por el VIH-1 no han tenido éxito

Se han aplicado enormes recursos y energía al desarrollo de una vacuna que prevenga la infección por el VIH-1. A día de hoy, los métodos de vacunación no han proporcionado más que un rayo de esperanza. Este fracaso refleja muchos factores, entre los que se incluye la diversidad antigénica de las cepas de VIH-1 (fig. 4-28). Medidas menos pretenciosas, como la detección cuidadosa de los productos de sangre transfundidos, el uso de condones, la circuncisión masculina (v. anteriormente) y el tratamiento profiláctico con TAR de los recién nacidos de madres afectadas por el VIH han contribuido a lentificar la diseminación del virus.

La introducción del tratamiento antirretroviral (TAR) combinado ha ayudado a muchas personas afectadas por el VIH a vivir más tiempo y de manera más saludable

La infección por el VIH representa un desafío novedoso para la terapéutica. Las infecciones por lentivirus humanos no han sido objetivos terapéuticos en el pasado. Por lo tanto, se han tenido que desarrollar nuevas estrategias para tratar a los pacientes con VIH/SIDA. Los trata-

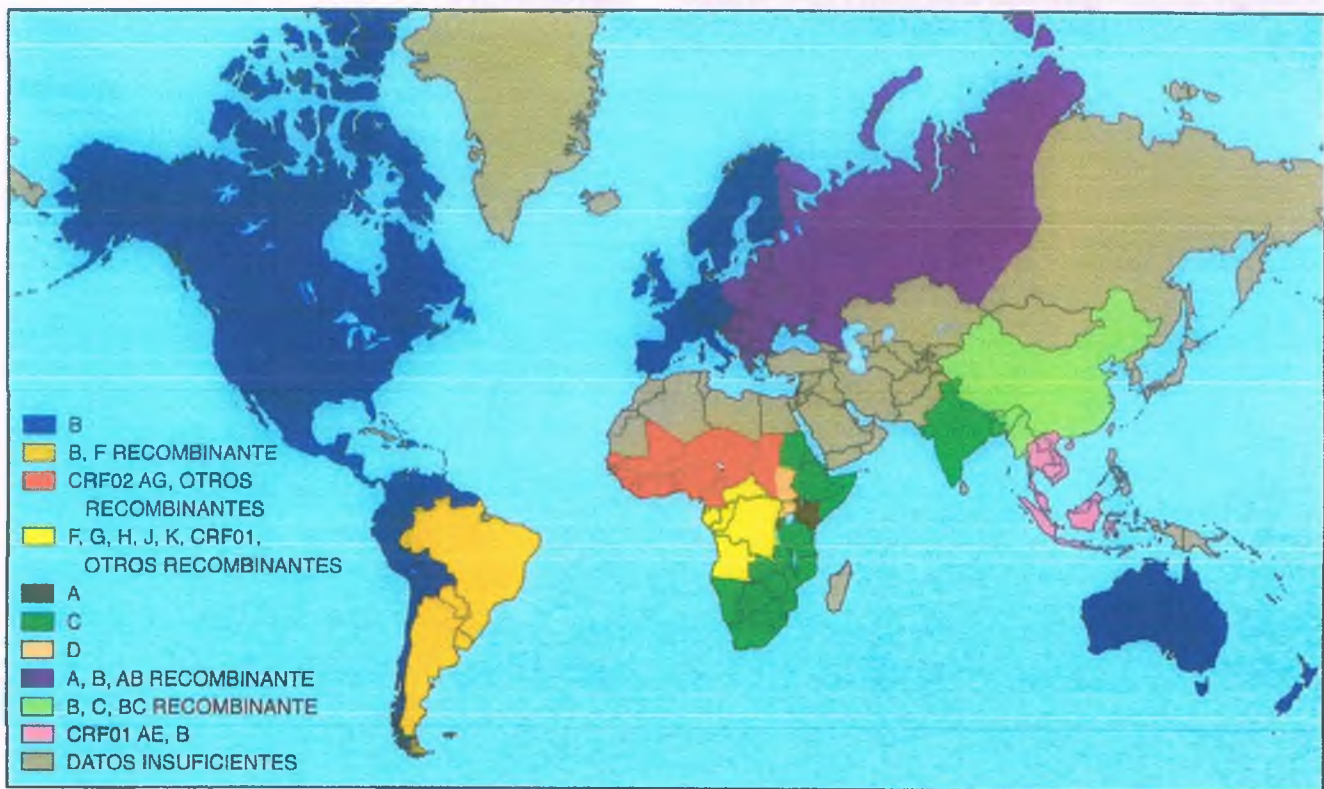


Figura 4-28. Diversidad de antígenos del VIH-1 en todo el mundo. Serotipos (subtipos) dominantes del VIH-1, por país; cifras de 2005 de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

mientos se enfocan en las proteínas del VIH que son forzosas para la replicación del virus y con suficientes diferencias respecto a las proteínas celulares normales para ofrecer objetivos claros a la farmacoterapia. Los agentes iniciales se diseñaron para inhibir la función de la transcriptasa inversa y la proteasa del VIH. La combinación de compuestos que inhiben la transcriptasa inversa con fármacos que inhiben la proteasa ha sido el eje fundamental en que se ha basado la TAR. El uso de la TAR revolucionó el tratamiento del SIDA, redujo la mortalidad relacionada con el síndrome e incrementó todos los índices de salud en los pacientes infectados con el VIH-1. Medicamentos más nuevos que los dirigidos contra el CCR-5 y la integrasa del VIH-1 se han añadido hace poco al arsenal terapéutico antirretroviral.

Como se ha señalado anteriormente, la transcriptasa inversa del VIH-1 carece de la función de edición, de manera que el VIH muta con mucha mayor frecuencia que la mayoría de los otros virus. Esta alta tasa de mutación facilita eludir el ataque inmunitario e incrementa su capacidad de generar mutaciones funcionales que sean resistentes al TAR. Aunque la combinación de tres o más fármacos en la mayoría de los regímenes del TAR inhibe la replicación viral, las mutaciones del VIH resistentes a múltiples fármacos quimioterápicos contribuyen ahora a un alto porcentaje de cepas principales del VIH en Estados Unidos. Además, los fármacos del TAR no cruzan bien la barrera hematoencefálica, y por ello el SNC puede ser un "santuario" para el virus. Por consiguiente, el desarrollo continuo de antirretrovirales es necesario para llevar la delantera de la adaptabilidad del virus al entorno terapéutico en evolución.

El recuento de las células afectadas por el VIH en el cuerpo condujo a la conclusión de que la erradicación del virus del cuerpo no es una expectativa realista para los tipos de quimioterapia disponibles en la actualidad. Incluso en los pacientes con TAR y sin VIH-1 detectable en la sangre continúa el agotamiento de sus células T CD-4⁺ de memo-

ria. Finalmente, aunque el TAR pueda eliminar las células afectadas por el VIH de la sangre, incluso la interrupción temporal del tratamiento conduce invariablemente al rebote viral (es decir, a la reactivación del VIH de los reservorios externos a la circulación para producir una alta carga viral circulante).

El VIH-2 causa un síndrome clínico similar al causado por el VIH-1

En 1985, en prostitutas de Senegal saludables se descubrió que albergaban anticuerpos que reaccionaban de manera cruzada con un retrovirus de monos, ahora denominado **virus de inmunodeficiencia del simio**. Un año después, un retrovirus similar al VIH-1 se aisló de pacientes de África Occidental con SIDA que no estaban afectados por anticuerpos contra el VIH-1. Los anticuerpos contra este nuevo retrovirus, ahora denominado VIH-2, también reaccionaban de manera cruzada con los antígenos del virus de inmunodeficiencia del simio. Se ha demostrado que sueros congelados de África Occidental fechados en el año 1960 contienen anticuerpos contra el VIH-2. En Guinea-Bissau, la infección con el VIH-2 ha sido demostrada en el 8% de las mujeres embarazadas, el 10% de varones donantes de sangre y en más de una tercera parte de las prostitutas. Ahora la infección ha sido comunicada en otras partes de África, Europa y Estados Unidos.

El VIH-2 presenta una morfología similar a la del VIH-1, y el estado de inmunodeficiencia que se relaciona con la infección por el VIH-2 es indistinguible del SIDA que causa el VIH-1. Los factores de riesgo para la infección en ambas enfermedades son similares. Sin embargo, se cree que el VIH-2 deriva de un virus de primates no humanos diferente del VIH-1, y es más difícil de transmitir que el VIH-1. La gente infectada con el VIH-2 tiende a progresar al SIDA con más lentitud que los infectados con el VIH-1.



Mapa que muestra la distribución mundial del VIH-1 (rojo) y del VIH-2 (azul). El VIH-1 está presente en casi todas las regiones, mientras que el VIH-2 se encuentra principalmente en África Occidental y algunas zonas de Europa y América.



Neoplasias

David S. Strayer • Emanuel Rubin

PATOLOGÍA DE LA NEOPLASIA

Tumores benignos comparados con tumores malignos

Clasificación de las neoplasias

- Tumores benignos
- Tumores malignos

Diagnóstico histológico de las neoplasias

- Tumores benignos
- Tumores malignos
- Estudios ultraestructurales e inmunoquímicos

Invasión y metástasis

- Extensión directa
- Diseminación metastásica

Estadificación y gradación de los cánceres

- Estadificación del cáncer
- Gradación del cáncer

BIOLOGÍA Y PATOGENIA

MOLECULAR DEL CÁNCER

- Métodos usados para estudiar el cáncer

Procesos normales que regulan las células e inhiben el desarrollo tumoral

- Control del ciclo celular
- Reparación del ADN
- Telómeros, telomerasa y senescencia celular
- Microsatélites
- Mecanismos de reparación del ADN

Perturbaciones en los mecanismos de control celular durante la carcinogénesis

- Inestabilidad genómica
- Oncogenes
- Genes inhibidores de tumor
- Telómeros, telomerasa y epigenética del cáncer
- Metabolismo de la célula cancerosa
- Muerte celular programada y carcinogénesis
- Senescencia celular y senescencia inducida por oncogén

Transducción de señales

- Origen clonal del cáncer y blastocitos cancerosos
- Heterogeneidad tumoral
- Firmas de expresión génica
- Angiogénesis tumoral
- Invasión y metástasis
- Interacciones entre células cancerosas y estroma
- Síndromes cancerosos hereditarios

Virus y cáncer humano

- Virus I de la leucemia de célula T humana
- Virus ADN

Carcinogénesis química

- Mutagénesis
- Carcinogénesis en varias etapas
- Activación metabólica
- Factores endógenos y ambientales

Carcinogénesis física

- Radiación ultravioleta
- Asbestos
- Cuerpos extraños
- Influencias dietéticas

Inmunología tumoral

Efectos sistémicos del cáncer en el hospedero

Epidemiología del cáncer

- Diferencias geográficas y étnicas
- Poblaciones migratorias

PATOLOGÍA DE LA NEOPLASIA

Una neoplasia (del griego *neo*, "nuevo", + *plasma*, "cosa formada") es un crecimiento autónomo de los tejidos que escapa a las restricciones normales de la proliferación celular y exhibe grados variables de fidelidad con sus precursores. Sin embargo, en algunos casos (por ejemplo, en el linfoma folicular; cap. 20), la acumulación de células neoplásicas refleja un escape de los mecanismos reguladores de la supervivencia celular y de la muerte. Asimismo, algunos tumores (por ejemplo, la leucemia promielocítica) incluyen un deterioro en la diferenciación. La semejanza estructural de la célula neoplásica con la célula original suele permitir conclusiones específicas en relación con su fuente y conducta potencial. En vista de su tendencia a ocupar espacio, las neoplasias sólidas se denominan **tumores** (del griego, a través del latín, "tumefacción, hinchazón"). Los tumores que permanecen localizados se consideran **benignos**, mientras que los que se diseminan hacia áreas distantes se llaman **malignos**, o **cánceres**. El proceso neoplásico no sólo incluye la proliferación celular sino también la modificación variable de la diferenciación de los tipos celulares incluidos. Por consiguiente, en cierto sentido, el cáncer puede verse como una "parodia" del desarrollo normal.

El cáncer es una enfermedad antigua. Hay pruebas de tumores óseos encontrados en restos prehistóricos y la enfermedad se menciona en antiguos escritos de India, Egipto, Babilonia y Grecia. Hipócrates ha pasado a la historia por haber diferenciado los crecimientos benignos de los malignos. Él también introduce el término *carcino*, del cual se deriva el término actual *carcinoma*. En particular, Hipócrates describió el cáncer de mama y en el siglo II d. C., Pablo de Egina hizo comentarios sobre su frecuencia.

La incidencia de la enfermedad neoplásica aumenta con la edad y la mayor longevidad en los tiempos modernos, lo que refleja en gran medida el control mejorado de las enfermedades infecciosas y cardiovasculares, lo cual acrecienta inevitablemente la población en riesgo. En los siglos previos, los seres humanos no vivían de media tanto como para desarrollar muchos de los cánceres que son bastante comunes en personas de mediana edad y ancianos, como el de próstata, el de colon, el de páncreas y el de riñón. Si todas las muertes por cáncer causadas por fumar tabaco se eliminaran de las estadísticas, no se apreciaría un incremento en la tasa de mortalidad ajustada por edad por cáncer total en varones en los últimos 50 años, y de hecho ha habido una tasa en constante disminución en mujeres. En parte, dicha estabilidad y declinación en las tasas de muerte por cáncer refleja las técnicas mejoradas de detección temprana (por ejemplo, los frotis de Papanicolaou). Sin embargo, la incidencia ajustada por edad de cánceres específicos ha fluctuado moderadamente a lo largo de este período de tiempo.

En general, las neoplasias son irreversibles y su crecimiento es, en mayor medida, autónomo. Hay varias observaciones importantes:

- Las neoplasias derivan de células que de manera habitual mantienen una capacidad proliferativa normal. Por lo tanto, las neuronas maduras y los miocitos cardíacos no originan tumores.
- Un tumor puede expresar grados variables de diferenciación, desde estructuras de relativa madurez que imitan a los tejidos normales hasta una acumulación de células tan primitivas que las células de origen no pueden identificarse.
- El estímulo causal de una proliferación descontrolada puede no ser identificable.
- Las neoplasias se originan a partir de mutaciones en los genes que regulan el crecimiento celular, la muerte o la reparación del ADN.

Tumores benignos comparados con tumores malignos

Por definición, los tumores benignos no penetran (invaden) los bordes de los tejidos adyacentes, ni se diseminan (metastatan) a lugares distantes.

Permanecen como sobrecrecimientos localizados en el área en la cual aparecen. Como regla general, los tumores benignos son más diferenciados que los malignos —es decir, hay una semejanza más cercana al tejido de origen. En contraste, los tumores malignos, o cánceres, tienen la propiedad añadida de invadir los tejidos contiguos y metastatizar a lugares distantes, donde sus poblaciones de células malignas adquieren su nueva ubicación, crecen otra vez y vuelven a invadir.

En el uso común, los términos **benigno** y **maligno** se refieren al comportamiento biológico total de un tumor más que a sus características morfológicas. En la mayoría de las circunstancias, los tumores malignos tienen la capacidad de causar la muerte, mientras que los benignos preservan la vida del hospedero. Sin embargo, los tumores llamados benignos pueden ser mortales en localizaciones críticas. Por ejemplo, un tumor intracraneal benigno de las meninges (meningioma) puede provocar la muerte al ejercer presión sobre el cerebro. Un tumor benigno diminuto de las células endimarias del tercer ventrículo (ependimoma) puede bloquear la circulación del líquido cefalorraquídeo, lo que desemboca en una hidrocefalia letal. Un tumor mesenquimatoso benigno de la aurícula izquierda (mixoma) puede causar la muerte súbita al bloquear el orificio de la válvula mitral. En ciertas localizaciones, la erosión de un tumor benigno de músculo liso puede conducir a una hemorragia importante —como la úlcera gastroduodenal de un tumor del estroma de la pared gástrica. Incluso en raras ocasiones, un adenoma endocrino, funcional, benigno puede poner en peligro la vida en el caso de que desencadene una hipoglucemia repentina relacionada con un insulinooma del páncreas o una crisis hipertensiva producida por un feocromocitoma de la médula suprarrenal. Por el contrario, ciertos tipos de tumores malignos son tan inactivos que no ponen en jaque la vida. En esta categoría se hallan muchos cánceres de mama y de próstata.

El comportamiento biológico de algunos tipos de tumores no refleja de manera forzosa ni se correlaciona con su aspecto histológico. En algunos casos, un tumor que muestra características histológicas de malignidad puede no metastatizar ni ser capaz de acabar con la vida de un paciente. Los carcinomas basocelulares de la piel son ejemplos de este tipo de tumor: pueden invadir las estructuras subyacentes de manera local, pero en general no producen metástasis ni ponen en riesgo la vida. Por contra, hay tumores que muestran características histológicas de benignidad pero pueden ser letales. Los meningiomas agresivos son tumores benignos no metastatizantes, pero pueden causar la muerte en virtud de su invasividad local, que llega a afectar a estructuras vitales. En el caso de muchos tumores endocrinos, el potencial metastático de una neoplasia no es predecible a partir de su histología y la naturaleza tumoral benigna o maligna sólo puede determinarse de manera retrospectiva a partir de la presencia o ausencia de metástasis.

Clasificación de las neoplasias

En cualquier lengua, la clasificación de los objetos y conceptos es pragmática y útil sólo en la medida en que su aceptación general permite un pronóstico efectivo. De manera similar, la nosología de los tumores refleja conceptos históricos, jergas técnicas, localización, origen, modificadores descriptivos y predictores de comportamiento biológico. Aunque el lenguaje de la clasificación de los tumores no presenta rigidez lógica ni consistencia, encierra un valor razonable de comunicación.

Los tumores benignos llevan el sufijo "-oma"

El descriptor principal de cualquier tumor, benigno o maligno, es su célula o tejido de origen. La clasificación de los tumores benignos es la base para nombrar sus variantes malignas. El sufijo "-oma" de los tumores

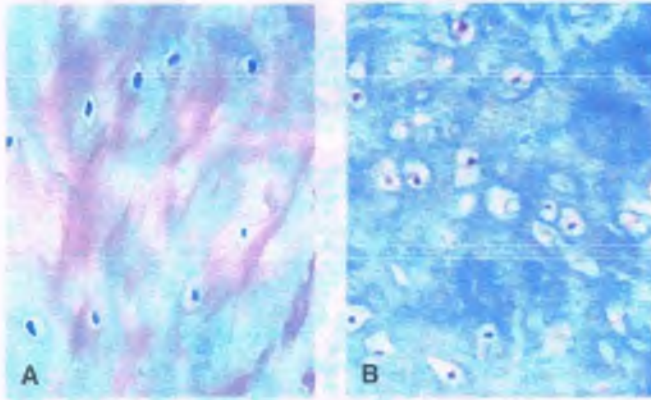


Figura 5-1. Condroma benigno. A. Cartilago normal. B. El condroma se parece mucho al cartilago normal.

benignos va precedido por la referencia a la célula o tejido de origen. Por ejemplo, un tumor benigno que recuerda a los condrocitos se llama **condroma** (fig. 5-1). Si el tumor recuerda al precursor de los condrocitos, se denomina **condroblastoma**. Cuando un condroma se localiza por completo dentro del hueso, se designa **encondroma**.

Los tumores de origen epitelial reciben una variedad de nombres basados en lo que se estima que es su característica más sobresaliente. Por lo tanto, un tumor benigno del epitelio escamoso puede denominarse simplemente **epitelioma** o, cuando se ramifica y tiene crecimiento exofítico, puede llamarse **papiloma**. Los tumores benignos que se originan del epitelio glandular, por ejemplo en el colon o en las glándulas endocrinas, se llaman **adenomas**. De acuerdo con ello, en este libro se hace referencia al **adenoma tiroideo** (fig. 5-2) o al **adenoma de células del islote pancreático**. En algunas ocasiones, la característica predominante es el aspecto general, en cuyo caso se habla, por ejemplo, de un **pólipo adenomatoso del colon**.

Los tumores benignos que se originan en las células germinales y contienen derivados de diferentes capas germinales se denominan **teratomas**. Estos tumores surgen sobre todo en las gónadas y en ocasiones en el mediastino y pueden contener una variedad de estructuras, como

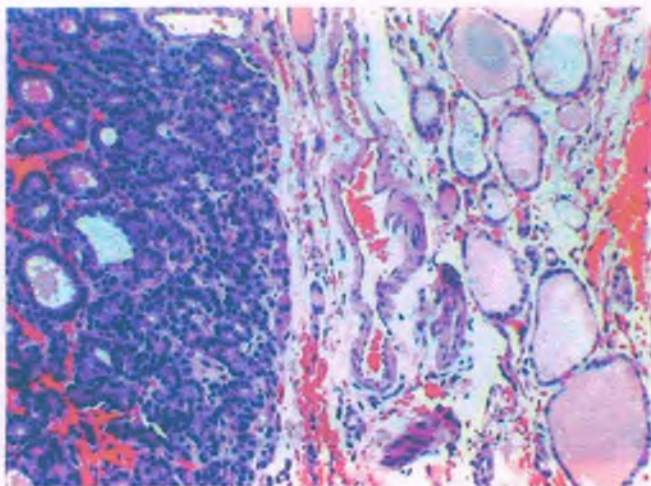


Figura 5-2. Adenoma tiroideo benigno. Los folículos de un adenoma tiroideo (izquierda) contienen coloide y se parecen a los del tejido tiroideo normal (derecha).

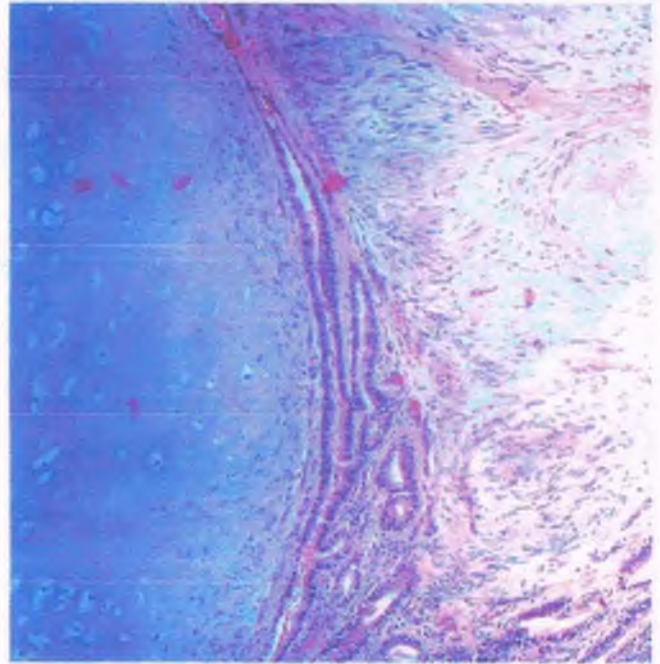


Figura 5-3. Hamartomas del pulmón. El tumor contiene islas de cartilago hialino y hendiduras revestidas por epitelio cuboideo integrado en un estroma fibromuscular.

piel, neuroglíocitos, epitelio tiroideo, intestinal y cartilago. La diferenciación desordenada, localizada durante el desarrollo embrionario desemboca en un **hamartoma**, una “caricatura” desorganizada de los componentes de un tejido normal (fig. 5-3). Tales tumores, que no son estrictamente neoplasias, contienen combinaciones variables de cartilago, conductos o bronquios, tejido conjuntivo, vasos sanguíneos y tejido linfoide. Las islas ectópicas de tejido normal llamadas **coristomas** también pueden confundirse con neoplasias verdaderas. Estas lesiones pequeñas se caracterizan por la presencia de tejido pancreático en la pared del estómago o el intestino, restos suprarrenales debajo de la cápsula suprarrenal y nódulos de tejido esplénico en la cavidad peritoneal. Ciertos crecimientos benignos, que en el terreno clínico se reconocen como tumores, no son en realidad neoplásicos sino que representan sobrecrecimientos de elementos histiósicos normales. Es el caso de los pólipos de las cuerdas vocales y de los apéndices de la piel.

Los tumores malignos predominantes son los carcinomas o sarcomas

En general, la contraparte maligna de los tumores benignos suele tener el mismo nombre, excepto el caso de “carcinoma”, que se aplica a los cánceres epiteliales, y “sarcoma”, para los de origen mesenquimatoso. Por ejemplo, un tumor maligno del estómago es un **adenocarcinoma gástrico** o un **adenocarcinoma del estómago** (fig. 5-4). Un **carcinoma de células escamosas** es un tumor invasor de la piel u otros órganos recubiertos por epitelio escamoso (por ejemplo, el esófago). Además, el carcinoma de células escamosas se origina en el epitelio escamoso metaplásico de los bronquios o el endocérvix. El **carcinoma de las células de transición** es una neoplasia maligna de la vejiga o los uréteres. Por otro lado, se habla de **condrosarcoma** (fig. 5-5) o **fibrosarcoma**. A veces, el nombre del tumor sugiere el tipo histiósico de origen, como en el **sarcoma osteógeno**. Algunos tumores muestran elementos neoplásicos

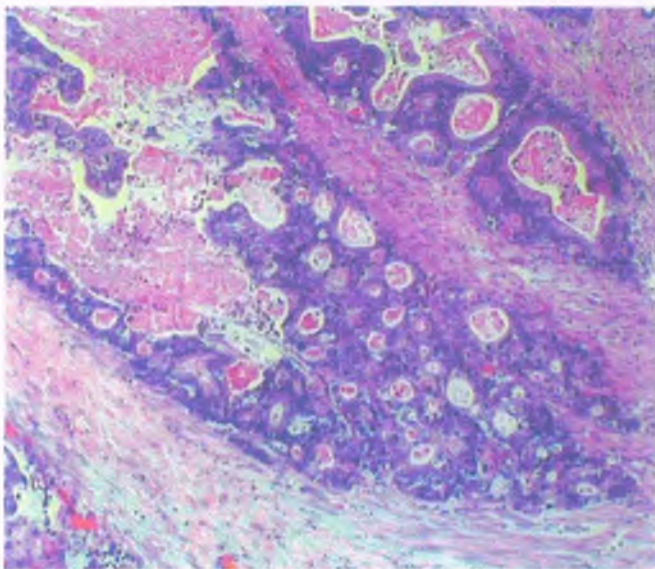


Figura 5-4. Adenocarcinoma de estómago. Algunas glándulas neoplásicas irregulares infiltran la pared gástrica.

de diferentes tipos celulares, pero no son tumores de células germinales. Por ejemplo, el **fibroadenoma** de la mama, compuesto de elementos epiteliales y del estroma, es benigno, mientras que el **carcinoma adenoeplidermoide** del útero o el pulmón, como su nombre indica, es maligno. Un tumor maligno raro que contiene elementos carcinomatosos y sarcomatosos entremezclados se conoce como **carcinosarcoma**.

La persistencia de ciertos términos históricos añade una nota de confusión. El **hepatoma** del hígado, el **melanoma** de la piel, el **semionoma** de los testículos y el tumor linfoproliferativo, denominado **linfoma**, son muy malignos. Los tumores del sistema hematopoyético son un caso especial en el cual la interrelación de la sangre se indica por el sufijo “-emia”. Por lo tanto, el término **leucemia** alude a una proliferación maligna de leucocitos.

Los descriptores secundarios (de nuevo cuño, con algunas inconsistencias) aluden a características morfológicas y funcionales del

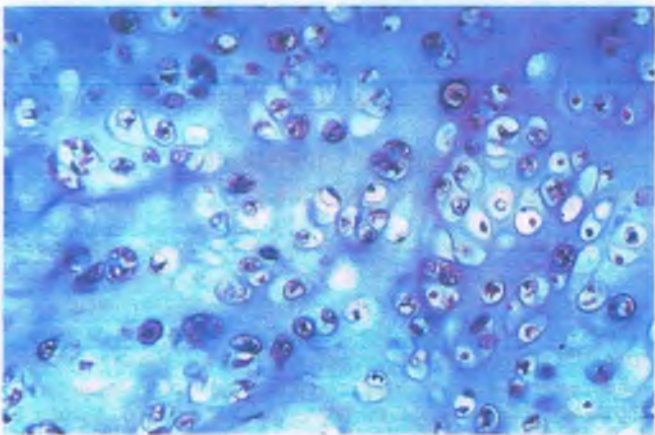


Figura 5-5. Condrosarcoma de hueso. El tumor está compuesto de condrocitos malignos, que tienen formas atípicas y núcleos hiper cromáticos irregulares integrados en una matriz cartilaginosa. Compárese con la figura 5-1.

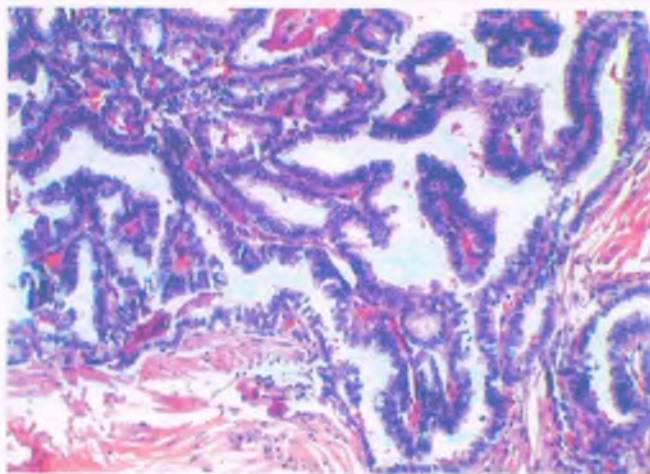


Figura 5-6. Adenocarcinoma papilar de la tiroides. El tumor muestra numerosas frondas revestidas por células epiteliales malignas.

tumor. Por ejemplo, el término **papilar** describe una estructura frondosa (fig. 5-6). **Medular** significa un tumor celular blando con poco estroma de tejido conjuntivo, en tanto que **escliro** o **desmoplásico** implica un estroma fibroso denso (fig. 5-7). Los carcinomas coloides secretan abundante moco, en el cual flotan islas de células tumorales. El **comedocarcinoma** es una neoplasia intraductal en la que el material necrótico puede manifestarse a partir de los conductos. Ciertas secreciones visibles de las células tumorales ofrecen sus características a la clasificación —por ejemplo, la producción de mucina o líquido seroso. Una designación adicional describe el aspecto general de una masa quística. A partir de todas estas consideraciones, surgen términos comunes como **cisto adenocarcinoma papilar seroso** del ovario, **comedocarcinoma** de la mama, **carcinoma quístico adenoideo** de las glándulas salivales, **adenocarcinoma polipoide** del estómago y **carcinoma medular** de tiroides. Finalmente, los tumores en los que históricamente la histogénesis se comprendía poco se caracterizaban por un epónimo —por ejemplo, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Ewing de hueso o tumor ovárico de Brenner.

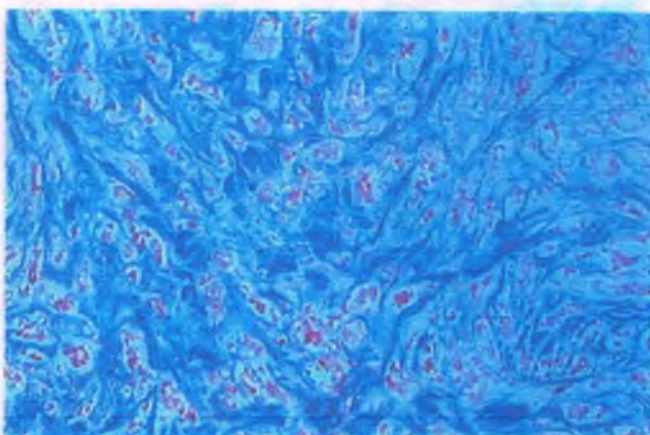


Figura 5-7. Adenocarcinoma escliro de la mama. Una tinción tricrómica muestra un nido de células cancerosas (roja) integradas en un estroma fibroso denso (azul, en esta tinción tricrómica del colágeno).

Diagnóstico histológico de las neoplasias

No existen indicadores moleculares confiables de cáncer y el "estándar de oro" para el diagnóstico de cáncer descansa en la observación microscópica de rutina. La distinción entre tumores benignos y malignos es, desde un punto de vista práctico, el desafío diagnóstico más importante para el médico. En la mayoría de los casos, la diferenciación afronta algunas dificultades; en unos pocos, se requiere un estudio cuidadoso antes de asegurar el diagnóstico exacto. Sin embargo, hay tumores que desafían la destreza diagnóstica y la experiencia de cualquier médico; en estos casos, el diagnóstico correcto debe esperar el resultado clínico. En efecto, los criterios utilizados para valorar la verdadera naturaleza biológica de cualquier tumor se basan no sólo en principios científicos sino también en la correlación histórica de los patrones histológico y citológico con los resultados clínicos. Aunque se reconocen los criterios generales para diagnosticar una neoplasia, en ciertos casos deben usarse con precaución. Por ejemplo, una proliferación reactiva de células conjuntivas denominada **fascitis nodular** (fig. 5-8) tiene un aspecto histológico más alarmante que muchos fibrosarcomas, y su diagnóstico erróneo puede conducir a una operación innecesaria. Por el contrario, muchos adenocarcinomas endocrinos bien diferenciados no se distinguen de los adenomas benignos desde el punto de vista histológico.

Los tumores benignos recuerdan a sus tejidos originarios

Los tumores benignos tienden a ser similares tanto desde el punto de vista histológico como citológico con sus tejidos de origen. Por ejemplo, los **lipomas**, pese a su aspecto general lobulillado, parecen estar compuestos de adipocitos normales (fig. 5-9). Los **fibromas** están compuestos de fibroblastos maduros y un estroma de colágeno. Los **condromas** muestran condrocitos dispersos en una matriz cartilaginosa. Los **adenomas tiroideos** forman ácinos y producen tiroglobulina. La estructura general de un tumor benigno puede apartarse de lo normal y adquirir una configuración papilar o polipoide, como en los papilomas de la vejiga y de la piel y en los pólipos adenomatosos del colon. Sin embargo, el epitelio de revestimiento de un tumor benigno recuerda al del tejido normal. Aunque muchos tumores benignos están circunscritos por una cápsula de tejido conjuntivo, muchas neoplasias igualmente benignas no están encapsuladas. Los tumores benignos sin cápsula incluyen

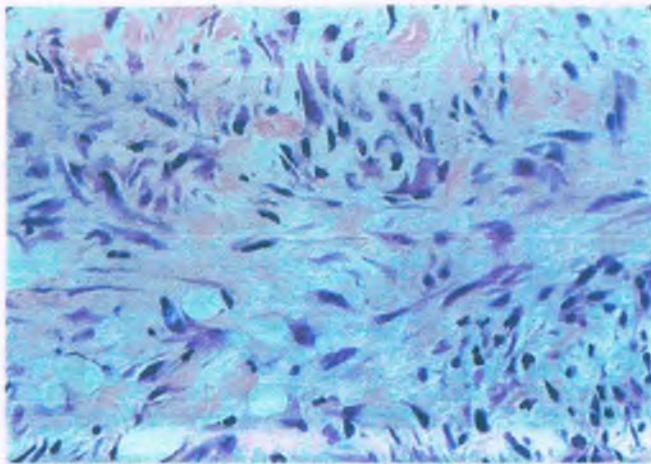


Figura 5-8. Fascitis nodular. Esta lesión reactiva celular contiene fibroblastos atípicos y estrafalarios, que pueden confundirse con un fibrosarcoma.

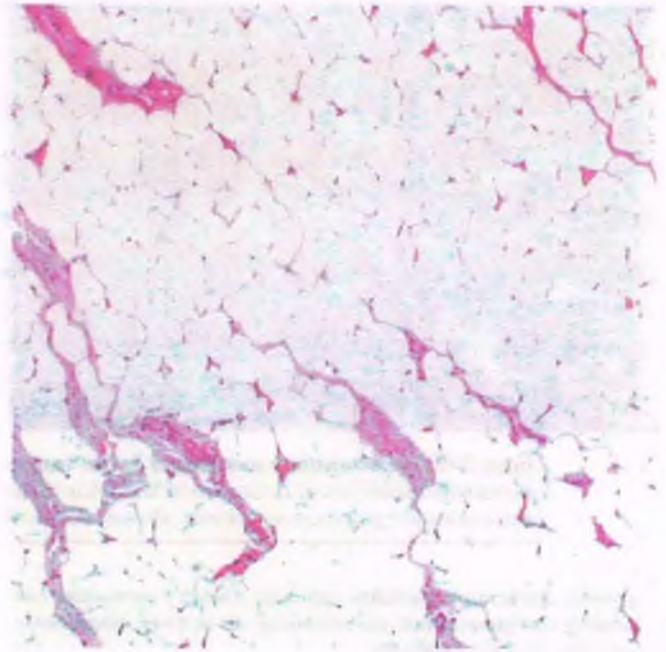


Figura 5-9. Lipoma. Este tumor subcutáneo y nodular de adipocitos es indistinguible de la grasa normal en el examen microscópico.

los papilomas y pólipos de las vísceras, los adenomas hepáticos, muchos adenomas endocrinos y hemangiomas. *Recuérdese que un tumor benigno lo es por encima de todo por su incapacidad para invadir los tejidos subyacentes y para metastatizar.*

Los tumores malignos se alejan del tejido originario tanto desde el punto de vista morfológico como funcional

Pese a la divergencia histológica de los tumores malignos con respecto a sus tejidos de origen, la identificación precisa de su fuente depende no sólo de la localización sino también del parecido morfológico con un tejido normal. Algunas de las características histológicas que favorecen la aparición del cáncer incluyen las siguientes:

- **Anaplasia o atipia celular:** Estos términos se refieren a la falta de características diferenciadas en una célula cancerosa. En general, el grado de anaplasia se relaciona con la agresividad del tumor. Las pruebas citológicas de anaplasia incluyen 1) variación en el tamaño y la forma de las células y los núcleos celulares (**pleomorfismo**); 2) núcleos agrandados e hiper cromáticos, cromatina grumosa y nucléolos prominentes; 3) mitosis atípicas, y 4) células raras, incluidas las células tumorales gigantes (fig. 5-10). Muchas de estas características son precedidas por un epitelio displásico o preneoplásico, que puede evolucionar a carcinoma in situ (v. cap. 1).
- **Actividad mitótica:** Las mitosis abundantes son características de muchos tumores malignos, pero no son un criterio necesario. No obstante, en algunos casos (por ejemplo, leiomiomas), el diagnóstico de cáncer se basa en el hallazgo de incluso unas pocas mitosis.
- **Patrón de crecimiento:** En muchos tumores benignos es frecuente que las neoplasias malignas muestren con frecuencia un patrón de crecimiento desorganizado y al azar, que puede expresarse como láminas uniformes de células, agregados alrededor de los vasos san-

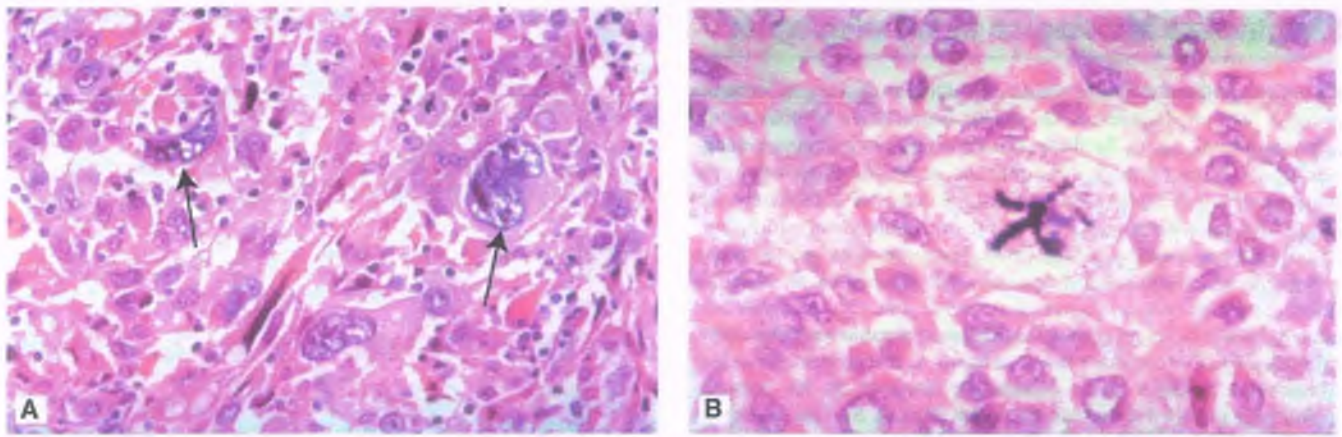


Figura 5-10. Características anaplásicas de los tumores malignos. A. Las células de este carcinoma anaplásico son muy pleomórficas (es decir, varían de tamaño y de forma). Los núcleos son hiper cromáticos y grandes en relación con el citoplasma. Se ven células tumorales gigantes multinucleadas (flechas). B. Una célula maligna en metafase presenta una figura mitótica anormal.

guíneos, estructuras papilares, espirales, rosetas y otras más. Los tumores malignos sufren una afectación de su riego sanguíneo y muestran necrosis isquémica.

- **Invasión:** La característica maligna se evidencia por la demostración de invasión, en particular de los vasos sanguíneos y linfáticos. En algunas circunstancias (por ejemplo en el carcinoma escamoso del cérvix o el carcinoma que se origina en un pólipo adenomatoso), el diagnóstico de la transformación maligna se hace sobre la base de la invasión local.
- **Metástasis:** La presencia de metástasis identifica un tumor como maligno. En la enfermedad metastásica que no va precedida por un tumor primario con diagnóstico clínico, el lugar de origen no es nada fácil de reconocer en ocasiones a partir de las características morfológicas del tumor. En tales casos, el examen con microscopio electrónico y la demostración de marcadores tumorales específicos pueden establecer el origen correcto.

Los estudios ultraestructurales, inmunohistológicos y moleculares pueden ayudar a identificar el origen de los tumores

Microscopía electrónica

No hay determinantes específicos de cáncer o incluso de neoplasia por sí mismos que puedan detectarse mediante la microscopía electrónica. Aunque esta técnica puede ser de ayuda en la identificación de cánceres poco diferenciados cuya clasificación es problemática mediante el microscopio óptico de rutina, el microscopio electrónico ha sido suplantado en gran medida en el diagnóstico de los tumores por la tinción inmunohistoquímica. No obstante, los carcinomas ofrecen con frecuencia desmosomas y complejos de unión especializados, estructuras que no son típicas de los sarcomas ni los linfomas. La presencia de melanosomas o premelanosomas significa un melanoma, mientras que los gránulos pequeños unidos a la membrana o centros densos son característicos de las neoplasias endocrinas (fig. 5-11). Otro ejemplo de un gránulo útil para el diagnóstico es el gránulo característico que contiene cristales de un insulino ma derivado de los islotes pancreáticos.

Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son productos de las neoplasias malignas que pueden detectarse en las células mismas o en los líquidos corporales. En definitiva, el marcador tumoral debe ser algo que permita la distinción

inequívoca entre células benignas y malignas, pero desafortunadamente este tipo de marcadores no existen. Pese a ello, con frecuencia algunos marcadores son útiles para identificar la célula de origen de un tumor metastásico o de un tumor primario con escasa diferenciación. Los tumores metastásicos pueden ser tan indiferenciados en el análisis microscópico como para evitar incluso la distinción entre un origen epitelial y uno mesenquimatoso. Los marcadores tumorales dependen de la preservación de las características de la célula progenitora o de la síntesis de proteínas especializadas por la célula neoplásica para poder hacer esta distinción. La determinación del linaje celular de los tumores indiferenciados es más que un ejercicio académico debido a que las decisiones terapéuticas pueden basarse en su identificación apropiada. Por ejemplo, el tratamiento de los carcinomas suele incluir una intervención quirúrgica, mientras los linfomas malignos se tratan con radioterapia y quimioterapia. Entre estos marcadores útiles desde el punto de vista diagnóstico están productos tan diversos como las inmunoglobulinas, las proteínas fetales, las enzimas, las hormonas y las proteínas del citoesqueleto y de unión.

Además de su uso para identificar los linajes de las neoplasias, los antígenos asociados a los tumores también se usan para otros fines. El antígeno prostático específico (PSA) circulante se usa con amplitud para detectar un carcinoma prostático. Las concentraciones sanguíneas

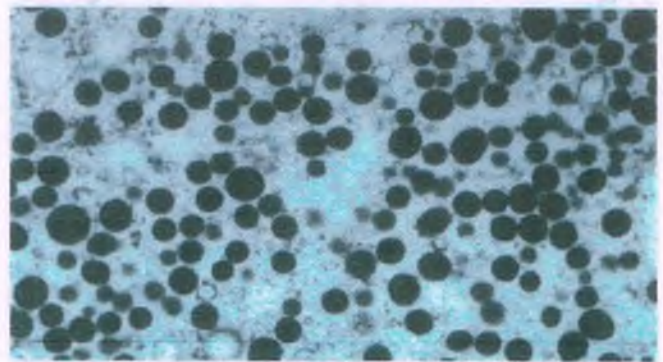


Figura 5-11. Microfotografía electrónica de un cáncer metastásico de la médula suprarrenal (feocromocitoma). El origen neuroendocrino de este tumor de escasa diferenciación se identificó por la presencia de los gránulos secretores citoplasmáticos característicos.

de los antígenos tumorales son de ayuda en la vigilancia del desarrollo de metástasis y de progresión del tumor después de tratar la neoplasia primaria. Ejemplos representativos incluyen al antígeno carcinoembriionario (CEA) para los tumores gastrointestinales, el antígeno canceroso (CA) 125 para el carcinoma ovárico y el PSA en el caso del cáncer prostático. Algunos antígenos tumorales también pueden utilizarse para tomar importantes decisiones terapéuticas (por ejemplo, los receptores de estrógeno/progesterona y HER-2/neu en el cáncer de mama, el receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR] para el cáncer pulmonar y el c/kit para los tumores del estroma gastrointestinales). Los antígenos tumorales también pueden ser objetivos terapéuticos útiles, como lo ilustra el HER-2/neu en el cáncer de mama y el CD-20 en el linfoma de célula B.

La primera demostración de un antígeno en cortes de tejidos se comunicó en 1942, cuando Coons y su equipo usaron anticuerpos fluorescentes para demostrar un antígeno neumocócico. Unos 25 años más tarde, la visualización del anticuerpo unido a un tejido mediante el microscopio óptico se facilitó con el desarrollo de anticuerpos conjugados a la peroxidasa de rábano por parte de Nakane y Pierce. Los anticuerpos ligados a la peroxidasa de rábano se aplicaron en muestras de tejidos, seguidos por un sustrato coloreado (usualmente, diaminobencidina) de la enzima. Los productos se detectaron como un color (en el caso de la peroxidasa de rábano, café). La contratinción con hematoxilina facilita la localización de un antígeno detectado dentro del espécimen. La especificidad de la técnica de la inmunoperoxidasa aumentó en gran medida gracias al descubrimiento, en 1975, de una técnica eficiente para la producción de anticuerpos monoclonales por Köhler y Milstein. En esa época, la aplicación de complejos de alta afinidad de avidina-biotina en la inmunotinción de tejidos, combinada con la inmunoperoxidasa, aumentó la utilidad de la técnica y todavía se usa.

Durante los últimos 20 años se han desarrollado varias metodologías de fluorescencia para detectar alteraciones en el ADN cromosómico. El método que más se usa hoy en día es el de la hibridación con fluorescencia in situ (FISH).

Los siguientes casos representan ejemplos de la aplicación de los métodos inmunohistoquímicos en el diagnóstico de los tumores.

- Los **carcinomas** expresan de manera uniforme **citoqueratinas**, que son filamentos intermedios que pertenecen a una familia multigénica de proteínas. Con frecuencia, los marcadores asociados al linaje son útiles para establecer el origen de un carcinoma con poca diferenciación. Por ejemplo, los carcinomas prostáticos expresan de manera consistente la glucoproteína PSA. Casi todos los cánceres de colon producen CEA y citoqueratina 20. Algunos carcinomas tiroideos presentan **tiroglobulina**, y los cánceres de mama muestran con frecuencia receptores nucleares para el **estrógeno** y la **progesterona**. La expresión de la forma sialilada del **antígeno a de Lewis** (CA 19-9) se ha relacionado con los cánceres pancreático y gastrointestinal, mientras que el **CA 125** es un marcador sensible de los cánceres de ovario.
- Los **tumores neuroendocrinos** comparten la positividad a las citoqueratinas con otros carcinomas. Sin embargo, pueden identificarse por su **contenido en cromograninas**, una familia de proteínas que se encuentra en los gránulos neurosecretorios. Otros marcadores de la diferenciación neuroendocrina son la **sinaptofisina** y el **Leu-7** (CD-57). Existen anticuerpos específicos contra varias hormonas peptídicas, como la gastrina, la bombesina, la corticotropina (ACTH), la insulina, el glucagón, la somatostatina y la serotonina.
- Los **melanomas malignos** pueden ser despigmentados y mostrar un aspecto similar al de otros carcinomas con poca diferenciación. Con frecuencia, pueden distinguirse mediante estudios inmunohistoquímicos (fig. 5-12). Los melanomas expresan HMB-45 y la proteína S-100, pero a diferencia de la mayoría de los carcinomas, no son positivos para la citoqueratina.

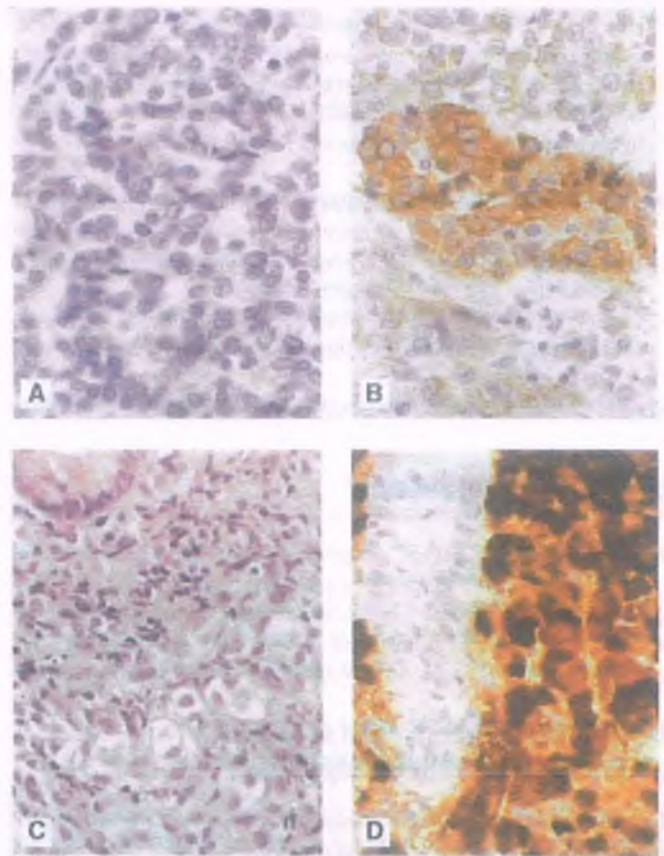


Figura 5-12. Marcadores tumorales en la identificación de neoplasias indiferenciadas. A. Un cáncer vesical metastásico con escasa diferenciación es difícil de identificar como un carcinoma con la tinción de hematoxilina y eosina. B. Una sección del tumor que se presenta en A es positiva para citoqueratina con una tinción de inmunoperoxidasa y se identificó como carcinoma. C. Una metástasis al colon de un melanoma maligno indiferenciado no está pigmentada y su origen es incierto. D. Una tinción con la inmunoperoxidasa del tumor que se muestra en C revela numerosas células positivas a la proteína S-100, un marcador usado habitualmente con células de origen melanocítico.

- Los **sarcomas de tejidos blandos** expresan el filamento intermedio **vimentina**. Como este marcador también está presente en numerosos tumores mesenquimatosos, su expresión tiene significación sólo si está concertado con otros marcadores y criterios morfológicos. La **desmina**, otro filamento intermedio útil, está presente en neoplasias benignas y malignas que se originan en fibras musculares lisas o estriadas. La **actina específica de músculo** es otro marcador del tejido muscular. Las **proteínas neurofilamentosas** son excelentes marcadores de los tumores que se originan en neuronas, entre otros los neuroblastomas y el ganglioneuroma. La **proteína ácida fibrilar glial** (GFAP), el primer filamento intermedio descubierto se expresa con fuerza en las neoplasias de astrocitos y de casi todos los gliocitos.
- Los **linfomas malignos** son positivos en general para el **antígeno común leucocítico** (LCA, CD-45). Los marcadores de linfomas y leucemias se agruparon de manera original por el llamado conjunto de diferenciación (CD), en la actualidad con más de 200 números, aunque ahora se usan para identificar a una amplia variedad de tipos celulares linfocitos y no linfocitos. Los anticuerpos contra los antígenos CD ayudan a discriminar entre linfocitos T y B, monocitos y granulocitos y las variables de madurez de estas células. Las neoplasias por célula B, incluidos los plasmocitomas, manifiestan restric-

ción de la cadena ligera de las inmunoglobulinas. Una sola célula B expresa cadenas ligeras κ o λ . La proliferación de las células B positivas para ambas cadenas ligeras (κ y λ) es un argumento contra una neoplasia, mientras que la demostración de un solo tipo de cadena ligera sobre los linfocitos sugiere con fuerza un linfoma de célula B monoclonal.

- Los tumores vasculares derivados de las células endoteliales, entre otros los hemangiomas y los hemangiosarcomas, se identificaron por anticuerpos contra CD-31 o contra el antígeno relacionado con el factor VIII, o por la unión de ciertas lectinas.
- Las células proliferantes muestran Ki-67 y el antígeno nuclear de la célula proliferante (PCNA). Éstos se usan para destacar la tasa de crecimiento de los tumores.

El tabla 5-1 incluye muchos de los marcadores tumorales más usados.

Invasión y metástasis

Las dos propiedades que son exclusivas de las células cancerosas son la capacidad para invadir localmente y la de metastatizar a áreas distantes. Estas características son las responsables de la gran mayoría de las muertes por cáncer; el tumor primario en sí mismo (por ejemplo, cáncer de mama o de colon) es en general susceptible de resección quirúrgica.

La extensión directa daña al órgano afectado y a los tejidos adyacentes

La mayoría de los carcinomas comienzan como un crecimiento localizado confinado al epitelio en el cual se originó. Mientras estos cánceres iniciales no penetren en la membrana basal sobre la cual descansa el epitelio se denominan carcinoma *in situ* (fig. 5-13). En esta etapa, resulta desafortunado que los tumores *in situ* sean asintomáticos porque son invariablemente curables. Cuando el tumor *in situ* adquiere potencial invasivo y se extiende directamente a través de la membrana basal subyacente, puede afectar a los tejidos cercanos y metastatizar. En situaciones en las cuales los cánceres se originan a partir de células que no están confinadas por una membrana basal —como las células de tejido conjuntivo, los elementos linfoides y los hepatocitos— no es posible definir una etapa *in situ*.

De manera característica, los tumores malignos crecen en el tejido de origen, donde se agrandan e infiltran las estructuras normales. También pueden extenderse directamente más allá de los confines del órgano para afectar a los tejidos adyacentes. En ocasiones, el crecimiento del cáncer es tan extenso que el reemplazo del tejido normal desemboca en una insuficiencia funcional del órgano. Una situación así no es de extrañar en el cáncer de hígado primario. Los tumores cerebrales, como los astrocitomas, infiltran el cerebro hasta que afectan a regiones vitales. La extensión directa de los tumores malignos dentro de un órgano también puede afectar a la vida debido a su localización. Un ejemplo común es la obstrucción intestinal que produce el cáncer de colon (fig. 5-14).

Con frecuencia, el patrón de crecimiento invasivo de los cánceres conduce a su extensión directa fuera del tejido de origen, en cuyo caso el tumor puede deteriorar secundariamente la función de un órgano adyacente. El carcinoma escamoso del cérvix crece con frecuencia más allá del tracto genital para obstruir los uréteres y producir fístulas vesicovaginales. Los casos de cáncer mamario que no se atienden se complican con frecuencia por la ulceración extensa de la piel. Incluso los tumores pequeños pueden generar graves consecuencias cuando invaden estructuras vitales. Un cáncer pulmonar

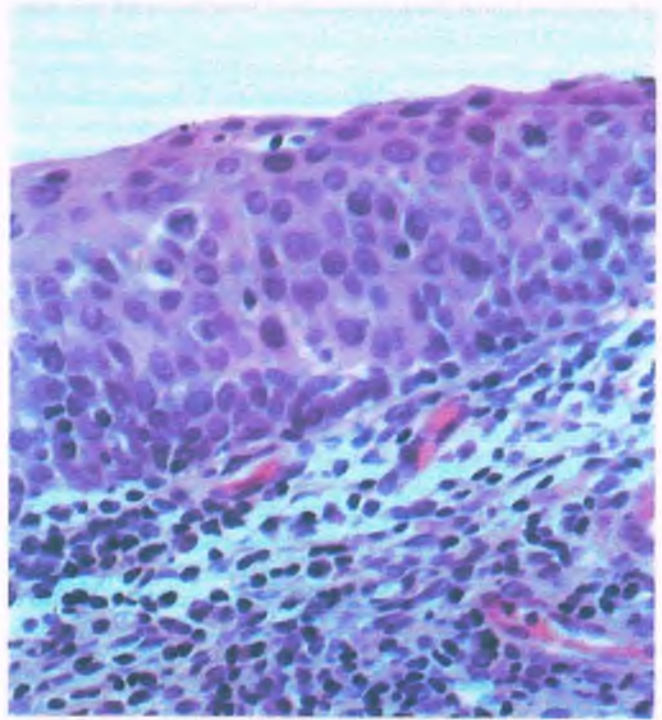


Figura 5-13. Carcinoma *in situ*. Un corte del cuello uterino que muestra células escamosas neoplásicas ocupando todo el grosor del epitelio y confinadas a la mucosa por la membrana basal subyacente.

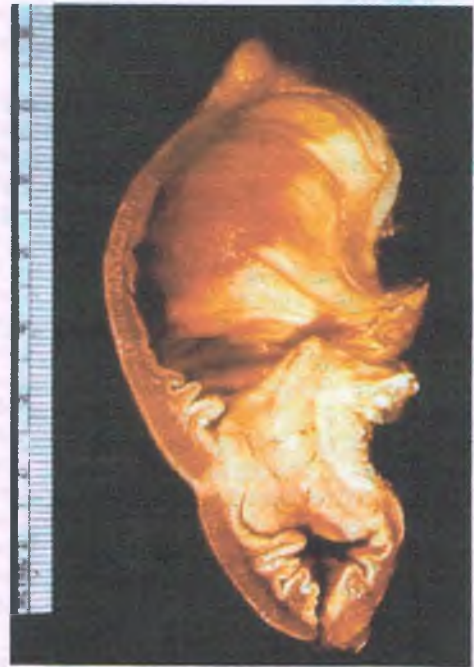


Figura 5-14. Adenocarcinoma de colon con obstrucción intestinal. La luz del colon en el lugar del cáncer es estrecha. El segmento de colon que precede a la obstrucción está dilatado.

Tabla 5-1

Marcadores de uso frecuente en la identificación de tumores

Marcador	Células objetivo	Marcador	Células objetivo
Células epiteliales			
Citoqueratinas	Carcinomas, mesotelioma	Fosfatasa alcalina específica de la próstata	Cáncer prostático
Citoqueratina 7	Muchos de los adenocarcinomas que no son digestivos	Tiroglobulina	Cáncer tiroideo
Citoqueratina 20	Carcinomas digestivos y ováricos, carcinomas uroteliales, tumor de células de Merkel	α -fetoproteína	Carcinoma hepatocelular, tumor del saco amniótico
Antígeno de la membrana epitelial	Carcinomas, mesotelioma, algunos linfomas de células gigantes	HepPar 1	Carcinoma hepatocelular
Ber-Ep4	La mayoría de los carcinomas, pero no el mesotelioma	WT-1	Tumor de Wilms, algunos mesoteliomas
B72.3 (asociado al tumor)	Muchos adenocarcinomas, pero no el mesotelioma	Fosfatasa alcalina placentaria	Seminoma, carcinoma embrionario
Antígeno carcinoembrionario	Muchos adenocarcinomas de origen endodérmico pero no en otros (por ejemplo, renal, mesotelioma)	Gonadotropina coriónica humana	Tumores trofoblásticos
Células mesoteliales		CA19-9	Carcinomas pancreático y gastrointestinales
Citoqueratinas 5/6	Mesotelioma	CA125	Carcinoma ovárico, carcinoma endometrial, algunos otros tumores no ginecológicos (páncreas, mesotelioma)
Vimentina	Mesotelioma	Calcitonina	Carcinoma medular de tiroides
HBME	Mesotelioma, tumores tiroideos	Marcadores CD	
Calretinina	Mesotelioma	CD-1	Algunas leucemias por célula T, proliferaciones de células de Langerhans
Melanocitos		CD-2	Células T, neoplasias por células T
HMB-45	Melanoma maligno	CD-3	Células T, neoplasias por células T
Proteína S-100	Melanoma maligno, gliocitos	CD-4	Células T, neoplasias por células T, monocitos y neoplasias monocíticas
Mel A	Melanoma maligno	CD-5	Células T, algunas neoplasias por células B
Células neuroendocrinas y neurales		CD-8	Células T inhibitorias, algunas neoplasias por células T
Cromograninas, en particular la cromogranina A	Tumores neuroendocrinos	CD-10 (antígeno común de la leucemia linfoblástica aguda)	Leucemia linfoblástica aguda, algunos linfomas de célula B, carcinomas de células renales
Sinaptofisina	Tumores neuroendocrinos	CD-15	Células de Reed-Stemberg, algunas células T, algunas leucemias mieloides, muchos adenocarcinomas, pero no mesoteliomas
CD57	Tumores neuroendocrinos, células T y linfocitos citotóxicos naturales, células de Schwann	CD-19	Células B, neoplasias por células B
Gliocitos		CD-20	Células B, neoplasias por células B
Proteína ácida fibrilar glial	Astrocitoma y otros tumores gliales	CD-30	Enfermedad de Hodgkin, linfoma de células anaplásicas grandes
Células mesenquimatosas		CD-33	Leucemias mieloides
Vimentina	La mayoría de los sarcomas	CD-34	Leucemia linfoblástica o mieloide aguda, algunos tumores de células fusiformes
Desmina	Todos los tipos de tumores musculares		
Actina específica de músculo	Tumores musculares, tumores de los miofibroblastos		
CD-99	Sarcoma de Ewing, tumores neuroectodérmicos periféricos, leucemias mieloide y linfóide agudas		
Órganos específicos			
Antígeno prostático específico	Cáncer prostático		

(continúa)

Tabla 5-1

Marcadores de uso frecuente en la identificación de tumores (*continuación*)

Marcador	Células objetivo	Marcador	Células objetivo
CD-117 (c-Kit)	Leucemia mieloide crónica, tumores del estroma digestivos, seminomas, también tumores del pulmón, la mama, el endometrio y la vejiga urinaria	Marcadores endoteliales	
Marcadores de leucemia de célula no-CD/linfoma		Factor de Von Willebrand	Neoplasias vasculares
Cadena ligera κ	Neoplasias de la célula B	CD-31	Neoplasias vasculares, células endoteliales
Cadena tigrera λ	Neoplasias de la célula B	CD-34	Blastocitos de la médula ósea, neoplasias vasculares (células endoteliales)
TdT	Leucemia linfoblástica aguda	Lectinas	Neoplasias vasculares
Bcl-1 y ciclina D1	Linfoma de células del manto	CD-43	Casi todos los leucocitos
		CD-56	Linfocitos citotóxicos naturales

CA = antígeno canceroso; CD = conjunto de diferenciación; TdT = transferasa de desoxinucleótido terminal

pequeño puede causar una fistula broncopleural cuando penetra en el bronquio o una hemorragia exanguinante cuando erosiona un vaso sanguíneo. El dolor agónico del carcinoma pancreático resulta de la extensión directa del tumor hacia el plexo nervioso celiaco. Las células tumorales que alcanzan las cavidades serosas (por ejemplo, las del peritoneo o la pleura) se diseminan con facilidad por extensión directa o pueden ser transportadas por el líquido hacia nuevas localizaciones de las membranas serosas. El ejemplo más común es la invasión de la cavidad peritoneal por ciertos tipos de cáncer ovárico (fig. 5-15).

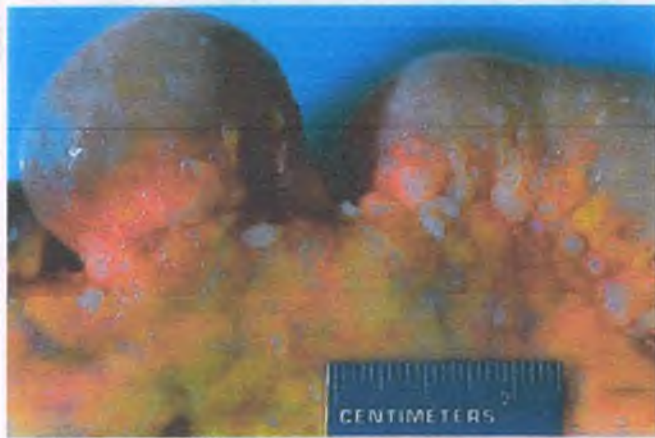


Figura 5-15. Carcinomatosis peritoneal. El mesenterio anexo a un asa de intestino delgado está tachonado con nódulos pequeños de un carcinoma ovárico metastásico.

La diseminación metastásica es la causa más común de muerte por cáncer

La metástasis (del griego, "desplazamiento") es la migración de las células malignas desde un lugar a otro que no es contiguo. Las propiedades invasivas de los tumores malignos los llevan a ponerse en contacto con los vasos sanguíneos y linfáticos. *De la misma forma en que pueden invadir el tejido parenquimatoso, las células neoplásicas también pueden penetrar los conductos vasculares y linfáticos a través de los cuales se diseminan hacia áreas distantes.* En general, desde el punto de vista histológico, las metástasis recuerdan al tumor primario, aunque en ocasiones son tan anaplásicas que la célula de origen resulta inescrutable.

Metástasis hematógenas

Las células cancerosas invaden habitualmente capilares y vénulas, mientras que las arteriolas y arterias de paredes más gruesas son relativamente resistentes. Antes formar metástasis viables, las células tumorales circulantes pueden fijarse en el lecho vascular del área metastásica (fig. 5-16). Aquí, se presume que atacan las paredes de los vasos sanguíneos, ya sea a través de las células endoteliales o de las membranas basales desolladas. En muchos tumores esta secuencia de hechos explica por qué el hígado y el pulmón son con tanta frecuencia los sitios de metástasis. Debido a que los tumores abdominales se diseminan en el sistema portal, conducen a las metástasis hepáticas; otros tumores penetran en las venas sistémicas y terminan por drenar en la vena cava y por lo tanto hacia los pulmones. A este respecto, algunas células tumorales liberadas dentro del sistema venoso sobreviven al pasar a través de la microcirculación y son por consiguiente transportadas hacia áreas más distantes. Por ejemplo, las células tumorales pueden atravesar el hígado y producir metástasis pulmonares y las células neoplásicas también pueden sobrevivir al paso a través de la microcirculación pulmonar hasta alcanzar el cerebro, los huesos (fig. 5-17) y otros órganos a través de la diseminación arterial. Las células neoplásicas detenidas en la microcirculación penetran en las paredes de los vasos en el lugar de la metástasis.

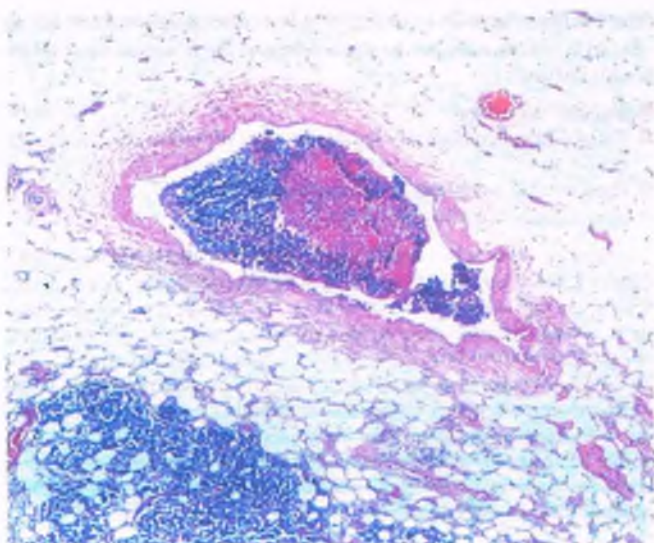


Figura 5-16. Diseminación hematogena del cáncer. Un tumor maligno (abajo) ha invadido el tejido adiposo y penetrado dentro de una vena pequeña.



Figura 5-18. Carcinoma metastásico en los ganglios linfáticos periaórticos. La aorta está abierta y los ganglios disecados.

Metástasis linfáticas

Un dogma histórico de la diseminación metastásica afirma que los tumores epiteliales (carcinomas) metastatizan preferentemente a través de conductos linfáticos, mientras que las neoplasias mesenquimatosas (sarcomas) se distribuyen por vía hematogena. Esta distinción no se considera demasiado válida debido a las observaciones clínicas de los patrones metastásicos y a la demostración de numerosas conexiones entre los sistemas linfático y vascular. Los tumores se originan en tejidos que tienen una rica red linfática (por ejemplo, la mama) y con frecuencia metastatizan por esta vía, aunque las propiedades particulares de las neoplasias específicas pueden desempeñar un papel en la vía de diseminación.

Las membranas basales envuelven sólo los grandes conductos linfáticos, de modo que están ausentes en los capilares linfáticos. Por lo tanto, las células de los tumores invasivos pueden penetrar los conductos linfáticos con más facilidad que los vasos sanguíneos. Cuando se hallan en los vasos linfáticos, las células son transportadas hacia los ganglios linfáticos del drenaje regional, donde pueden fijarse inicialmente en los senos marginales y entonces extenderse fuera del ganglio. Los ganglios linfáticos



Figura 5-17. Se observan múltiples metástasis pigmentadas en los cuerpos vertebrales de un paciente que falleció por un melanoma maligno.

portadores de depósitos metastásicos pueden estar agrandados muchas veces con respecto a su tamaño normal y con frecuencia exceder el diámetro de la lesión primaria. La superficie de corte del ganglio linfático suele recordar a la del tumor primario en color y consistencia y también puede mostrar la necrosis y hemorragia que por lo regular se ve en los cánceres primarios (fig. 5-18).

El patrón linfático regional de la diseminación metastásica se ejemplifica mejor que en ningún otro caso en el cáncer mamario. Las metástasis iniciales son casi siempre linfáticas y estas metástasis linfáticas regionales tienen considerable significación pronóstica. Los cánceres que se originan en la cara lateral de la mama se diseminan característicamente hacia los ganglios linfáticos axilares, mientras que aquellos que se originan en la porción medial drenan hacia los ganglios linfáticos torácicos de la arteria mamaria interna.

En ocasiones, las metástasis linfáticas se encuentran en ganglios linfáticos distantes del lugar del tumor primario. Por ejemplo, los cánceres abdominales ocasionales pueden descubrirse inicialmente por el aspecto de un ganglio supraclavicular agrandado. Los cánceres de los testículos ofrecen un ejemplo gráfico de la interrelación de la anatomía linfática con la diseminación de los tumores malignos. En lugar de hacer metástasis en los ganglios inguinales, como otros tumores de los genitales externos masculinos, los cánceres testiculares afectan típicamente al drenaje de los ganglios periaórticos abdominales. La explicación está en el descenso de los testículos desde un lugar intraabdominal al escroto, durante el cual está acompañado por su propia red de vasos linfáticos.

Diseminación en las cavidades corporales

Los tumores malignos que se originan en órganos adyacentes a las cavidades corporales (por ejemplo, ovarios, tubo digestivo y pulmones) pueden diseminar células malignas dentro de dichos espacios. Tales cavidades corporales incluyen sobre todo las cavidades peritoneal y pleural, aunque también se observan diseminaciones ocasionales de la cavidad pericárdica, el espacio articular y el espacio subaracnoideo. De forma similar a lo que sucede en los cultivos de tejidos, en estos sitios los tumores crecen en masas y con frecuencia producen líquido (por ejemplo, ascitis o líquido pleural), en ocasiones en cantidades muy elevadas. El adenocarcinoma mucinoso también puede secretar abundantes cantidades de mucina en estas localizaciones.

Órganos objetivo en la enfermedad metastásica

Hace más de un siglo se reconoció que la distribución de las metástasis en el cáncer mamario no es un hecho al azar. En 1889, Paget propuso que la diseminación de células tumorales hacia zonas secundarias específicas depende de la compatibilidad entre las células tumorales (diseminación) y factores microambientales favorables a la zona secundaria (el suelo). En contraste, otros han argumentado que la diseminación metastásica depende exclusivamente de factores anatómicos y del flujo sanguíneo al órgano. En la actualidad, hay pruebas de que actúan ambos mecanismos, dependiendo del tumor. Por ejemplo, los cánceres de mama, próstata y glándula tiroides metastatizan hacia el hueso, un tropismo sugestivo de un "suelo" favorable. Por el contrario, a pesar de su tamaño y flujo sanguíneo abundante, ni el bazo ni el músculo esquelético son lugares comunes de metástasis. Hay pruebas de que las células estrómicadas relacionadas con el tumor de hecho "aran el camino" para la diseminación tumoral hacia zonas particulares que son adecuadas para la supervivencia metastásica de los implantes de un determinado tumor (v. a continuación). Sin embargo, para muchos tipos de cánceres, la anatomía vascular influye de manera incuestionable en el patrón de la diseminación metastásica. Los tumores malignos del tubo digestivo metastatizan habitualmente hacia el primer lecho vascular que encuentran, es decir, el hígado. De manera similar, los cánceres pulmonares se diseminan con frecuencia hacia el cerebro. Los factores adicionales que influyen en los destinos de las metástasis cancerosas se explican después.

Estadificación y gradación de los cánceres

En un intento por predecir el comportamiento clínico de un tumor maligno y establecer criterios de tratamiento, muchos cánceres se clasifican de acuerdo con esquemas de gradación citológica e histológica o mediante protocolos de estadificación que describen la extensión de la diseminación.

La estadificación del cáncer indica la extensión de la diseminación

La etapa del cáncer es el principal factor que influye en la elección del método quirúrgico o la selección de modalidades de tratamiento. Más aún, la mayoría de los datos estadísticos relacionados con la supervivencia del

cáncer se basan también en este criterio. Los criterios significativos que se usan en la estadificación varían según el órgano. Por lo regular, los criterios usados incluyen:

- Tamaño del tumor
- Extensión del crecimiento local, esto es, si se verifica dentro o fuera del órgano
- Presencia de metástasis en los ganglios linfáticos
- Presencia de metástasis distantes

Estos criterios se han codificado en el sistema de estadificación del cáncer TNM, en el cual "T" se refiere al tamaño del tumor primario, "N" a metástasis en los ganglios regionales y "M" a la presencia y extensión de metástasis distantes. Por consiguiente, por ejemplo, un cáncer mamario que se estadifica como T3N2M0 es un gran tumor primario (T3) que ha afectado los ganglios linfáticos axilares de manera moderada (N2), pero que no presenta diseminación detectable a zonas distantes (M0). Las definiciones específicas de cada número que acompaña a T, N o M varían entre los diferentes tumores. Asimismo, algunos tipos tumorales, como los tumores del SNC y las neoplasias sanguíneas, se estadifican de acuerdo con sistemas diferentes.

La gradación del cáncer refleja la organización y citología de los tumores

Los tumores bien diferenciados son calificados de bajo grado, en tanto que las neoplasias con escasa diferenciación se consideran de alto grado. La gradación citológica e histológica, que es por fuerza subjetiva y en el mejor de los casos semicuantitativa, se basa en el grado de anaplasia y en el número de células en proliferación. El grado de anaplasia se determina a partir de la forma y regularidad de las células y en relación con la presencia de distintas características de diferenciación, como las estructuras similares a glándulas funcionales en los adenocarcinomas o a las células epiteliales en los carcinomas escamosos. La presencia de estas características identifica un tumor como bien diferenciado. En contraste, las células de neoplasias con "escasa diferenciación" tienen poca semejanza con sus contrapartes normales. Las pruebas de un crecimiento rápido o anormal son proporcionadas por 1) grandes números de mitosis; 2) mitosis atípicas; 3) pleomorfismo nuclear; y 4) células tumorales gigantes. La mayoría de los esquemas de gradación clasifican los tumores en tres o cuatro grados de malignidad, mayor a medida que

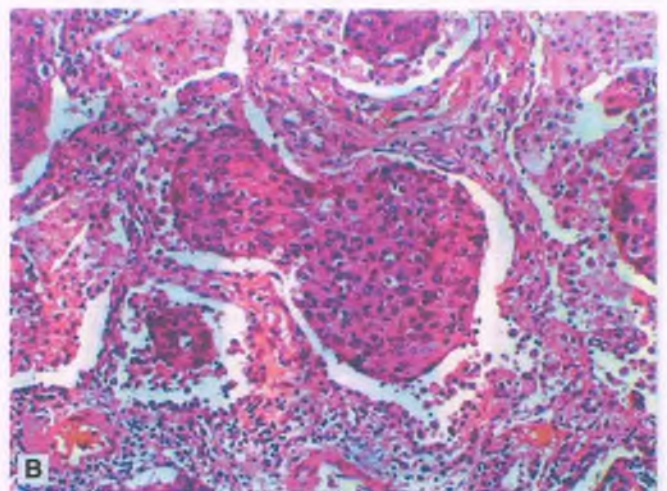
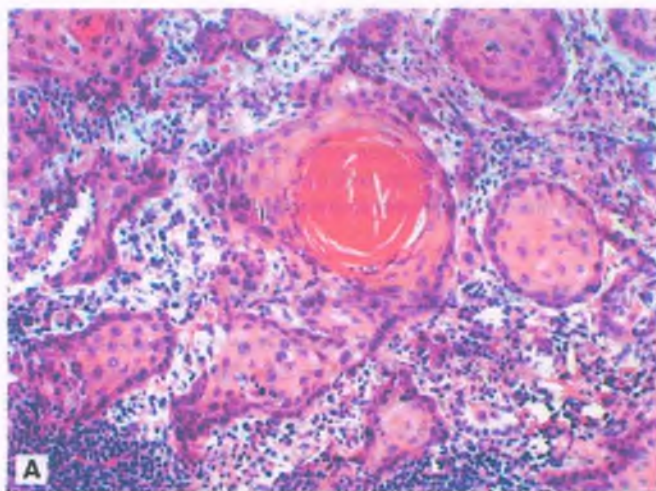


Figura 5-19. Gradación citológica del carcinoma de células escamosas del pulmón. A. Carcinoma de células escamosas bien diferenciado (grado 1). Las células tumorales tienen un gran parecido con las células escamosas normales y sintetizan queratina, como muestran las perlas epiteliales que se ven. B. Carcinoma de células escamosas con escasa diferenciación (grado 3). Las células malignas son difíciles de identificar como de origen escamoso.

el número es más alto (fig. 5-19). La correlación general entre el grado histológico y el comportamiento biológico de una neoplasia no es invariable: existen muchos ejemplos de tumores de grado citológico bajo que exhiben propiedades malignas sustanciales.

BIOLOGÍA Y PATOGENIA MOLECULAR DEL CÁNCER

Las células normales, incluso aquellas que se dividen con mayor rapidez (es decir, mielocitos o células de la mucosa intestinal), reciben un control exquisito en la velocidad y localización de su proliferación y acumulación. El cáncer se origina cuando las mutaciones del ADN se acumulan dentro de una célula. Cuando se producen suficientes mutaciones, la célula escapa al control del crecimiento y acaba por adquirir mutaciones adicionales que le permiten la invasión local y la diseminación subsiguiente a través de los conductos vasculares y linfáticos.

A lo largo de la historia, hasta hace muy poco, la génesis del cáncer se consideraba consecuencia de un acto misterioso de Dios. Esto es, la aparición del cáncer no era comprensible. Sin embargo, a finales del siglo XVIII se identificaron causas específicas de cáncer. El londinense John Hill propuso que la exposición al tabaco causaba cáncer. Poco tiempo después, Sir Percival Pott describió el cáncer escrotal causado por el hollín entre los limpiadores de chimeneas en Londres. Más de un siglo después, el cáncer de vejiga se constató en quienes trabajaban realizando tinciones de anilina en Alemania.

En los tiempos modernos, los hitos principales en la comprensión vigente del desarrollo tumoral incluyen los siguientes:

- 1911: F. Peyton Rous describe por primera vez un cáncer aviario causado por un agente filtrable (virus).
- 1920: Se descubre que la exposición humana a los rayos X a causa de la radioscopia conduce al cáncer.
- 1941: Berenblum propuso por primera vez la teoría de los dos pasos (iniciación/promoción) de la carcinogénesis química.
- 1953: Watson y Crick identificaron el ADN como el material genético de las células y dilucidaron la estructura del mismo.
- 1971: A. G. Knudson comunicó la afectación de los dos alelos mutados en el gen del retinoblastoma (Rb) para el desarrollo de los retinoblastomas y los denominó antioncogenes.
- 1974: El gen responsable de la reparación del ADN defectuoso en la enfermedad de la piel xeroderma pigmentaria se relacionó con los cánceres viscerales.
- 1976: Bishop y Varmus demostraron homólogos genéticos en mamíferos, denominados protooncogenes, de genes de transformación virales (oncogenes). Cuando mutan, estos genes celulares pueden convertirse en genes activadores del crecimiento (*c-onc*) que pueden conducir al cáncer.

En años recientes, se han identificado muchos otros procesos que impactan en la carcinogénesis. Entre éstos se incluyen cambios epigenéticos, micro-ARN, metilación del ADN, modificación covalente de las histonas y el papel de la apoptosis. En consecuencia, las respuestas finales a la patogénesis del cáncer permanecen ocultas y se espera realizar en los próximos años una investigación sustancial.

En el estudio de las oncogenias se usan diversos métodos experimentales

La investigación moderna en la patogénesis molecular del cáncer depende en gran medida de ciertos tipos de modelos experimentales. Es aconsejable que el estudiante de medicina tenga en cuenta el significado por el

cual se llegó a la comprensión de la carcinogénesis y las limitaciones de estos sistemas experimentales.

- **Cultivo celular:** Los estudios *in vitro* pueden incluir células normales, células cancerosas o una mezcla de ambas. Como en el fotograma congelado de una película, los estudios de los cultivos celulares permiten el análisis cuidadoso de las influencias individuales, pero su debilidad consiste en su incapacidad para valorar tales influencias en el contexto de un órgano o animal afectado.
- **Trasplantes tumorales:** El trasplante de tumores en animales de laboratorio permite el estudio de diferentes terapias (por ejemplo, quimioterapia o manipulación inmunitaria). Las células tumorales también pueden ser trasplantadas en ciertas fases de los estudios de crecimiento, invasión y metástasis tumoral. El hospedero puede ser manipulado para evaluar su interacción con el tumor.
- **Carcinogénesis en animales:** Las fases iniciales de la patogénesis tumoral pueden estudiarse mediante el tratamiento de animales de laboratorio con los agentes que causan cáncer, como algunas sustancias químicas, virus, radiación, etc. Esto permite el estudio de los acontecimientos moleculares iniciales en la carcinogénesis y en el contexto de un animal completo.
- **Organismos generados mediante ingeniería genética:** El ADN de los animales de laboratorio puede producirse mediante ingeniería genética para que exprese, o se le impida expresar, genes seleccionados. Entre éstos se encuentran los genes que se supone participan en la patogénesis del cáncer. Debido a que estos experimentos se basan en la transmisión de la línea germinal de las alteraciones genéticas, ponen de manifiesto las conexiones entre el desarrollo embrionario y el desarrollo tardío del cáncer. Las levaduras con modificaciones genéticas y *Arizona elegans* subespecie *candida* (un gusano redondo) se han usado extensamente para determinar los mecanismos de señalización relacionados con las oncogenias.
- **Análisis molecular:** El estudio de los tumores humanos incluye análisis de la estructura del ADN, la expresión génica, factores epigenéticos, vías de señalización, metabolismo, interacciones entre la célula y la matriz y otras influencias posibles sobre la biología del tumor. En vista de la disponibilidad actual de análisis de alto rendimiento, estos tipos de estudios generan con frecuencia cantidades gigantescas de datos. La comprensión de cómo tales datos se relacionan con aspectos específicos de la biología tumoral requiere recursos computacionales extensos e intensivos.

Procesos normales que regulan las células e inhiben el desarrollo tumoral

¿Qué es un gen? Incluso antes del descubrimiento de la estructura del ADN, el gen se definió como la unidad de la herencia. Con el descubrimiento de que el ADN es el material genético y que éste es transcrito en el ARN mensajero (ARNm), el cual luego se traduce en proteínas, la terminología cambió para definir el gen como un segmento del ADN que codifica una proteína. Sin embargo, la idea de gen se está reexaminando otra vez debido a que algunas regiones del genoma que se suponía eran "no codificantes" ahora se sabe que producen nuevas clases de ARN que influyen en la expresión génica. Más aún, las secuencias reguladoras del ADN pueden localizarse adyacentes, a gran distancia e incluso dentro de secuencias codificadoras de proteínas. Los fenómenos epigenéticos en otros lugares de la célula también pueden ejercer influencia reguladora significativa en la expresión génica. La noción contemporánea de un gen y su regulación incluye estructuras interdependientes y capas y redes de control de las secuencias de ADN participantes, especies de ARN, proteínas reguladoras y un complejo aparato de señalización. Por lo tanto, la definición precisa de gen aún está pendiente.

Mutaciones y polimorfismos: La replicación del ADN no es perfecta y, con cada división celular de 1 nucleótido en 10^9 , difiere del original. Por consiguiente, aunque los pares de bases de la gran mayoría de (99,6%) de las células somáticas son idénticos dentro del género humano, dos seres humanos difieren de media en alrededor de $2,4 \times 10^7$ pares de bases de un total de 6×10^9 pares de bases. De esta forma, los determinantes genéticos de la "humanidad" incluyen casi todo el genoma humano y sólo puede cambiar la parte restante sin afectar a la viabilidad individual (o progenic).

Las variaciones en las secuencias del ADN pueden resultar de cambios en la línea germinal o de alteraciones adquiridas en el ADN somático como resultado de sustituciones únicas de nucleótidos o de la inserción o delección de uno o más nucleótidos. Los **polimorfismos** se definen como variaciones en la secuencia del ADN que se producen con una frecuencia de más del 1% de la población y que no se relacionan con enfermedades conocidas. Las **mutaciones** son cambios genéticos comparables que contribuyen a la enfermedad. (Los mecanismos y tipos de las variaciones en la secuencia del ADN se describen en el cap. 6).

La regulación del ciclo celular normal es una defensa importante contra la oncogenia

Debido a que la mayoría de los cánceres se caracterizan por una proliferación celular descontrolada, es importante comprender el funcionamiento de la maquinaria del ciclo celular normal. La replicación celular sigue un programa establecido de manera estrecha. Múltiples vías de transducción de señales intracelulares conectan las señales extracelulares (factores de crecimiento, citocinas, etc.) con los genes que regulan el ciclo celular.

Las células pueden estar circulando o quiescentes. Aquellas que se replican de manera continua (por ejemplo, las de la mucosa intestinal, las células progenitoras hematopoyéticas) siempre transitan desde la mitosis (fase M) a la G_1 , que constituye la antesala a la división celular ulterior. En contraste, las células que se replican de manera infrecuente (por ejemplo, hepatocitos) se hallan en una fase quiescente, G_0 . Bajo la estimulación de las citocinas o sucesos como una lesión celular, las células en G_0 pueden entrar en G_1 , después de lo cual progresan hacia la división celular (fig. 5-20).

La replicación del ADN sucede en la fase S, la cual es seguida por la G_2 y al final por la M. Las células progresan directamente desde la fase M a la G_1 cuando están en un modo de división activo. El tránsito desde una fase del ciclo celular a la otra es regulado en los **puntos de control**; es decir, en momentos en los cuales determinadas proteínas específicas pueden evitar la progresión del ciclo celular. Por consiguiente, durante el G_1 , la afectación para entrar en la fase S tiene lugar en un **punto de restricción (R)**, en el cual la célula vigila su ambiente interno y "decide" si procede con la replicación. Las ciclinas regulan el punto R, y se llaman así por su expresión y degradación cíclicas durante el ciclo celular. Las **ciclinas** activan una familia de proteínas relacionadas con las cinasas, las **cinasas dependientes de la ciclina**. Las 2, 4 y 6 fosforilan una familia de **proteínas del retinoblastoma (pRb)**. La fosforilación de las pRb libera los factores de transcripción de la familia E2F. Después la E2F dirige el paso de las células más allá del punto R. Otras ciclinas y cinasas dependientes de la ciclina regulan las transiciones de S a G_2 y de G_2 a M.

Los **inhibidores de las cinasas dependientes de la ciclina** también regulan las cinasas dependientes de la ciclina. La expresión de estos inhibidores puede ser inducida por senescencia, inhibición por contacto, factores antimitógenos extracelulares (por ejemplo, el factor de crecimiento transformante β [TGF- β]) y la proteína inhibidora de tumores p53 (v. a continuación). Esta última se encarga de vigilar el daño del ADN en dos puntos de control y de suspender el tránsito del ciclo celular hasta que el daño se repare. La reparación del ADN puede fallar, y la p53 activa la apoptosis.

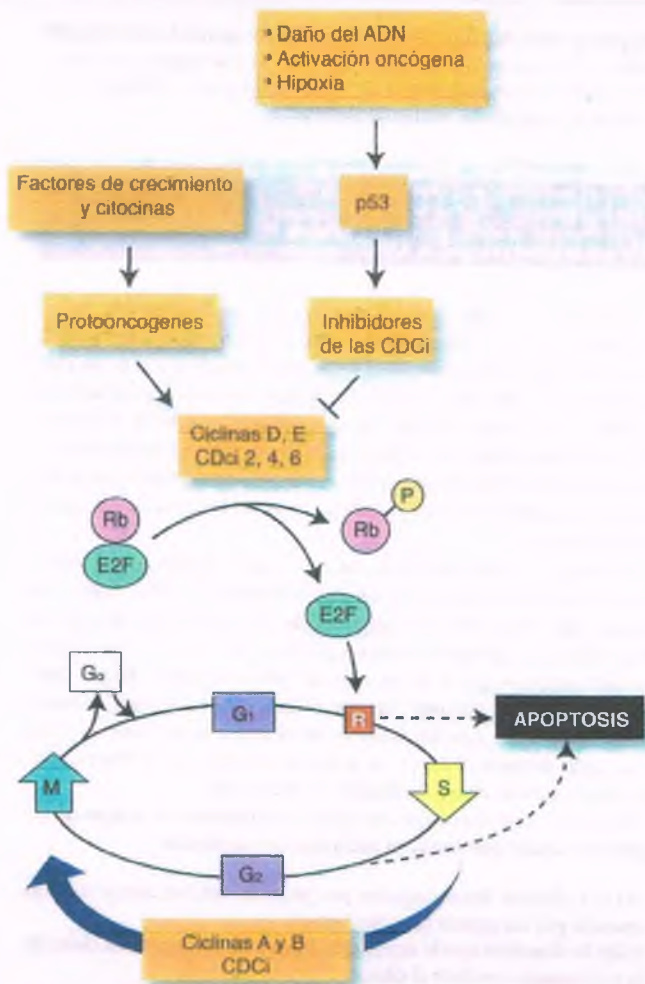


Figura 5-20. Regulación del ciclo celular. Los factores de crecimiento y las citocinas liberadas por protooncogenes activados estimulan a las células a entrar en G_1 desde G_0 . Un momento crítico en la transición de las células desde G_1 a la fase S es el punto de restricción (R). Un acontecimiento regulador principal en el proceso es la fosforilación del retinoblastoma (Rb) por las cinasas dependientes de ciclina, que causan la liberación del activador transcripcional E2F. Las cinasas dependientes de la ciclina son inhibidas por inhibidores de las cinasas dependientes de la ciclina (CDCi) que están regulados por la p53. En gran medida, las proteínas antitumorales bloquean la progresión del ciclo celular en G_1 . La interrupción de la progresión del ciclo celular durante G_1 y G_2 puede conducir a la apoptosis como una vía predeterminada. Las fases S, G_2 y M también son reguladas por ciclinas, cinasas dependientes de la ciclina y sus inhibidores.

Datos recientes destacan que las transiciones de fase en el ciclo celular reciben una influencia poderosa a través de la conjugación de la ubiquitina y la proteólisis subsiguiente a través de los proteasomas. Bajo circunstancias normales, el sistema ubiquitina/proteasoma degrada las cinasas dependientes de la ciclina fosforiladas y por ende evita la acumulación de daño potencial sobre estas enzimas. Por lo tanto, las mutaciones inactivadoras de este sistema llevan a una actividad incrementada de las cinasas dependientes de la ciclina y a menoscabar el control del ciclo celular.

La **pérdida del control del punto R desregula la progresión a través del ciclo celular**. Con frecuencia, las células cancerosas muestran pérdida del control del punto R a través de mecanismos como 1) amplificación/sobreexpresión de ciclinas/cinasas dependientes de la ciclina; 2) pérdida de inhibidores de las cinasas dependientes de la ciclina, y 3) inactivación mutacional de las proteínas p53 o pRb.

Habitualmente, las células sufren daño en su ADN a causa de una variedad de agresiones (por ejemplo, especies reactivas de oxígeno [ERO], radiación ionizante) o de mutaciones perjudiciales. La supervivencia del organismo necesita la eliminación o reparación del ADN dañado antes de la mitosis. Las células cuentan con mecanismos evolucionados que reconocen el ADN lesionado y dirigen a la célula hacia la reparación del ADN o, por un mecanismo predeterminado, a la muerte. La progresión del ciclo celular debe vencer los obstáculos que se le presentan en tres puestos de control: 1) durante G_1 , antes de entrar en la fase S; 2) a medida que el ADN se replica en la fase S, y 3) en G_2 , antes de que comience la mitosis. Hay que destacar que la mayoría de las células cancerosas pierden los puntos R (v. anteriormente), lo que sugiere que han evadido este aspecto del control del ciclo celular.

Proteína del retinoblastoma

Una de las vías más importantes en el compromiso de la célula de dividirse incluye la pRb, que actúa sobre todo en el límite entre G_1 y S. Ésta inhibe la progresión del ciclo celular por la unión al factor de transcripción E2F. La familia E2F está compuesta por factores de transcripción que participan en la entrada y el tránsito de la célula a través de la fase S. Bajo circunstancias normales, la pRb se une al E2F, lo cual bloquea su actividad. La fosforilación altera la configuración de la pRb, de manera que el E2F se libera y el ciclo celular puede continuar. En consecuencia, el sistema Rb integra muchas señales de crecimiento que activan la progresión del ciclo celular.

Cinasas dependientes de ciclinas

Los inhibidores de las cinasas dependientes de la ciclina y fosfatasa específicas también inhiben el tránsito del ciclo celular. Entre éstos se incluyen $p14^{ARF}$, $p16^{INK4a}$ y $p21^{WAF1}$. La expresión de los inhibidores de las cinasas dependientes de la ciclina y la inhibición de las actividades de las fosfatasa específicas activan las señales de tránsito del ciclo celular en los puestos de control apropiados (fig. 5-20).

p53

Como se mencionó en el capítulo 1, el p53 se ha definido como el "guardián del genoma". Éste coordina las respuestas celulares al ADN dañado, media la activación de los puestos de control de G_1/S y de G_2/M e inicia el programa previsto de apoptosis. Los mecanismos subyacentes a las acciones del p53 incluyen:

1. De manera usual, una ligasa de la ubiquitina (Ub), la MDM-2 (minuto doble murino), mantiene bajas las concentraciones de p53, y para hacerlo liga el p53 a la Ub y lo conduce a la degradación proteasómica subsiguiente (v. cap. 1).
2. Las cinasas de proteína ATM (ataxia telangiectasia mutada) y ATR (ATM y la Rad-3 relacionada) reconocen el ADN dañado y fosforilan el p53. La activación del p53 a través de estas cinasas o a través de la disfunción del telómero (v. cap. 1) contribuye a la detención del ciclo celular.
3. La activación de un puesto de control del ciclo celular requiere un período de detención para permitir la reparación del ADN. Cuando el p53 se fosforila, se disocia de la MDM-2 y se transloca al núcleo.
4. En esta localización, el p53 promueve adicionalmente la detención del ciclo celular al estimular la producción del inhibidor de las cinasas dependientes de la ciclina $p21^{WAF1}$.
5. Si la reparación del ADN no se consigue, p53 activa la apoptosis (fig. 5-21).

La reparación del ADN evita que las mutaciones se transmitan de una generación de células a la siguiente

El ADN de alrededor de 100 trillones de células que constituyen el cuerpo humano está bajo el control implacable de factores de tensión internos y externos, entre los que se incluyen las sustancias químicas y

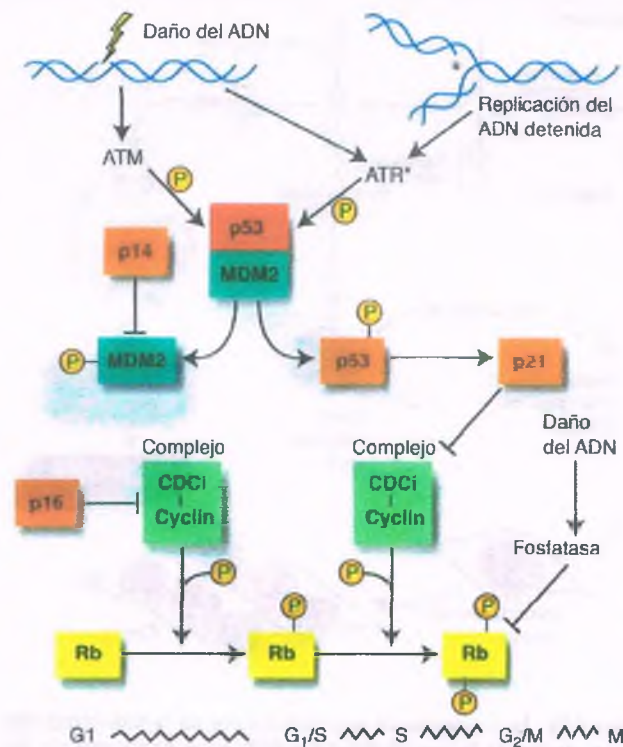


Figura 5-21. Acoplamiento del daño al ADN y estrés de replicación al paro del ciclo celular, a través de p53. El daño del ADN y otras interferencias a la replicación del ADN activan las cinasas ATM (ataxia telangiectasia mutada) y ATR (ATM y Rad-3 relacionada). Estas cinasas fosforilan al p53, liberándolo de su unión a su inhibidor, MDM-2. El p53 activado estimula p-21 (también llamado $p21^{WAF1}$), lo que inhibe la actividad de un complejo ciclina-cinasas dependientes de la ciclina (CDCi) que fosforila las moléculas de pRb que ya habían sido fosforiladas por un complejo de cinasas dependientes de la ciclina-ciclina diferente. De este modo, el p21 evita la hiperfosforilación de pRb. La actividad oncogénica o los estrés genotóxicos pueden activar p14 y p16 (también llamados $p14^{ARF}$ and $p16^{INK4a}$), los cuales bloquean MDM-2 o el primero de los complejos de ciclina-cinasas dependientes de la ciclina mencionado antes. Las actividades de p14 y p16 conducen a una disminución en la fosforilación de pRb. El daño del ADN también activa fosfatasas de proteína que desfosforilan pRb. La fosforilación de pRb permite la progresión del ciclo celular a través de los puestos de control G_1/S y G_2/M .

la radiación ambiental, ERO y la falta de fidelidad de la polimerasa de ADN. Para preservar y proteger su integridad, las células han desarrollado mecanismos que reparan este ADN continuamente. Tales mecanismos incluyen una variedad de familias de enzimas que detectan y reparan diferentes tipos de lesiones del ADN de manera que el daño no afecte a la viabilidad y funcionalidad de las células. Estas enzimas también comunican con los reguladores de los puestos de control del ciclo celular para asegurar que las mutaciones resultantes no se transmitan a las células hijas. Entre las familias de enzimas se encuentran aquellas que se encargan de modificaciones del ADN como sustituciones de un nucleótido, de roturas de una o de las dos hebras y de los desajustes del ADN.

Los telómeros son estructuras reguladoras clave que precipitan la senescencia

Los telómeros son secuencias repetitivas del ADN de los extremos 3' de los cromosomas, los cuales tienden a acortarse con cada mitosis sucesiva (v. cap. 1). Este proceso conduce a la senescencia celular, que corresponde al agotamiento de la capacidad proliferativa en células cultivadas. Tal ero-

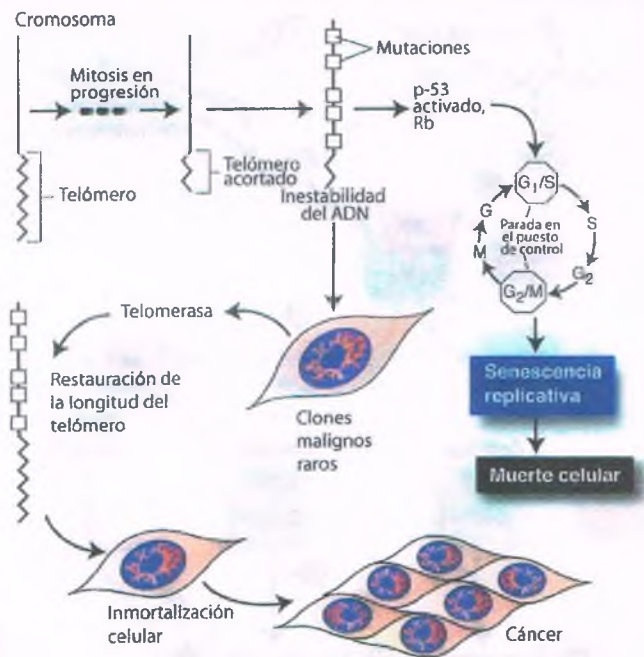


Figura 5-22. La secuencia de acontecimientos en la transformación celular deriva de la inestabilidad del ADN como consecuencia del acortamiento del telómero.

sión del telómero lleva a una inestabilidad inespecífica del ADN, en la medida en que el acortamiento del telómero termina por conducir a la muerte celular. Las vías que participan en la detención de los puestos de control a través de p53 y pRb también influyen en la senescencia replicativa. La mayor parte de los cambios del ADN que resultan del agotamiento del telómero es letal para las células. Sin embargo, pueden emerger raros clones malignos en los cuales la telomerasa se activa, y por lo tanto mantiene la longitud del telómero y evita la senescencia. Esto tiene como resultado la inmortalización celular, que experimentalmente puede conducir a la transformación maligna (fig. 5-22).

Los microsatélites son secuencias de ADN excesivamente proclives a la mutación

Los microsatélites son secuencias cortas de hasta seis pares de bases que pueden repetirse hasta 100 veces. Son frecuentes en el genoma humano y en particular son útiles en la determinación del grado de interrelación entre los alelos. Los microsatélites son excesivamente proclives a las mutaciones, como los cambios en el número de repeticiones, en especial durante la replicación meiótica de las células germinales. En la mayoría de los casos, estas mutaciones son rectificadas por las enzimas que reparan los desajustes del ADN. Sin embargo, en ocasiones, las mutaciones escapan al proceso de reparación en la línea germinal o en las células somáticas, en cuyo caso pueden relacionarse con el desarrollo de cáncer (v. a continuación).

Los mecanismos que se usan para reparar el daño genético dependen del tipo de lesión del ADN

Existen numerosas formas por medio de las cuales el ADN dañado se repara. Las principales son:

- **Reparación del desajuste:** En primer lugar, esta vía participa en la reparación de los errores en la replicación del ADN. Éstos pueden incluir desajustes de una sola base o errores en segmentos más grandes que pueden ser causados por deslizamientos durante la replicación del ADN. Una familia de enzimas reconoce y rectifica las bases incorrectas (por ejemplo MSH2, MLH1) mientras detiene la replicación del ADN, corrige el error y luego permite que la replicación continúe.
- **Reparación de la escisión de la base de un nucleótido:** Esta vía opera sobre todo en lesiones del ADN causadas por agentes endógenos (por ejemplo, ERO) o factores exógenos (por ejemplo, luz ultravioleta [UV], sustancias químicas). La reparación del ADN a través de estos mecanismos corrige las lesiones más acentuadas del ADN que trastornan la arquitectura helicoidal de la doble hebra del ADN. El área dañada es escindida y reemplazada, para lo cual se utiliza la hebra opuesta como plantilla.
- **Reparación de la rotura de la hebra doble:** Uno de los daños más importantes a la integridad del genoma es la rotura de la doble hebra del ADN. La rotura de la doble hebra puede suscitarse como consecuencia de diferentes clases de daño del ADN, o durante la replicación de éste. El impacto de tales daños mayores conduce a su capacidad para producir anomalías citógenas trascendentes, entre las que se incluyen deleciones, amplificaciones y translocaciones de cromosomas. Los mecanismos por intermedio de los cuales la rotura de la doble hebra se repara incluyen una compleja cascada de proteínas, que participa en la recombinación homóloga, o unión final a partir de una región diferente del ADN en un cromosoma diferente.

Perturbaciones en los mecanismos de control celular durante la carcinogénesis

La inestabilidad genómica es un factor importante que contribuye al desarrollo de cáncer

La patogenia del cáncer incluye múltiples acontecimientos genéticos, y la inestabilidad genómica es esencial en la generación de mutaciones. En muchas neoplasias, se aprecian tres mecanismos de inestabilidad genética, a saber, 1) inestabilidad cromosómica; 2) inestabilidad de los microsatélites, con frecuencia resultado de la reparación anormal de los desajustes del ADN, y 3) metilación aberrante del ADN (v. a continuación).

La más importante de éstas, aunque no sea universal, es quizá la inestabilidad cromosómica (IC). La IC se caracteriza por una tasa aumentada de adiciones o deleciones de cromosomas completos, o porciones de los mismos, que producen variabilidad en los cariotipos celulares. La IC puede resultar en **aneuploidía** (un desequilibrio en el número de cromosomas), **amplificación génica** (número aumentado de copias génicas) y **pérdida de la heterocigosidad** (pérdida de un alelo de un par de alelos).

La pérdida de la heterocigosidad puede ser resultado de la pérdida de un cromosoma completo, de la deleción de un segmento del ADN que tiene el gen en cuestión o de la inactivación de ese gen. Como resultado, el fenotipo que corresponde al del alelo remanente es el único para este locus. Si el alelo remanente es anormal, la falta del segundo alelo para contrarrestarlo significa que su genotipo anormal carece de oposición. Más aún, el fenotipo del alelo remanente puede promover el desarrollo de un cáncer. Típicamente, alrededor de una cuarta parte de los alelos se pierde en las neoplasias.

Aunque el mecanismo preciso que determina la IC no está claro en muchos casos, usualmente las anomalías en la segregación de cromosomas durante la mitosis desempeña una función importante.

Papel de las anomalías en los sistemas reparadores del ADN

La comprensión de cómo contribuyen las anomalías en la reparación del ADN a la carcinogénesis se deriva en parte de observaciones efectuadas en síndromes de cáncer familiares. Por ejemplo, un tipo de síndrome de cáncer colónico, el cáncer colónico no poliposo hereditario (CCNPH, síndrome de Lynch), implica un riesgo de por vida del 75% de sufrir un cáncer colónico. La gran mayoría de los pacientes con CCNPH tienen mutaciones en las enzimas de reparación de los desajustes del ADN MLH1 o MSH2 (v. anteriormente).

La esclerodermia pigmentaria, un síndrome hereditario que se caracteriza por sensibilidad aumentada a la luz UV y desarrollo de cáncer de piel, refleja anomalías en las enzimas que reparan la escisión de nucleótidos. En algunos tipos comunes de cáncer pulmonar espontáneo, una mayoría de casos muestran proteínas mutantes participando en la reparación de la escisión de nucleótidos.

Reparación de la rotura de la doble hebra y cáncer

Como se señaló antes, la detección de la rotura de la doble hebra y el inicio de los procesos de reparación incluyen la proteína ATM. Las mutaciones en la ATM y otras enzimas que participan en la reparación de la rotura de la doble hebra se relacionan con una frecuencia más alta de tumores malignos. Los mecanismos específicos por los cuales las mutaciones en las proteínas que propician la rotura de la doble hebra conducen a la formación de tumores están sujetos a investigación.

Los oncogenes son las contrapartes de los genes normales

Origen de los oncogenes

El concepto de oncogén deriva originalmente de estudios de virus de tumores animales. La investigación inicial sobre los retrovirus transformantes mostró que un número limitado de genes virales pueden transferir un fenotipo neoplásico a las células infectadas con virus. Luego se demostró que la transferencia de genes específicos de células tumorales humanas (**oncogenes**) a células de roedores *in vitro* podía otorgar a tales células receptoras un fenotipo transformado. Se descubrió que los genes transformantes eran versiones mutantes de los genes humanos normales que intervienen en la regulación del crecimiento celular, en la proliferación, expresión génica, etc., y se los denominó **protooncogenes**. Los oncogenes de los retrovirus transformantes fueron designados con una *v*- (es decir, *v-onc*), y sus contrapartes celulares se designaron con una *c*- (por ejemplo, *c-myc*, *c-jun*, *c-src*).

Mecanismos de activación de los oncogenes celulares

Hay tres mecanismos generales por medio de los cuales se activan los protooncogenes:

- Una mutación en un protooncogén conduce a la **producción constitutiva de una proteína anormal**.
- La expresión incrementada de un protooncogén causa **sobreproducción de un producto génico normal**.
- La activación o expresión de los protooncogenes es regulada por numerosos mecanismos autoinhibidores que protegen contra una actividad inapropiada. Muchas mutaciones en los protooncogenes los vuelven insensibles a las restricciones **autoinhibidoras y reguladoras normales** y llevan a una activación generalizada.

Activación por mutación

Las mutaciones por las cuales los protooncogenes se convierten en oncogenes pueden incluir 1) mutaciones puntuales; 2) deleciones, o 3) translocaciones cromosómicas. El primer oncogén identificado en un tumor humano fue un *c-ras* activado de un cáncer vesical. Se encontró que este gen tenía una alteración muy sutil, es decir, una mutación puntual en el codón 12, un cambio que tiene como resultado la sustitución de una valina por una glicina en la proteína *ras*. Estudios sucesivos de otros cánceres revelaron mutaciones puntuales que intervienen en otros codones del gen *ras*, lo que sugiere que estas posiciones son críticas para la función normal de la proteína *ras*. Como sucedió con el descubrimiento de las mutaciones en *c-ras*, se han descrito diversas alteraciones en otros genes reguladores del crecimiento.

Las mutaciones activadoras, o la ganancia de función, en los protooncogenes suelen ser alteraciones somáticas más que en la línea germinal. Las mutaciones en la línea germinal de los protooncogenes, los cuales como se sabe son reguladores importantes del crecimiento durante el desarrollo, son por lo regular letales en el útero. Hay numerosas excepciones a esta regla. Por ejemplo, se cree que *c-ret* interviene en la patogenia de ciertos cánceres endocrinos hereditarios, y *c-met*, que codifica el receptor para el factor de crecimiento del hepatocito, está asociado con una forma hereditaria de cáncer renal.

Activación por translocación cromosómica

Las translocaciones cromosómicas (es decir, la transferencia de una parte de un cromosoma a otro) se han implicado en la patogenia de varias leucemias y linfomas humanos. El primer y todavía el mejor ejemplo conocido de una translocación cromosómica adquirida en un cáncer humano es el **cromosoma Filadelfia**, que se encuentra en el 95% de los pacientes con leucemia mielógena crónica (fig. 5-23). El protooncogén *c-abl* del cromosoma 9 está translocado en el cromosoma 22, donde su colocación se yuxtaponen a una zona conocida como región agrupada del punto de rotura (*bcr*). El gen *c-abl* y la región *bcr* se unen para producir un oncogén híbrido que codifica una proteína aberrante con actividad muy alta de tirosina cinasa, la cual genera señales mitógenas y antiapoptóticas. La translocación cromosómica que produce el cromosoma Filadelfia es un ejemplo de activación de un oncogén a través de la formación de una proteína quimérica (fusión).

En el 75% de los pacientes con linfoma de Burkitt (un tipo de linfoma de célula B; cap. 20), hay una translocación de *c-myc*, un protooncogén que interviene en la progresión del ciclo celular, desde su lugar en el cromosoma 8 a una posición en el cromosoma 14 (fig. 5-23 C). Esta translocación coloca *c-myc* en un lugar adyacente a genes que controlan la transcripción de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina. En consecuencia, el proto-oncogén *c-myc* es activado por las secuencias activadoras/potenciadoras de estos genes de la inmunoglobulina y por tanto se expresa en una forma constitutiva más que de una manera regulada. En el 25% de los pacientes con linfoma de Burkitt, el protooncogén *c-myc* permanece en el cromosoma 8, pero es activado por la translocación de los genes de la cadena ligera de la inmunoglobulina desde el cromosoma 2 o 22 hasta el extremo 3' del gen *c-myc*. En cada caso, la translocación cromosómica no crea una proteína quimérica nueva, pero estimula la sobreproducción de un producto génico normal. En el linfoma de Burkitt, la cantidad excesiva del producto normal de *c-myc*, quizá en asociación con otras alteraciones genéticas, provoca la emergencia de un clon dominante de células B, que se dirige inexorablemente a una proliferación como neoplasia monoclonal. Muchas otras neoplasias hematopoyéticas, linfomas y tumores sólidos reflejan la activación de oncogenes a través de una translocación cromosómica. Aunque algunas afecciones malignas se inician mediante una translocación cromosómica, durante la **progresión** de muchos cánceres tienen lugar múltiples anomalías cromosómicas (translocaciones, roturas, aneuploidía, etc.).

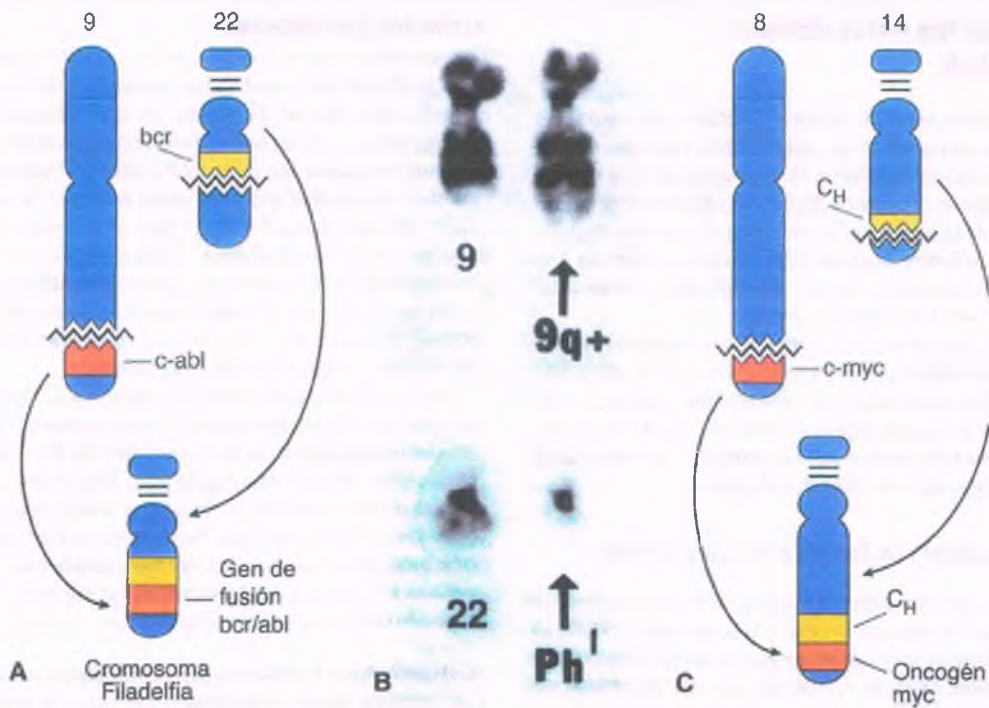


Figura 5-23. Activación del oncogén por translocación cromosómica. **A.** Leucemia mielógena crónica. Las roturas al final de los extremos de los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 permiten que se produzcan translocaciones recíprocas. El protooncogén *c-abl* del cromosoma 9 se transloca a la región del punto de rotura (*bcr*) del cromosoma 22. El resultado es el cromosoma Filadelfia (Ph^1), que contiene una nueva codificación génica de fusión para una proteína oncogénica e híbrida (*bcr-abl*), presumiblemente involucrada en la patogenia de la leucemia mielógena crónica. **B.** Los cariotipos de un paciente con leucemia mielógena crónica en los que se muestran los resultados de translocaciones recíprocas entre los cromosomas 9 y 22. Un cromosoma más pequeño que el normal reconoce al cromosoma Filadelfia 22 (22). Un cromosoma 9 ($9q+$) es más grande que su contraparte normal. **C.** Linfoma de Burkitt. En este trastorno, la rotura cromosómica incluye los brazos largos de los cromosomas 8 y 14. El gen *c-myc* del cromosoma 8 es translocado a una región del cromosoma 14 adyacente al gen codificante de la región constante de una cadena pesada de inmunoglobulina (C_H). La expresión de *c-myc* está aumentada por su asociación con las regiones activadora/potenciadora de los genes de las inmunoglobulinas que se transcriben activamente.

Activación por amplificación génica

Las alteraciones cromosómicas que tienen como resultado un número aumentado de copias génicas (es decir, amplificación génica) se han encontrado en primer lugar en los tumores humanos sólidos. Tales aberraciones se reconocen como 1) **regiones de tinción homogénea** (fig. 5-24 A); 2) **regiones de tinción anormal** en los cromosomas, o 3) **minutos dobles**, los cuales se visualizan como cuerpos citoplasmáticos múltiples, pequeños, emparejados (fig. 5-24 B). En algunos casos, la amplificación génica incluye proto-oncogenes. Por ejemplo, las regiones de tinción homogénea derivadas del proto-oncogén *N-myc* pueden verse en los neuroblastomas. La presencia de rotura de la doble hebra de *N-myc* se relaciona con una amplificación de hasta 700 veces este gen y es un marcador de una enfermedad avanzada con un peor pronóstico. La activación de la familia de proto-oncogenes *myc* por medio de la amplificación génica también se ha demostrado en el carcinoma pulmonar microcítico, el tumor de Wilms y el hepatoblastoma.

El proto-oncogén *erb B* es amplificado en hasta una tercera parte de los cánceres de mama y ovárico. El gen *erb B2* (también designado *HER2/neu*) codifica un receptor del tipo de la tirosina cinasa que muestra similitud estructural cercana con el receptor del EGF. La amplificación del *erb B2* en el cáncer de mama y ovario puede relacionarse con una menor supervivencia total y tiempo de recáida disminuido. En este contexto, ahora se usa un anticuerpo preparado contra el *HER2/neu* (trastuzumab) como terapia adjunta contra los cánceres de mama que sobreexpresan esta proteína.

Mecanismos de acción del oncogén

Los oncogenes pueden clasificarse de acuerdo con la función de sus contrapartes normales (proto-oncogenes) en las vías bioquímicas que regulan el crecimiento y la diferenciación. Éstas incluyen los siguientes elementos (figs. 5-25 y 5-26):

- Factores de crecimiento
- Receptores de la superficie celular
- Vías intracelulares de transducción de señal
- Proteínas nucleares de unión de ADN (factores de transcripción)
- Proteínas del ciclo celular (ciclina y proteína cinasa dependientes de la ciclina)
- Inhibidores de la apoptosis (*bcl-2*)

En general, las mutaciones que derivan en una actividad aumentada de un gen mutante se denominan **mutaciones con ganancia de función**.

Oncogenes y factores de crecimiento

La unión de factores de crecimiento solubles extracelulares a sus receptores superficiales específicos inicia cascadas de señalización que acaban por hacer entrar a la célula dentro del ciclo mitótico. Unos pocos proto-oncogenes codifican factores de crecimiento que estimulan el crecimiento de la célula tumoral. En algunas ocasiones, un factor de crecimiento actúa sobre la misma célula que lo produce (**estimulación autocrina**). Otros factores de crecimiento actúan sobre los receptores

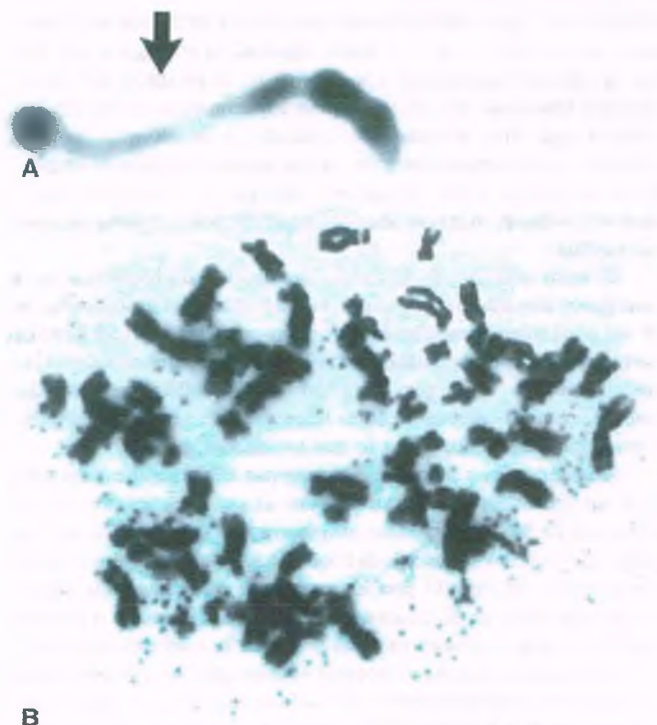


FIGURE 5-24. Alteraciones cromosómicas en tumores sólidos humanos. **A.** Región de tinción homogénea (*flecha*) en un cromosoma de un carcinoma ovárico. **B.** Minutos dobles en un cariotipo de un sarcoma de tejido blando que aparecen como múltiples cuerpos pequeños.

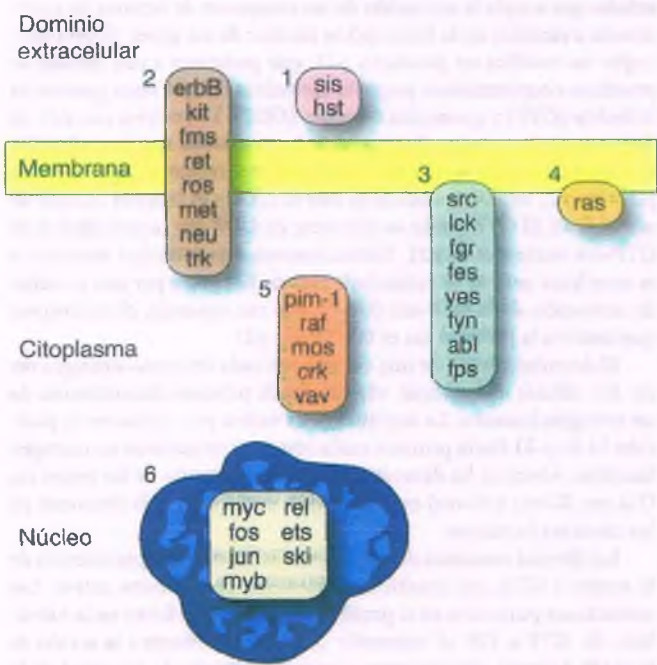


Figura 5-26. Compartimentos celulares en los cuales radican los productos de los oncogenes o proto-oncogenes. 1) Factores de crecimiento; 2) receptores de factores de crecimiento transmembrana (tirosina cinasa); 3) cinasas asociadas a la membrana; 4) familia de la GTP-asa ras; 5) cinasas citoplasmáticas, y 6) reguladores transcripcionales nucleares. GTP = guanosa trifosfato.

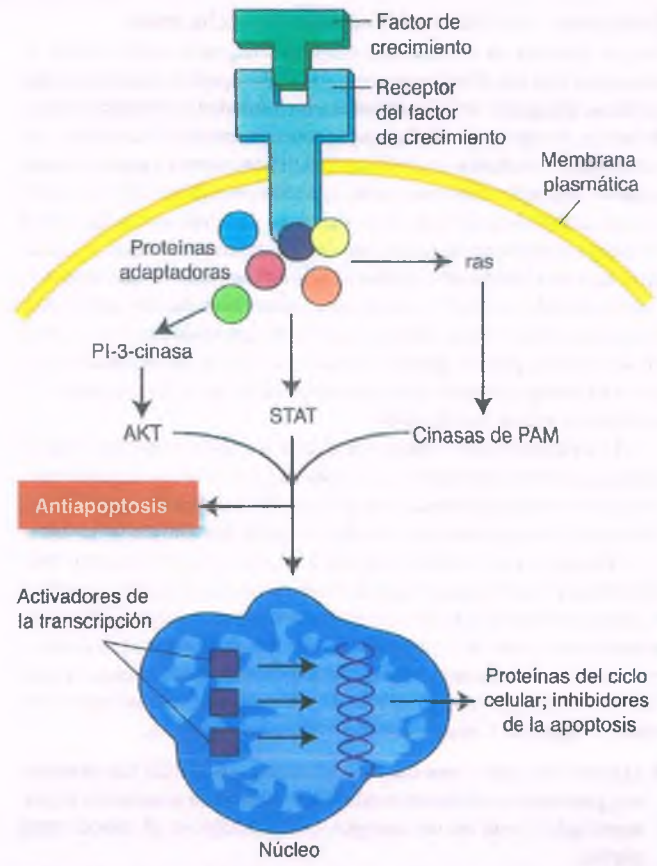


Figura 5-25. Vías de señalización que controlan la proliferación y la apoptosis. La activación de los receptores de factores de crecimiento por sus ligandos causa la unión de proteínas del adaptador y la activación de una serie de moléculas de señalización celular que llevan a la activación transcripcional, a la inducción de proteínas del ciclo celular y a la inhibición de la apoptosis. Los objetivos clave incluyen la *ras*, proteína de las proteínas cinasas activadas mitógenas (PAM), a los factores del transductor de señales y del activador de la transcripción (STAT), a la 3-cinasa de fosfatidilinositol (PI3-cinasa) y a la cinasa de serina/teonina AKT.

de células vecinas (**estimulación paracrina**). Algunos ejemplos de factores de crecimiento que intervienen en la transformación neoplásica son el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF).

El PDGF es el producto proteínico del protooncogén *c-sis* y es un potente mitógeno de los fibroblastos, células de músculo liso y gliocitos. Las células derivadas de sarcomas humanos y glioblastomas (tumores malignos de gliocitos) producen polipéptidos similares al PDGF; su contraparte normal, no. Por consiguiente, un gen humano normal (*c-sis*) que codifica un factor de crecimiento (PDGF) adquiere capacidad transformante cuando se expresa de manera generalizada en una célula que responde a dicha señal.

Se ha identificado un oncogén (*HST*) que codifica una proteína homóloga al FGF en el cáncer de estómago humano y en el sarcoma de Kaposi. En modelos de roedores, las células neoplásicas expresan con frecuencia TGF- α .

La activación mutacional de los genes de factores de crecimiento no está bien caracterizada en los cánceres humanos. No obstante, si es causada por mecanismos genéticos o epigenéticos, las células cancerosas producen por lo general una mezcla de factores de crecimiento con actividad autocrina-paracrina, como el factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I), PDGF, TGF- α , FGF, factor estimulante de colonias 1 (CSF-1) y factor de crecimiento del hepatocito (HGF).

Oncogenes y receptores de factores de crecimiento

Muchos factores de crecimiento estimulan la proliferación celular al interactuar con una familia de receptores de la superficie celular que son proteínas integrales de la membrana con actividad de tirosina cinasa. De hecho, la regulación de las respuestas funcionales a los factores de crecimiento —incluidas la proliferación, diferenciación y supervivencia celular— depende sobre todo de la expresión y equilibrio relativo entre varios receptores de factores de crecimiento. La unión de un ligando al dominio extracelular de su receptor estimula una actividad de cinasa intrínseca en el dominio citoplasmático del receptor, lo que lleva a la fosforilación de los residuos de tirosina en las moléculas de señalización intracelular. *Por lo tanto, debido a que los receptores de factores de crecimiento pueden generar potentes señales mitógenas, éstos encierran un potencial oncógeno latente que, cuando se activa, anula los controles normales de las vías de señalización.*

El mecanismo más común por el cual los factores de crecimiento participan en la carcinogénesis es la sobreexpresión de un receptor normal por la activación aumentada de activadores o por la amplificación génica. Bajo circunstancias normales, la unión transitoria de un factor de crecimiento a su receptor conduce a la activación del dominio citoplasmático de la tirosina cinasa, después de lo cual el receptor vuelve a su estado de reposo. Ciertas mutaciones de los receptores del factor de crecimiento, como el truncamiento de sus dominios intracelular o extracelular, mutaciones puntuales y deleciones, desencadenan la activación sin restricciones (generalizada) del receptor, prescindiendo de la unión del ligando. Cabe destacar los siguientes ejemplos.

- El proto-oncogén *c-met* codifica un receptor para HGF. Las mutaciones puntuales en el dominio catalítico intracelular convierten el protooncogén *c-met* en un oncogén que participa en el cáncer renal papilar.
- Las mutaciones puntuales en la línea germinal de *c-ret* conducen a la activación generalizada del receptor y se relacionan con síndromes de neoplasia endocrina múltiple y con el carcinoma medular de tiroides familiar (v. cap. 21).
- Los pacientes con mutaciones en la línea germinal en el dominio catalítico de la tirosina cinasa *c-kit* tienden a desarrollar tumores del estroma digestivos.
- Otra anomalía de un receptor de factor de crecimiento puede ser resultado de las translocaciones cromosómicas que producen proteínas híbridas con actividad generalizada de tirosina cinasa. En el caso del receptor del PDGF, una translocación cromosómica [t(5;12)] genera una fusión proteínica entre el dominio citoplasmático del receptor del PDGF y un motivo codificado por el *c-tel*. El receptor anormal ha sido encontrado en pacientes con leucemia mielomonocítica.

Los cambios epigenéticos que derivan en la síntesis aumentada de factores de crecimiento y sus receptores tienen una importancia similar a las mutaciones y sobreexpresión de los receptores de factores de crecimiento en la patogenia de los cánceres humanos. En algunas neoplasias humanas (por ejemplo, cánceres de mama, ovario y estómago), la amplificación del *HER₂/neu* desencadena una activación autocrina en la que participa la sobreexpresión de este receptor de factor de crecimiento. De una importancia mayor en los cánceres humanos son los cambios epigenéticos que causan la síntesis aumentada de factores de crecimiento y sus receptores.

Oncogenes y proteínas cinasas que no tienen receptor

Varias proteínas con actividad de tirosina cinasa guardan una relación imprecisa con la cara interna de la membrana plasmática. Aunque poseen actividad de tirosina cinasa, no son proteínas integrales de la membrana ni receptores de factores de crecimiento. El prototipo de un

oncogén viral que codifica formas mutantes de estas cinasas de proteína es *v-src* (fig. 5-26). Una buena cantidad de oncogenes (*abl*, *lck*, *yes*, *fgf*, *fps*, *fes*) pertenecen a la familia *src*. El producto del protooncogén homólogo del *src* se expresa en la mayoría de las células, mientras que otros miembros de la familia *src* se expresan en tipos celulares especializados como las células hematopoyéticas y las epiteliales. La mayoría de los receptores de tirosina cinasa activan las enzimas *src* e influyen en la proliferación, supervivencia y carácter invasivo de la célula.

El único miembro de la familia *src* que ha sido implicado en la oncogénesis humana es *c-abl*. Como se ha explicado anteriormente, en la leucemia mielógena crónica este protooncogén, que codifica una tirosina cinasa citoplasmática, se transloca desde el cromosoma 9 al *bcr* del cromosoma 22. El gen de fusión *bcr-abl* codifica una proteína mutante con actividad de tirosina cinasa muy elevada, la cual es necesaria para la acción oncógena de esta proteína quimérica.

También se han descrito oncoproteínas citoplasmáticas solubles (*raf*, *mos*, *pim-1*) que fosforilan residuos de serina/treonina. La mejor estudiada de las oncoproteínas citoplasmáticas solubles es la *raf*, que juega un papel en la cascada de transducción de señales que convierte la unión del ligando por los receptores de la superficie celular en la activación de la transcripción nuclear. Las mutaciones puntuales en el *c-raf* se producen en hasta el 10% de los cánceres humanos.

Las tirosinas cinasas con receptor y sin receptor son desfosforiladas y por lo tanto inactivadas por diversas fosfatasa. En este contexto, las mutaciones en la fosfatasa PTEN (fosfatasa y homólogo de la tensina), el producto de un antioncogén (v. a continuación), se han relacionado con varias neoplasias humanas.

Oncogenes Ras

La Ras es una molécula efectora en la cascada de transducción de señales que acopla la activación de los receptores de factores de crecimiento a cambios en la transcripción nuclear de los genes. El protooncogén *ras* codifica un producto, p21, que pertenece a una familia de proteínas citoplasmáticas pequeña (proteínas G) que unen guanosina trifosfato (GTP) y guanosina difosfato (GDP). La proteína *ras*, p21, es diferente de la proteína G integral de la membrana que interviene en la transducción de las señales mediadas por receptor (fig. 5-27). La proteína p21 es activa cuando se une al GTP y es inactiva cuando se une al GDP. El GTP unido se convierte en GDP por la actividad de la GTP-asa intrínseca de p21. Habitualmente, esta actividad enzimática es muy lenta pero se ve estimulada más de 100 veces por una proteína de activación de la GTP-asa (GAP). Por consiguiente, el interruptor que inactiva la proteína *ras* es la GTP-asa p21.

El descubrimiento de una versión activada del protooncogén *ras* en las células del cáncer vesical fue la primera demostración de un oncogén humano. La sustitución de valina por glicina en la posición 12 de p-21 fue la primera mutación caracterizada en un oncogén humano. Ahora se ha demostrado que la activación de los genes *ras* (*Ha-ras*, *Ki-ras* o *N-ras*) es la mutación dominante más frecuente en los cánceres humanos.

Las formas mutantes de p21 se caracterizan por la persistencia de la unión a GTP, que mantiene la proteína en su forma activa. Las mutaciones puntuales en el protooncogén *ras* interfieren en la hidrólisis de GTP a GP al convertir la p21 en resistente a la acción de la GAP. Además, algunas mutaciones disminuyen la actividad de la adenosina trifosfatasa intrínseca (ATPasa) de la proteína *ras*. La persistencia del estado unido al GTP deriva en la estimulación descontrolada de las funciones relacionadas con la *ras*, debido a que la p21 permanece trabada en la posición de "encendido".

Este fenómeno, en el cual las células cancerosas requieren la expresión continua de un oncogén activado se ha denominado "adicción por el oncogén". En contraste, se ha mostrado recientemente que

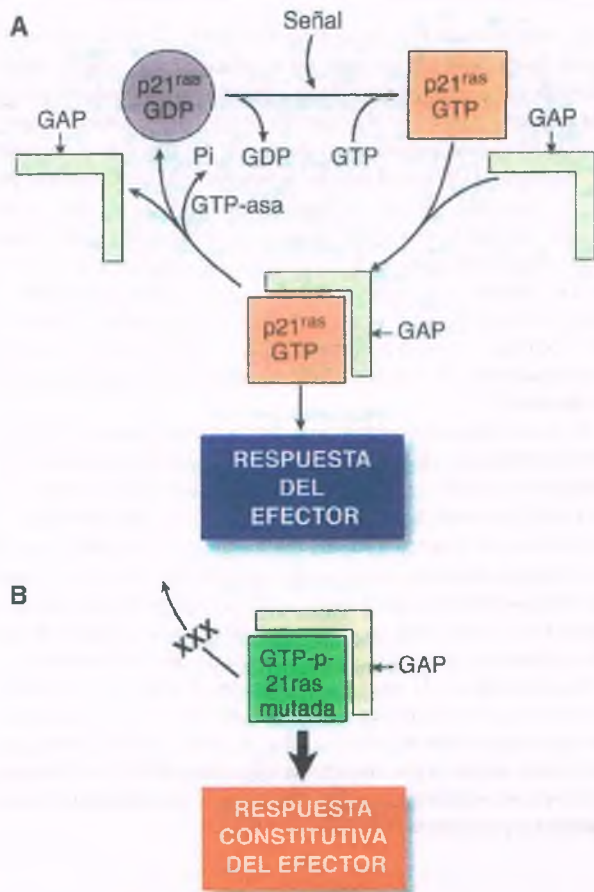


Figura 5-27. Mecanismo de acción del oncogén ras. **A.** Normal. La proteína ras p21 existe en dos estados conformacionales, determinados por la unión de la guanosina difosfato (GDP) o la guanosina trifosfato (GTP). Generalmente, la mayor parte del p21 se encuentra en el estado inactivo unido a la GDP. Un estímulo externo, o señal, desencadena el intercambio de GTP por GDP, un acontecimiento que convierte a p21 en su estado activo. El p21 activado, que se relaciona con la membrana plasmática, se une a la proteína activadora de la GTP-asa (GAP) del citosol. La unión de la GAP tiene dos consecuencias. En asociación con otros constituyentes de la membrana plasmática, inicia la respuesta del efector. Al mismo tiempo, la unión de la GAP a p21-GTP estimula alrededor de 100 veces más la actividad de GTP-asa intrínseca de p21, lo que activa la hidrólisis de GTP a GDP y el retorno de p21 a su estado inactivo. **B.** La proteína ras mutada es bloqueada en el estado activo unida a GTP debido a una insensibilidad de su GTP-asa intrínseca a la GAP o debido a la falta de actividad en sí misma de la GTP-asa. Como resultado, la respuesta efectora es exagerada y las células se transforman.

el ras mutado (en este caso, *Kras*) depende de una proteína normal (en este caso, STK-33) para mantener un fenotipo neoplásico. Este requerimiento de una proteína anormal (es decir, no oncogénica) puede denominarse "adición por el no oncogén". No obstante, la situación no es tan simple. En el caso de *Kras*, la adición por el no oncogén también implica un conjunto complejo de dependencias, que incluye vías relacionadas con funciones mitóticas y actividad proteasómica.

Oncogenes y proteínas reguladoras del núcleo

Varias proteínas nucleares codificadas por proto-oncogenes guardan una relación estrecha con la expresión secuencial de genes que regulan la proliferación y diferenciación celular. Muchas de estas proteínas

pueden unirse al ADN, donde regulan la expresión de otros genes. La expresión transitoria de varios proto-oncogenes es necesaria para que las células atraviesen puntos específicos del ciclo celular. Por ejemplo, la unión del PDGF a fibroblastos cultivados determina que las células dejen la fase G_0 y entren en la fase G_1 del ciclo celular. Poco después, se expresan varios genes, entre los que se incluyen *c-myc*, *c-fos* y *c-jun*. Los proto-oncogenes que se expresan inicialmente en el ciclo celular, como *myc* y *fos*, convierten a las células en competentes para recibir las señales finales de la mitosis y por eso se denominan genes de competencia. En general, los genes de competencia desempeñan un papel en 1) la progresión desde la fase G_1 hasta la fase S del ciclo celular; 2) la estabilidad del genoma; 3) la apoptosis, y 4) efectos positivos o negativos en la maduración celular. Sin embargo, las células no cuentan con una programación completa para dividirse después de la expresión de estos genes y entrarán en la fase S y en la mitosis sólo después de que reciban la estimulación adicional de otros factores como EGF e IGF-I (factores de progresión).

Las proteínas codificadas por *c-fos* y *c-jun* son componentes de AP-1, un factor de transcripción que activa la expresión de varios genes. Las mutaciones de la proteína *jun* eliminan un dominio regulador negativo y en consecuencia prolongan su semivida y estimulan la progresión a través de la fase G_1 . Pocas mutaciones de *c-jun* se han identificado en tumores humanos, pero la sobreexpresión de su proteína se ha descrito en cánceres de pulmón y colorrectales. Aunque las proteínas nucleares codificadas por protooncogenes pueden promover la proliferación celular, en algunas circunstancias estimulan la diferenciación. Un incremento rápido en la expresión de *c-fos* sigue a la inducción de diferenciación en una diversidad de células in vitro, como varias líneas de células hematopoyéticas y teratocarcinomas.

La *c-Myc* es una proteína nuclear que se une a una variedad de proteínas distintas y al ADN para regular la transcripción génica. Entre otras proteínas, dichos objetivos incluyen a la p53 y la descarboxilasa de ornitina. Como se ha explicado anteriormente, la translocación característica del linfoma de Burkitt (t8:14) activa de manera generalizada la expresión de *c-myc*. El *c-Myc* también se sobreexpresa en muchos tumores malignos humanos (por ejemplo, en el adenocarcinoma de pulmón y el de mama).

Los antioncogenes regulan de manera negativa el crecimiento celular

El concepto de oncogén, descrito arriba, postula alteraciones genéticas que aceleran la proliferación celular. Un mecanismo adicional por medio del cual una alteración genética contribuye a la carcinogénesis es una mutación que crea una deficiencia de un producto génico normal (*inhibidor tumoral*), el cual ejerce un control regulador negativo del crecimiento celular y en consecuencia inhibe la formación de tumores ("pérdida de mutaciones de función"). Tales genes codifican reguladores transcripcionales negativos de casi cada proceso en la carcinogénesis de pasos múltiples, desde la división celular hasta la invasión y la metástasis.

Como ambos alelos de los antioncogenes deben estar inactivados para producir el déficit que permite el desarrollo de un tumor, se infiere que el antioncogén es dominante. En estas circunstancias, el estado heterocigoto es suficiente para proteger contra el cáncer. La pérdida de la heterocigosidad (v. anteriormente) en un antioncogén por delección o mutación somática del alelo normal remanente predispone al desarrollo tumoral.

Papel de los antioncogenes en la carcinogénesis

Se ha señalado la importancia de los antioncogenes en la patogenia de los cánceres hereditarios y espontáneos en seres humanos. Dos de tales genes sirven como buenos ejemplos. Los productos de los genes *Rb* y *p53* sirven para restringir la división celular en muchos tejidos, y su ausencia o inactivación se relaciona con el desarrollo de tumores malignos. Por lo tanto, los mecanismos subyacentes al desarrollo de algunos tumores relacionados con la línea germinal y con mutaciones somáticas incluyen los mismos productos génicos celulares.

Gen del retinoblastoma

El retinoblastoma, un cáncer raro de la niñez, es el prototipo de un tumor humano cuyo origen se atribuye a la inactivación de un antioncogén específico. Alrededor del 40% de los casos se relacionan con una mutación en la línea germinal; el restante corresponde a los casos no hereditarios. En los pacientes con retinoblastoma hereditario, todas las células somáticas son portadoras de un alelo ausente o mutado de un gen (el gen *Rb*) que se localiza en el brazo largo del cromosoma 13. En contraste, ambos alelos del gen *Rb* están inactivos en todas las células del retinoblastoma. Por lo tanto, el gen *Rb* ejerce una función inhibitoria de tumor y el desarrollo del retinoblastoma hereditario se atribuye a dos hechos genéticos (hipótesis de Knudson de los "dos golpes") (fig. 5-28). Como se ha señalado anteriormente, el complejo activado de la ciclina/cinasas dependientes de la ciclina fosforila la proteína nuclear p105Rb, lo que induce la liberación del factor de transcripción E2F, que a su vez permite la transición de la fase G1 a la fase S. Adicionalmente, ciertos productos de los virus ADN humanos (por ejemplo, el virus del papiloma humano [VPH]) inactivan a p105Rb al unirse a ella. La función de los genes *Rb* es la de un puesto de control crítico en el ciclo celular, y las mutaciones inactivantes del *Rb* permiten la proliferación celular anárquica.

Un niño afectado hereda un alelo *Rb* defectuoso junto con un gen normal. Este estado heterocigoto no se relaciona con ningún cambio observable en la retina, quizá debido a que el 50% del producto del gen *Rb* es suficiente para evitar el desarrollo de un retinoblastoma. Empero, si el alelo *Rb* normal remanente es inactivado por una delección o mutación adquirida (LOH) en el gen *Rb*, la función inhibitoria ausente permite la aparición de un retinoblastoma. Debido a que la *pRb* funciona como un freno en la progresión del ciclo celular, la adquisición de una segunda mutación en el gen *Rb* acelera la división celular y de esa manera confiere una ventaja selectiva a la célula que acaba de perder la heterocigosidad en ese locus. En consecuencia, incluso si el niño hereda un genotipo *Rb* heterocigoto, la susceptibilidad al retinoblastoma se hereda de una manera dominante: el heterocigoto desarrolla la enfermedad.

En el caso de los retinoblastomas, por tanto, la presencia de un gen mutante predispone a la pérdida definitiva de la heterocigosidad (LOH) y al desarrollo posterior de una neoplasia. El hecho de que una mutación en un alelo (heredada en el caso del *Rb*, pero tal vez adquirida en otros casos) facilita el desarrollo de una mutación en el otro alelo pone de relieve una paradoja esencial de los genes inhibidores de tumor: incluso si un fenotipo natural es dominante, las células heterocigotas están en un riesgo alto de convertirse en células mutantes homocigotas y el organismo presenta una susceptibilidad muy alta de desarrollo tumoral.

Paradójicamente, la anomalía genética en el tumor en sí misma es recesiva. En casos esporádicos de retinoblastoma, el niño comienza la vida con ambos alelos del *Rb* normales en todas las células somáticas, pero éstos se inactivan por mutaciones adquiridas en la retina. Dado que las mutaciones somáticas en el gen *Rb* son raras, la incidencia del retinoblastoma esporádico es muy baja (1/30 000).

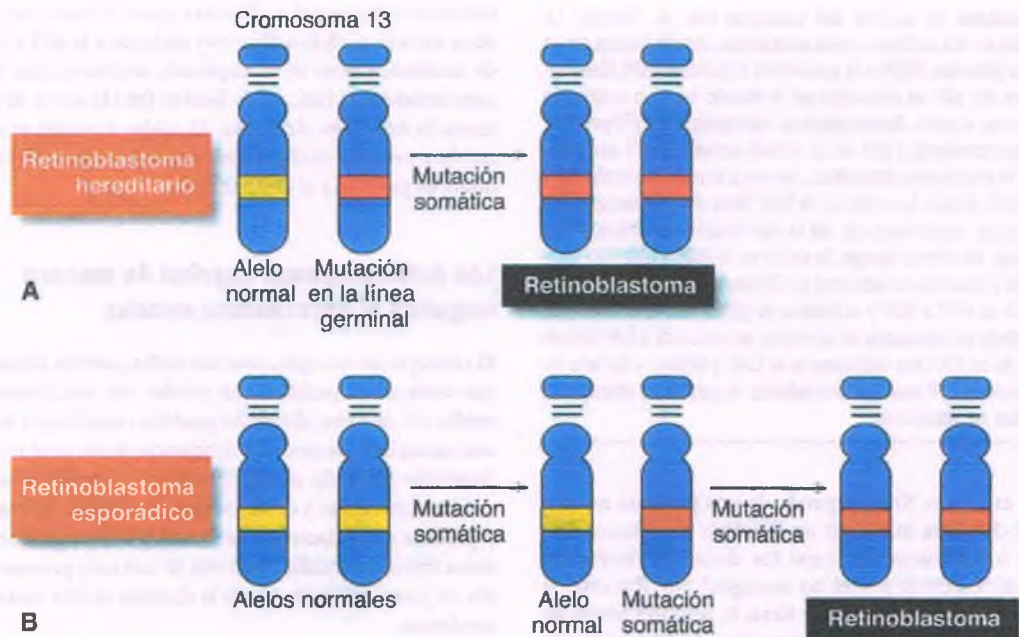


Figura-28. Los "dos golpes" que originan el retinoblastoma. A. Un niño con la forma hereditaria del retinoblastoma nace con una mutación en la línea germinal en un alelo del gen del retinoblastoma localizado en el brazo largo del cromosoma 13. Una segunda mutación somática en la retina lleva a la inactivación del alelo funcionante del *Rb* y al desarrollo consecuente de un retinoblastoma. **B.** En casos esporádicos de retinoblastoma, el niño nace con los dos alelos normales del *Rb*. Se requieren dos mutaciones somáticas independientes para inactivar la función del gen *Rb* y permitir la aparición de un clon neoplásico.

Los niños que heredan un gen *Rb* mutante también tienen un riesgo aumentado en 200 veces de desarrollar tumores mesenquimatosos en la vida adulta temprana y se han descrito más de 20 cánceres diferentes. El análisis cromosómico ha demostrado anomalías del locus *Rb* en el 70% de los casos de osteosarcoma y en muchos casos de cáncer pulmonar microcítico; en carcinomas de la mama, vejiga y páncreas y en otros tumores humanos. Se han descrito muchos tipos de mutaciones del *Rb*, entre las cuales se incluyen mutaciones puntuales, inserciones, deleciones y translocaciones. Además, los sucesos epigenéticos, como el del activador de hipometilación (v. a continuación), pueden inactivar el *Rb*.

La actividad inhibidora de tumor de la pRb es en realidad más compleja de lo que puede ofrecer una simple descripción. En realidad, la pRb pertenece a una familia de tres proteínas, las cuales desempeñan funciones distintas. Estas proteínas pueden unirse a numerosos factores de transcripción y ser antagonistas o aumentar sus funciones. Las proteínas *Rb* también pueden modificar la estructura de la cromatina y la complejidad de este gen se ilustra por el hecho de que la pRb se une a muchas otras moléculas de señalización.

Familia del gen p53

El antioncogén p53 es un mediador principal de la detención del crecimiento, la senescencia y la apoptosis (fig. 5-29). En respuesta al daño en el ADN, a la activación oncogénica de otras proteínas y a otros factores de tensión (por ejemplo, la hipoxia), las concentraciones de p53 se elevan y evitan que las células entren en la fase S del ciclo celular, lo que otorga tiempo para que tenga lugar la reparación del ADN. De esta manera, el p53 actúa como un “guardián del genoma” al restringir la proliferación celular descontrolada bajo circunstancias en las cuales las células con un ADN anormal pueden propagarse.

La proteína p53 es un factor de transcripción que activa la expresión de varios de los numerosos genes que intervienen en el control de la progresión del ciclo celular y la apoptosis. El daño del ADN y otros factores de tensión (por ejemplo, la hipoxia) aumentan la expresión del p53, el cual a su vez incrementa la síntesis de inhibidores de las cinasas dependientes de la ciclina. Estos últimos inactivan los complejos de ciclina/cinasas dependientes de la ciclina, lo que conduce a la detención de la célula en el puesto de control G1/S. Las células detenidas en este puesto de control pueden reparar el daño del ADN y luego reingresar en el ciclo, o entrar en apoptosis. La estimulación de la transcripción génica a cargo de p53 desencadena la síntesis de proteínas (CIP-1, GADD-45) (fig. 5-29) que mejoran la reparación del ADN mediante su unión a antígenos nucleares de la célula en proliferación (PCNA, v. anteriormente). Por lo tanto, la regulación al alza de p53 como inhibidor tumoral tiene dos consecuencias importantes y relacionadas: la detención de la progresión del ciclo celular y la promoción de la reparación del ADN.

El gen p53 se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 y su producto proteínico está presente en casi todos los tejidos normales. Este gen sufre deleción o mutación en el 75% de los casos de cáncer colorectal y con frecuencia en el cáncer mamario, el carcinoma microcítico del pulmón, el carcinoma hepatocelular, el astrocitoma y numerosos tumores más. En la práctica, se ha comprobado que las mutaciones de p53 son el cambio genético más común del cáncer humano. Las mutaciones inactivadoras de p53, que son mutaciones sin sentido que deterioran la capacidad de p53 de unirse al ADN, permiten que las células con el ADN dañado progresen a través del ciclo celular. Muchos cánceres humanos muestran la inactivación de ambos alelos del p53. En contraste, en algunos cánceres, las células malignas expresan un alelo p53 normal y una versión mutante. En estos casos, la proteína p53 mutante forma complejos con la proteína p53 normal y de esa manera inactiva la función del inhibidor normal. Cuando un alelo mutante inactiva el

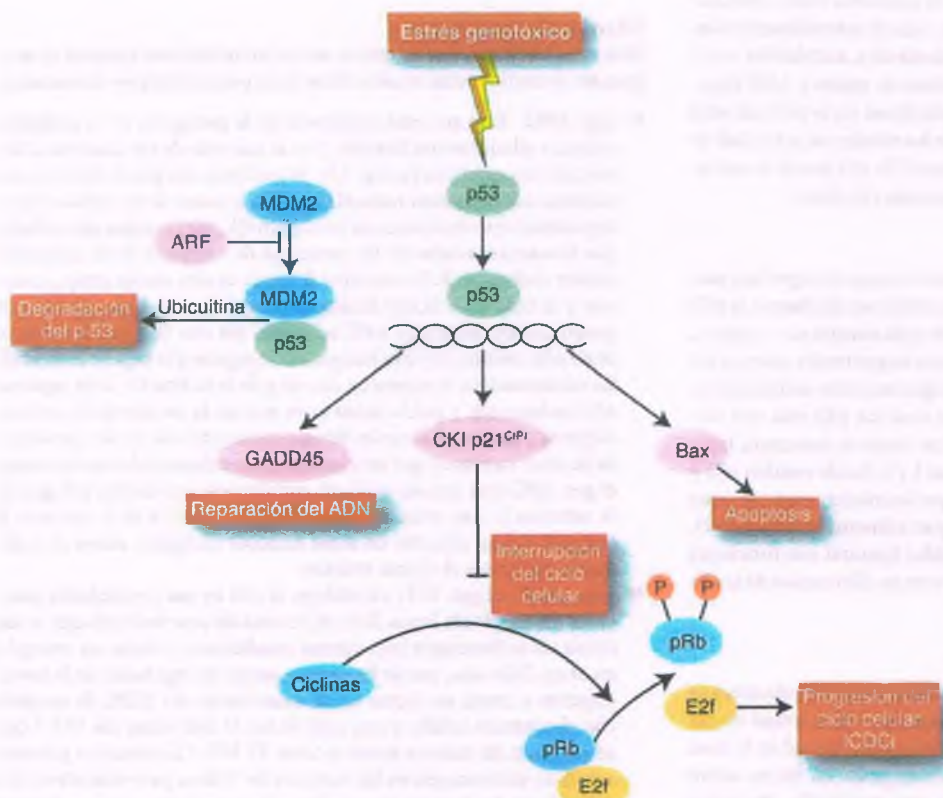


Figura 5-29. Regulación de la integridad genómica por p53. En respuesta a tensiones genotóxicas (por ejemplo, radiación ionizante, carcinógenos, mutágenos), el p53 se une al ADN y regula al alza la transcripción de varios genes. El inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina (ICDCi) p-21^{CIP1} provoca la detención del ciclo celular al impedir que se libere el E2F de la proteína del retinoblastoma (pRb). El GADD-45 activa la reparación del ADN. El Bax provoca la apoptosis, especialmente si la reparación del ADN falla. Cabe destacar que las células con el p53 sin mutar no llevan a la interrupción del ciclo celular ni a la reparación del ADN, y en su lugar proliferan, generan mutaciones adicionales e incrementan el riesgo de que se desarrollen tumores malignos. La MDM-2 (doble minuto murino) se une al p53 y lo dirige para la degradación mediada por la ubiquitina. El ARF inhibe la unión entre MDM2 y p53. En algunas neoplasias malignas, la reducción en las concentraciones de p53 se relaciona con la sobreexpresión de MDM2 o la ausencia de ARF.

alelo normal, se dice que el alelo mutante es un gen **dominante negativo**. Desde el punto de vista teórico, una célula que contiene un alelo *p53* mutante (es decir, una heterocigota) puede tener una ventaja en el crecimiento sobre las células normales, una situación que podría incrementar el número de células en riesgo de sufrir una segunda mutación (pérdida de la heterocigosidad) y desarrollar cáncer.

En particular, la regulación negativa de la *p53* se consuma mediante su unión a la proteína MDM-2. La formación del complejo MDM-2/*p53* no sólo inhibe la función de *p53*, sino que también lo dirige a su degradación a través de la vía de la ubiquitina. A su vez, la MDM-2 es inhibida al unirse a la ARF (p-14), una proteína inhibidora de tumor que es regulada al alza por cualquier estímulo oncogénico (por ejemplo, *myc*, *ras*) que induzca la fosforilación del *Rb* (lo cual aumenta la actividad de E2F). Algunos cánceres en los cuales los alelos del *p53* son estructuralmente normales sobreexpresan la MDM-2 y por lo tanto aumentan la degradación de la *p53*. Otros tumores en los cuales la *p53* está intacta no expresan una *p14^{ARF}* funcional, lo que permite la proteólisis sin oposición de la *p53* mediada por la MDM-2. Como en el caso del *Rb*, ciertos productos de virus ADN en tumores (por ejemplo, el VPH E6) se unen a la *p53* y activan su degradación. *Por consiguiente, la mayoría de los cánceres humanos muestra mutaciones inactivadoras de p53 o anomalías en las proteínas que regulan la actividad de p53.*

Aunque la actividad inhibidora tumoral de la *p53* produce la detención del ciclo celular, la apoptosis y la senescencia celular, estas actividades son sólo una parte de un conjunto más complejo de funciones de la *p53*, las cuales apenas ahora están comenzando a apreciarse. Entre esas actividades adicionales están la respuesta a la tensión metabólica (por falta de nutrientes); la regulación de la autofagia y del estado de oxidorreducción; la profusión de ERO y tanto la limitación como la promoción de la longevidad.

Como la *p53* es tan importante en la vida y la muerte de las células, es comprensible que su actividad y niveles de proteínas estén estrechamente regulados. Además de las numerosas aspas de retroalimentación, hay modificaciones postraduccionales (fosforilación, acetilación, etc.), transcripciones antisentido naturales, proteínas de unión y ARN reguladores pequeños. Por consiguiente, las mutaciones en la *p53* son sólo la punta del iceberg como determinantes de los niveles de actividad de la *p53*. Además de ser el "guardián del genoma", la *p53* puede considerarse un "regulador maestro de diversos procesos celulares".

La familia *p53*

Como sucede en una reunión de amigos entre los que siempre hay uno más bullicioso que el resto, la familia de las proteínas similares a la *p53* ha sido bastante dominada por su miembro más conspicuo —esto es, *p53*—. Sin embargo, existen numerosos primos importantes, como *p-63* y *p73*, así como algunas proteínas derivadas que merecen mencionarse. Así como la región del cromosoma 17 que codifica *p53* está con frecuencia mutada o presenta deleciones en los cánceres humanos, también lo están las regiones de los cromosomas 1 y 3 donde residen *p73* y *p63*, respectivamente. Algunos datos experimentales sugieren que la *p63* y la *p73* intactas pueden compensar parcialmente la falta de *p53*. De hecho, *p73* se considera ahora un inhibidor tumoral con funciones que se superponen parcialmente y que en parte se diferencian de las de la *p53*.

Proteínas *p53* mutantes y su significación

La importancia de la *p53* como un inhibidor tumoral está subestimada por el hecho de que se encuentra mutada en más de la mitad de los cánceres humanos. La estructura de la proteína *p53* natural es la base para el impacto de sus mutaciones en la carcinogénesis. La forma activa de la *p53* es un homotetrámero (es decir, una asociación de cuatro moléculas de *p53* naturales). La parte más grande de la región codificadora del gen *p53* codifica el dominio de unión de la proteína al ADN.

Las mutaciones sin sentido de esta región que se une al ADN representan la inmensa mayoría de las mutaciones de la *p53*. Las moléculas de *p53* mutadas se incorporan por partes iguales en los tetrámeros de *p53*. Al proceder de esta forma, las moléculas *p53* mutantes inactivan la actividad inhibidora tumoral de todo el tetrámero.

Como hecho reseñable, se puede destacar que la tradición de las moléculas *p53* mutantes se extiende más allá de una simple inactivación de la función inhibidora tumoral. La proteína aberrante también funciona como un oncogén, que modula la transcripción génica. Además, protege las células de la apoptosis. La *p53* mutante también activa citoquinas proinflamatorias y moduladores de la matriz extracelular. Bloquea la protección mediada por la ATM (v. anteriormente) contra las roturas de la doble hebra del ADN. Un denominador común subyacente a los efectos de la *p53* mutante es su extensa estimulación de los genes que participan en la proliferación celular. Más aún, la *p53* mutante activa mecanismos celulares que son los responsables de la resistencia a los fármacos quimioterápicos. En muchos casos, incluidos los tumores del sistema hematopoyético, de mama, de vejiga urinaria y de cabeza y cuello, una mayoría de los estudios informan de que las mutaciones de la *p53* se relacionan con un peor pronóstico. A lo largo de estas líneas se hará notar que algunas variantes del empalme de *p53* y *p-73*, en particular aquellas que pierden los dominios N-terminales, parecen inhibir aspectos de sus actividades antitumorales y de actuar en parte como oncogenes.

El síndrome de Li-Fraumeni es una predisposición hereditaria a desarrollar cánceres en muchos órganos debido a mutaciones en la línea germinal de la p53. Las personas con esta afección son portadoras de mutaciones en la línea germinal en un alelo del *p53*, pero sus tumores muestran mutaciones en ambos alelos. Esta situación es similar a la que determina el retinoblastoma hereditario y es otro ejemplo de la hipótesis de los dos golpes (fig. 5-28) y de la LOH (v. anteriormente).

Otros antioncogenes

El número de genes que muestran actividad inhibidora tumoral es muy grande. A continuación se describen unos pocos ejemplos destacados.

- **Gen APC:** Este gen está implicado en la patogenia de la poliposis colónica adenomatosa familiar y en la mayoría de los cánceres colorectales esporádicos (v. cap. 13). El producto del gen de la poliposis colónica adenomatosa natural (gen APC) causa la ubiquitinación y degradación proteasómica de la catenina β , una proteína intracelular que transmite señales de las proteínas de adhesión de la superficie celular cadherina E. La catenina β regula al alza varios genes, como *myc* y la ciclina D, lo que facilita la progresión del ciclo celular. Los productos de los genes APC mutantes no son funcionales. No se unen a la catenina β y son incapaces de regular a la baja su actividad. En consecuencia, la expresión de *myc* y de la ciclina D1 no se reprime adecuadamente, y por lo tanto éstos activan la proliferación celular. Algunas pruebas adicionales de este mecanismo de acción proceden de la observación de que muchos tumores colorrectales en los cuales el gen APC está intacto exhiben mutaciones activadoras del gen de la catenina β . Las mutaciones en los genes APC y de la catenina β también se han descrito en otros tumores malignos, como el melanoma maligno y el cáncer ovárico.
- **Gen WTI:** El gen *WT1* es análogo al *p53* en sus propiedades parecidas a la molécula Janus. Esto es, se trata de una molécula que actúa como un antioncogén bajo ciertas condiciones y como un oncogén en otras. Más aún, puede funcionar como un regulador de la transcripción o como un factor de procesamiento del ARN, de acuerdo con el contexto celular y con cuál de las 24 isoformas del *WT-1* que se expresan de manera usual se trate. El *WT-1* fue descrito primero como un antioncogén en los tumores de Wilms, pero sólo alrededor del 15% de las formas esporádicas de este cáncer renal pediátrico muestran genes *WT-1* mutados. Sin embargo, la mayoría de los tumores de Wilms producen, y con frecuencia sobreproducen, pro-

teína WT1 normal. El comportamiento contrario del *WT1* se describe mejor en el contexto de la leucemia mielógena aguda. En las células hematopoyéticas primitivas normales, la sobreexpresión de *WT-1* conduce a la detención del crecimiento y a la disminución de la hematopoyesis coherentemente con la actividad inhibitoria tumoral. Tal actividad antitumoral también se ha demostrado en algunos casos de leucemia mielógena aguda. En contraste, la *WT1* normal se expresa sobremedida en una variedad de leucemias agudas y crónicas (v. cap. 20). La sobreexpresión de *WT1* en los pacientes con leucemia mielógena aguda anuncia una supervivencia corta y una incidencia más alta de recaída después del tratamiento. Es importante señalar que hay tumores de muchos tipos que muestran una expresión incrementada de *WT1* no mutada (tabla 5-2). La *WT1* ejerce cuando menos parte de su actividad oncogénica a través de sus propiedades antiapoptóticas. La función de la *WT1* depende en gran medida de su asociación con muchas otras proteínas que intervienen en la supervivencia y el crecimiento celular. Por lo tanto, las consecuencias aparentemente contradictorias de la sobreproducción de esta proteína dependen con toda claridad del contexto.

- **BRCA1 y BRCA2:** *BRCA1* (cáncer mamario 1) y *BRCA2* son dos antioncogenes que codifican proteínas importantes en la reparación de la rotura de la doble hebra del ADN por recombinación homóloga, la labor de los puestos de control del ciclo celular y la regulación de ciertas fases mitóticas. Las mutaciones en la línea germinal de tales genes crea inestabilidad genómica en las células de la mama y el ovario. A la edad de 70 años, las mujeres que heredaron mutaciones en el *BRCA-1* tienen un 80% de riesgo acumulado de cáncer de mama y un 35% de riesgo acumulado de cáncer de ovario. En mujeres que tienen mutaciones en la línea germinal del *BRCA-2*, el riesgo acumulado para el tiempo de vida de cáncer de mama es del 50% y el de cáncer de ovario es del 10 al 15%. Afortunadamente, sólo cerca del 5% de los cánceres de mama en Estados Unidos reflejan mutaciones en el *BRCA1* o el *BRCA2* (v. cap. 19). La gran mayoría de las mujeres con mutaciones en la línea germinal del *BRCA-1* o el *BRCA-2* son heterocigotas en su línea germinal, y los cánceres de mama y ovario que desarrollan presentan mutaciones somáticas en el alelo normal remanente (LOH, v. anteriormente). La incidencia de mutaciones en estos genes en el cáncer de mama esporádico no está clara, pero se ha sugerido que alrededor del 4% de los cánceres de ovario esporádicos muestran genes *BRCA* mutados.

Tabla 5-2

Cuadro 5-2 Tipos de tumores asociados con la producción de WT-1

Tipo de cáncer	Sobreexpresión porcentual aproximada de WT-1
Colorrectal	70
Mama	85
Pulmón	90
Páncreas	75
Riñón	80
Tiroides	95
Ovario, seroso	100
Ovario, endometrial	25
Leucemia	75
Mesotelioma	80
Esófago, escamoso	90
Astrocitoma	90

- **PTEN:** El gen de la fosfatasa y homólogo de la tensina detectado en el cromosoma 10 (o *PTEN*) es un potente antioncogén. Es el segundo gen mutado con más frecuencia en el cáncer humano, después del *p53*. El *PTEN* normal es esencial en el mantenimiento de la estabilidad cromosómica y su pérdida causa cambios importantes en los cromosomas. Aunque los mecanismos por los cuales la *PTEN* refuerza la estabilidad del genoma son por completo diferentes de los del *p53*, la *PTEN* se considera ahora como un "nuevo guardián del genoma".

La pérdida de la línea germinal de la *PTEN* conduce a numerosos síndromes tumorales, de los que el mejor conocido es el síndrome de Cowden. Todos se caracterizan por múltiples hamartomas benignos y un riesgo mayor de lo normal de cáncer. Sin embargo, la importancia de la *PTEN* radica en su inhibición del desarrollo de tumores esporádicos (es decir, no hereditarios). La pérdida monoalélica o la mutación del *PTEN* se ven habitualmente en una variedad de tumores, como los astrocitomas o los cánceres de mama, colon, pulmón y próstata. Las mutaciones homocigotas del *PTEN* son también frecuentes en muchos tumores, en especial los carcinomas del endometrio y los glioblastomas.

La proteína *PTEN* parece tener numerosas funciones, entre otras provocar efectos sobre la respuesta al daño del ADN, apoptosis, progresión del ciclo celular, envejecimiento, quimiotaxis y angiogénesis. Los efectos profundos de la *PTEN* en la señalización celular se ven en muchos cánceres. Como hecho importante, cabe destacar que la red *PTEN* no funciona aisladamente, sino que realiza conexiones con otras vías de inhibición tumoral y de señalización oncogénica. En este contexto, la *PTEN* y la *p53* interactúan físicamente y se regulan entre sí. Una conexión adicional al desarrollo tumoral es el hecho de que el *ras* mutado inhibe la expresión de *PTEN*.

La *PTEN* es una fosfatasa que desfosforila proteínas y lípidos. Su red normal abarca el conjunto de señales que conectan las señales que desencadenan los factores de crecimiento en los receptores de la superficie celular con los factores de transcripción nuclear que participan en muchas funciones celulares. Por lo regular, la *PTEN* desfosforila el trifosfato de fosfatidilinositol (PIP3), un lípido de señalización intermedia que activa numerosos objetivos (fig. 5-30). Habitualmente, las concentraciones de la proteína *PTEN* se mantienen en un punto alto, estable. Por lo tanto, cualquier cosa que cambie las concentraciones de la proteína *PTEN*, si hay inactivación de uno o de ambos alelos, activación alterada u otro cambio epigenético, puede disminuir la concentración de la proteína hasta un punto donde es incapaz de modular las concentraciones de PIP-3 de forma efectiva. La actividad disminuida de la *PTEN* permite que el PIP-3 se acumule y de esta manera active de forma generalizada una variedad de vías de señalización que intervienen en la proliferación y supervivencia de las células, que son claves en el desarrollo de cáncer.

- **NF-1.** La neurofibromatosis (NF) tipo 1 se relaciona con mutaciones en la línea germinal del gen *NF-1*, el cual codifica la neurofibromina, un regulador negativo del *ras*. La inactivación del *NF-1* permite el funcionamiento sin oposición del *ras* y por tanto activa el crecimiento celular. Los pacientes con *NF-1* tienen un riesgo sustancial de desarrollar sarcomas neurogénicos.
- **VHL.** La inactivación de la línea germinal del gen de von Hippel-Lindau (*VHL*) se relaciona con un síndrome del mismo nombre que incluye una constelación de tumores entre los cuales están los carcinomas de células renales, los glioblastomas, los feocromocitomas, los tumores de células de los islotes del páncreas y otros. La inactivación de ambos alelos del gen *VHL* por mutación o hipermetilación del activador también puede ocurrir en los carcinomas esporádicos de la célula renal.

La proteína *VHL* es parte de una ligasa de ubiquitina que dirige los factores de transcripción, denominada factor inducible por hipoxia (HIF; v. cap. 1), para su degradación. La anomalía en la con-

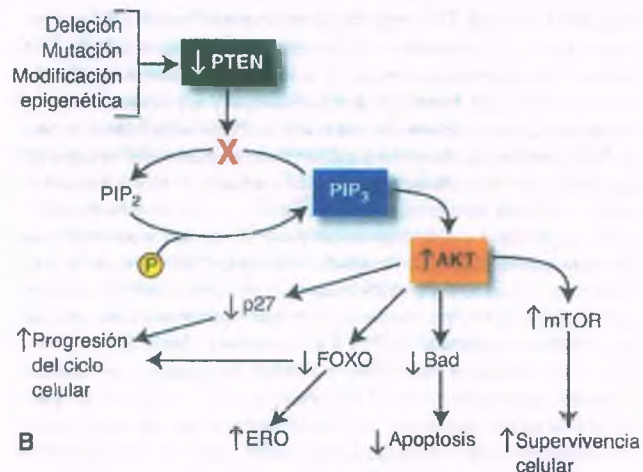
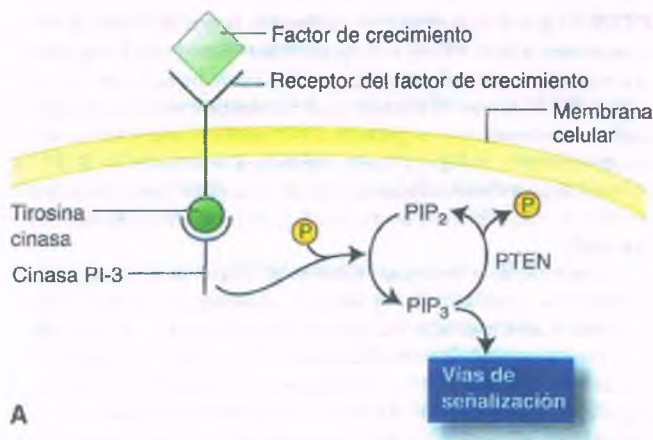


Figura 5-30. Función de señalización del PTEN. A. Normal. La unión de un factor de crecimiento a su receptor lleva a la fosforilación del difosfato de fosfatidilinositol (PIP₂) a producir la importante molécula de señalización trifosfato de fosfatidilinositol (PIP₃). La concentración de PIP₃ es regulada a través de la desfosforilación a que lo somete PTEN. **B. Disminución de PTEN.** Si la actividad del PTEN está disminuida por una mutación o por medios epigenéticos, el PIP₃ se acumula, lo que activa a Akt, un intermediario de la señalización central. En consecuencia, p27, Bad y FOXO no son activados, lo que activa la progresión del ciclo celular y la reducción de la apoptosis. Al mismo tiempo, la activación de mTOR estimula la supervivencia celular. En consecuencia, la pérdida de actividad de PTEN facilita el desarrollo de la proliferación celular descontrolada y el cáncer.

jugación de Ub conduce al incremento de los HIF, los cuales activan la transcripción de genes importantes en las respuestas celulares a los ambientes de oxígeno bajo. Éstas incluyen las respuestas que 1) incrementan el consumo celular de glucosa para la glucólisis anaerobia; 2) estimulan la angiogénesis (factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF]; v. cap. 10), y 3) activan varios factores de crecimiento críticos.

La carcinogénesis asociada con la inactivación de VHL es causada en gran medida por la acción del HIF en la activación del crecimiento tumoral. Es interesante señalar que la activación similar del HIF sucede a menudo en el centro de muchos tumores privados de oxígeno, sin que haga falta la mutación del VHL. En tales contextos, la degradación del HIF es más lenta a raíz de la actividad disminuida de un cofactor para la reacción de ubiquitinación.

La proteína VHL normal lleva a cabo actividades antitumorales adicionales independientes del HIF. Éstas incluyen 1) activación de la apoptosis; 2) incremento de la inmovilización celular por adhesión a las proteínas de la matriz, y 3) represión de ciertas respuestas de activación celular.

■ **FHIT.** La proteína antitumoral tríada de histidina frágil (FHIT) escinde ciertos nucleótidos en adenosina monofosfato (AMP) y adenosina difosfato (ADP), pero no está claro en qué medida su actividad antitumoral se relaciona con esta función enzimática. La carencia de FHIT se asocia con cánceres del tubo digestivo, pulmón, cabeza y cuello, mama, riñón y cervix. Ciertas leucemias agudas se relacionan en particular con la expresión de FHIT aberrantes. La mayoría de las mutaciones en el gen *FHIT* son deleciones adquiridas; su locus es el sitio más frágil del genoma humano para la rotura cromosómica.

A diferencia de la mayoría de los inhibidores de tumores, excepto el APC, la proteína FHIT no se une al ADN. En su lugar (como el APC) aumenta el ensamblaje de los microtúbulos. También se cree que activa la apoptosis a través de la activación de la caspasa 8 (v. cap. 1).

Las descripciones mencionadas en líneas previas de los antioncogénes son sólo ejemplos representativos de un gran número de genes y redes que habitualmente ejercen un control negativo de los procesos que llevan al desarrollo tumoral, en especial la proliferación celular.

Esto excede el propósito de este tema, que consiste en tratar todo el espectro que abarca la actividad inhibidora tumoral, como los genes que controlan el ciclo celular (por ejemplo, p14, p16), el ensamblaje de células fusiformes, etc.

Especificidad orgánica de las anomalías en los antioncogénes y en los oncogénes

Muchas de las mutaciones hereditarias en la línea germinal que se citaron antes (por ejemplo, los genes *BRCA1* o *VHL*) conducen a síndromes tumorales específicos. Otras anomalías adquiridas, como la amplificación de *ErbB2* o las mutaciones en *ras*, se relacionan con tipos específicos de tumores y no con otros. Aunque se ha logrado una comprensión básica de cómo los cambios pueden llevar a los tumores, permanece sin aclarar por qué las alteraciones en ciertos genes tienden a afectar algunos órganos y no a otros. Por lo tanto, la importancia de *BRCA1* en la reparación de las roturas de la doble hebra del ADN está bien establecida, pero no se entiende por qué las mutaciones en la línea germinal de *BRCA1* conducen sólo a los cánceres de mama y ovario, y por qué sólo se ven afectadas las mujeres y no también los varones. Estudios adicionales habrán de proporcionar cierta comprensión acerca de lo que podría ser terapéuticamente aplicable para prevenir o tratar los tumores que se originan en estos contextos.

Las perturbaciones en los telómeros contribuyen al cáncer

Cuando el ADN cromosómico se copia, la polimerasa de ADN que es responsable de producir una copia idéntica a la de la plantilla original comienza en el extremo 5' de la hebra de ADN a ser copiada y replica el ADN desde el extremo 3', pero con frecuencia falla en alcanzar el extremo 3'. Por lo tanto, cada vez que una célula se divide, sus hebras de ADN se acortan (v. cap. 1). Si este proceso permanece sin revisar, posteriores acortamientos de las hebras del ADN podrían conducir a la pérdida de secuencias de codificación críticas. Más aún, los extremos del cromosoma dañado serían sujetos de la acción del aparato de reparación del ADN celular, un efecto que podría llevar a la aneuploidía a

través de la recombinación de extremo con extremo. Estos destinos se evitan debido a que las porciones terminales de los cromosomas son recubiertas por complejos de nucleoproteínas llamados **telómeros**. Estas estructuras contienen cadenas de secuencias TTAGGG repetitivas. En las células normales, algunas de estas repeticiones se pierden con cada división celular, lo que determina que los cromosomas se acorten por una disminución progresiva en la longitud del telómero.

Como se describió en el capítulo 1, el acortamiento continuo del telómero de las células normales acaba por alcanzar una longitud crítica que conduce a la senescencia. Si este acortamiento crítico y pérdida del recubrimiento de los telómeros se produce en el contexto del deterioro adquirido de la regulación de los puestos de control del ciclo celular (por ejemplo, pérdida de p16^{INK4a} o p53), los cromosomas son susceptibles de la inestabilidad resultante de estos tipos de reordenamientos mencionados antes (ciclos de punto de rotura-puente de fusión). La inestabilidad cromosómica resultante activa la carcinogénesis al facilitar las redistribuciones cromosómicas, que a su vez pueden terminar en aneuploidía, translocaciones, amplificaciones y deleciones. Por consiguiente, el desgaste del telómero lleva a una suficiente inestabilidad genómica como para sentar las bases del desarrollo de un número suficiente de mutaciones para que la célula cruce la frontera entre lo benigno y lo maligno.

La solución al problema de la senescencia celular y de la inestabilidad cromosómica radica en una enzima con actividad de transcriptasa inversa denominada **telomerasa**. En las células humanas normales, las concentraciones de esta enzima son insuficientes para mantener la longitud del telómero y cada división celular conduce por lo tanto a un desgaste progresivo del telómero. No obstante, en las células normales que se dividen con frecuencia, la telomerasa hace una copia de ADN de una plantilla del ARN del telómero y la fija en el extremo 3' de la hebra del ADN en replicación. De esta forma, la telomerasa preserva la longitud del telómero y la integridad cromosómica en la fase de división celular continua. No debe causar sorpresa, por lo tanto, que las células normales que expresan telomerasa son aquellas que necesitan continuar dividiéndose durante toda la vida del individuo (por ejemplo, las células progenitoras hematopoyéticas, las del epitelio del tubo digestivo y las células germinales).

La célula cancerosa, quizás como una adaptación protectora contra la inestabilidad genómica, reactiva la telomerasa, y el 80% de los tumores humanos muestran aumento de la actividad de la telomerasa. En realidad, gran parte de esta actividad protege a la célula cancerosa al inhibir el desarrollo de cualquier inestabilidad cromosómica adicional, que sería potencialmente letal. *Por consiguiente, la activación de la telomerasa permite —pero no es la causa directa de— la emergencia del cáncer (fig. 5-31).*

Los mecanismos epigenéticos pueden impedir y fomentar el desarrollo tumoral

La genética mendeliana, tan poderosa como es en la explicación de la herencia, resulta inservible para explicar la enorme variabilidad de fenotipos existentes en una población. Una explicación para esta diversidad es abarcada por la **epigenética**, que se define como los cambios en la expresión génica que son independientes de la secuencia de bases del ADN. Además de la definición de los cambios estructurales en las secuencias de codificación de los genes que contribuyen al desarrollo del cáncer, en años recientes se ha atestiguado una apreciación cada vez mayor de la importante contribución de las influencias epigenéticas en la carcinogénesis. Esto puede comprenderse como el ocaso de la genética somática y el nacimiento de una nueva era en la investigación del cáncer. Varios de estos factores epigenéticos se explican a continuación.

■ **Metilación del ADN:** El factor epigenético de reconocimiento más amplio es la metilación del ADN. El primer dato descubierto de este proceso fue la disminución global del ADN metilado que se constata en los cánceres humanos, después de lo cual se describió la metila-

ción aumentada de los antioncogénicos. Por consiguiente, se constató que la metilación del ADN puede inhibir la expresión génica.

El desarrollo de un organismo y la diferenciación de sus células para que cumplan funciones específicas dependen de la expresión y el silenciamiento selectivos de los genes. Durante la vida adulta, es necesario que la expresión génica varíe de acuerdo con el tejido, el tipo celular y otras circunstancias. Esta regulación genética se logra en gran medida a través de la metilación del ADN.

La metilación del ADN se concentra en las citosinas que preceden a las guaninas, una disposición denominada CpGs (La "p" corresponde a los enlaces fosfodiéster entre las bases.) Las regiones ricas en CpGs, denominadas islas CpG, son particularmente frecuentes (alrededor del 60%) en las regiones activadoras de los genes humanos. La metilación de la citosina en estas islas resulta de especial importancia en el desarrollo, en la inactivación del cromosoma X en mujeres y en la impronta genómica (v. cap. 6). La acumulación de pruebas indica que el grado de metilación —de hipometilación y de hipermetilación— ocupa un papel importante en la carcinogénesis.

Hipermetilación: Muchos cánceres se distinguen por la hipermetilación de las islas CpG en las regiones activadoras de antioncogénicos como *Rb*, *VHL* y *BRCA1*. La hipermetilación del activador también se ha identificado en genes que inducen la carcinogénesis a través de sus funciones en el tránsito del ciclo celular, apoptosis, reparación del ADN y angiogénesis (v. anteriormente). Los patrones de hipermetilación varían de acuerdo con el tipo de tumor, y la inhibición de ciertos genes por hipermetilación puede representar un segundo golpe, que desencadena la pérdida funcional de la heterocigosidad.

La hipermetilación también ilustra "el yin y el yang" de la patogénesis del cáncer. Las regiones no codificadoras del genoma humano contienen numerosas secuencias repetitivas que son ricas en CpG y que presentan una metilación densa bajo condiciones normales. Este efecto protege la estabilidad cromosómica por el silenciamiento del ADN no codificador (v. a continuación) y de los elementos que se pueden transponer del ADN.

Hipometilación: Como se ha señalado anteriormente, muchos cánceres muestran hipometilación global cuando se comparan con sus contrapartes hícticas normales. Esto se produce en secuencias de ADN repetitivas, así como en exones e intrones de genes codificantes de proteínas. La extensión de la hipometilación del ADN se incrementa en la medida en que el proceso maligno avanza desde una proliferación benigna a un tumor maligno. La baja metilación del ADN desestabiliza su estructura y favorece la recombinación durante la mitosis, que conduce a un incremento en las deleciones, translocaciones, reordenamientos cromosómicos y aneuploidía, todos los cuales contribuyen a la transformación maligna. La hipometilación de genes asociados con la proliferación celular puede incrementar la transcripción de tales genes. En virus de tumores humanos latentes (por ejemplo, VPH, virus de Epstein-Barr), también se ha demostrado que la hipometilación progresiva de secuencias se relaciona con el desarrollo de tumores.

■ **Modificaciones de las histonas:** La cromatina es un complejo de ADN y proteínas constituido por cromosomas. Estas agrupan el ADN dentro de una estructura que permite la mitosis y la meiosis y regula la expresión génica. Entre las proteínas más importantes relacionadas con el ADN están las histonas, una familia de proteínas que se asocia con el ADN para formar nucleosomas, los cuales estabilizan la estructura tridimensional del ADN. Los cambios covalentes en la estructura de las histonas a través de la metilación, la acetilación y otras modificaciones influye en numerosas actividades génicas, como la transcripción, la reparación y la replicación del ADN. La metilación de las histonas tiene consecuencias variables, que dependen de los aminoácidos involucrados, pero en general la acetilación de la histona se relaciona con una activación de la transcripción.

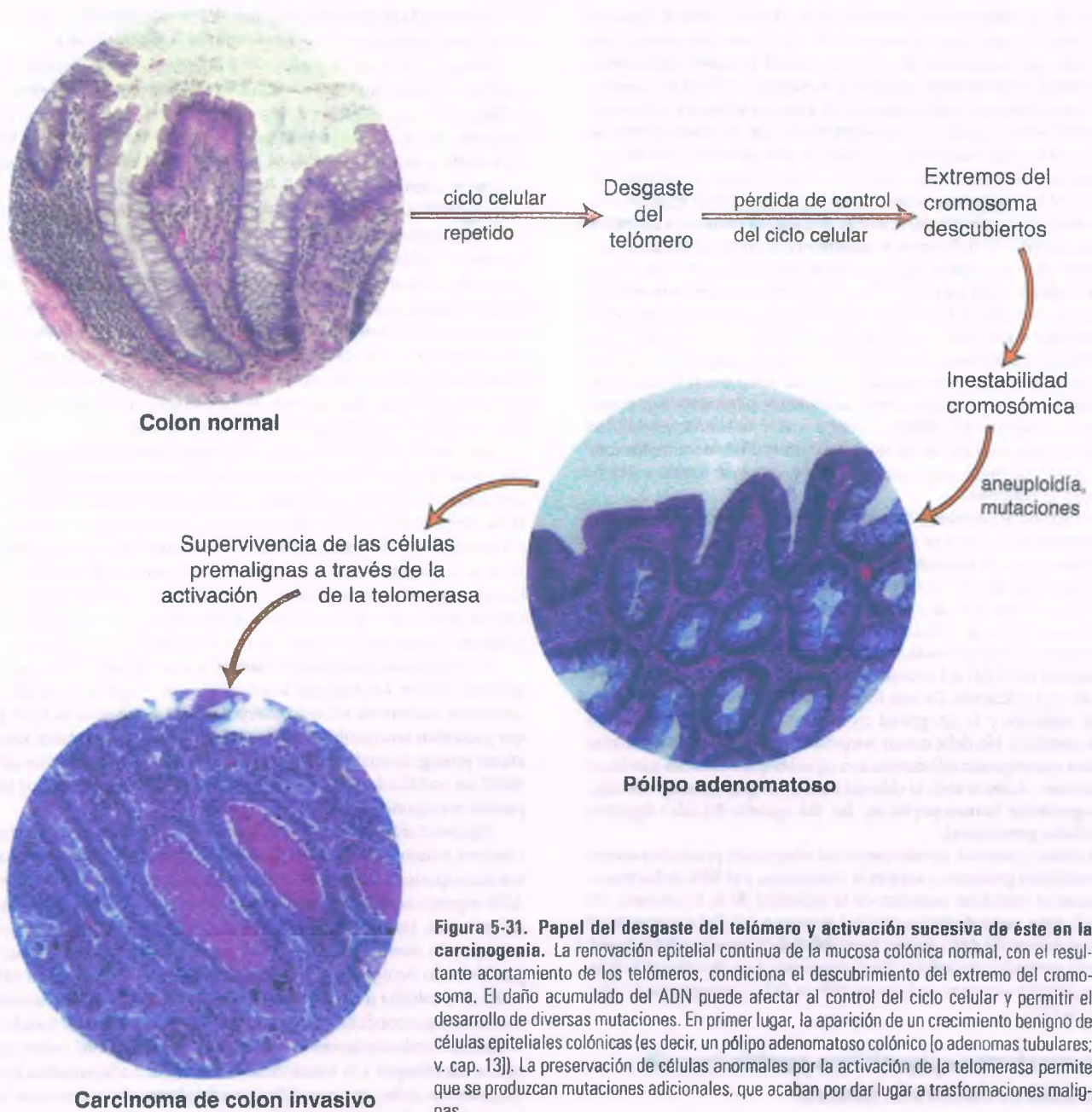


Figura 5-31. Papel del desgaste del telómero y activación sucesiva de éste en la carcinogénesis. La renovación epitelial continua de la mucosa colónica normal, con el resultante acortamiento de los telómeros, condiciona el descubrimiento del extremo del cromosoma. El daño acumulado del ADN puede afectar al control del ciclo celular y permitir el desarrollo de diversas mutaciones. En primer lugar, la aparición de un crecimiento benigno de células epiteliales colónicas (es decir, un pólipo adenomatoso colónico [o adenomas tubulares; v. cap. 13]). La preservación de células anormales por la activación de la telomerasa permite que se produzcan mutaciones adicionales, que acaban por dar lugar a transformaciones malignas.

Como corolario, la desacetilación de la histona se vincula con un silenciamiento transcripcional. En consecuencia, la combinación de la modificación de la histona y la metilación del ADN abarca una red reguladora intrincada cuya interrupción juega un papel importante en la carcinogénesis.

- **Micro-ARN (miARN) y cáncer:** No hace mucho tiempo, la teoría de las bases genéticas del cáncer previó un equilibrio entre los genes que codifican proteínas que bien impulsan a la célula hacia la neoplasia o bien la protegen de esa conversión. La vida no es tan simple. El descubrimiento de que la mayor parte del ADN no codificante (antes considerado "ADN chatarra") en realidad se transcribe en especies de ARN que no se traducen y que estos ARN ejercen una función reguladora en la expresión génica ha añadido "combustible al fuego"

que trata de convertir en cenizas los conceptos "tradicionales" de la genética del cáncer. Entre la masa de moléculas de ARN no traducidas que se producen están las miARN, que son especies de ARN de doble hebra con una longitud de 22 pares de bases, de las cuales más de 1 000 ya están descritas. La polimerasa II del ARN se encarga de producir las a partir de secuencias de ADN que se localizan en cualquier lugar del genoma, incluidos los intrones, los exones y las regiones no codificantes.

Los miARN se unen a los ARNm, de los que son complementarios. Tal unión puede resultar en la división o degradación del transcrito diana. La interrelación entre miARN y ARNm es promiscua en el sentido de que cualquier miARN puede regular múltiples ARNm y cada ARNm puede unir un determinado número de miARN. Es

interesante señalar que alrededor de la mitad de las secuencias de ADN que codifican miARN están situadas en lugares genómicos frágiles y regiones que tienden a la amplificación y a la pérdida de la heterocigosidad.

Se ha demostrado que los miARN desempeñan un papel importante en la regulación de la diferenciación y proliferación celular y en consecuencia debería ser obvio que los niveles alterados de miARN pueden relacionarse con el desarrollo de cáncer. Se ha demostrado asimismo que los miARN son importantes para el crecimiento y desarrollo de varios tumores humanos, como los de pulmón, colon, mama, páncreas y sistema hematopoyético. Como otros factores epigenéticos, los miARN pueden funcionar como oncogenes o como antioncogenes, de acuerdo con el gen diana. El resumen completo de las actividades del miARN está pendiente de dilucidarse, pero su importancia en la biología del cáncer es incuestionable.

Las células cancerosas muestran un metabolismo alterado

Hace casi un siglo, Otto Warburg reconoció que, preferentemente, las células cancerosas generan energía a través de la glucólisis anaerobia citoplasmática, en oposición a la fosforilación oxidativa mitocondrial. Con un aporte adecuado de glucosa, la glucólisis puede producir ATP más rápido que los mecanismos mitocondriales. En consecuencia, muchas células cancerosas consumen mucha más glucosa que sus contrapartes normales. La tomografía por emisión de positrones (PET), que utiliza análogos radiomarcados de glucosa para visualizar tumores, explota esta observación.

El crecimiento de la célula cancerosa requiere concentraciones más altas de lípidos y una biosíntesis más acentuada de macromoléculas (proteínas, ADN), que son características de estas células más inactivas que sus parientes normales. En este contexto, la glucólisis genera intermediarios metabólicos que se convierten en los ladrillos de la construcción necesarios para estos requerimientos biosintéticos incrementados. Lo anterior se consigue prescindiendo de la función mitocondrial, al menos en parte, en la generación de energía para la biosíntesis. En lugar de usarlo para generar ATP, el piruvato que se produce a través de la glucólisis se usa para sintetizar moléculas para otras vías anabólicas.

También son importantes las redes compuestas de oncogenes y antioncogenes que influyen en el cambio metabólico del cáncer. Los efectores posteriores, la 3-cinasa de fosfatidilinosítidos (PI3K), Akt y mTOR (v. anteriormente) manejan actividades que dan apoyo a la biosíntesis, un proceso que usualmente regula el antioncogén PTEN (v. anteriormente). Muchos cánceres contienen mutaciones activadoras de PI3K y se caracterizan por la pérdida de PTEN. La activación resultante de las vías de señalización de Akt y mTOR conduce a una actividad metabólica aumentada, que incluye mayor cantidad de receptores celulares para la glucosa y los aminoácidos, lo que incrementa su disponibilidad para las necesidades biosintéticas de las células tumorales. Diferentes oncogenes (por ejemplo, *c-myc*, *HRAS*, *c-src*) también influyen con fuerza en las múltiples vías metabólicas que se requieren para el crecimiento de las células cancerosas.

Otros numerosos antioncogenes, entre otros TSC1 y p53, y varias cinasas están implicados en el control metabólico. Por ejemplo, PI3K desencadena la activación tumoral, mientras que AMPK puede funcionar como un inhibidor tumoral (v. fig. 5-32 para un resumen más detallado de las vías metabólicas de las células cancerosas).

Las perturbaciones en la muerte celular programada desempeñan papeles clave en la carcinogénesis

El número total de células en cualquier órgano refleja un equilibrio entre la división celular y la muerte celular y la interferencia de este intrincado equilibrio puede desembocar en el desarrollo de un cáncer. Existen dos mecanismos principales de muerte celular programada, a

saber, apoptosis y autofagia (v. cap. 1), cuya desregulación se ha implicado en el desarrollo tumoral.

Apoptosis

Por lo general, la apoptosis elimina células dañadas o anormales. Por lo tanto, las células cancerosas incluyen con frecuencia mecanismos para inhabilitar la apoptosis. Se ha encontrado que muchas proteínas conocidas como proapoptóticas y antiapoptóticas interactúan en numerosas vías. Para que este tema resulte comprensible, se restringirá su desarrollo a ejemplos ilustrativos. Esto habrá de incluir las mutaciones con pérdida de función en p53 y las mutaciones con ganancia de función en la familia Bcl-2 de oncogenes que inhiben la apoptosis. La estimulación de la apoptosis por varios oncogenes puede producirse si los sistemas de control de daño del ADN están operativos. Más aún, varios fármacos antineoplásicos actúan mediante la facilitación del proceso de apoptosis.

El ejemplo prototipo del papel de la apoptosis en el cáncer humano lo representa el linfoma folicular (v. cap. 20), en el cual un inhibidor de la apoptosis, Bcl-2, se activa de manera generalizada mediante su translocación hacia la región activadora de la cadena pesada de la inmunoglobulina [t(14;8)]. La consecuencia es que se altera el equilibrio normal entre la vida y la muerte de los linfocitos B a favor de lo primero, lo que permite la acumulación de un exceso de células B neoplásicas.

La expresión incrementada de Bcl-2 también ha sido descrita en algunos otros tipos tumorales, como el cáncer de pulmón y el linfoma no Hodgkin. La translocación cromosómica no es el único mecanismo a través del cual puede alterarse la expresión de Bcl-2. Se han señalado la metilación e inhibición del miARN como reguladores de la expresión del Bcl-2. De manera similar, una afectación en la función de p53, ya sea por mutación o mecanismos epigenéticos, puede reducir la expresión de las parejas de unión proapoptóticas del Bcl-2 (v. cap. 1) y de esa manera promover la formación de un tumor.

El asunto de la apoptosis en el cáncer se complica más por el fenómeno de la **apoptosis mediada por oncogén**. Aunque el factor de transcripción Myc se considera por lo general como un producto de un oncogén, también induce una vía de apoptosis predeterminada, y en consecuencia, la activación de la proliferación celular mediante la producción desregulada de Myc suele equilibrarse a través de la apoptosis aumentada. La inducción de la apoptosis por el Myc actúa como una "válvula de seguridad molecular" que bloquea el desarrollo del cáncer. Para que se produzca el desarrollo de un tumor estimulado por Myc, algunas células que producen Myc en concentraciones altas también deben sobrevivir mediante la sobreexpresión de Bcl-2 u otras proteínas antiapoptóticas.

Este ejemplo ilustra la complejidad inherente en el control del interruptor de encendido-apagado de la apoptosis en el desarrollo del cáncer.

Autofagia

Al principio la autofagia (v. cap. 1) se consideró como un proceso caracterizado por la degradación masiva y no selectiva de los constituyentes celulares. No obstante, ahora está claro que desempeña un papel en muchos procesos, entre otros en el cáncer. La autofagia opera de dos formas: puede ser selectiva o no selectiva. La autofagia no selectiva secuestra y cataboliza componentes citoplasmáticos de manera aleatoria, mientras que la autofagia selectiva detecta y digiere constituyentes celulares específicos. De esta forma, la autofagia no sólo es una respuesta a la falta de nutrientes, sino que también participa en muchos otros procesos, entre los que se halla la inhibición tumoral. Ésta también es un arma de doble filo, ya que su activación facilita la supervivencia de la célula tumoral en un ambiente con escasez de nutrientes. La expresión de ciertos oncogenes, como el *ras*, puede estimular la autofagia, lo que conduce a la senescencia celular o la muerte. *Por lo tanto, la autofagia representa una vía alternativa de muerte celular programada en la prevención del cáncer.*

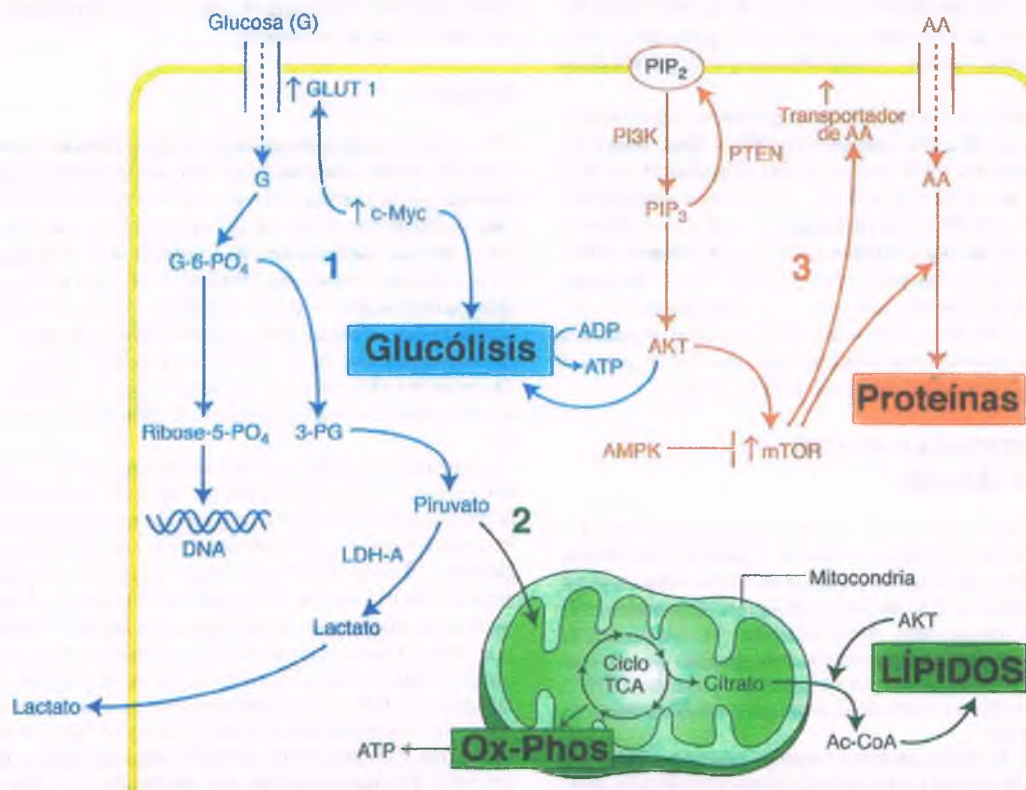


Figura 5-32. Metabolismo de la célula cancerosa. 1. La entrada de glucosa (G) dentro de la célula cancerosa es facilitada por el incremento del transportador de glucosa mediado por los *c-myc*, GLUT-1. La mayor parte de la glucosa se metaboliza por glucólisis, que lleva a la producción de piruvato, el cual a su vez se convierte en lactato. Como parte de este proceso se generan glucosa-6-fosfato (G-6-PO₄) y 3-fosfoglicerato (3-PG), que son precursores de la ribosa-5-fosfato (ribosa-5-PO₄), una molécula imprescindible para la síntesis de ácidos nucleicos. 2. Parte del piruvato generado a través del metabolismo de la glucosa entra en la mitocondria para ser parte del ciclo del ácido tricarbóxico (TCA), que dirige la fosforilación oxidativa para que produzca adenosina trifosfato (ATP). El citrato procedente de este ciclo se exporta hacia el citosol, donde se incorpora en los lípidos; este proceso es estimulado por la Akt activada. 3. La activación de la 3-cinasa de fosfatidilinosítido (PI3K) conduce a la producción de trifosfato de fosfatidilinosítol (PIP₃) (que es disminuido por PTEN), el cual a su vez activa a la Akt, lo que condiciona la glucólisis incrementada y la activación del mTOR. Este último es inhibido por los inhibidores tumorales AMPK y TSC-1/2. El mTOR estimula la captación de aminoácidos (AA) a través de transportadores específicos de la membrana celular, lo que concluye con la síntesis aumentada de proteínas.

Otras numerosas proteínas inhibidoras de tumor, como PTEN y las proteínas de la esclerosis tuberosa (TSC-1, TSC-2), facilitan la autofagia generalizada. Varios oncogenes (Akt, Bcl-2, mTOR) deterioran la autofagia, lo que destaca su importancia como un proceso antioncogénico. Algunos genes importantes que intervienen en la autofagia, como la beclina-1, suelen estar mutados en muchos cánceres humanos. Como hecho interesante cabe destacar que numerosos medicamentos antineoplásicos activan con fuerza la autofagia. Aunque la conexión entre autofagia y cáncer no se comprende del todo, el deterioro de la función inhibidora tumoral de autofagia puede desembocar en la acumulación de materiales dentro de la célula que causan inestabilidad cromosómica, algo que finalmente puede conducir al desarrollo de cáncer.

La senescencia celular ayuda a prevenir el cáncer

La senescencia celular es la pérdida de la capacidad celular para completar el ciclo mitótico, con la detención irreversible de la progresión del ciclo celular. Sin embargo, la capacidad de las células senescentes de permanecer viables durante extensos períodos de tiempo las coloca aparte de las células que se someten a una desaparición apoptótica

rápida (v. cap. 1). Los inhibidores tumorales Rb y p53 son los árbitros críticos de la senescencia celular.

Senescencia celular inducida por los oncogenes

Anteriormente se han explicado algunos impedimentos para el desarrollo tumoral que no se relaciona con los oncogenes. Éstos incluyen la muerte celular por apoptosis y autofagia y la senescencia inducida por el telómero. Sin embargo, en los últimos años, se ha demostrado que la senescencia inducida por oncogén (SIO) restringe la formación de tumores en muchos tipos de cánceres. Coherentemente con este papel de la SIO, las células senescentes estimulan las funciones antitumorales de p53 y Rb.

Para situar la SIO en el contexto del cáncer, se debe apreciar que la gran mayoría de las células que sufren una mutación oncogénica nunca se convierten en células cancerosas. Un simple cálculo de la tasa de mutaciones indica que, en el cuerpo humano, tales mutaciones se producen muchas veces por minuto, lo cual contrasta con la relativa infrecuencia del cáncer durante la vida humana. Una barrera mayor al desarrollo del cáncer parece ser la senescencia celular.

Algunos estudios iniciales muestran que después de que el Ras activado aumenta la proliferación de las células afectadas, se produce una interrupción del crecimiento irreversible (es decir, una senescencia celular). La senescencia puede evitarse mediante la paralización de las vías de p53 y Rb, lo que sugiere que tal SIO en realidad evolucionó como un recurso para prevenir tumores. A continuación se descubrió que las alteraciones en la activación de otros oncogenes provocan SIO in vivo. Los tumores benignos demuestran tal senescencia, mientras que los tumores malignos avanzados no. Por tanto, a falta de mutaciones adicionales, la SIO evita que las proliferaciones celulares benignas progresen a la malignidad.

Pese a la extensa investigación en marcha, no hay un solo paradigma que explique todos los datos relativos a la SIO. Aunque se ha demostrado una variedad de señales a través de Rb y p53, parece que en realidad la senescencia se produce a causa de una red de señalización excesivamente compleja (fig. 5-33).

Si una célula dispone de recursos para evitar el programa de senescencia después de la activación del oncogén, a través de cualquier secuencia de acontecimientos, esa célula continúa proliferando y puede decirse que se ha inmortalizado (v. cap. 1). Si una célula inmortalizada

acumula mutaciones adicionales in vivo, la proliferación resultante puede progresar a través de la displasia, el carcinoma in situ y la invasión y la metástasis finales. Por consiguiente, la **carcinogenia en múltiples pasos** es un concepto que refleja la necesidad de las células tumorales de acumular mutaciones que estimulen la proliferación e inactiven los mecanismos de senescencia celular.

La transducción de señales transfiere los estímulos intracelulares y extracelulares a las actividades de las células

En años recientes, muchas vías de señalización han mostrado que participan en el desarrollo y diseminación de los cánceres. Varias de estas vías se han explicado en el apartado de oncogenes (v. anteriormente); es el caso del receptor de tirosinas cinasas, las proteínas G sin receptor y las proteínas cinasas. Aquí se presentan varios ejemplos sobre la manera en que la transducción de señales se relaciona con la biología del cáncer.

Hormonas esteroideas

Hace unos tres siglos, el médico italiano Ramazzini observó que las monjas tenían una incidencia particularmente alta de cáncer de mama. Ahora se reconoce que ese hecho curioso refleja la estimulación estrógena sin oposición del epitelio mamario, no interrumpida por el embarazo y la lactancia. Los estrógenos y la progesterona se unen a receptores citoplasmáticos específicos. Los complejos resultantes de hormona-receptor se translocan entonces hacia núcleo, donde actúan como factores de transcripción que fomentan la proliferación de las células respondedoras. El tratamiento antiestrógeno para los tumores con receptores positivos a los estrógenos y a la progesterona reduce el riesgo de recidiva después de la intervención quirúrgica. Otros receptores nucleares han sido identificados en el cáncer de mama, como aquellos que unen andrógenos, corticoesteroides, vitaminas A y D, ácidos grasos y algunos lípidos dietéticos. Las interacciones de estas vías de señalización entre sí y con otras vías de señalización son muy complicadas y no se entienden bien.

La influencia de los andrógenos es más conspicua en el caso del cáncer de próstata, en el cual estimulan el crecimiento al unirse al receptor de andrógeno. Esta vía del receptor interfiere con otras vías importantes que afectan al ciclo celular, la apoptosis y la diferenciación. Tales interacciones incluyen a EGF, IGF-1, FGF, VEGF, TGF- β y otras especies de señalización importantes. La eliminación de la estimulación andrógena, sea a través de un medio quirúrgico o farmacológico, inhibe el crecimiento del cáncer de próstata, aunque en la mayoría de los casos los tumores acaban por ser insensibles al andrógeno.

Factor de crecimiento transformante β

El TGF- β , una citocina extracelular en el microambiente de las células cancerosas que activa importantes vías reguladoras, es un ejemplo de mediadores de comunicación celular que influyen poderosamente en la patogenia de los tumores. Su función en la génesis del cáncer parece ser importante, aunque las respuestas celulares e históricas a estas citocinas son muy contextuales. En general, el TGF- β tiende sobre todo a inhibir el desarrollo tumoral al modular la proliferación, supervivencia, adhesión y diferenciación celular. También inhibe la mitogénesis inducida por constituyentes de la matriz extracelular. Sin embargo, las células francamente malignas adquieren con frecuencia la capacidad para evadir o incluso manipular las vías del TGF- β para sus fines nefastos. La señalización anormal en la vía del TGF- β en realidad puede estimular la proliferación de las células tumorales, facilitar su evasión de los mecanismos de defensa del hospedero (v. a continuación) y fomentar la invasión y la metástasis.

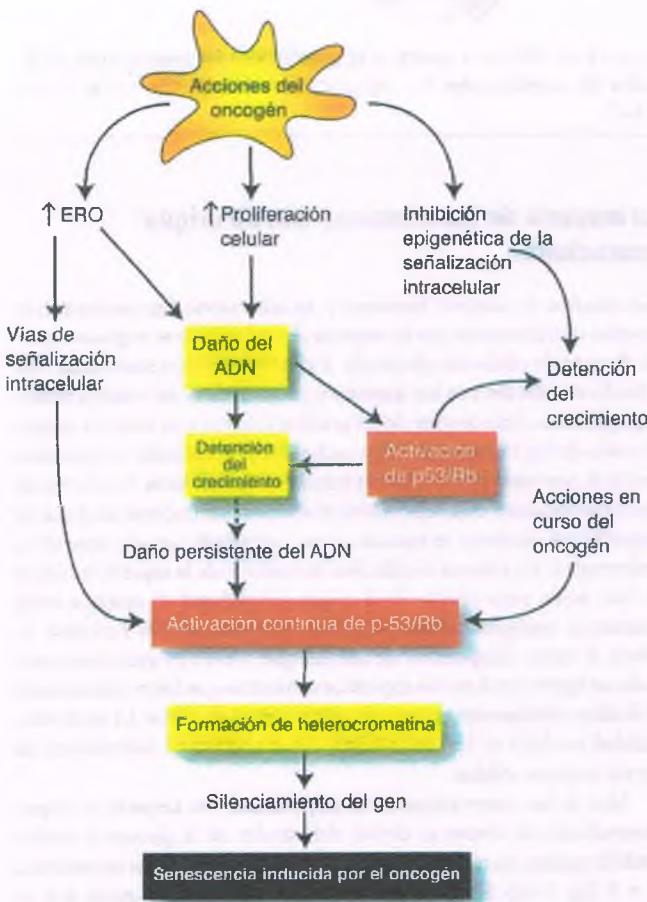


Figura 5-33. Paradigma hipotético de la senescencia inducida por un oncogén (OIS). El estrés oncogénico puede provocar respuestas celulares que conducen a la senescencia celular. Los factores que participan en este proceso activan p53 y pRb, y son necesarias múltiples vías para sostener esta activación. La remodelación de la cromatina puede entonces silenciar importantes genes y consolidar la detención del crecimiento.

Tabla 5-3

Factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y cáncer

Activa	Inhibe
Efectos normales inhibidores del tumor	
Apoptosis	Inflamación
Diferenciación	Mitogénesis inducida por la matriz extracelular
Mantenimiento del número celular	
Fracaso de la inhibición tumoral	
Mitógenos autocrinos	Vigilancia inmunitaria
Motilidad	
Invasión y metástasis	
Reclutamiento de miofibroblastos	
Extravasación de células malignas	
Modificación del microambiente	
Movilización de osteoclastos	

Habitualmente, el TGF- β favorece la homeostasis y ejerce actividad inhibitoria de tumor a través de los efectos sobre las células objetivo o de la matriz extracelular. Si fracasa en esta actividad, el TGF- β permite la producción de factores de crecimiento, la evasión de la vigilancia inmunitaria y el establecimiento de factores que facilitan la invasión y la metástasis de las células tumorales.

Las células cancerosas pueden desarrollar la capacidad para eludir la actividad inhibitoria relacionada con el TGF- β a través de mutaciones en los genes de los receptores del TGF- β o mediante la interferencia de la señalización posterior a través de la mutación o al promover la metilación de proteínas clave. Bajo estas circunstancias, las células cancerosas pueden secuestrar las actividades reguladoras del TGF- β para sus necesidades ulteriores, como crecimiento del tumor, invasión y metástasis. La pérdida de la función inhibitoria tumoral del TGF- β a través de mutaciones inactivadoras de genes en su vía central ha sido descrita en cánceres de colon, próstata, estómago, mama, páncreas, ovario y muchos otros. Un resumen de los efectos del TGF- β en el cáncer se presenta en el tabla 5-3.

Otras citocinas (por ejemplo, el factor estimulante de colonias de granulocitos/monocitos [GM-CSF] y la interleucina 3 [IL-3]) pueden contribuir al desarrollo tumoral tan sólo por sobreexpresión, en especial en el caso de las neoplasias hematopoyéticas.

Mucinas unidas a la membrana

Tradicionalmente se ha pensado que las mucinas son moléculas cargadas exclusivamente extracelulares que establecen una conexión entre muchas superficies epiteliales y el exterior. Sin embargo, ahora se reconoce que las mucinas unidas a la membrana abarcan una gran familia de glucoproteínas que con frecuencia se sobreproducen en cánceres muy diversos. Los dominios extracelulares de estas mucinas unidas a la membrana lubrican y protegen la superficie celular. Los dominios citoplasmáticos de estas glucoproteínas transmembrana funcionan como andamios para la interacción con moléculas de señalización que influyen en la proliferación y supervivencia de la célula (fig. 5-34). En este contexto, las mucinas unidas a la membrana están sobreexpresadas en la gran mayoría de los cánceres de mama y con frecuencia en neoplasias de colon, ovario, páncreas y pulmón.

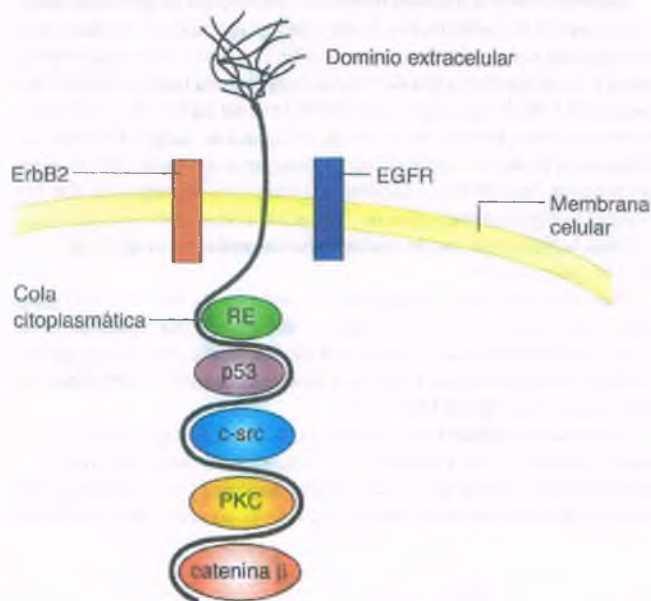


Figura 5-34. Mucinas unidas a la membrana con importantes moléculas de señalización. RE = receptor de estrógeno; PKC = cinasa de proteína C.

La mayoría de los cánceres son de origen monoclonal

Los estudios de tumores humanos y en laboratorio han suministrado pruebas consistentes de que la mayoría de los cánceres se originan a partir de una sola célula transformada. Esta teoría ha sido examinada más a fondo en relación con los trastornos proliferativos del sistema hematopoyético. La más común de las pruebas clínicas a su favor es la producción de una inmunoglobulina exclusiva en un paciente con mieloma múltiple por parte de las células plasmáticas neoplásicas. En efecto, un "pico monoclonal" en la electroforesis sérica de un paciente en el que se sospecha un mieloma es tomado como una prueba concluyente de la enfermedad. De manera similar, los marcadores de la superficie celular se han usado para establecer el origen monoclonal de muchos otros trastornos malignos hematopoyéticos. Por ejemplo, los linfomas de célula B están compuestos de células que muestran exclusivamente cadenas ligeras κ o λ en sus superficies, mientras que las proliferaciones linfoideas policlonales presentan ambos tipos de células. La monoclonalidad también se ha demostrado en las metástasis individuales de varios tumores sólidos.

Una de las observaciones más importantes con respecto al origen monoclonal del cáncer se derivó del estudio de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en mujeres que eran heterocigotas para dos isoenzimas, A y B (fig. 5-35). Estas isoenzimas son codificadas por genes que se localizan en el cromosoma X. Puesto que un cromosoma X se inactiva al azar, sólo uno de los alelos se expresa en cualquier célula dada. Por lo tanto, aunque los genotipos de todas las células son el mismo, sus fenotipos varían con respecto a la expresión de la isoenzima A o B. Un examen de los tumores benignos del músculo liso uterino (leiomiomas o "fibroides") reveló que todas las células de un tumor individual expresan A o B pero no las dos, lo que indica que cada tumor derivó de una célula progenitora. Aunque también se han descrito tumores oligoclonales, son bastante raros.



Figura 5-35. Origen monoclonal de los tumores humanos. Algunas mujeres son heterocigotas para los dos alelos de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD) en el brazo largo del cromosoma X. En una etapa temprana de la embriogénesis, uno de los cromosomas X es inactivado al azar en cada célula somática y aparece citológicamente como un cuerpo de Barr fijo a la membrana nuclear. En consecuencia, los tejidos son un mosaico de células que expresan la isoenzima A o B de la G6PD. Se ha demostrado que los leiomiomas del útero contienen una u otra de las isoenzimas (A o B) pero no ambas, un dato que demuestra el origen monoclonal de los tumores.

La mayoría de los tumores son heterogéneos en su aspecto y composición celular

Aunque casi todos los tumores comienzan como clones únicos de células neoplásicas, a medida que sus células crecen muestran considerables variaciones genéticas fenotípicas. Este fenómeno se llama **heterogeneidad tumoral**. La diversidad de células entre la población tumoral tiene amplias implicaciones en la progresión y diseminación del tumor, así como en las respuestas a la quimioterapia en el desarrollo de una resistencia a tales agentes. Se han propuesto numerosas teorías, las cuales no se excluyen forzosamente entre sí, para explicar la diversidad de células en los tumores.

Evolución clonal

Este concepto originalmente usado para explicar la heterogeneidad tumoral implica que las células tumorales acumulan progresivamente nuevas mutaciones conforme proliferan. Un tumor en el cual muchas células se encuentran en división puede, por lo tanto, a lo largo del tiempo, generar una población diversa de células diferentes desde el punto de vista genético. Algunas de estas células pueden ser destinadas a la muerte celular, mientras que otras pueden prosperar como subclones distintos de las células malignas originales desde el punto de vista genético (fig. 5-36 A). La selección de tipo darwiniano determina qué subclones serán exitosos y cuáles han de morir, cuáles serán metastatizantes y cuáles permanecerán localizados.

Blastocitos cancerosos

Sólo una parte diminuta de las células de un tumor maligno pueden producir un nuevo tumor cuando se trasplantan en un animal con deficiencia inmunitaria. Como los blastocitos somáticos, que son capaces de autorrenovarse y diferenciarse, las células malignas con tales capacidades se denominan **blastocitos cancerosos**. La existencia de blastocitos cancerosos se ha demostrado de manera más convincente en la leucemia mieloblástica aguda, aunque también hay pruebas consistentes de que están presentes en algunos tumores sólidos. En la leucemia mieloblástica aguda, apenas el 1% de las células leucémicas expresan marcadores de blastocito hematopoyético (CD-34⁺, CD-38⁻). Más aún, éstas son las únicas células de toda la población leucémica capaces de restablecer una leucemia en un receptor del trasplante apropiado. De manera comparable, pero no idéntica, los datos se han obtenido de estudios de cánceres de mama, colon y cerebro.

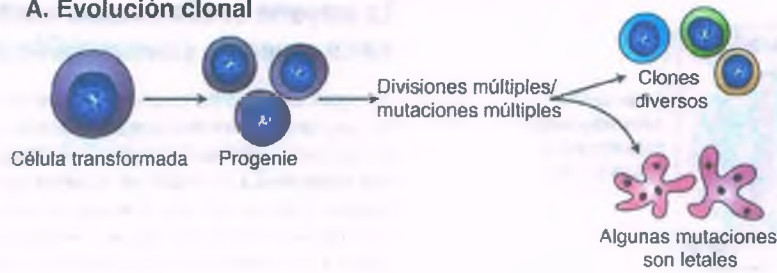
Aunque el tema es controvertido aún, parece que —al menos en las neoplasias hematopoyéticas— los blastocitos cancerosos pueden originarse a partir de la transformación de blastocitos hematopoyéticos normales o de un linaje afectado de células progenitoras. En el último caso, las células transformadas reproducen al menos partes del programa celular normal de los blastocitos (fig. 5-36 B).

El hecho de que los blastocitos cancerosos continúen con su tasa mitótica inherentemente baja es lo que permite que evadan la destrucción por los agentes quimioterápicos citotóxicos, que preferentemente matan las células que se dividen con rapidez. Por lo tanto, aunque la quimioterapia puede destruir el grueso de un tumor maligno, los blastocitos cancerosos residuales pueden sobrevivir para regenerar el cáncer.

Plasticidad epigenética de la célula cancerosa

Tan importantes como los blastocitos cancerosos son en algunos tumores las “malvadas maquinaciones” de las neoplasias, que han improvisado incluso métodos más tortuosos para mantener y hacer crecer los tumores. Por lo tanto, en algunos tumores (por ejemplo, melanomas malignos), la heterogeneidad de las poblaciones de células tumorales y la capacidad para regenerar una neoplasia pueden implicar cambios epigenéticos (por ejem-

A. Evolución clonal



B. Blastocitos cancerosos

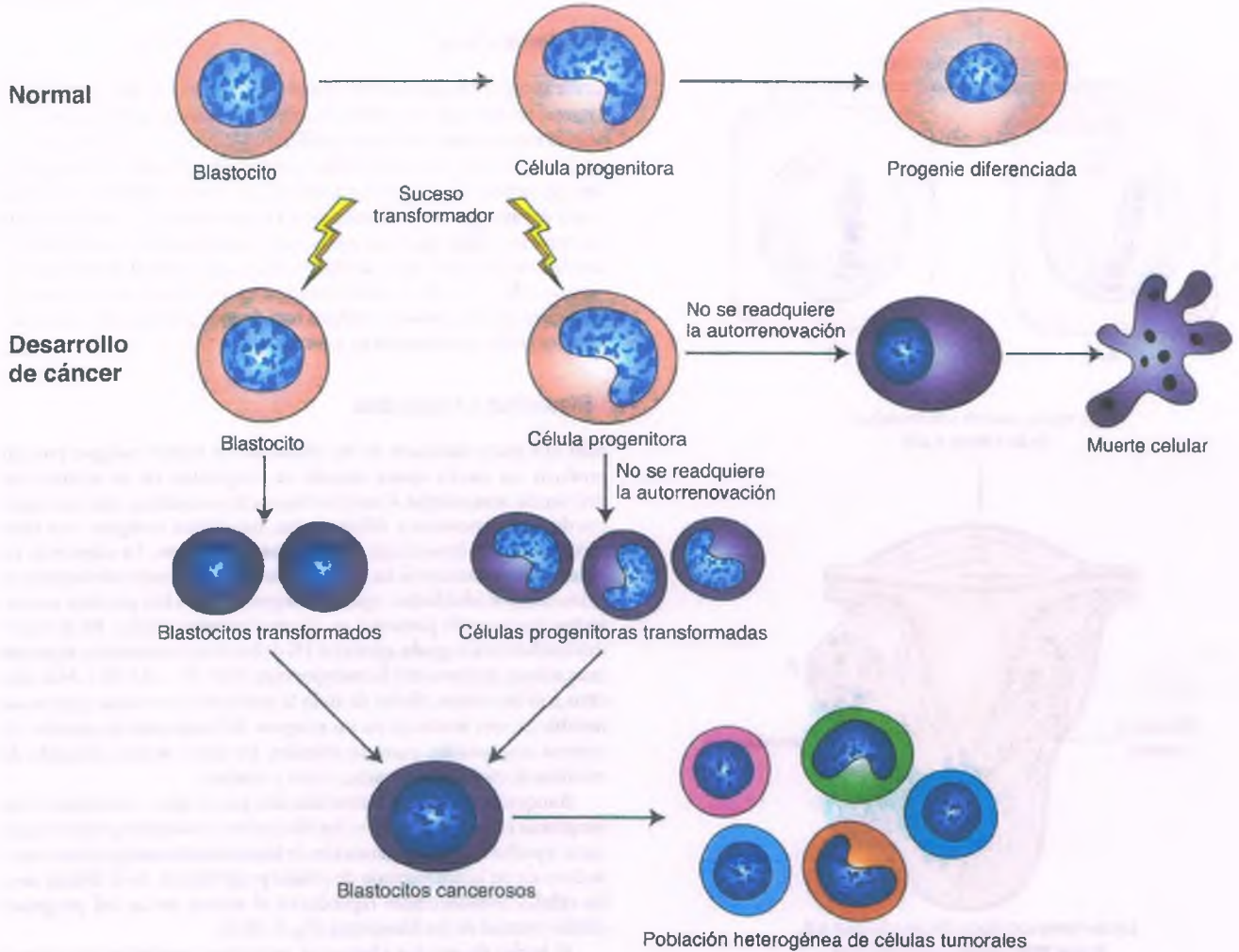


Figura 5-36. Paradigmas de la heterogeneidad tumoral. A. Evolución clonal. Las células tumorales en proliferación terminan por desarrollar diversas mutaciones, por lo que diferentes células adquieren diferentes mutaciones, lo que conduce a la heterogeneidad en la población celular del tumor. Algunas de esas mutaciones son inconsistentes con la supervivencia de la célula, mientras que otras facilitan la progresión del cáncer. **B. Blastocitos cancerosos.** Habitualmente, los blastocitos (*arriba*) dan origen a células progenitoras afectadas. Éstas producen células con diferenciación terminal. Un estímulo oncógeno (*abajo*) a un blastocito puede llevar a un fondo extenso de blastocitos transformados. Éstos se vuelven blastocitos cancerosos. Alternativamente, el estímulo oncógeno puede afectar a una célula progenitora afectada. Si esta última reproduce un programa de autorrenovación, la progenitora transformada resultante puede convertirse en un blastocito canceroso. Si éste no activa el programa de autorrenovación, se producirá la progenie diferenciada resultante y terminará por morir. Los blastocitos cancerosos generados a través de la transformación de los blastocitos o de la transformación de progenitoras afectadas pueden ser el antecedente de una población celular maligna heterogénea.

C. Plasticidad epigenética de la célula cancerosa

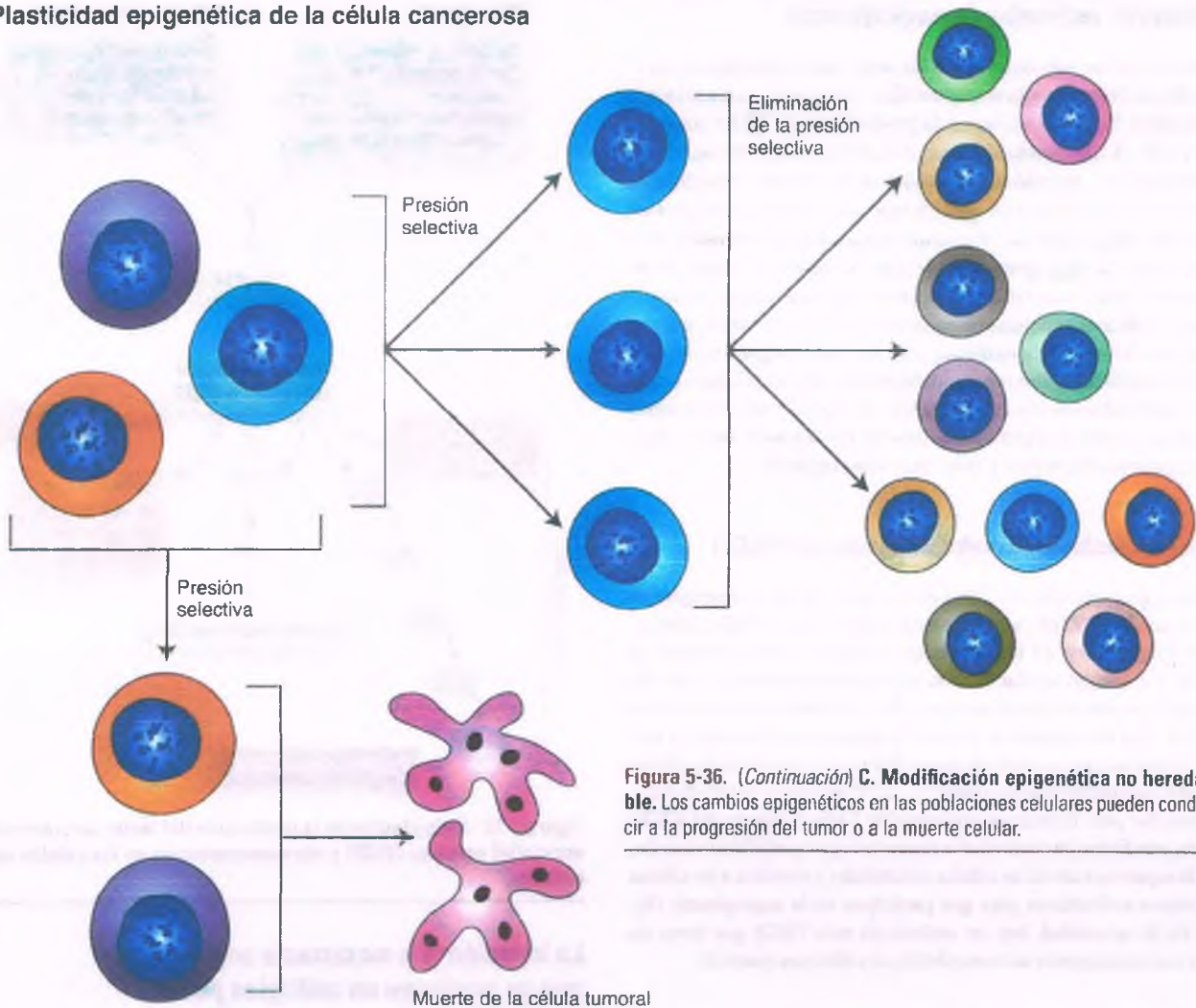


Figura 5-36. (Continuación) C. **Modificación epigenética no heredable.** Los cambios epigenéticos en las poblaciones celulares pueden conducir a la progresión del tumor o a la muerte celular.

plo, la expresión de proteínas que modifican de manera covalente a las histonas), cuyas células pueden modificar el encendido y el apagado. En consecuencia, una población de células tumorales que prolifera lentamente puede alternar entre diferentes estados epigenéticos y de este modo fluctuar entre la capacidad para reconstituir un tumor y la pérdida de tal capacidad. Este tipo de desviaciones permiten que diversas poblaciones de células tumorales alternen entre células de división lenta reconstituyentes de tumores y células de división rápida que no son reconstituyentes. Además, las células tumorales pueden alcanzar tales metamorfosis sin necesidad de incurrir en nuevas mutaciones.

Las implicaciones de este fenómeno son sustanciales. Algunos tumores malignos pueden representar objetivos terapéuticos en constante cambio, con una plasticidad increíble para adaptarse al cambio del medio quimioterápico a través de su capacidad para cambiar sus fenotipos con rapidez y de ese modo evadir los fármacos antineoplásicos, y a continuación cambiar de nuevo para reaparecer en una posición defensiva y reasegurar una naturaleza agresiva.

Las firmas de la expresión génica pueden ayudar a caracterizar la biología tumoral

El objetivo principal de la terapia contra el cáncer es la identificación de las vulnerabilidades específicas de cada tumor para definir los tratamientos, basados en las características distintivas del tumor. El advenimiento de tecnologías de secuenciación de alto rendimiento abre la

posibilidad de una nueva descripción general del panorama genético de los tumores. De este modo, se vuelve factible plantearse preguntas concretas sobre la increíble diversidad de tumores, en la búsqueda de cambios específicos de los genes que influyan en la oncogenia. Para permitir la interpretación de algunas de las 25 000 posibles mutaciones en los genes que codifican proteínas y las hasta 1 000 mutaciones en las regiones no codificadoras, puede aplicarse la categorización de los genes afectados mediante el análisis de las vías participantes. Este enfoque puede describir mejor las características que son comunes en la mayoría de las células malignas (por ejemplo, señalización mitógena autocrina, anulación de la muerte celular programada, independencia de las señales exógenas que limitan el crecimiento y adquisición de capacidades para estimular el crecimiento de vasos sanguíneos e invadir y producir metástasis). Las categorías de las alteraciones que brindan el perfil de cada tumor como si fueran su firma incluyen variaciones en el número de copias génicas, polimorfismos de un solo nucleótido, secuenciación de todo el genoma, descripción de mutaciones, estado de metilación del ADN y estado de las histonas.

A día de hoy se han realizado muchos intentos en la descripción de las firmas génicas de los tumores específicos con la intención de hacer pronósticos de predicción o identificación de susceptibilidad a la quimioterapia. Sin embargo, la aplicabilidad clínica de tales firmas sigue siendo dudosa. Se ha anticipado que el desarrollo adicional de tecnología para integrar estos datos significativos permitirá la identificación más específica de importantes firmas.

Los tumores estimulan la angiogénesis

Con el fin de crecer más de 2 mm de diámetro, los tumores necesitan el aporte de nutrientes y oxígeno adicionales. La mayoría de los tumores experimentan hipoxia, que lleva a la producción de HIF (v. anteriormente y cap. 1), los cuales a su vez provocan la producción de VEGF. Para satisfacer sus necesidades metabólicas, los tumores estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos asociados al tumor, lo cual es un componente obligatorio en el mantenimiento del tumor primario y de sus metástasis. La **angiogénesis** alude a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los pequeños vasos sanguíneos preexistentes.

Bajo condiciones homeostáticas, impera un fino equilibrio entre los factores que favorecen la proliferación de los vasos sanguíneos y aquellos que lo impiden. Como resultado, habitualmente las células endoteliales son recambiadas con suma lentitud, durante el curso de meses o años. En contraste, la presencia de tumores sólidos suele interrumpir esos mecanismos de control y favorecer la angiogénesis.

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Existe una gran variedad de factores que influyen en la angiogénesis tumoral, como el VEGF y sus receptores, quimiocinas, células inflamatorias e inmunitarias en la matriz extracelular e incluso miARN. El VEGF es el principal mediador de la angiogénesis tumoral y es producido por la mayoría de las células tumorales. No obstante, las cantidades de VEGF que son capaces de generar la angiogénesis tumoral en realidad derivan en gran medida de otras células, en especial de las células del tejido conjuntivo y de las plaquetas. El VEGF actúa sobre el endotelio vascular para inducir su proliferación hacia la fuente del VEGF. Además, este factor de crecimiento aumenta la permeabilidad vascular, activa la supervivencia de las células endoteliales y moviliza a las células progenitoras endoteliales para que participen en la angiogénesis (fig. 5-37). En la actualidad, hay un anticuerpo anti-VEGF que tiene un amplio uso como agente antineoplásico para diversos tumores.

Citocinas inflamatorias y quimiocinas

Las células inmunitarias derivadas de la médula ósea y las células inflamatorias, como los macrófagos, neutrófilos, linfocitos citolíticos naturales, células dendríticas y células precursoras mielocíticas, producen numerosos factores angiogénicos solubles. También son igual de importantes los fibroblastos del estroma relacionados con el tumor. Sin embargo, la contribución de estas células al crecimiento de los vasos sanguíneos del tumor refleja el contexto del tumor. En algunos contextos, estas células asumen un fenotipo antineoplásico y producen actividades antitumorales y antiangiogénicas; en otros contextos, pueden generar microambientes proangiogénicos y protumorales. Como si esto no fuera lo suficientemente complejo, células como las dendríticas y como las inhibidoras derivadas de la médula son capaces de diferenciarse en células endoteliales.

La señalización de Notch, una vía del desarrollo importante, y algunos miARN específicos relacionados con la angiogénesis también han mostrado ejercer un impacto en la angiogénesis. Además, se ha demostrado que algunas moléculas angiostáticas (por ejemplo, interferones, trombospondina y ciertas quimiocinas) son activas en el microambiente tumoral. La capacidad de los tumores para crecer y procurarse nutrientes y oxígeno adecuados mediante la incorporación de nuevos vasos sanguíneos es una muestra del delicado equilibrio que existe habitualmente entre las fuerzas angiogénicas y las antiangiogénicas.

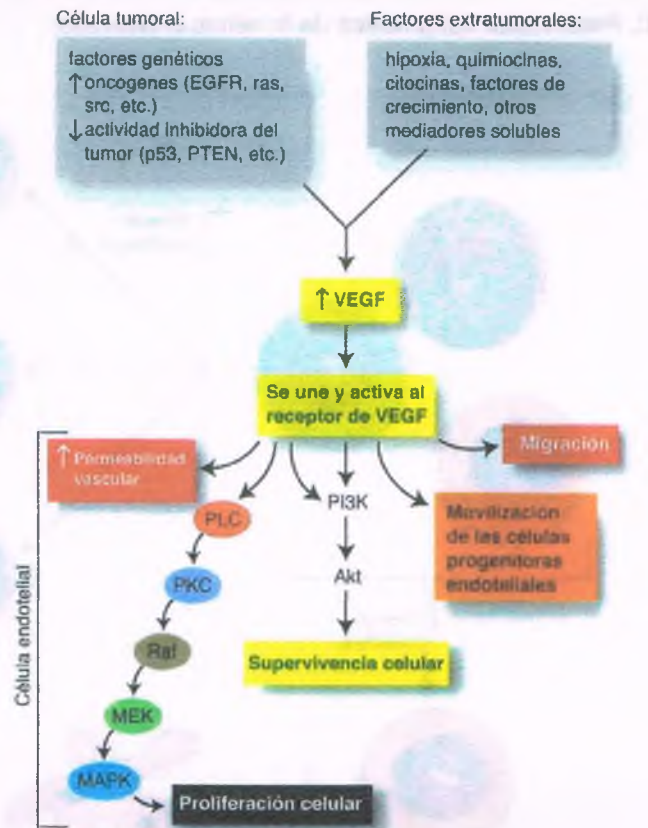


Figura 5-37. Estimulación de la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus consecuencias en las células endoteliales.

La invasión y la metástasis son sucesos que se producen en múltiples pasos

Se requieren numerosos pasos para que las células malignas establezcan una metástasis (fig. 5-38):

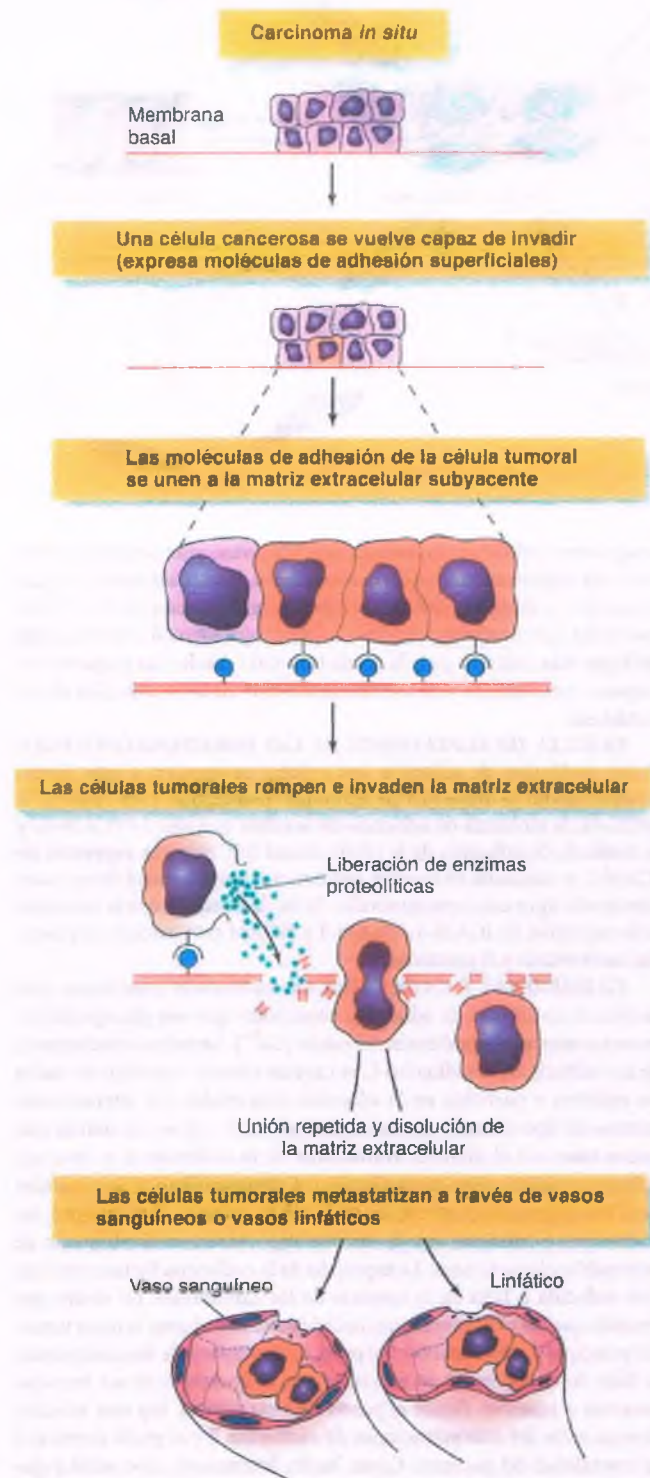
1. Invasión de la membrana basal subyacente al tumor
2. Movimiento a través de la matriz extracelular
3. Penetración de los conductos vasculares o linfáticos
4. Supervivencia y detención dentro de la sangre o la linfa circulantes
5. Salida de la circulación hacia una nueva área hística
6. Supervivencia y crecimiento como una metástasis

Las células cancerosas evolucionan en subclones mediante mecanismos genéticos y epigenéticos, después de lo cual interactúan con células inflamatorias relacionadas con el tumor. Estas últimas pueden integrar la matriz extracelular o ser de origen medular. A su vez, estas interacciones se convierten en ecosistemas tumorales que estimulan vías de señalización para la invasión y las metástasis distantes. Estos microambientes sirven como puntos de comunicación entre el cáncer y las células mesenquimatosas, ligandos y receptores, y como redes de señalización en una variedad de células diferentes. La complejidad de los procesos de invasión y metástasis queda demostrada por la heterogeneidad de las células tumorales, las consecuencias de oncogenes y antioncogenes, las funciones múltiples de sus productos y la naturaleza superpuesta de las vías de señalización.

Invasión

Inherente a la definición de una célula maligna es su capacidad para invadir los tejidos circundantes. En los tumores epiteliales, la invasión

requiere la rotura de la membrana basal subyacente, la penetración a través de la misma y el paso a través de la matriz extracelular. Igualmente, las células circulantes destinadas a establecer metástasis deben reproducir estos mismos acontecimientos para salir del compartimento vascular o linfático y establecer su residencia en un lugar distante.



El movimiento a través de la matriz extracelular requiere proteasas secretadas por las células cancerosas y por células asociadas al tumor que no son malignas (v. a continuación). Bajo la influencia de las señales extracelulares que ya fueron descritas, las células cancerosas desarrollan proyecciones que contienen un centro de actina e integrinas. Estas proyecciones, denominadas **invadopodios**, expresan metaloproteinasas de la matriz (MMP) y otras enzimas proteolíticas. En la matriz extracelular, las integrinas no tienen sólo funciones de fijación mecánica sino también de activación del desarrollo de los invadopodios. Con toda claridad, los invadopodios desempeñan un papel en la degradación de la matriz extracelular y ofrecen una guía a la célula perpleja para que navegue en su microambiente, para lo cual explora las adhesiones intercelulares y de la célula con la matriz, al mismo tiempo que se deja conducir por las moléculas quimiotácticas.

Células del hospedero relacionadas con el tumor

Las células del hospedero relacionadas con los tumores constituyen alrededor de la mitad de todas las células que se localizan dentro de la masa tumoral. Tales componentes incluyen macrófagos, leucocitos, fibroblastos, células endoteliales vasculares, células neurales y células grasas (fig. 5-39). Muchas de estas células residen originalmente de la matriz extracelular, mientras que otras son de origen medular. Cabe destacar que todas estas células que no son tumorales pueden influir en el comportamiento del cáncer, tanto en su lugar de origen como en el de localización de las metástasis.

Los ecosistemas representados por la heterogeneidad de las células relacionadas con el tumor tienen importantes implicaciones pronósticas y también pueden influir en el desarrollo del tratamiento. Sin embargo, la situación es complicada por el hecho de que muchos de los productos de estas células ejercen efectos opuestos sobre el carácter invasivo de la célula tumoral, y un paradigma o explicación universal está por el momento fuera de nuestro alcance.

Macrófagos y leucocitos

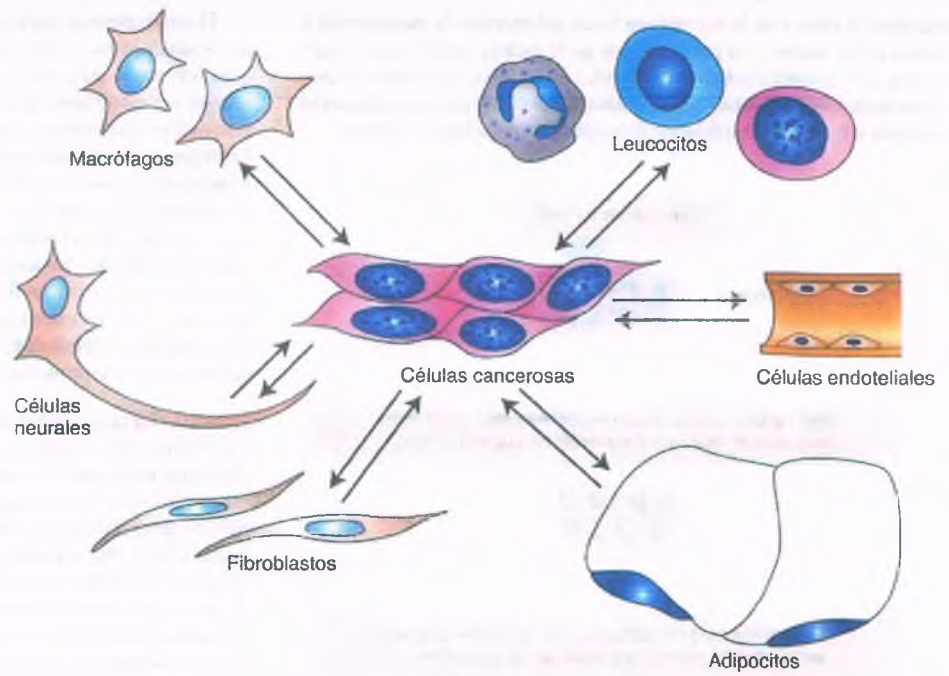
Los cánceres humanos suelen contener abundantes macrófagos relacionados con el tumor que parecen promover la invasión y la metástasis de la célula tumoral a través de la inflamación y la angiogénesis. Además, estos macrófagos producen enzimas proinvasivas que digieren la membrana basal entre las que se incluyen la MMP, la urocinasa activadora del plasminógeno (u-PA) y las catepsinas. La penetración de las células cancerosas a través de las membranas basales y la matriz extracelular está facilitada por la expresión de moléculas de adhesión que enlazan las células cancerosas con diversas células no malignas asociadas al tumor.

Adipocitos

El estroma en el que se originan muchos tumores contiene adipocitos. El intercambio de comunicación entre estas células y las células tumorales facilita con frecuencia la invasión estrómic temprana por parte de las células malignas. Las células grasas cercanas a los tumores expresan con frecuencia una MMP particular que contribuye a que las células cancerosas atraviesen el tejido conjuntivo circundante.

Figura 5-38. Mecanismos de invasión y metástasis tumoral. Los mecanismos por los cuales un tumor maligno penetra inicialmente en una membrana basal confinada e invade los ambientes extracelulares circundantes incluyen varios pasos. Primero, el tumor adquiere la capacidad de unirse a componentes de la matriz extracelular. Estas interacciones son mediadas por la expresión de varias moléculas de adhesión. A continuación, las enzimas proteolíticas se liberan desde las células tumorales y la matriz extracelular se degrada. Después de moverse a través del ambiente extracelular, el cáncer invasor penetra en los vasos sanguíneos y linfáticos por los mismos mecanismos.

Figura 5-39. Ecosistema de la célula cancerosa. Las células tumorales en desarrollo interactúan con las células no malignas de su ambiente mediante la producción de mediadores solubles y otros.



La leptina que producen los adipocitos (v. cap. 23) también estimula los macrófagos para que secreten citocinas proinflamatorias, las cuales a su vez activan la invasión y la metástasis

Moléculas de adhesión

La secuencia metastásica completa, desde la unión inicial de la célula tumoral a la matriz extracelular subyacente hasta el crecimiento en una localización distante, depende de la expresión de numerosas moléculas de adhesión por parte de las células malignas. El despliegue de tales moléculas superficiales varía con 1) el tipo de tumor; 2) el clon individual (heterogeneidad tumoral); 3) la etapa de progresión maligna, y 4) el paso específico al proceso metastásico. Las principales familias de moléculas de adhesión celular se clasifican en el tabla 5-4.

INTEGRINAS: Las integrinas son receptores transmembrana (v. cap. 3) que participan en la unión entre la célula y la matriz y entre células. La unión de las integrinas a sus ligandos también estimula la señalización intracelular y la expresión génica, que juega un papel en la migración, proliferación, diferenciación y supervivencia celular. Además, las integrinas afectan a la expresión, localización y activación de

colagenasas (MMP; v. a continuación) y pueden guiar a estas enzimas hacia sus objetivos en la matriz extracelular, donde degradan el tejido conjuntivo y despejan el camino para la propagación de las células tumorales. Las integrinas pueden conferir especificidad a la búsqueda del lugar más propicio para la célula tumoral cuando ésta emprende el proyecto metastásico, y de esa manera influir en la localización de las metástasis.

FAMILIA DE SUPERGENES DE LAS INMUNOGLOBULINAS: Varias moléculas de adhesión intercelular pertenecen a esta superfamilia, como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), la MUC-18, la molécula de adhesión de la célula vascular 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión de la célula neural (NCAM). La expresión de ICAM-1 se relaciona de manera positiva con la agresividad de un buen número de tipos celulares tumorales. Se ha demostrado que la variación en la expresión de ICAM-1, VCAM-1 y NCAM está asociada al potencial metastásico y el pronóstico.

CADHERINAS Y CATENINAS: Las cadherinas constituyen una familia de moléculas de adhesión intercelular que son glucoproteínas transmembrana dependientes del calcio (Ca²⁺). La mejor caracterizada de las cadherinas, la cadherina E, se expresa sobre la superficie de todos los epitelios y participa en la adhesión intercelular por interacciones mutuas de tipo cremallera. Las cateninas (α, β y γ) son proteínas que interactúan con el dominio intracelular de la cadherina E y crean un enlace mecánico entre esa molécula y el citoesqueleto, que es esencial para las interacciones efectivas de la célula epitelial. En conjunto, las cadherinas y cateninas son de enorme importancia en la inhibición de la invasión y la metástasis. La expresión de la cadherina E y las cateninas está reducida o falta en la mayoría de los carcinomas, un efecto que permite que las células malignas individuales abandonen la masa tumoral principal y metastaticen. Así pues, en la mayoría de los carcinomas, la falta de cadherina E se relaciona con el desarrollo de un fenotipo invasivo y agresivo. Desde el punto de vista clínico, hay una relación inversa entre las concentraciones de cadherina E y el grado tumoral y la mortalidad del paciente. Como hecho interesante, cabe señalar que la catenina β también se une a la sustancia génica APC, un efecto que es independiente de su interacción con la cadherina E y con la catenina α. Las mutaciones en el gen del APC o de la catenina β están implicadas en el desarrollo del cáncer de colon (v. a continuación y cap. 13).

Tabla 5-4	
Familias de moléculas de adhesión que regulan la invasión y metástasis de las células tumorales	
Tipo de molécula de adhesión	Funciones
Integrinas	Interacciones entre células y entre células y matriz extracelular
Selectinas	Unión entre células tumorales y células asociadas al tumor que no son malignas
Cadherinas	Interacción entre células tumorales
Superfamilia de moléculas de adhesión a la célula inmunoglobulina	Unión de las células tumorales entre sí y entre las células tumorales y las células asociadas al tumor

Enzimas proteolíticas

La apertura de una brecha en la membrana basal que separa un epitelio del compartimento mesenquimatoso es el primer episodio en la invasión de la célula tumoral. La membrana basal está compuesta por diversos componentes de la matriz extracelular, entre los que se incluyen el colágeno tipo IV, la laminina y los proteoglicanos (v. cap. 3). Las células del estroma e inflamatorias asociadas con los cánceres elaboran diversas proteasas que degradan uno o más de los componentes de la membrana basal. Tales enzimas incluyen la u-PA y la MMP así como las collagenasas.

La u-PA convierte el plasminógeno sérico en plasmina, una proteasa de serina que degrada la laminina y activa la procollagenasa tipo IV. La actividad de la u-PA está equilibrada por el inhibidor del activador del plasminógeno; se han notificado algunos cambios en la expresión de la u-PA, el receptor de la u-PA y el inhibidor del activador del plasminógeno en diferentes cánceres.

Las MMP abarcan una familia de endopeptidasas dependientes del cinc que son susceptibles a los inhibidores histicos de las MMP. Entre las MMP se incluyen collagenasas intersticiales, estromelisin, gelatinasas y MMP de tipo membranoso. Las células normales se encargan de sintetizar y secretar estas enzimas bajo condiciones relacionadas con la remodelación fisiológica de los tejidos, como en la cicatrización de la herida y en la implantación placentaria. Bajo estas circunstancias, un balance entre la MMP y sus inhibidores histicos se regula estrictamente. En contraste, los fenotipos invasivo y metastático de las células cancerosas se caracterizan por la desregulación de este equilibrio.

En muchos cánceres se ha observado una correlación directa entre la expresión aumentada de MMP y el incremento de la capacidad invasiva o del potencial metastático de las células tumorales. Además, varios de estos mismos tumores exhiben expresión disminuida de inhibidores histicos de las MMP. Las MMP están presentes en las células tumorales o las células del estroma circundantes o en ambas, lo que depende de cada neoplasia. En algunos casos, las MMP secretadas por las células del estroma se unen a integrinas de la superficie de las células tumorales, lo que provoca una concentración local particularmente alta de proteasa en el lugar de la invasión tumoral. La actividad desregulada de las MMP permite la entrada de las células cancerosas dentro de la matriz extracelular y su paso a través de la misma.

Transición epitelial-mesenquimatosa

Como se ha descrito anteriormente, la invasión y metástasis de la mayoría de las células tumorales epiteliales necesitan vulnerar los confines de la mucosa en la cual se originan. Después, las células tumorales deben seguir una ruta a través del tejido conjuntivo circundante, que ha sido despejado por una variedad de proteasas. Para conseguir estos dos objetivos, las células cancerosas epiteliales adquieren un fenotipo que les permite incrementar su motilidad. Luego, las células retoman su identidad original en la nueva localización. Este cambio "tipo camaleón" es reversible y temporal, y se denomina **transición epitelial-mesenquimatosa**. Durante este proceso, las células epiteliales malignas, que no son móviles y están encerradas en grupos de células a través de uniones estrechas intercelulares, rompen estos enlaces y adoptan un nuevo aspecto como células individuales mesenquimatosas móviles, no polarizadas.

Esta transformación se logra mediante un equipo molecular que incluye la pérdida de la cadherina E, así como mediante señales intrínsecas, como nuevas mutaciones génicas, y extrínsecas, que incluyen factores de crecimiento (TGF- β , HGF, EGF, IGF-1 y FGF). Con tal diversidad de desencadenantes, no debe sorprender que la complejidad de la vía efectora exceda la destreza analítica actual de los autores. Lo que está claro es que las células cancerosas se someten a mecanismos celulares de secuestro de la transición epitelial-mesenquimatosa que reproducen procesos que llevados a cabo durante la ontogenia. Pese a la importancia de la transición epitelial-mesenquimatosa, se ha visto que algunas células cancerosas invaden sin recurrir a ésta y pueden adquirir formas ameboides o invadir como una acumulación de células.

Grupos celulares y células solitarias en las metástasis

Las células que tienen un destino metastático migran en grupo o como operadoras solitarias. Las células solitarias que ya han pasado por la transición epitelial-mesenquimatosa representan sólo un componente menor del tumor primario completo. Como viajeras solitarias, sin embargo, estas células se mueven con mayor rapidez que los grupos celulares y penetran en los vasos sanguíneos, los cuales les proporcionan una vía para migrar a lugares corporales lejanos. En contraste, los grupos celulares compactos se transfieren preferentemente hacia los ganglios linfáticos, donde en general permanecen. La migración celular colectiva hacia los ganglios linfáticos parece ser independiente de la diseminación a través de los vasos sanguíneos y cada uno puede ser el modo preferido de diseminación de cada tumor específico. Por ejemplo, los tumores de cabeza y cuello y los cánceres de mama, sobre todo inicialmente, se diseminan hacia los ganglios linfáticos regionales, mientras que los sarcomas desarrollan sus metástasis por vía hematogena. No obstante, en un momento determinado, las neoplasias pueden metastatizar y las células únicas pueden filtrarse fuera y diseminarse con amplitud a través de la corriente sanguínea. Este fenómeno es la base de los ensayos usados en la actualidad para cuantificar células tumorales simples en la sangre periférica, cuyos resultados se utilizan como indicadores pronósticos y para guiar la elección de la quimioterapia.

La metástasis consiste en una serie de procesos complejos por los cuales un tumor se disemina

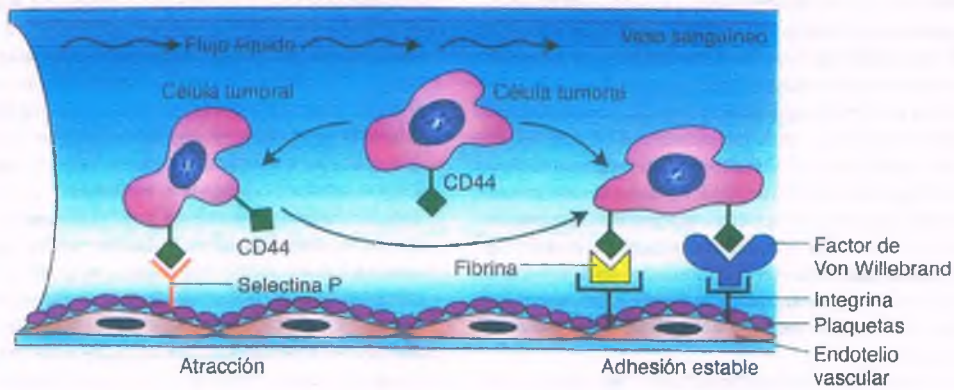
Después de invadir los tejidos circundantes, las células malignas pueden diseminarse hacia lugares distantes por un proceso que incluye varios pasos:

1. **Invasión de la circulación:** Después de invadir el tejido intersticial, las células malignas penetran en los conductos linfáticos o vasculares. En los ganglios linfáticos, las comunicaciones entre los vasos linfáticos y los afluentes venosos permiten a las células acceder hacia la circulación sistémica. La mayoría de las células tumorales no sobreviven un día en la corriente sanguínea, y apenas el 0.1% permanecen para establecer una nueva colonia.
2. **Escape de la circulación:** Las células tumorales circulantes pueden detenerse de manera mecánica en los capilares y las vénulas, donde se fijan a las células endoteliales. Esta adhesión causa la retracción del endotelio, lo que expone a la membrana basal subyacente a la que se unen las células tumorales. Algunos grupos de células tumorales también pueden detenerse en las arteriolas, donde crecen dentro de la luz vascular. En ambas situaciones, las células tumorales terminan por extravasarse por medio de mecanismos similares a los que intervienen en la invasión local.
3. **Crecimiento local:** En un lugar de hospedaje, las células cancerosas extravasadas crecen en respuesta a factores autocrinos, angiogénicos y de crecimiento posiblemente locales producidos por el tejido hospedero. La colonia metastásica de reciente establecimiento debe también escapar a la detección y destrucción de las defensas del hospedero (v. a continuación). Las células pueden metastatizar otra vez dentro del mismo órgano o en zonas distantes.

Detención de la célula tumoral en la circulación

Mientras circulan, las células tumorales se asocian con diversos constituyentes formados en la sangre, entre otros los leucocitos polimorfonucleares, las células inmunitarias y las plaquetas. Estas células sanguíneas protegen a las células tumorales de desgarros, presiones inmunitarias y otras de la circulación. Tales asociaciones son mediadas por moléculas de adhesión como las integrinas, las selectinas (v. cap. 2) y una glicoproteína llamada CD-44 de la superficie de las células tumorales. Las células tumorales producen un factor que activa las plaquetas mediante la producción de trombina, e incluye fibrina y el factor de Von Willebrand como proteínas de interconexión. La conexión de las células tumorales a las plaquetas requiere selectina P e integrinas plaquetarias, las cuales reconocen el

A. Adhesión de la célula tumoral a la superficie de las plaquetas fijas



B. Adhesión de las células tumorales a las células endoteliales activadas y a los leucocitos adheridos al endotelio

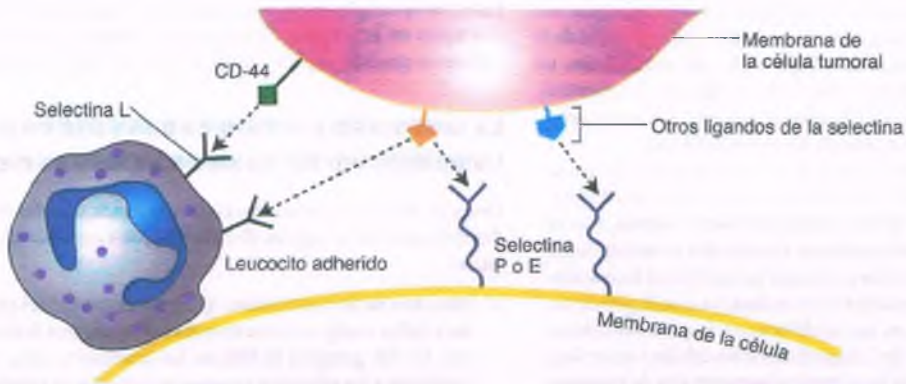


Figura 5-40. Mecanismos de la detención de la célula tumoral en la circulación. A. Adhesión de la célula tumoral a la superficie de las plaquetas fijas. **B.** Adhesión de las células tumorales a las células endoteliales activadas y a los leucocitos adheridos al endotelio.

CD-44 de la célula tumoral a través del factor de Von Willebrand y la fibrina. Ciertas interacciones similares influyen en el reconocimiento de la célula tumoral y la inmovilización en las células endoteliales y en los leucocitos unidos al endotelio (fig. 5-40).

Latencia del tumor

Es bien conocido que las metástasis pueden hacerse clínicamente aparentes muchos años, incluso décadas, después de que una masa tumoral primaria se haya eliminado. Éste es en particular el caso en los cánceres de mama y en los melanomas malignos. También está claro que algunos tumores primarios pueden existir durante muchos años antes de que se detecten clínicamente. Se dice que los cánceres, sean primarios o metastásicos, que no se agrandan hasta un punto en que son detectados en el ámbito clínico están en una fase de **latencia del tumor**. Cualquiera que sea el mecanismo, las células tumorales han sido "hipnotizadas y permanecen en un estado somnoliento" que se corresponde con la fase G^0 del ciclo celular.

El crecimiento del cáncer no es forzosamente exponencial y con frecuencia es interrumpido por intervalos quiescentes. Esta situación se aplica tanto al tumor primario como a las metástasis. En ambos contextos, el curso temporal de la expansión del tumor hasta convertirse en una masa clínicamente detectable es muy variable, lo que tal vez refleja fluctuaciones en las señales estimulantes o permisivas, por un lado, o la acción de factores inhibidores por el otro; o incluso ambas.

Aunque la latencia tumoral es una observación bien establecida, los mecanismos que explican el fenómeno se comprenden poco. Una teoría sostiene que la detención del crecimiento, quizá como consecuencia de señalizaciones extracelulares e intracelulares, es responsable de la falta de expansión tumoral. Un punto de vista diferente postula un equilibrio estático entre muerte y proliferación de las células en los tumores latentes. De acuerdo con esta última teoría, el despertar de las células transformadas refleja la intervención de un estímulo desequilibrante que altera el statu quo en favor de la proliferación celular.

Los factores implicados en la latencia tumoral y en la salida de la latencia tumoral incluyen la angiogénesis, la vigilancia inmunitaria, la apoptosis después de la inactivación del oncogén (en células que son adictas al oncogén; v. anteriormente), procesos locales como la inflamación, la activación de los blastocitos cancerosos y la presencia de moléculas de adhesión como las integrinas. Como hecho importante, se conocen más de 20 **genes inhibidores de metástasis**. Éstos tienen la capacidad de prevenir los diferentes segmentos de la vía metastásica. Por lo tanto, la latencia tumoral tiene muchas caras, como refleja la multitud de vías por las cuales puede bloquearse la propagación de las células tumorales y a continuación se despiertan (fig. 5-41).

En la actualidad, la resección de muchos tumores en pacientes sin pruebas de metástasis distantes es seguida con frecuencia por tratamientos adyuvantes que se dirigen contra las micrometástasis que no se han detectado. Habitualmente, tales tratamientos son de corta duración

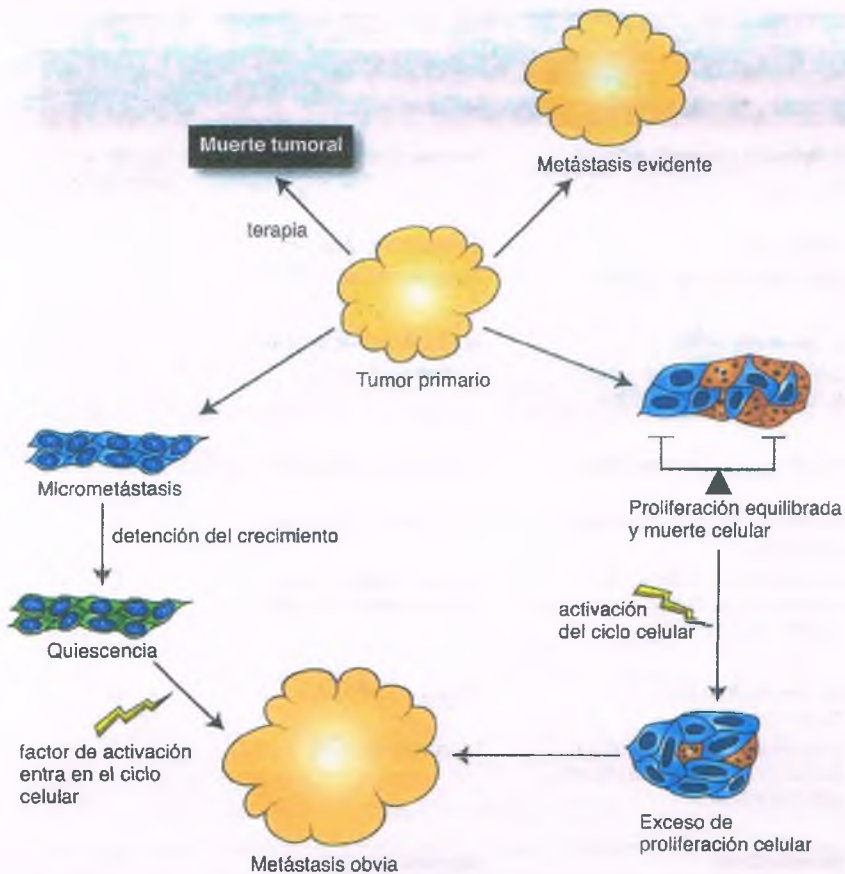


Figura 5-41. Destino de los focos de las micrometástasis cancerosas. Un cáncer primario puede ser destruido por tratamientos como la radiación o la quimioterapia o puede researse por medios quirúrgicos. El tumor puede producir metástasis evidentes a simple vista. Varios factores pueden determinar que algunos focos metastásicos diminutos de células tumorales indetectables en el análisis clínico entren en G^0 (verde), o que se reactiven para entrar en el ciclo celular (azul) y formar una metástasis clínicamente detectable. De este modo, las metástasis también pueden representar un equilibrio entre la proliferación celular (azul) y la muerte celular (rojo). Si este equilibrio se interrumpe a favor de la proliferación de la célula tumoral, el resultado puede ser una masa evidente a simple vista de un tumor metastásico.

y puede que no afecten a focos tumorales latentes. Las terapias futuras contra el cáncer probablemente se enfoquen en explotar las características de la latencia tumoral. Los métodos que se apeguen a estas líneas pueden focalizarse en el mantenimiento del estado latente en las micrometástasis, en la erradicación de las células latentes mediante la alteración del equilibrio que las mantiene latentes a favor de la muerte celular o mediante el refuerzo de los focos latentes en ciclos más activos para facilitar su conversión en objeto de la quimioterapia convencional.

La interacción entre las células malignas y el estroma circundante puede regular la progresión del cáncer

Las interacciones entre las células cancerosas y el estroma en los procesos de invasión y metástasis se han descrito anteriormente. Sin embargo, tales interacciones son incluso más complejas y conducen a una retroalimentación entre estroma y cánceres que es letal para los fibroblastos asociados al tumor. Se ha sugerido que las células transformadas causan estrés oxidativo en los fibroblastos cercanos, los cuales son a su vez sujetos de disfunción mitocondrial, de autofagia de sus mitocondrias escasamente funcionantes y por lo tanto de un incremento en la glucólisis anaerobia. En consecuencia, los fibroblastos dañados suministran nutrientes como el lactato para aumentar la biogénesis mitocondrial y el metabolismo oxidativo en las células cancerosas ("efecto invertido de Warburg"). Las ERO y el óxido nítrico de los fibroblastos dañados, cuando se transmiten a las células cancerosas, también pueden causar inestabilidad genómica en estas últimas, lo que además activa su comportamiento maligno. Por lo tanto, las células tumorales pueden emplear el estrés oxidativo de los fibroblastos del estroma para aumentar su propia supervivencia al utilizar nutrientes producidos por éstos para dirigir la proliferación e impulsar su evolución mutágena hacia un fenotipo más agresivo.

Los síndromes de cáncer hereditarios abarcan una amplia variedad de tumores

Los síndromes de cáncer hereditarios atribuidos a mutaciones en la línea germinal representan sólo el 1% de todos los cánceres. Estas mutaciones incluyen sobre todo antioncogenes y genes que se encargan de reparar el ADN. Como se explicó anteriormente en relación con el Rb, la transmisión de un solo alelo mutado de un antioncogeno desemboca en una descendencia heterocigota. Como tales personas se encuentran en un alto riesgo de LOH (es decir, de inactivación del alelo normal), surge una susceptibilidad importante hacia varios tipos de cáncer. Por consiguiente, en tales casos se dice que la herencia de susceptibilidad al cáncer es dominante. Empero, en las células tumorales, los alelos antitumorales están inactivados. En contraste, varios síndromes cancerosos hereditarios, que en su mayor parte afectan a los genes reparadores del ADN, muestran herencia recesiva clásica.

Los tumores hereditarios pueden dividirse arbitrariamente en tres categorías:

1. Tumores malignos hereditarios (por ejemplo, Rb, WT y muchos tumores endocrinos)
2. Tumores hereditarios que permanecen benignos o tienen un potencial maligno (por ejemplo, APC)
3. Síndromes hereditarios relacionados con un alto riesgo de tumores malignos (por ejemplo, síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia)

La mayoría de estas afecciones se describen con detalle en los capítulos relacionados con órganos específicos, y en el tabla 5-5 se presentan algunos ejemplos seleccionados. En muchos casos, la anomalía genética subyacente responsable del desarrollo tumoral ha sido identificada.

Tabla 5-5

Algunas afecciones hereditarias que se relacionan con un riesgo aumentado de cáncer

Síndrome	Gen	Neoplasias predominantes	Función génica	Tipo de herencia*
Síndromes de inestabilidad cromosómica				
Síndrome de Bloom	<i>BLM</i>	Muchos sitios	Reparación del ADN	R
Anemia de Fanconi	¿?	Leucemia mielógena aguda	Reparación del ADN	R
Cáncer hereditario de la piel				
Melanoma familiar	<i>CDKN2 (p16)</i>	Melanoma maligno	Regulación del ciclo celular	D
Xerodermia pigmentaria	Grupo <i>XP</i>	Carcinoma de células escamosas de la piel; melanoma maligno	Reparación del ADN	R
Sistema endocrino				
Paraganglioma hereditario y feocromocitoma	<i>SDHD</i>	Paraganglioma; feocromocitoma	Detección y señalización de oxígeno	D
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	<i>MEN1</i>	Tumores de células de los islotes pancreáticos	Transcriptional regulation	D
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2	<i>RET</i>	Carcinoma medular de tiroides; feocromocitoma (Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A)	Receptor tirosina cinasa; regulación del ciclo celular	D
Cáncer mamario				
Síndrome de cáncer de mama-ovario	<i>BRCA1</i>	Carcinomas de ovario, mama y próstata	Reparación del ADN	D
Cáncer de mama específico localizado	<i>BRCA2</i>	Carcinoma de mama femenino y masculino; carcinomas de próstata, páncreas y ovario	Reparación del ADN	D
Sistema nervioso				
Retinoblastoma	<i>Rb</i>	Retinoblastoma	Regulación del ciclo celular	D
Facomatosis				
Neurofibromatosis tipo 1	<i>NF1</i>	Neurofibrosarcomas; astrocitomas; melanomas malignos	Regulación de la señalización mediada por ras	D
Neurofibromatosis tipo 2	<i>NF2</i>	Meningiomas; schwannomas	Regulador del citoesqueleto	D
Esclerosis tuberosa	<i>TSC1</i>	Carcinoma celular renal; astrocitoma	Regulador del citoesqueleto	D
Sistema digestivo				
Poliposis adenomatosa familiar	<i>APC</i>	Carcinoma colorrectal	Regulación del ciclo celular; migración y adhesión	D
Carcinoma colorrectal hereditario no poliposo (síndrome de Lynch)	<i>hMSH2, hMSH6, hMLH1, hPMS1, hPMS2</i>	Carcinomas de colon, endometrio, ovario y vejiga; melanoma maligno	Reparación del ADN	D
Poliposis colónica juvenil	<i>DPC4/SMAD4</i>	Carcinoma colorrectal; carcinoma endometrial	Señalización del TGF-β	D
Síndrome de Peutz-Jeghers	<i>LKB1/STK11</i>	Carcinomas de estómago, intestino delgado y colon	Cinasa de serina y treonina	D
Riñón				
Carcinoma papilar hereditario de célula renal	<i>MET</i>	Neoplasias testiculares; carcinoma tiroideo	Receptor tirosina cinasa; regulación del ciclo celular	D
Tumor de Wilms	<i>WT</i>	Tumor de Wilms	Regulación transcripcional	D
Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	Carcinoma de célula renal	Regulador de la adhesión	D
Sitios múltiples				
Complejo de Carney hereditario de célula renal	<i>PRKARIA</i>	Carcinomas colorrectales, de mama y tiroides	Señalización cAMP	D
Síndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	Carcinomas colorrectales, de mama y tiroides	Proteína fosfatasa de tirosina	D
Síndrome de Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	Carcinoma de mama; sarcomas de tejido blando; tumores	Regulación transcripcional	D
Síndrome de Werner	<i>WRN</i>	Sarcomas de tejido blando	Reparación del ADN	R
Ataxia telangiectasia	<i>ATM</i>	Linfomas; leucemia	Señalización celular y reparación del ADN	R

*D, autosómico dominante; R, autosómico recesivo.

ATM = AT mutado (gen); cAMP, 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico; PTEN = homólogo de la fosfatasa y la tensina; TGF-β = factor de crecimiento transformante-β.

Algunos trastornos difíciles de clasificar, denominados **facomatosis** (por ejemplo, la esclerosis tuberosa o la neurofibromatosis), tienen características congénitas y neoplásicas. Los tumores relacionados con estos síndromes incluyen con más frecuencia al sistema nervioso.

Aunque sólo una pequeña parte de todos los cánceres muestra un patrón mendeliano de herencia, ciertos cánceres presentan una tendencia innegable a suceder en familias. Se estima que, en el caso de muchos tumores, los familiares de una persona afectada tienen un incremento en el riesgo de dos a tres veces a la hora de desarrollar el mismo cáncer. En particular, esta predisposición es marcada en el caso de los cánceres de mama y colon. El caso del cáncer de pulmón ejemplifica la interacción entre herencia y ambiente. Los fumadores estrechamente relacionados con una persona afectada con cáncer pulmonar tienen un riesgo más alto de desarrollar cáncer pulmonar que los fumadores sin este antecedente familiar.

Virus y cáncer humano

A pesar de la existencia de oncogenes virales, el número de cánceres humanos que muestran una relación incuestionable con las infecciones virales es limitado. No obstante, se estima que las infecciones virales causan el 15% de todos los cánceres humanos. La asociación más fuerte entre la presencia de un virus y el desarrollo de cáncer en seres humanos es la siguiente:

- Virus de la leucemia humana de célula T tipo I (VLHT-1, **retrovirus ARN**) con leucemia de célula T/linfoma
- VPH (**ADN**) con carcinoma del cérvix
- Virus de la hepatitis B (VHB, **ADN**) y virus de la hepatitis C (VHC, **ARN**) con carcinoma hepatocelular primario
- Virus de Epstein-Barr (VEB, **ADN**) con ciertas formas de linfoma y carcinoma nasofaríngeo
- Virus 8 del herpes humano (VHH-8, **ADN**) con el sarcoma de Kaposi

Alrededor del mundo, las infecciones con los virus de la hepatitis B y C y con el VPH sólo representan el 80% de todos los cánceres relacionados con virus.

El virus de la leucemia humana de célula T tipo I es un agente linfotrópico

El único cáncer humano que se ha vinculado con firmeza a una infección con un retrovirus ARN es la excepcional leucemia de célula T del adulto, que es endémica en el sur de Japón y en el Caribe, en tanto que en otras partes del mundo se presenta esporádicamente. El agente etiológico, VLHT-1, muestra tropismo por los linfocitos T CD4⁺ y también se le atribuye alguna participación en la patogenia de varios trastornos neurológicos. Se estima que la leucemia se desarrolla en apenas el 5% de las personas infectadas con el VLHT-1 y presenta un período de latencia del orden de los 40 años para que tenga lugar su desarrollo. Otro virus con una relación muy cercana con el anterior, el VLHT-II, se ha vinculado sólo con unos pocos casos de trastornos linfoproliferativos.

El genoma del VLHT-1 no contiene oncogenes conocidos y no se integra en ningún lugar específico del genoma del hospedero. La estimulación oncogénica del VLHT-1 es especialmente mediada por la proteína activadora de la transcripción viral tax. La proteína tax no sólo incrementa la transcripción desde su propio genoma viral, sino que también propicia la actividad de otros genes que participan en la proliferación celular. Entre éstos se incluyen los genes que codifican la IL-2 y su receptor, así como el GM-CSF, y los protooncogenes *c-fos* y *c-sis*. La proteína tax también regula a la baja la p53 y algunas proteínas que controlan el ciclo celular.

La transformación *in vitro* de los linfocitos que lleva a cabo el VLHT-1 es inicialmente monoclonal y sólo más tarde se vuelve policlonal. En consecuencia, parece probable que la tax sólo inicie la transformación, pero que se necesiten acontecimientos genéticos adicionales para que surja el fenotipo maligno completo.

Los virus ADN codifican proteínas que se unen a proteínas reguladoras

En el desarrollo de los cánceres humanos, existen sospechas sobre la participación de cuatro virus ADN (VPH, VEB, VHB y VHH-8). Los genes transformantes de los virus oncogénicos ADN no muestran virtualmente homología con los genes celulares, mientras que los retrovirus ARN de los animales (oncogenes) derivan de sus contrapartes celulares (protooncogenes), de los cuales son homólogos. Como ya se ha explicado, los virus ADN oncogénicos encierran genes que codifican productos proteínicos que se unen a las sustancias de los antioncogenes, a los que inactivan (por ejemplo, *Rb*, p53).

Virus del papiloma humano (VPH)

En los seres humanos, los VPH causan lesiones que progresan hasta el carcinoma de células escamosas. Son virus que expresan un tropismo acentuado por los tejidos epiteliales, y su ciclo de vida productiva completa sólo tiene lugar en las células escamosas. Se han identificado más de 140 VPH diferentes y la mayoría se relacionan con lesiones benignas del epitelio escamoso como verrugas, papilomas laríngeos y condilomas acuminados (verrugas genitales) de la vulva, el pene y la región perianal. En ocasiones, los condilomas acuminados y los papilomas laríngeos sufren una transformación maligna a carcinoma de células escamosas. Aunque las verrugas de la piel nunca dejan de ser benignas, en una rara enfermedad hereditaria denominada **epidermodisplasia verruciforme**, el VPH produce verrugas planas benignas que por lo general progresan hasta convertirse en carcinomas escamosos. Al menos hay 20 tipos de VPH que se relacionan con el cáncer de cuello uterino, en especial los VPH-16 y 18 (v. cap. 18). Esta asociación se produce tanto en el carcinoma escamoso ectocervical como en el adenocarcinoma endocervical. Una vacuna recientemente disponible protege contra la infección por la mayoría de los tipos oncogénicos de VPH y se espera que reduzca la incidencia del cáncer cervical.

En años recientes, el VPH, en especial el VPH-16, se identificó en alrededor del 25% de los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello. Éstos incluyeron tumores de las amígdalas y la bucofaringe, así como de la laringe. Una localización similar se ha comunicado en los carcinomas pulmonares no microcíticos. Como todos estos tumores se relacionan también con el hábito de fumar cigarrillos, el papel del VPH en la carcinogénesis de estas localizaciones es misterioso. No obstante, hay datos que demuestran una incidencia alta de VPH en adenocarcinomas del pulmón que aparecen en individuos que no son fumadores. Se ha sugerido que al menos en algunos de tales casos, la infección congénita por el VPH de la vía respiratoria puede adquirirse en el momento del parto al pasar a través del canal del parto de una mujer infectada con el agente.

Las principales oncoproteínas que codifica el VPH son la E5, la E6 y la E7. La E6 se une al p53 y lo dirige para su degradación. La E7 se une a Rb, lo que anula su efecto inhibitorio sobre la progresión del ciclo celular. Se ha demostrado que la E-5 activa el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Durante el último medio siglo, un cáncer cervical derivado de la línea celular, cuyas células fueron denominadas **células HeLa**, ha suscitado un gran interés en todo el mundo en el estudio del cáncer. Como hecho interesante se encontró que estas células expresan VPH-18 E6 y E7, y la inactivación de esas oncoproteínas desemboca en la interrupción del crecimiento. Por consiguiente, después de muchos años de crecimiento *in vitro* en innumerables laboratorios, estas células cancerosas permanecen dependientes de la expresión de proteínas del VPH.

Virus de Epstein-Barr (VEB)

El VEB es un virus del herpes humano que se halla tan diseminado que el 95% de los adultos del mundo lo tiene o presenta anticuerpos contra el mismo. El VEB infecta los linfocitos B y los transforma en linfoblastos. En una pequeña proporción de infecciones primarias con el VEB, esta transformación linfoblastoide se manifiesta como mononucleosis infecciosa (v. cap. 9), una enfermedad linfoproliferativa benigna de corta duración. Pese a ello, el VEB también se asocia estrechamente con el desarrollo de ciertos cánceres humanos. Varios genes del VEB han sido implicados en la inmortalidad de los linfocitos, incluidos los antígenos nucleares de Epstein-Barr y las proteínas de membrana asociadas con infecciones latentes. Los antígenos nucleares de Epstein-Barr mantienen el genoma del VEB en su estado episómico y activan la transcripción de los genes virales y celulares. Las proteínas de membrana asociadas con infecciones latentes tipo 1 interactúan con las proteínas celulares que habitualmente transducen señales del receptor del factor de necrosis tumoral, una vía crítica en la activación y proliferación del linfocito. *Tanto los antígenos nucleares de Epstein-Barr como las proteínas de membrana asociadas con infecciones latentes pueden demostrarse en la mayoría de los cánceres relacionados con el VEB.*

LINFOMA DE BURKITT: El VEB fue el primer virus que se relacionó inequívocamente con el desarrollo de un tumor humano. En 1958, Burkitt describió una forma de linfoma infantil en el cinturón geográfico que atraviesa el África Ecuatorial, a través del cual sugirió una posible etiología viral. Unos pocos años más tarde, Epstein y Barr descubrieron partículas virales en líneas celulares cultivadas de pacientes con linfoma de Burkitt.

El linfoma de Burkitt africano es un tumor de células B en el cual los linfocitos neoplásicos contienen invariablemente el VEB y manifiestan antígenos relacionados con el VEB (v. cap. 20). El tumor también ha sido reconocido en poblaciones no africanas, pero en tales casos sólo alrededor del 20% contienen el genoma del VEB. La localización del linfoma de Burkitt en África Ecuatorial no se comprende, pero se ha sugerido que la estimulación prolongada del sistema inmunitario a causa del paludismo endémico puede ser un factor relevante. Bajo circunstancias normales, la proliferación de linfocitos B estimulada por el VEB es controlada por células T inhibitorias. La falta de una respuesta adecuada de la célula T observada con frecuencia en las infecciones crónicas de paludismo puede causar la proliferación descontrolada de la célula B, lo que proporciona el trasfondo para episodios genéticos adicionales que conducen al desarrollo del linfoma. Como se ha descrito anteriormente, uno de esos acontecimientos se conoce como translocación cromosómica, en la cual el proto-oncogén *c-myc* es desregulado por estar roto en la proximidad de una región activadora de inmunoglobulinas. Además, se ha demostrado que las proteínas VEB inhiben la apoptosis y activan vías de señalización participantes en la proliferación celular. Una secuencia postulada en la patogenia de múltiples pasos del linfoma de Burkitt africano es la secuencia:

1. Infección y transformación linfoblastoide policlonal de los linfocitos B ocasionada por el VEB
2. Proliferación de las células B e inhibición de las células T inhibitorias causadas por el paludismo
3. Desregulación del protooncogén *c-myc* por translocación cromosómica en un solo linfocito B transformado y efectos sobre otras vías de señalización
4. Proliferación descontrolada de un clon maligno de linfocitos B

CARCINOMA NASOFARÍNGEO: El carcinoma nasofaríngeo es una variante del carcinoma de células escamosas que está muy difundida en ciertas partes de Asia. El ADN del VEB y los antígenos nucleares de Epstein-Barr están presentes en prácticamente todos estos cánceres. Se piensa que las células epiteliales se exponen al VEB por lisis o a linfocitos infectados que viajan a través del epitelio rico en tejido

linfoideo. La patogenia del carcinoma nasofaríngeo puede relacionarse con la infección por el VEB en la niñez temprana, con reactivación entre los 40 y los 50 años de edad y la aparición de tumores de 1 a 2 años después. Se ha demostrado que una de las proteínas VEB de este tumor activa la señalización del receptor de EGF. Afortunadamente, el 70% de los pacientes con esta enfermedad son curados únicamente mediante radioterapia.

OTROS TUMORES ASOCIADOS CON EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR: Los marcadores del VEB han sido identificados en casi la mitad de los casos de linfoma de Hodgkin clásico, en el cual el virus infecta las células de Reed-Sternberg. Se ha descubierto que varios linfomas de células T también albergan el VEB. Como hecho interesante, cabe destacar que el 5% de los carcinomas gástricos también presentan pruebas de existencia del VEB.

LINFOPROLIFERACIÓN POLICLONAL EN LOS ESTADOS INMUNODEFICIENTES: Los estados de inmunodeficiencia congénita o adquirida pueden complicarse por el desarrollo de trastornos proliferativos de la célula B causados por el VEB. Desde el punto de vista clínico y patológico, estas lesiones pueden ser indistinguibles de los verdaderos linfomas malignos, pero difieren en que la mayor parte de ellas son policlonales. La incidencia de neoplasia linfoidea en receptores inmunodeprimidos de trasplante renal es de 30 a 50 veces más alta que en la población general. En prácticamente todos los casos de linfoproliferaciones relacionadas con trasplantes de órganos, los antígenos nucleares de Epstein-Barr o el material genómico del VEB están presentes en el tejido neoplásico. Se ven trastornos linfoproliferativos por células B similares en otras inmunodeficiencias adquiridas, especialmente en el SIDA. En ocasiones, puede desarrollarse un verdadero linfoma monoclonal cuando hay antecedentes de un trastorno linfoproliferativo inducido por el VEB. Como en el caso del linfoma de Burkitt, la deficiencia de células T dirigidas contra las células B infectadas con el VEB permite la supervivencia de las células B.

Algunos estados de inmunodeficiencia congénita, entre los que se incluyen el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, el síndrome de Wiskott-Aldrich y la ataxia telangiectasia, cursan con infecciones por el VEB y linfoproliferaciones agresivas. En el trastorno familiar denominado síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, la inmunodeficiencia clínica suele no ser aparente hasta el inicio de una forma de mononucleosis infecciosa de particular gravedad y con frecuencia fatal. En muchos de estos pacientes que logran superar la mononucleosis infecciosa, sobrevienen trastornos linfoproliferativos y linfomas. Los pacientes con el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X pierden las respuestas inmunitarias específicas contra el VEB, entre las que se incluye la formación de células T citotóxicas que, por lo general, eliminan las células B infectadas con el VEB.

Virus de la hepatitis B y C

Ciertos estudios epidemiológicos han establecido una asociación fuerte entre la infección crónica por el VHB, un virus ADN, y el VHC, un virus ARN, y el desarrollo de un carcinoma hepatocelular primario (cap. 14). Se han invocado dos mecanismos para explicar el proceso de la carcinogenia en el cáncer hepático relacionado con virus. Una teoría asegura que la proliferación continua del hepatocito que acompaña a la lesión hepática crónica termina por conducir a una transformación maligna. Sin embargo, un pequeño subgrupo de pacientes con la infección por el VHB han desarrollado un carcinoma hepatocelular en hígados que no son cirróticos. Una segunda teoría implica a una proteína codificada por virus en la patogenia del cáncer hepático inducido por el VHB. Los ratones transgénicos que expresan HBx, una pequeña proteína reguladora viral, también desarrollan cáncer hepático, pero sin lesión ni inflamación evidente de la célula hepática preexistente.

Se ha demostrado *in vitro* que el producto del gen HBx regula al alza a varios genes celulares. Además, al igual que otras oncoproteínas virales de ADN, la HBx se une al p53 y lo inactiva. Los mecanismos que

explican la carcinogénesis inducida por el VHB todavía son controvertidos y requieren más investigación.

No se ha demostrado que el VHC sea directamente oncogénico; sin embargo, algunos datos sugieren que la expresión de la proteína central VHC puede contribuir a la patogénesis del carcinoma hepatocelular.

Virus del herpes humano 8

El sarcoma de Kaposi es un tumor vascular que fue descrito originariamente en un anciano del este europeo y más tarde se observó en el África subsahariana (v. cap. 10). El sarcoma de Kaposi es hoy en día la neoplasia más común relacionada con el SIDA. Las células neoplásicas contienen secuencias de un novedoso virus del herpes, el VHH8, también conocido como virus del herpes relacionado con el sarcoma de Kaposi. Debe destacarse que el VHH8 está presente en casi todos los especímenes de sarcoma de Kaposi, ya provengan de pacientes con o sin VIH. En Estados Unidos, alrededor del 6% de la población son portadores del VHH8, pero en ausencia de una infección concomitante por el VIH-1 no muestran ningún riesgo de sufrir sarcoma de Kaposi. Conviene llamar la atención respecto a que del 60 al 80% de la población negra del África subsahariana son seropositivos para el VHH8, pero sólo una pequeña proporción desarrollan sarcoma de Kaposi. En vista de estas discrepancias y del fracaso de los tumores del sarcoma de Kaposi para crecer en ratones inmunodeficientes o en cultivos hísticos, muchos no consideran el sarcoma de Kaposi una neoplasia verdadera. En su lugar, puede representar una enfermedad proliferativa inducida por el virus. Además de infectar las células fusiformes del sarcoma de Kaposi, el VHH8 es linfótrofo y ha sido implicado en dos enfermedades linfoides malignas raras por células B, a saber, el **linfoma de derrame primario** y la **enfermedad de Castleman multicéntrica**.

Como otros virus ADN, el genoma viral del VHH8 codifica proteínas que interfieren con las vías inhibitorias de tumores de p53 y Rb. También se ha encontrado que las proteínas virales manifiestan propiedades antiapoptóticas y que aceleran el tránsito por el ciclo celular. Más aún, los fármacos antivirales que inhiben la infección lítica por el VHH-8 proporcionan una protección firme contra el desarrollo del sarcoma de Kaposi.

Carcinogénesis química

El campo de la carcinogénesis química surgió hace unos dos siglos al realizar descripciones de una enfermedad profesional (éste no fue el primer reconocimiento de un cáncer relacionado con una ocupación, ya que una predisposición específica de las monjas al cáncer de mama se había apreciado antes, como ya se ha comentado). El médico inglés Sir Percival Pott recibió un amplio reconocimiento al relacionar el cáncer de escroto de los limpiadores de chimeneas con una exposición química específica, es decir, al alquitrán. Hoy en día se sabe que otros productos de la combustión de materiales orgánicos son la causa principal de un cáncer epidémico en el hombre: el cáncer pulmonar en los fumadores de cigarrillos.

La producción experimental de cáncer por medio de agentes químicos se inició hacia 1915, cuando investigadores japoneses produjeron cánceres de piel en conejos con alquitrán de hulla. Desde entonces, la lista de carcinógenos orgánicos e inorgánicos ha crecido exponencialmente. Sin embargo, ha existido una curiosa paradoja durante muchos años. Se sabe que muchos compuestos carcinógenos son potentes y al mismo tiempo relativamente inertes en términos de reactividad química. *La solución a este enigma se alcanzó a principios de la década de 1960, cuando se demostró que la mayoría de los carcinógenos químicos, aunque no todos, requieren activación metabólica antes de que puedan reaccionar con los constituyentes celulares.* Sobre la base de estas observaciones y la relación estrecha entre mutagenicidad y carcinogénesis, una década después se desarrolló un ensayo *in vitro* en el que se usaron microorganismos de *Salmonella* para detectar el potencial de los carci-

nógenos químicos —la prueba de Ames—. A continuación se realizaron varios ensayos de genotoxicidad y todavía se usan para detectar la potencial carcinogenicidad de los agentes químicos y los nuevos fármacos.

Los carcinógenos químicos son en su mayoría mutágenos

A lo largo de la historia, las asociaciones entre exposición a un agente químico específico y los cánceres humanos se establecieron sobre la base de investigaciones epidemiológicas. Tales estudios tienen numerosas desventajas inherentes, como la imprecisión de las dosis estimadas, la variabilidad de la población, la latencia larga y variable y la dependencia de registros clínicos y de salud pública de exactitud cuestionable. Como una alternativa a los estudios epidemiológicos, los investigadores cambiaron al uso de estudios que incluyeran animales. En efecto, las normas legales requieren tales estudios antes de la introducción de un nuevo fármaco en el mercado. Sin embargo, el incremento logarítmico en el número de agentes químicos que se sintetizan cada año hace que incluso este método sea prohibitivo por la complejidad de recursos que implica y por razones económicas. La búsqueda de ensayos de detección rápida, reproducible y confiable de la actividad carcinogénesis potencial se ha centrado en la interrelación entre carcinogenicidad y mutagenicidad.

Un mutágeno es un agente que puede alterar permanentemente la constitución genética de una célula. La prueba de Ames usa la aparición de mutaciones en el marco de lectura y las sustituciones de pares de bases en cultivos de bacterias de una especie de *Salmonella*. Las mutaciones, la síntesis no programada de ADN y la rotura de las hebras del ADN también se detectan en los hepatocitos de ratas, células de linfoma del ratón y células del ovario de hámster chinos. Ahora, las células humanas cultivadas se usan crecientemente en ensayos de mutagenicidad. Alrededor del 90% de los agentes carcinógenos conocidos son mutágenos en estos sistemas. Más aún, la mayoría de los mutágenos, aunque no todos, son carcinógenos. Esta correlación cercana entre carcinogenicidad y mutagenicidad se produce presumiblemente debido a que ambas reflejan el daño al ADN. Aunque no son infalibles, los ensayos de mutagenicidad *in vitro* han demostrado ser herramientas valiosas en la detección del potencial carcinogénico de las sustancias químicas.

La carcinogénesis química es un proceso en múltiples pasos

Los estudios de carcinogénesis química en animales de laboratorio han arrojado luz sobre las diferentes etapas que sigue la progresión de las células normales hasta el cáncer. Mucho antes de que se apreciaran las bases genéticas del cáncer se demostró que una sola aplicación de un carcinógeno a la piel de un ratón no fue, en sí misma, suficiente para producir cáncer. Sin embargo, cuando a continuación se aplicó un estímulo proliferativo localmente en la forma de un segundo agente químico irritante (por ejemplo, un éster de forbol) no carcinógeno, los tumores aparecieron. El primer efecto se denominó **iniciación**. La acción de un segundo agente químico no carcinógeno se llamó **promoción**. A continuación, experimentos adicionales en modelos de roedores de una variedad de cánceres específicos de órgano (hígado, piel, pulmón, páncreas, colon, etc.) expandió el concepto de un mecanismo en dos etapas a la comprensión presente sobre la *carcinogénesis como un proceso de múltiples etapas que incluye numerosas mutaciones*.

A partir de estos estudios, la carcinogénesis química puede resumirse en cuatro etapas:

1. La **iniciación** representa quizá una mutación en una célula.
2. La **activación** refleja la expansión clonal de la célula iniciada, a la que la mutación le confiere una ventaja en el crecimiento. Durante la activación, las células alteradas dependen de la presencia continua del estímulo activador. Dicho estímulo puede ser un agente químico o físico exógeno o puede reflejar un mecanismo endógeno (por ejemplo, por estimulación hormonal [mama, próstata] o por efecto de las sales biliares [colon]).

3. La **progresión** es la etapa en la cual el crecimiento se vuelve autónomo (es decir, independiente del carcinógeno o del activador). Para entonces, se han acumulado suficientes mutaciones como para inmortalizar las células.
4. El **cáncer**, el resultado final de toda la secuencia, se establece cuando las células adquieren la capacidad de invadir otros tejidos y producir metástasis.

Los cambios morfológicos que reflejan la carcinogénesis en múltiples pasos en seres humanos se explican mejor con los epitelios, como los de la piel, cervix y colon. Aunque la iniciación no cuenta con una contraparte morfológica, *la promoción y la progresión están representadas por la secuencia de hiperplasia, displasia y carcinoma in situ.*

Los carcinógenos químicos suelen sufrir activación metabólica

La International Agency for Research in Cancer (IARC) elaboró una lista con alrededor de 75 agentes químicos considerados carcinógenos humanos. Los agentes químicos causan cáncer por vía directa o, con mayor frecuencia, después de su activación metabólica. Los agentes carcinógenos de acción directa son reactivos inherentemente y cuentan con el suficiente poder para unirse de forma covalente a macromoléculas celulares. En esta categoría se incluyen varios compuestos orgánicos como la mostaza nitrogenada, el *bis* (clorometil) éter y los cloruros de bencilo, así como ciertos metales. La mayoría de los carcinógenos orgánicos, sin embargo, requieren convertirse en un compuesto final más reactivo. Esta conversión es enzimática y en su mayor parte es efectuada por sistemas celulares que intervienen en el metabolismo y desintoxicación de los fármacos. Muchas células del cuerpo, en particular las células hepáticas, poseen sistemas enzimáticos que pueden convertir los procarcinógenos en sus formas activas. Sin embargo, cada carcinógeno tiene su propio espectro de tejidos objetivo finales, con frecuencia limitado a un solo órgano. La base de la especificidad orgánica en la carcinogénesis química todavía no se comprende bien.

HIDROCARBUROS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS: Los hidrocarburos aromáticos policíclicos, que derivan originariamente del alquitrán de hulla, se encuentran entre los carcinógenos más estudiados. A esta clase pertenecen compuestos modelos como el benzo(a)pireno, el 3-metilcolantreno y el dibenzoantraceno. Estos compuestos tienen un amplio espectro de órganos objetivo y por lo general producen cánceres en el lugar de aplicación. El tipo específico de cáncer producido varía con la vía de administración e incluye tumores de la piel, de tejidos blandos y de la mama. Los hidrocarburos policíclicos se han identificado en el humo del cigarrillo y por eso se ha sugerido, aunque no se ha demostrado, que están involucrados en el desarrollo del cáncer de pulmón.

Las oxidasas de función mixta dependientes del citocromo P450 metabolizan los hidrocarburos policíclicos a epóxidos electrófilos, los cuales reaccionan a su vez con proteínas y ácidos nucleicos. La formación del epóxido depende de la presencia de un enlace insaturado entre dos carbonos. Por ejemplo, el cloruro de vinilo, la molécula de dos carbonos más simple a partir de la cual se sintetiza el plástico policloruro de vinilo, que se usa con mucha mayor extensión, es metabolizada por un epóxido, el cual es el factor causal por sus propiedades carcinógenas. Los trabajadores expuestos al monómero de cloruro de vinilo en el ambiente desarrollan más tarde angiosarcomas hepáticos.

AGENTES ALQUILANTES: Muchos fármacos quimioterápicos (por ejemplo, ciclofosfamida, cisplatino, busulfano) son agentes alquilantes que transfieren grupos alquilo (metilo, etilo, etc.) a las macromoléculas, entre otras las guaninas que forman parte del ADN. Aunque

tales fármacos destruyen las células cancerosas al dañar su ADN, también pueden afectar a las células normales. Por lo tanto, la quimioterapia alquilante representa un riesgo significativo de neoplasias sólidas y sanguíneas a posteriori.

AFLATOXINA: En contraste con los hidrocarburos policíclicos, que se forman en su mayor parte por la combustión de materiales orgánicos o de manera sintética, un hidrocarburo heterocíclico, la aflatoxina B¹, es un producto natural del hongo *Aspergillus flavus*. Como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, la aflatoxina B¹ se metaboliza a un epóxido, que puede unirse de forma covalente al ADN. La aflatoxina B¹ se encuentra entre los carcinógenos hepáticos más potentes reconocidos, y produce tumores en los peces, pájaros, roedores y primates. Como las especies de *Aspergillus* son ubicuas, la contaminación de los alimentos vegetales expuestos a condiciones húmedas y calientes, en particular cacahuets (maníes) y granos, puede desembocar en la formación de cantidades significativas de aflatoxina B¹. Se ha sugerido que además de la hepatitis B y C, los alimentos ricos en aflatoxinas pueden contribuir a la alta incidencia de cáncer de hígado en algunas partes de África y Asia. En roedores expuestos a la aflatoxina B¹, los tumores hepáticos resultantes muestran una mutación inactivadora específica en el gen *p53* (transversión G:C → T:A en el codón 249). Cabe destacar que en áreas de alta concentración dietética de aflatoxina, los cánceres hepáticos humanos presentan la misma mutación en el *p53*.

AMINAS AROMÁTICAS Y COLORANTES AZOADOS: Las aminas aromáticas y los colorantes azoados, en contraste con los hidrocarburos aromáticos policíclicos, no son habitualmente carcinógenos en el lugar de aplicación. Sin embargo, por lo regular producen, respectivamente, tumores vesicales y hepáticos cuando se utilizan para alimentar a animales de laboratorio. Las aminas aromáticas y los colorantes azoados se metabolizan principalmente en el hígado. La reacción de activación que sufren las aminas aromáticas es la N-hidroxilación para formar los derivados de hidroxilamina, los cuales se desintoxican por conjugación con el ácido glucurónico. En la vejiga, la hidrólisis del glucurónido libera la hidroxilamina reactiva. La exposición ocupacional a aminas aromáticas en forma de colorantes de anilina ha producido cáncer de vejiga.

NITROSAMINAS: Las nitrosaminas carcinógenas son un tema de considerable estudio debido a que se sospecha que pueden desempeñar un papel en las neoplasias digestivas humanas y quizás en otros cánceres. La nitrosamina más simple, dimetilnitrosamina, produce tumores renales y hepáticos en roedores. Las nitrosaminas son también carcinógenos potentes en primates, aunque se carece de pruebas fiables de que cause cáncer en los seres humanos. Sin embargo, la incidencia extremadamente alta de carcinoma esofágico en la provincia de Hunan en China (100 veces más alta que en otras áreas) se ha relacionado con el alto contenido en nitrosaminas de la dieta. Hay preocupación acerca de que las nitrosaminas también estén implicadas en otros cánceres digestivos debido a que los nitritos, que se agregan habitualmente para preservar las comidas procesadas y otros alimentos, pueden reaccionar con otros componentes de la dieta y formar nitrosaminas. Además, se han identificado nitrosaminas específicas del tabaco, aunque su contribución a la carcinogénesis no ha sido demostrada. Las nitrosaminas se activan por hidroxilación, seguida de la formación de un ion reactivo de alquil carbonilo.

METALES: Varios metales o compuestos metálicos pueden provocar cáncer, pero los mecanismos carcinógenos se desconocen. Los cationes metálicos divalentes, como el níquel (Ni²⁺), el plomo (Pb²⁺), el cadmio (Cd²⁺), el cobalto (Co²⁺) y el berilio (Be²⁺), son electrófilos y en consecuencia pueden reaccionar con macromoléculas. Además, los iones metálicos reaccionan con los grupos guanina y fosfato del

ADN. Un ion metálico como el níquel puede despolimerizar polinucleótidos. Algunos metales pueden unirse a las bases de purina y pirimidina a través de enlaces covalentes o a los electrones pi de las bases. Estas reacciones se producen in vitro, y el grado en el cual suceden in vivo se desconoce. La mayor parte de los cánceres causados por metales se produce en un contexto ocupacional (v. cap. 8).

Los factores endógenos y ambientales influyen en la carcinogénesis química

La carcinogénesis química en animales de laboratorio incluye tomar en consideración los aspectos genéticos (especies y cepas, edad y sexo del animal), el estado hormonal, la dieta y la presencia o ausencia de inductores de sistemas metabolizantes de fármacos y activadores tumorales. Sobre la base de estudios epidemiológicos, se ha postulado un papel similar al de tales factores en los seres humanos.

METABOLISMO DE LOS CARCINÓGENOS: Las oxidasas de función mixta son enzimas cuyas actividades cuentan con una determinación genética y se ha observado una correlación entre las concentraciones de estas enzimas en varias cepas de ratones y su sensibilidad a los carcinógenos químicos. Como la mayoría de los carcinógenos químicos requieren activación metabólica, los agentes que aumentan la activación de los procarcinógenos a carcinógenos deben conducir a una carcinogenicidad mayor, mientras que aquellos que aumentan las vías de desintoxicación deben reducir la incidencia de cáncer. En general, éste es el caso experimental. Como los seres humanos que se exponen a numerosos agentes químicos en la dieta y en el ambiente, tales interacciones encierran un potencial importante de significación.

ESTADO SEXUAL Y HORMONAL: Estos factores son determinantes importantes de la susceptibilidad a los carcinógenos químicos, pero son variables en extremo y en muchas circunstancias no son fáciles de predecir. En animales de laboratorio, existe susceptibilidad ligada al sexo hacia la carcinogenicidad de ciertos agentes químicos. Sin embargo, los efectos del estado sexual y hormonal sobre la carcinogénesis química en seres humanos no están claros.

DIETA: La composición de la dieta puede afectar a las concentraciones de las enzimas metabolizantes de fármacos. En estudios experimentales, una dieta baja en proteínas, que reduce la actividad hepática de las oxidasas de función mixta, se relaciona con una sensibilidad disminuida a los carcinógenos hepáticos. En el caso de la dimetilnitrosamina, la incidencia más baja de tumores hepáticos se acompaña de una incidencia más alta de tumores renales, una observación que destaca el hecho de que el metabolismo de los carcinógenos puede regularse de manera diferente en cada tejido.

Carcinogénesis física

Los agentes físicos de la carcinogénesis que se describen aquí son la luz UV, los asbestos y los cuerpos extraños. La carcinogénesis por radiación se trata en el capítulo 8.

La radiación ultravioleta causa cánceres de piel

Entre las personas de piel clara, habitualmente un bronceado solar se considera como el signo de unas vacaciones beneficiosas. Sin embargo, esta manifestación pública de los supuestos efectos saludables alcanzados con el sol oculta un daño histórico subyacente. Los efectos peligrosos de la radiación solar ya eran reconocidos por mujeres de épocas pasadas, que se protegían del sol con parasoles para mantener un cutis "de rosas y leche" y prevenir las arrugas. La moda más reciente de una tez bronceada se ha acompañado no sólo del deterioro cosmético de la piel facial sino de una incidencia mayor de los principales cánceres de piel.

Los cánceres atribuidos a la exposición solar, es decir, el carcinoma basocelular, el carcinoma escamoso y el melanoma, se producen predominantemente en personas de raza caucásica. La piel de las personas de razas más oscuras está protegida por la concentración mayor del pigmento melanina, que absorbe la radiación UV. En la gente de piel clara, las áreas expuestas al sol tienen mayor tendencia a desarrollar cáncer de piel. Más aún, hay una correlación directa entre la exposición total a la luz solar y la incidencia de cáncer de piel.

La radiación UV es la porción de longitud de onda más corta del espectro electromagnético, adyacente a la región violeta de la luz visible. Parece que sólo ciertas partes del espectro UV se relacionan con daño histórico y el efecto carcinógeno se produce con longitudes de onda situadas entre los 290 nm y los 320 nm. Los efectos de la radiación UV sobre las células incluyen inactivación enzimática, inhibición de la división celular, mutagénesis, muerte celular y cáncer.

El efecto bioquímico más importante de la radiación UV es la formación de dímeros de pirimidina en el ADN, un tipo de daño en el ADN que no se ve con otros carcinógenos. Los dímeros de pirimidina pueden formarse entre timina y timina, entre timina y citosina o sólo entre pares de citosina. La formación de dímeros conduce a un anillo de ciclopentano, que distorsiona la columna vertebral de fosfodiésteres de la doble hélice en la región de cada dímero. A menos que se eliminen de manera eficiente a través de la vía reparadora de la escisión de nucleótidos, la lesión genómica que produce la radiación UV es mutágena y carcinógena.

La xeroderma pigmentaria, una enfermedad autosómica recesiva, ejemplifica la importancia de la reparación del ADN en la protección contra los efectos dañinos de la radiación UV. En este raro trastorno, la sensibilidad a la luz solar se acompaña de una alta incidencia de cánceres de la piel, como el carcinoma basocelular, el carcinoma de células escamosas y el melanoma. En la xeroderma pigmentaria, tanto los trastornos neoplásicos como los no neoplásicos de la piel se atribuyen a un deterioro en la escisión del ADN dañado por la luz UV.

Los asbestos causan mesotelioma

La asbestosis pulmonar y las neoplasias relacionadas con las asbestos se describen en el capítulo 12. Aquí se revisan los mecanismos posibles de carcinogénesis atribuidos a los asbestos. En este contexto, no se ha establecido de manera concluyente si los cánceres relacionados con la exposición a los asbestos deben considerarse ejemplos de carcinogénesis química o de tumores inducidos por medios físicos, o por ambos.

Los asbestos, un material que se usa con amplitud en la industria de la construcción, para el aislamiento y en la industria textil, son una familia de silicatos fibrosos relacionados, que se clasifican como "serpentina" o "anfíbolos". Las serpentina, de las cuales el crisotilo es el único ejemplo de importancia comercial, está presente en las fibras flexibles; los anfíbolos, representados sobre todo por la crocidolita y la amosita, son bastones estrechos y firmes.

El tumor característico asociado con la exposición a asbestos es el mesotelioma maligno de las cavidades pleural y peritoneal. Este cáncer, que es excesivamente raro en la población general, se presenta, según se ha comunicado, en el 2 al 3% (en algunos estudios incluso más) de los trabajadores muy expuestos. El período latente (es decir, el intervalo entre la exposición y la aparición de un tumor) suele ser de alrededor de 20 años, pero puede ser del doble. Resulta razonable suponer que los mesoteliomas de la pleura y el peritoneo reflejan el contacto cercano de estas membranas con las fibras de asbesto transportadas hasta allí por los conductos linfáticos.

La patogénesis de los mesoteliomas asociados a los asbestos es oscura. Las fibras de crocidolita se relacionan con un riesgo considerablemente mayor de mesotelioma que las fibras más gruesas y cortas de amosita o que las fibras de crisotilo. Sin embargo, la distinción entre estas fibras en la causa de la enfermedad humana no debe tomarse como absoluta, dado que las mezclas de estas fibras se encuentran característicamente en los pulmones humanos.

Se ha establecido una asociación clara entre el cáncer de pulmón y la exposición a los asbestos en los fumadores. Se ha comunicado un leve incremento en la prevalencia de cáncer pulmonar en no fumadores expuestos a los asbestos, pero el pequeño número de casos hace que la asociación sea cuestionable. Las quejas de que la exposición a los asbestos incrementa el riesgo de cáncer digestivo no cuentan con análisis estadísticos de los datos recogidos. En cualquier caso, la amplia adopción de normas de seguridad estrictas ha relegado definitivamente los peligros de los asbestos a un asunto histórico.

Los cuerpos extraños producen cáncer en ensayos experimentales

La implantación de materiales inertes causa sarcomas en ciertos animales de laboratorio. Sin embargo, *los seres humanos son resistentes a la carcinogenia por cuerpos extraños, como muestra la ausencia de cáncer después de la implantación de prótesis construidas de plástico y metales.* Unos escasos informes de cáncer en desarrollo en la cercanía de los cuerpos extraños en seres humanos reflejan quizá la formación de una cicatriz, que en algunos órganos se considera vinculada con una incidencia aumentada de cáncer. Pese a las numerosas demandas en contra en los juicios, no hay pruebas de que una lesión traumática única pueda conducir a ninguna forma de cáncer.

Los mecanismos generales subyacentes al desarrollo de neoplasias se resumen en la figura 5-42.

Las influencias dietéticas en el desarrollo del cáncer son muy controvertidas

Hace cerca de un cuarto siglo, algunos respetables epidemiólogos sugirieron que alrededor de un tercio de los cánceres en Estados Unidos podría evitarse mediante cambios en la dieta. Numerosos estudios epidemiológicos han intentado identificar la posible interrelación entre los factores dietéticos y la aparición de una diversidad de cánceres. Tales investigaciones hicieron énfasis particular en las actividades de las grasas, la carne roja y la fibra dietéticas. Los resultados de los estudios que comparan diferentes grupos étnicos o sociedades a través de las fronteras internacionales no se han aceptado con frecuencia como exactos y, en los hechos, a veces encierran conclusiones erróneas sobre lo actuado. Algunos estudios de cohorte prospectivos en los que se compararon poblaciones similares son en realidad más fiables.

Algunos de esos estudios de cohorte indican correlaciones entre el consumo de grasa animal (pero no vegetal) y el riesgo aumentado de cáncer mamario. Esta interrelación se limitó a la mujer premenopáusica y se ha sugerido que los componentes que no son lípidos de los alimentos que contienen grasa animal pueden estar afectados.

En el caso del cáncer de colon, el consumo de carne roja se ha relacionado con un riesgo incrementado; la grasa total y la grasa animal consumidas no se relacionan, independientemente del consumo de carne roja. En un momento se pensó que el consumo de fibra dietética protegía del cáncer colorrectal y otras neoplasias, pero estas conclusiones no han sido confirmadas con la prueba del tiempo.

Se ha propuesto una asociación entre el riesgo de cáncer de próstata agresivo (pero no inactivo) y el consumo de carne roja. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales sobre este asunto.

Pese a las manifestaciones de que las frutas y los vegetales ayudan a prevenir el cáncer, hay pocas pruebas de que estos constituyentes dietéticos protejan contra el desarrollo tumoral. Aunque hay una creencia popular de que el consumo alto y las concentraciones en sangre de la vitamina D pueden asociarse con una incidencia más baja de algunos cánceres, una revisión reciente indica que éste no es el caso. Numerosos estudios epidemiológicos han proporcionado datos preliminares en los

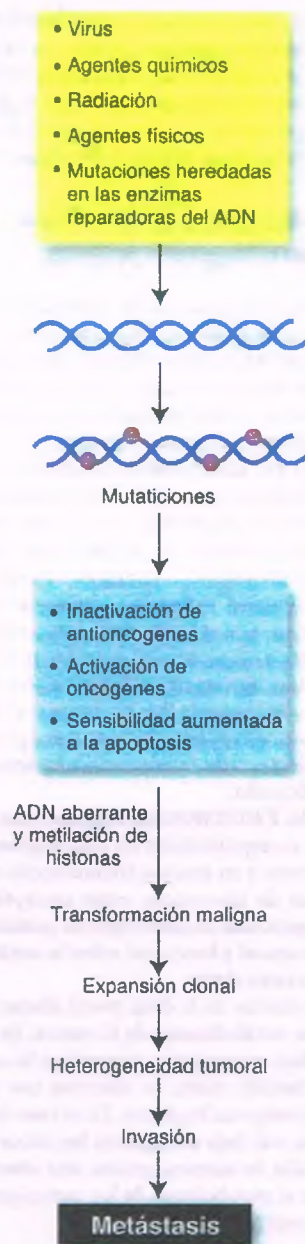


Figura 5-42. Resumen de los mecanismos generales del cáncer.

que se sugiere que una dieta rica en folato disminuye el riesgo de cáncer colorrectal.

En conclusión, los efectos beneficiosos de los constituyentes dietéticos sobre el riesgo de cáncer están mejor delimitados y con frecuencia son controvertidos. Las consecuencias de un tipo específico de dieta sobre la longevidad están limitadas en gran medida a reducir la enfermedad cardiovascular.

La actividad física y la obesidad se relacionan muy estrechamente con la dieta y la disección de los efectos independientes de estas influencias mediante técnicas epidemiológicas ha demostrado que resulta en exceso difícil. La mejor prueba de que la actividad física reduce el riesgo de desarrollar cáncer sólo existe para las neoplasias de la mama y el colon. Lo mismo es cierto para la obesidad, que añade riesgo al cáncer

endometrial, al esofágico y al de riñón. No obstante, se acepta generalmente que las pruebas para estas interrelaciones no son suficientes como para permitir hacer recomendaciones específicas con respecto a los cambios en el estilo de vida que serían adecuados para reducir el riesgo de cáncer.

Inmunología tumoral

El sistema inmunitario representa un medio para distinguir moléculas propias de moléculas extrañas y ha demostrado ser muy efectivo en el combate contra los agentes infecciosos. El concepto de tumores como estructuras extrañas, con antígenos específicos de tumor exclusivos que pueden precipitar respuestas inmunitarias protectoras ha sido demostrado extensamente en animales de laboratorio. Hasta este momento, la relevancia de tales estudios para el cáncer humano permanecía sin demostrarse.

La mayoría de los cánceres humanos reflejan mutaciones somáticas capaces de producir proteínas mutantes, que pueden ser objetivos potenciales del sistema inmunitario. Además, las proteínas normales pueden sobreexpresarse y las modificaciones postraduccionales de las proteínas normales pueden producir antígenos alterados. Los antígenos tumorales que no se relacionan con virus oncogénicos pueden categorizarse como sigue:

- **Antígenos específicos de tumor:** Representan mutaciones o alteraciones somáticas en el procesamiento de las proteínas (y otros) exclusivas de los tumores.
- **Antígenos relacionados con el tumor:** Reflejan la producción de proteínas normales, en exceso o en un contexto diferente de aquel de su expresión normal.

Antígenos específicos de tumor

La mayoría de los antígenos específicos de tumor residen en proteínas intracelulares mutadas. Desde el punto de vista teórico, estas proteínas, o fragmentos antigénicos de las mismas, pueden presentarse al sistema inmunitario como resultado del procesamiento y degradación proteolíticos, y de esta manera ser objetivos inmunitarios. Tales proteínas pueden ser forzadas a establecer o mantener un fenotipo maligno y así probablemente se producen a pesar de la heterogeneidad tumoral en evolución (v. anteriormente). Sin embargo, la mayoría de los antígenos específicos de tumor tienden a ser específicos de los tumores de cada paciente, y no de los tipos tumorales, lo que convierte el objetivo inmunitario de la terapia en algo complicado y muy exclusivo. No obstante, como los antígenos específicos de tumor se expresan sólo en las células cancerosas y no en los tejidos normales, no debe existir tolerancia inmunitaria preexistente a los mismos y desde el punto de vista teórico son candidatos excelentes para la inmunoterapia tumoral. Estas conclusiones son asimismo válidas para las proteínas normales que sufran modificaciones postraduccionales aberrantes, como una glucosilación alterada, asociaciones con lípidos y otras.

Antígenos relacionados con los tumores

Los antígenos relacionados con el tumor son moléculas compartidas entre células cancerosas y células normales. Entre éstos están los siguientes:

- **Antígenos oncoespermatozonales:** Estas moléculas sólo se ven habitualmente en las células germinales de los testículos, pero también pueden producirse en las células malignas. Como los testículos están en un lugar de privilegio inmunitario, tales moléculas no se exponen usualmente al sistema inmunitario. Sin embargo, la reactividad inmunitaria contra estos antígenos mediada tanto por las célu-

las como por los anticuerpos tiende a ser débil.

- **Diferenciación de antígenos:** Estas moléculas se ven en las células normales que derivan de las mismas células que el cáncer. Como ejemplo está el CD-20, el cual es un antígeno de diferenciación normal de la célula B que se expresa en algunos linfomas; el anticuerpo anti-CD-20 (rituximab) es un tratamiento efectivo para esos tumores.
- **Antígenos oncofetales:** Las estructuras embrionarias y fetales normales producen estos antígenos y también una diversidad de cánceres (por ejemplo, antígeno carcinoembrionario o α -fetoproteína).
- **Antígenos sobreexpresados:** Son proteínas normales que ciertas células malignas sobreproducen (por ejemplo, el antígeno prostático específico o el HER-2/neu).

Dado que los antígenos relacionados con el tumor representan una clase de antígenos a los que sobre todo el sistema inmunitario reconoce como "propios", y que por lo tanto gozan de tolerancia provocada, no son útiles para originar respuestas inmunitarias efectivas.

A día de hoy, las pruebas en seres humanos del control natural de la neoplasia por mecanismos mediados de manera inmunitaria (vigilancia inmunitaria) son escasas. La mayor parte del interés en esta vía está dirigido hacia las posibles aplicaciones terapéuticas.

El desarrollo potencial de una inmunoterapia efectiva contra el cáncer se ve complicado a raíz de los mecanismos tumorales que evaden la destrucción de mediación inmunitaria (tabla 5-6). Entre las vías de escape tumorales al ataque inmunitario está la producción de citocinas inmunodepresoras, la resistencia a la lisis por parte de los linfocitos citotóxicos, la inhibición de la señalización apoptótica y los cambios en los perfiles antigénicos. Como hecho interesante, existen pruebas sustanciales de que el p53 mutante protege a las células cancerosas de la apoptosis mediada por granzimas (v. cap. 1) causada por los linfocitos T citotóxicos.

Otro aspecto de la inmunoterapia del cáncer que debe superarse se relaciona con la heterogeneidad tumoral. Los anticuerpos o linfocitos T citotóxicos dirigidos contra los antígenos del tumor pueden conducir

Tabla 5-6

Vías potenciales seguidas por las células tumorales para evitar la destrucción de mediación inmunitaria

Relacionadas con los LTC

- Desarrollo de tolerancia inmunitaria
- Fracaso de las células T colaboradoras
- Números bajos de LTC sensibilizados
- Pérdida de especificidad de las células malignas
- Barreras para la entrada de los LTC en el ambiente tumoral
- Deterioro de la transducción de señales en las células T
- Actividad citolítica deficiente de los LTC
- Las células T reguladoras bloquean la actividad antitumoral

Relacionadas con las células tumorales

- Fracaso de las células tumorales para estimular la reactividad linfocítica latente
- Baja producción de antígenos tumorales
- Inmunogenicidad débil de los antígenos tumorales
- Disminución de los antígenos CPH en la membrana de las células tumorales
- Elaboración tumoral de moléculas inmunodepresoras
- Resistencia de las células cancerosas a la apoptosis y a otros mecanismos de muerte celular
- Las células tumorales provocan que los LTC entren en apoptosis

CPH = complejo principal de histocompatibilidad; LTC = linfocito T citotóxico.

a una emergencia selectiva de clones malignos que han perdido estos antígenos. No obstante, continúan haciéndose importantes esfuerzos para desarrollar nuevas terapias inmunitarias contra el cáncer.

Efectos sistémicos del cáncer en el hospedero

En su mayor parte, los síntomas del cáncer aluden a los efectos locales del tumor primario o a sus metástasis. Sin embargo, en una minoría de pacientes, el cáncer produce efectos remotos que no son atribuibles a la invasión tumoral o a las metástasis y que en conjunto se denominan **síndromes paraneoplásicos**. Aunque estos efectos rara vez son mortales, en algunos casos dominan el horizonte clínico. Es importante reconocer estos síndromes por varias razones. En primer lugar, los signos y síntomas del síndrome paraneoplásico pueden ser la primera manifestación clínica de un tumor maligno. En segundo lugar, estos síndromes pueden confundirse con los que produce la enfermedad metastásica avanzada y pueden, por tanto, conducir a una terapia inadecuada. En tercer lugar, cuando el síndrome paraneoplásico produce incapacidad, el tratamiento dirigido a aliviar los síntomas puede tener importantes efectos paliativos. Por último, ciertos productos tumorales que provocan síndromes paraneoplásicos proporcionan un medio para vigilar la recidiva del cáncer en pacientes que sufren resecciones quirúrgicas o están en tratamiento con quimioterapia o radioterapia.

Fiebre

No es raro que los pacientes con cáncer se presenten inicialmente con una fiebre de origen desconocido que no puede explicarse por una enfermedad infecciosa. La fiebre atribuida al cáncer se relaciona con el crecimiento tumoral, desaparece después del tratamiento y vuelve a presentarse con la recidiva. Los cánceres en los que se presenta con más frecuencia son la enfermedad de Hodgkin, el carcinoma de células renales y el sarcoma osteógeno, aunque muchos otros tumores en ocasiones se complican con fiebre. Las células tumorales pueden liberar pirógenos y las células inflamatorias del estroma tumoral pueden producir IL-1.

Anorexia y pérdida de peso

Un síndrome paraneoplásico de anorexia, pérdida de peso y caquexia es muy común en los pacientes con cáncer y suele aparecer antes de que su causa maligna sea evidente. Por ejemplo, un cáncer pancreático pequeño y asintomático puede sospecharse sólo sobre la base de una pérdida de peso progresiva y sin explicación. Si bien los pacientes con cáncer suelen reducir su ingesta calórica debido a la anorexia y a las alteraciones del gusto, la ingesta restringida de alimentos no explica el deterioro profundo, tan común entre ellos. Los mecanismos que explican este fenómeno son poco conocidos. Sin embargo, se sabe que, a diferencia de la inanición, que se acompaña de una velocidad metabólica muy baja, el cáncer a menudo se acompaña de una velocidad metabólica elevada. Se ha demostrado que las citocinas TNF- α y otras (interferones, IL-6) pueden producir un síndrome consuntivo en los animales de laboratorio.

Síndromes endocrinos

Los tumores malignos pueden producir una serie de hormonas peptídicas cuya secreción no está bajo el control regulador normal. La mayoría de estas hormonas suelen estar presentes en el cerebro, el tubo digestivo o los órganos endocrinos. Su secreción inadecuada puede causar diversos efectos.

SÍNDROME DE CUSHING: La secreción ectópica de ACTH por un tumor conduce a las características del síndrome de Cushing, que incluyen hipopotasemia, hiperglucemia, hipertensión y debilidad muscular (v. cap. 21). La producción de ACTH se observa con mayor frecuencia en los cánceres de pulmón, en particular en el carcinoma microcítico. También complica los tumores carcinoides y otros tumores neuroendocrinos, como el feocromocitoma, el neuroblastoma y el carcinoma medular de tiroides.

ANTIDIURESIS INADECUADA: La producción de arginina vasopresina (hormona antidiurética) por un tumor puede causar retención de sodio y agua hasta tal punto que se manifiesta como intoxicación por agua, lo que da lugar a un estado mental alterado, convulsiones, coma e incluso la muerte. El tumor que con mayor frecuencia produce este síndrome es el carcinoma pulmonar microcítico. También se ha observado en carcinomas de próstata, tubo digestivo y páncreas, y en timomas, linfomas y enfermedad de Hodgkin.

HIPERCALCEMIA: Una complicación paraneoplásica que afecta al 10% de los pacientes con cáncer, la hipercalcemia, es causada en general por la enfermedad metastásica ósea. Sin embargo, en alrededor de una décima parte de los casos se produce en ausencia de metástasis óseas. La causa más común de hipercalcemia paraneoplásica es la secreción de un péptido similar a la hormona paratiroidea por un tumor epitelial, por lo general el carcinoma pulmonar de células escamosas o el adenocarcinoma de mama. En el mieloma múltiple y los linfomas, la hipercalcemia se atribuye a la secreción del factor de activación de los osteoclastos. Otros mecanismos de hipercalcemia implican la producción de prostaglandinas, metabolitos activos de la vitamina D, el TGF- α y el TGF- β .

HIPOCALCEMIA: La hipocalcemia inducida por cáncer es en realidad más común que la hipercalcemia y complica las metástasis osteoblásticas de los cánceres de pulmón, mama y próstata. No se conoce la causa de la hipocalcemia. Se han comunicado concentraciones bajas de calcio en asociación con el carcinoma medular de tiroides secretor de calcitonina.

SÍNDROMES GONADOTRÓPICOS: Los tumores de células germinales, tumores trofoblásticos del embarazo (coriocarcinoma, mola hidatidiforme) y los tumores de la hipófisis pueden secretar gonadotropinas. La secreción de gonadotropinas se observa con menor frecuencia en casos de hepatoblastomas en niños y en cánceres de pulmón, colon, mama y páncreas en adultos. Los valores elevados de gonadotropina conducen a la pubertad precoz en los niños, la ginecomastia en los varones y la oligomenorrea en las mujeres premenopáusicas.

HIPOGLUCEMIA: La causa mejor comprendida de hipoglucemia vinculada con tumores es la producción excesiva de insulina por los tumores de células de los islotes del páncreas. Otros tumores, en especial los grandes mesoteliomas, los fibrosarcomas y el carcinoma hepatocelular primario, cursan con hipoglucemia. No se ha establecido la causa de la hipoglucemia en los tumores no endocrinos, pero el candidato más probable es la producción de somatomedinas (IGF), una familia de péptidos producidos habitualmente por el hígado, bajo la regulación de la hormona del crecimiento.

Síndromes neurológicos y neuromusculares

Los trastornos neurológicos son comunes en pacientes con cáncer, por lo general como resultado de metástasis o de alteraciones endocrinas o electrolíticas. También son comunes las complicaciones vasculares, hemorrágicas e infecciosas que afectan al sistema nervioso. Sin embargo, se conocen otras complicaciones neurológicas de los tumores malignos y pueden aparecer antes de que se detecte el tumor subyacente. Muchas de éstas se hallan influidas por mecanismos autoinmunitarios.

Neuropatía sensorial y encefalomieloartritis

Los pacientes que padecen este síndrome paraneoplásico se quejan de entumecimiento y parestesias, así como de dolor agudo variable. Esto

puede ser focal, pero a menudo, con el tiempo, termina por afectar a todas las extremidades y con frecuencia se complica por trastornos de la marcha, confusión y debilidad. Este síndrome puede surgir en pacientes con cáncer de pulmón microcítico (v. cap. 12) y es causado por anticuerpos circulantes anti-Hu, una proteína que se une al ARN. Las elevadas concentraciones de anticuerpos anti-Hu se detectan casi exclusivamente en personas con cáncer de pulmón microcítico. Se observa infiltración linfocítica de los ganglios de la raíz dorsal. Los síntomas tienden a ser tratables cuando se atiende el tumor primario.

Encefalitis límbica

Esta afección se parece a la encefalitis herpética, con convulsiones, déficit de memoria y una predilección por la afectación del lóbulo temporal. Los anticuerpos anti-Hu en el cáncer de pulmón microcítico son con frecuencia los causantes, aunque otros autoanticuerpos que causan este síndrome pueden relacionarse con otros tumores (por ejemplo, cáncer testicular). Hay algunas formas en las que los anticuerpos contra los canales del potasio con compuerta de voltaje están afectados, en las cuales la inhibición inmunitaria, además de la quimioterapia anti-neoplásica, puede disminuir los síntomas del SNC.

Neuropatías autónomas paraneoplásicas

Son raras, pero afectan a una cuarta parte de los pacientes con anticuerpos anti-Hu, y pueden ser la presentación inicial del tumor. Los sistemas afectados, en ocasiones de gravedad, incluyen el tono vascular, el intestino y la vejiga. Los anticuerpos contra el receptor nicotínico de la acetilcolina son a veces los agentes causales.

Degeneración cerebelosa progresiva

Este síndrome paraneoplásico puede ser el síntoma de presentación de una neoplasia subyacente y puede ser devastador. Se produce con más frecuencia en asociación con el cáncer de mama y, con menos frecuencia, con el linfoma de Hodgkin. Con frecuencia, la degeneración cerebelosa progresiva es causada por un anticuerpo contra la proteína en cremallera de leucina. Yo, aunque varios anticuerpos han sido implicados. Las personas afectadas con la degeneración cerebelosa progresiva paraneoplásica varían en gran medida en sus respuestas al tratamiento, en parte como una función del autoanticuerpo particular afectado.

Pérdida de la visión

La pérdida de la visión puede ocurrir como un síndrome paraneoplásico inusual, con más frecuencia causado por la pérdida de fotorreceptores retinianos. El cáncer de pulmón microcítico es el tumor más frecuente en el que se aprecia este síntoma, en virtud de que despliega un anticuerpo contra un antígeno del fotorreceptor, la recoverina.

Opsoclono-mioclono

Los espasmos involuntarios de los músculos oculares y otros caracterizan este síndrome. Entre niños, alrededor de la mitad de los casos de este trastorno se relaciona con el neuroblastoma. Cerca del 10% de los adultos con opsoclono-mioclono tienen una neoplasia, con más frecuencia el linfoma de Hodgkin.

Enfermedades de las neuronas motoras altas y bajas

Estos síndromes pueden ser paraneoplásicos en su origen. Se ha comunicado diversas asociaciones tumorales y las más frecuentes han sido las enfermedades linfoproliferativas y los anticuerpos anti-Hu. La debilidad es el síntoma de presentación más común. Hasta el 10% de los pacientes que se presentan con esclerosis lateral amiotrófica tienen neoplasias internas.

Neuropatía motora subaguda

Éste es un trastorno de la médula espinal que se caracteriza por un desarrollo lento de debilidad de la neurona motora baja sin cambios sensoriales. Se encuentra tan relacionado con el cáncer que debe efectuarse una búsqueda intensa de una neoplasia oculta, que suele ser un linfoma, en los pacientes que se presentan con estos síntomas.

Neuropatía periférica

Un conjunto de neuropatías periféricas puede ser paraneoplásico en su origen. La neuropatía sensoriomotora, que muy probablemente se deba al cáncer de pulmón, no se relaciona con anticuerpos detectables. Algunos tipos de trastornos linfoproliferativos relacionados con paraproteínas, en especial la variable esclerosante del mieloma de células plasmáticas, pueden desarrollar neuropatías periféricas.

Trastornos de la unión neuromuscular

La asociación más común es con timomas. Alrededor del 15% de los pacientes con miastenia grave tienen timomas, y alrededor de la mitad de los pacientes con timomas sufre de miastenia grave. Los autoanticuerpos contra el receptor nicotínico de la acetilcolina son la causa principal de este síndrome.

Síndrome de Eaton-Lambert

Éste es un trastorno miasténico poco común que presenta una fuerte asociación con el cáncer de pulmón microcítico. Aunque de manera superficial los síntomas recuerdan a la miastenia grave verdadera, la fuerza muscular mejora con el ejercicio y hay una respuesta deficiente al tratamiento anticolinesterásico. El timoma se ha reconocido bien en relación con la **miastenia grave**, pero en ocasiones hay una amplia variedad de tumores que se han relacionado con este trastorno de la unión neuromuscular.

Síndromes sanguíneos

Las complicaciones sanguíneas más comunes de las enfermedades neoplásicas derivan de la infiltración directa de la médula ósea o del tratamiento. Sin embargo, los síndromes paraneoplásicos sanguíneos, que anteceden a la era moderna de la quimioterapia y la radioterapia, también están descritos.

Eritrocitosis

La eritrocitosis relacionada con el cáncer (policitemia) es una complicación de algunos tumores, en particular del carcinoma de células renales, del carcinoma hepatocelular y del hemangioblastoma cerebeloso. Cabe destacar que algunas enfermedades renales benignas, como la enfermedad quística o la hidronefrosis, y los miomas uterinos pueden conducir a la eritrocitosis. Las concentraciones elevadas de eritropoyetina se encuentran en el tumor y el suero de alrededor de la mitad de los pacientes con eritrocitosis.

Anemia

Uno de los signos más comunes en pacientes con cáncer es la anemia, pero el mecanismo causal de este trastorno no está claro. La anemia suele ser normocítica y normocrómica, aunque la anemia por deficiencia de hierro es común en cánceres que sangran en el tubo digestivo, como los de origen colorrectal. La aplasia pura de eritrocitos, que con frecuencia acompaña a los timomas, y la anemia megaloblástica se han encontrado en algunas ocasiones.

La **anemia hemolítica autoinmunitaria** puede formar parte del cuadro clínico de una neoplasia de células B o de tumores sólidos,

en especial en ancianos. De hecho, el descubrimiento de una anemia hemolítica autoinmunitaria en un sujeto de avanzada edad debe despertar la sospecha de alguna neoplasia subyacente. En ocasiones se diagnostica una **anemia hemolítica microangiopática**, y casi siempre se produce en relación con un cuadro de coagulación intravascular diseminada o de púrpura trombocitopénica trombótica.

Leucocitos y plaquetas

La **granulocitosis paraneoplásica**, caracterizada por un recuento de granulocitos en sangre periférica mayor de 20 000/ml, es un signo que puede conducir al diagnóstico erróneo de leucemia. Esta afección suele estar causada por la secreción tumoral de un factor estimulante de colonias.

A veces, la **eosinofilia** y la **basofilia** se descubren en relación con un cáncer. Usualmente, la enfermedad de Hodgkin puede presentarse con eosinofilia en una quinta parte de los casos. La basofilia se advierte en la leucemia mielógena crónica y otras enfermedades mieloproliferativas.

La **trombocitosis**, con recuentos plaquetarios por encima de 400 000/ml, se encuentra en un tercio de los pacientes con cáncer. Puede deberse a la producción tumoral de trombopoyetina o IL-6. Por lo general, los recuentos plaquetarios recuperan sus valores normales cuando el tratamiento de la neoplasia tiene éxito.

Estado hipercoagulable

La asociación entre cáncer y trombosis venosa fue advertida por Trousseau hace unos 150 años. Desde entonces, se han reconocido otras anomalías que sobrevienen a causa de un estado hipercoagulable (por ejemplo, coagulación intravascular diseminada y endocarditis trombótica no bacteriana). La causa del estado hipercoagulable es aún objeto de discusión.

TROMBOSIS VENOSA: Esta afección se relaciona muy claramente con el carcinoma de páncreas, en el que hay una incidencia aumentada 50 veces de esta complicación. Los tumores de mama, ovario, próstata, tubo digestivo y otros órganos, en especial los adenocarcinomas mucinosos se complican, en ocasiones por trombosis venosas, en particular en las venas profundas de las piernas. La tromboembolia no es infrecuente en este contexto, y es una causa que lleva a la muerte de los pacientes con cáncer.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA: La aparición generalizada de trombos en los pequeños vasos junto con el cáncer puede llamar la atención debido al desarrollo crónico de fenómenos trombóticos o de una diátesis hemorrágica aguda. Por lo general, esta complicación se encuentra en la leucemia promielocítica aguda y en los adenocarcinomas.

ENDOCARDITIS TROMBÓTICA NO BACTERIANA: La presencia de depósitos verrugosos estériles de fibrina y de plaquetas en las válvulas cardíacas del lado izquierdo se produce en los pacientes con cáncer, en particular en las personas debilitadas (v. cap. 11). Aunque los efectos sobre el corazón no suelen tener importancia clínica, los émbolos hacia el cerebro y rara vez en las arterias coronarias representan un gran peligro. La endocarditis paraneoplásica puede desarrollarse en la etapa inicial de un cáncer y mostrar su presencia mucho tiempo antes de que el tumor se vuelva sintomático. Esta complicación cardíaca es más común en los tumores sólidos, pero en ocasiones puede apreciarse con leucemias y linfomas.

Síndromes digestivos

La **malabsorción** de una serie de componentes dietéticos es un síntoma paraneoplásico ocasional y la mitad de los pacientes con cáncer desarrollan alguna anomalía histológica del intestino delgado, incluso aunque el tumor pueda no afectar directamente al intestino.

La **hipoalbuminemia** puede resultar de una depresión paraneoplásica de la síntesis de albúmina por el hígado o, en casos raros, de una enteropatía hipoproteínemante.

Síndrome nefrótico

El síndrome nefrótico, como consecuencia de una trombosis de la vena renal o una amiloidosis, es una complicación bien conocida del cáncer. El síndrome nefrótico, en forma de una enfermedad de cambios mínimos, también puede complicar al cáncer, en especial al linfoma de Hodgkin. Asimismo, puede suscitarse una glomerulonefritis membranosa, en especial en adenocarcinomas del tubo digestivo y el pulmón.

Síndromes cutáneos

Diversas manifestaciones dermatológicas pueden complicar enfermedades internas, con frecuencia previamente a la detección del tumor en sí. Las lesiones pigmentadas y las queratosis son efectos paraneoplásicos bien reconocidos.

- La **acantosis pigmentaria** es marcada por hiperqueratosis y pigmentación de la axila, el cuello, los pliegues de flexión y la región anogenital. *Es de particular interés debido a que más de la mitad de los pacientes con acantosis pigmentaria tienen cáncer.* El desarrollo de la enfermedad puede preceder, acompañar o seguir a la detección del cáncer. Más del 90% de los casos se presentan junto con carcinomas gastrointestinales y más de la mitad acompañan a los cánceres de estómago.
- La **dermatomiositis** o la **polimiositis** tienen una incidencia de cinco a siete veces mayor en pacientes con cáncer que en la población general. La asociación es más evidente en varones afectados mayores de 50 años, entre los que más del 70% tienen cáncer. En la mayoría de los casos, el trastorno muscular y el cáncer se presentan con 1 año de separación entre uno y otro. En varones, la dermatomiositis se relaciona con mayor frecuencia con los cánceres de pulmón y digestivos, mientras que en las mujeres la relación más común es con el cáncer de mama.
- El **síndrome de Sweet** es una combinación de recuento de neutrófilos elevado, fiebre aguda y placas rojas dolorosas en el ano, el cuello y la cara. Alrededor de una quinta parte de los casos se produce con neoplasias, en particular las del sistema hematopoyético.

Hay numerosos síndromes dermatológicos adicionales que acompañan a las neoplasias internas. Algunos de éstos se enumeran en el tabla 5-7.

Amiloidosis

Alrededor del 15% de los casos de amiloidosis tienen lugar junto con los cánceres, en particular con el mieloma múltiple y con el carcinoma de célula renal, pero también con otros tumores sólidos y linfomas (v. cap. 23). La presencia de amiloidosis implica un peor pronóstico; en pacientes con mieloma, la amiloidosis se relaciona con una supervivencia media de 14 meses o menos.

Tabla 5-7

Ejemplos de manifestaciones dermatológicas de neoplasias internas

Enfermedad cutánea	Tumores con los que suelen asociarse
Ictiosis adquirida	Hodgkin y otros linfomas, mieloma
Hiperqueratosis palmar	Carcinomas de esófago, mama, ovario
Acantosis paraneoplásica	Cáncer de cabeza y cuello, pulmones, esófago
Xantomas	Neoplasias malignas sanguíneas, en especial el mieloma
Piodermia gangrenosa	Neoplasias malignas sanguíneas, cáncer de estómago
Pénfigo, a menudo implicando órganos internos	Tumores de células B, como la enfermedad de Castleman
Hipertricosis lanuginosa adquirida	Cáncer pulmonar
Eritema anular repetido	Cánceres de pulmón, colon, vejiga, mama

Epidemiología del cáncer

La mera compilación de los datos epidemiológicos en bruto es de poca utilidad, a menos que se sometan a análisis cuidadosos. En la valoración sobre la relevancia que tienen las observaciones epidemiológicas de las causas del cáncer, los criterios de Hill se relacionan con:

- Fuerza de la asociación
- Consistencia bajo diferentes circunstancias
- Especificidad
- Temporalidad (por ejemplo, la causa debe preceder al efecto)
- Gradiente biológico (es decir, que exista una interrelación entre la dosis y la respuesta)
- Plausibilidad
- Coherencia (es decir, una interrelación entre causa y efecto no viola los principios biológicos básicos)
- Analogía con otras asociaciones conocidas

No es obligatorio que un estudio epidemiológico válido satisfaga todos los criterios, ni que se adhiera a garantizar que la hipótesis derivada de los datos es forzosamente cierta. Sin embargo, como guía puede resultar útil.

El cáncer representa una quinta parte de la mortalidad total en Estados Unidos y es la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y del accidente cerebrovascular. Para la mayoría de los cánceres, las tasas de muerte en Estados Unidos han permanecido en gran medida estables desde hace más de medio siglo, con algunas excepciones notables (fig. 5-43). La tasa de muerte por cáncer de pulmón entre los varones aumentó de manera dramática desde 1930, cuando era un tumor raro, hasta el presente, cuando es de lejos la causa más común de muerte por cáncer en varones. Como se explica en el capítulo 8, la epidemia completa de muertes por cáncer de pulmón es atribuible al hábito de fumar. Entre las mujeres, fumar no se vuelve interesante hasta la Segunda Guerra Mundial. Si se toma en cuenta el lapso de tiempo necesario entre el

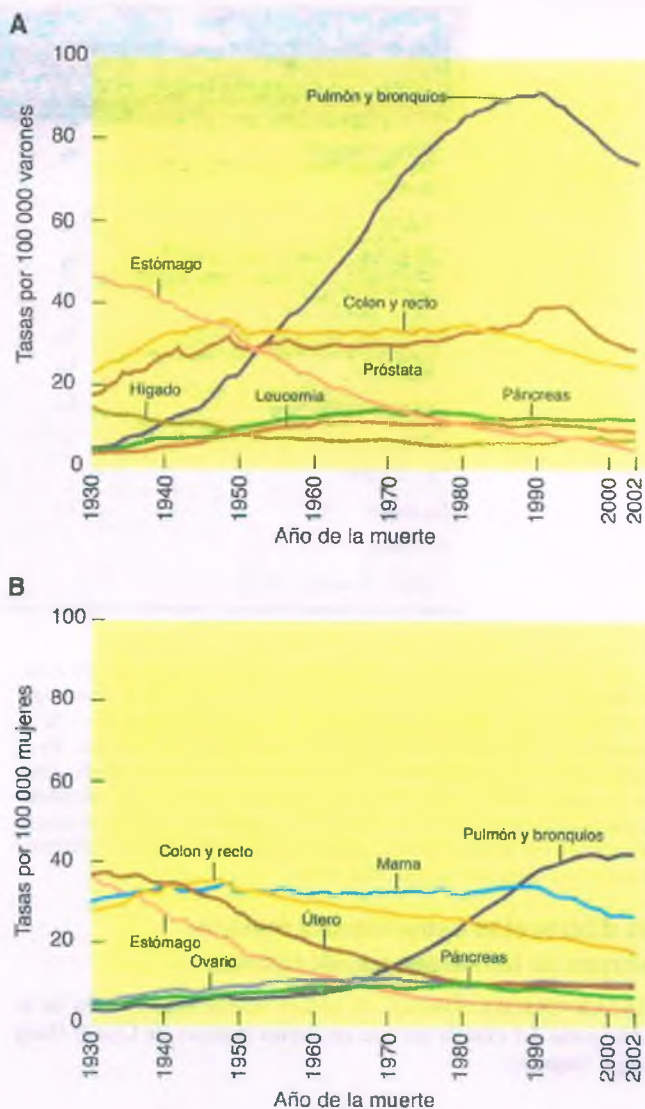


Figura 5-43. Tasas de muerte por cáncer en Estados Unidos, de 1930 a 2002, entre varones (A) y mujeres (B).

comienzo del hábito de fumar y el desarrollo del cáncer de pulmón en mujeres no se haya modificado significativamente hasta después de 1965. En Estados Unidos, la tasa de muerte por cáncer de pulmón en mujeres excede en la actualidad a la del cáncer de mama, y es a día de hoy, como en los varones, la causa más común de cáncer mortal. En contraste, por razones difíciles de comprender, el cáncer de estómago, que en 1930 era de lejos el cáncer más común en varones y llegó a ser más común que el cáncer de mama en mujeres, ha mostrado un declive notable y sostenido en su frecuencia. Igualmente, hay un declive acentuado en la tasa de muerte por el cáncer del cuerpo y del cuello de útero que tal vez pueda explicarse por las mejores detecciones, técnicas diagnósticas y métodos terapéuticos. En total, después de décadas de incremento estable, la mortalidad ajustada por edad como resultado de todos los cánceres ha alcanzado en el presente una meseta. La clasificación de la incidencia de tumores en varones y mujeres en Estados Unidos se muestra en el tabla 5-8.

Tabla 5-8

Tipos tumorales más comunes en varones y mujeres

Tipo tumoral	%	Tipo tumoral	%
Varones		Mujeres	
Próstata	33	Mama	32
Pulmón y bronquios	14	Pulmón y bronquios	12
Colon y recto	11	Colon y recto	11
Vejiga urinaria	6	Cuerpo uterino	6
Melanoma	4	Ovario	4
Linfoma no Hodgkin	4	Linfoma no Hodgkin	4
Riñón	3	Melanoma	3
Cavidad oral	3	Tiroides	3
Leucemia	3	Páncreas	2
Páncreas	2	Vejiga urinaria	2
El resto de localizaciones	17	El resto de localizaciones	20

Los cánceres individuales tienen sus propios perfiles relacionados con la edad, pero para la mayoría el aumento en la edad se acompaña de un incremento en su incidencia. El ejemplo más llamativo de la dependencia de la edad lo representa el carcinoma de próstata, en el cual la incidencia se incrementa 30 veces en varones cuyas edades quedan comprendidas de los 50 y los 85 años. Ciertas enfermedades neoplásicas, como la leucemia linfoblástica aguda en el niño y el cáncer testicular en los adultos jóvenes, muestran picos de incidencia diferenciados en relación con la edad (fig. 5-44).

Las diferencias geográficas y étnicas influyen en la incidencia del cáncer

CÁNCER NASOFARÍNGEO: El cáncer nasofaríngeo es raro en la mayor parte del mundo excepto en ciertas regiones de China, Hong Kong y Singapur.

CARCINOMA ESOFÁGICO: El rango en la incidencia de carcinoma esofágico varía desde extremos muy bajos en mujeres mormonas de Utah a valores 300 veces más altos en la población femenina del norte de Irán. Las tasas altas de cáncer esofágico se notan en el así llamado cinturón del cáncer esofágico asiático, que incluye las grandes extensiones de tierra que van desde Turquía hasta el este de China. Es interesante señalar que a través de esta región, a medida que la incidencia aumenta, el desproporción a favor de los varones disminuye; en algunas de las áreas de incidencia más alta hay incluso una mayor proporción de cáncer femenino. La enfermedad también es más común en ciertas regiones del África subsahariana y entre afroamericanos de Estados Unidos. Las causas del cáncer esofágico se desconocen, pero se sabe que en muchas áreas del mundo la pobreza influye de manera desproporcionada, y la combinación de abuso en el consumo de alcohol y tabaco se vincula a un riesgo especialmente alto.

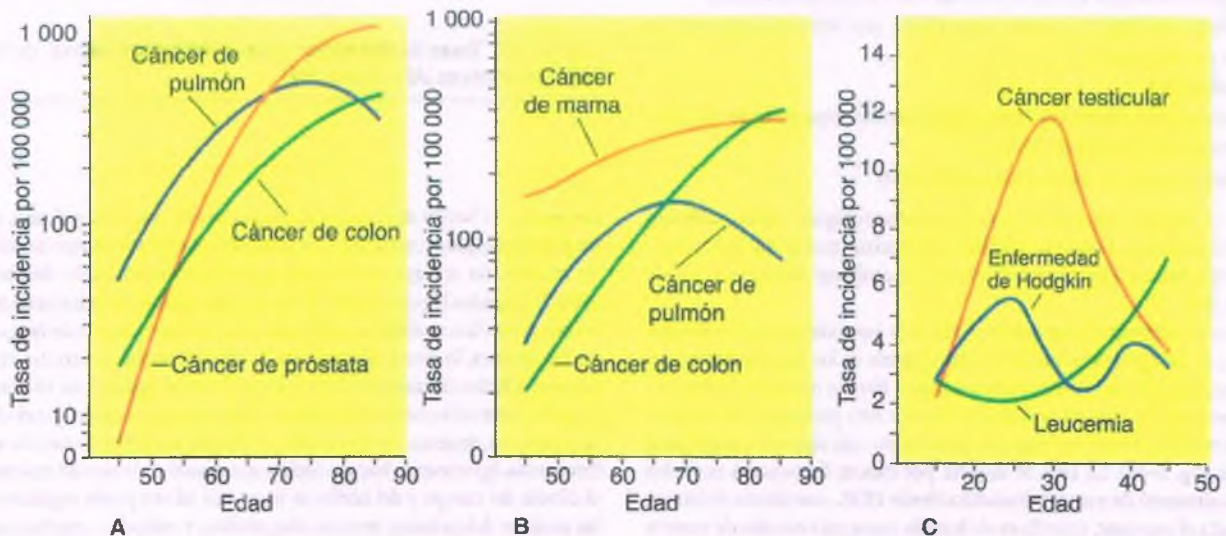


Figura 5-44. Incidencia de cánceres específicos en función de la edad. A. Varones. B. Mujeres. C. Cáncer testicular en varones y enfermedad de Hodgkin y leucemia en ambos sexos. La incidencia de estos cánceres tiene el pico en edades más jóvenes que en A y en B.

CÁNCER DE ESTÓMAGO: La incidencia más alta de cáncer de estómago tiene lugar en Japón, donde la enfermedad es casi 10 veces tan frecuente como entre los caucásicos americanos. También se ha observado una alta incidencia en países de Latinoamérica, en particular en Chile. El cáncer de estómago también es común en Irlanda y en el este de Europa.

CÁNCER COLORRECTAL: La incidencia más alta de cáncer colorrectal se encuentra en Estados Unidos, donde es de tres a cuatro veces más común que en Japón, India, África y Latinoamérica. Se ha sugerido que el contenido alto en fibra de la dieta en áreas de bajo riesgo y el contenido alto en grasa en Estados Unidos se relacionan con esta diferencia, pero esta idea ha sufrido serios cuestionamientos.

CÁNCER HEPÁTICO: Hay una fuerte correlación entre la incidencia de carcinoma hepatocelular primario y la prevalencia de hepatitis B y C. Las regiones endémicas de ambas enfermedades incluyen extensas áreas del África subsahariana y la mayor parte de Asia, Indonesia y Filipinas. Debe recordarse que las concentraciones de aflatoxina B₁ son altas en la dieta básica de muchas de las áreas de alto riesgo.

CÁNCER DE PIEL: Como se ha subrayado anteriormente, las tasas de los cánceres de piel varían con el color de la piel y la exposición al sol. Por consiguiente, se han comunicado tasas particularmente altas en el norte de Australia, donde la población predominante es de origen inglés y la exposición al sol es intensa. Hay tasas más altas de cáncer de piel también entre la población caucásica del sudoeste americano. Las tasas más bajas se encuentran entre personas con piel pigmentada (por ejemplo, japoneses, chinos e indios). Las tasas en gente de color africana, pese a su piel tan pigmentada, a veces son más altas que en asiáticos debido a la incidencia mayor de melanomas de las plantas y las palmas en la primera población.

CÁNCER DE MAMA: El adenocarcinoma de la mama, el cáncer femenino más común en muchas partes de Europa y Norteamérica, muestra una considerable variación geográfica. Las tasas en las poblaciones africana y asiática son sólo de una quinta a una sexta parte de las que prevalecen en Europa y en Estados Unidos. Los estudios epidemiológicos han contribuido algo a la comprensión actual sobre la etiología del cáncer de mama.

CÁNCER DE CUELLO UTERINO: Existen marcadas diferencias en la incidencia de carcinoma escamoso del cérvix entre grupos étnicos y diferentes niveles socioeconómicos. Por ejemplo, la tasa más baja en los judíos askenazíes de Israel contrasta con una tasa 25 veces más alta en la población hispana de Texas. En general, los grupos con un nivel socioeconómico bajo tienen una incidencia mayor de cáncer cervical que los más prósperos y mejor educados. Este cáncer también se relaciona directamente con la actividad sexual temprana y la multiparidad y es excepcional entre mujeres que no tienen actividad sexual, como las monjas. También es excepcional entre mujeres cuyos esposos están circuncidados. Se ha demostrado una fuerte asociación con la infección por el VPH y por eso el cáncer cervical debe clasificarse como una enfermedad venérea.

CORIOCARCINOMA: El coriocarcinoma, un cáncer raro de la diferenciación trofoblástica, que se encuentra predominantemente en mujeres, después de un embarazo, aunque también puede presentarse en varones como un tumor testicular. En particular, las tasas de esta enfermedad son altas en el anillo pacífico de Asia (Singapur, Hong Kong, Japón y Filipinas).

CÁNCER PROSTÁTICO: La incidencia más baja de cáncer prostático se ha comunicado en las poblaciones asiáticas, en particular en japoneses, mientras que las tasas más altas descritas se producen en

afroamericanos, en los que la enfermedad tiene lugar de forma casi 25 veces más frecuente. La incidencia en caucásicos americanos y caucásicos europeos es intermedia.

CÁNCER TESTICULAR: Un aspecto desconocido del cáncer testicular es su rareza universal entre poblaciones de piel negra. Cabe destacar que, aunque la tasa en afroamericanos es sólo de alrededor de una cuarta parte respecto a la que se presenta en los caucásicos, es todavía considerablemente más alta que la tasa que se observa entre la gente de color africana.

CÁNCER DE PENE: El carcinoma escamoso es casi inexistente entre los varones circuncidados de cualquier raza, pero es común en muchas partes de África y Asia. Suele asociarse con la infección por el VPH.

CÁNCER DE LA VEJIGA URINARIA: Las tasas del carcinoma de células de transición de la vejiga son bastante uniformes. El carcinoma escamoso de la vejiga, sin embargo, es un caso especial. Habitualmente es bastante menos común que el carcinoma de células de transición, pero tiene una incidencia alta en áreas donde la infestación por esquistosomas de la vejiga (bilharziosis) es endémica.

LINFOMA DE BURKITT: El linfoma de Burkitt, una enfermedad infantil, se describió por primera vez en Uganda, donde representa la mitad de todos los tumores infantiles. Desde entonces, se ha observado una alta frecuencia en otros países africanos, en particular en tierras bajas calientes y húmedas. No ha sido difícil advertir que éstas son áreas donde el paludismo también es endémico. También se han registrado tasas altas en otras áreas tropicales como Malasia y Nueva Guinea, pero los casos europeos y americanos se encuentran sólo esporádicamente.

MIELOMA MÚLTIPLE: Este tumor maligno de las células plasmáticas es raro entre caucásicos americanos, pero muestra una incidencia de tres a cuatro veces mayor en la afroamericanos y nativos sudafricanos.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: La leucemia linfocítica crónica es común entre personas mayores de Europa y Norteamérica, pero es considerablemente menos común en Japón.

Los estudios de poblaciones migrantes dan pistas sobre el desarrollo del cáncer

Aunque los experimentos planeados sobre la etiología del cáncer humano son poco factibles, ciertas poblaciones, sin saberlo, han realizado tales experimentos al migrar de un ambiente a otro. Inicialmente al menos, las características genéticas de tales personas permanecen iguales, pero el nuevo ambiente difiere en clima, dieta, agentes infecciosos, ocupaciones y muchas más. *En consecuencia, los estudios epidemiológicos de poblaciones migrantes han proporcionado muchas pistas intrigantes sobre los factores que pueden influir en la patogenia del cáncer.* Estados Unidos, que ha sido el destino de uno de los movimientos poblacionales más grandes de todos los tiempos, es la fuente de casi todos los datos importantes en este campo.

CÁNCERES COLORRECTALES, MAMARIOS, DE ENDOMETRIO, OVARIO Y PRÓSTATA: Los emigrantes de áreas de bajo riesgo de Europa y Japón hacia Estados Unidos muestran un riesgo mayor de cáncer colorrectal en Estados Unidos. Más aún, su descendencia continúa en alto riesgo y alcanza los niveles de incidencia de la población general americana. Esta regla del cáncer colorrectal también es válida para los cánceres de mama, endometrio, ovario y próstata.

CÁNCER DE HÍGADO: Como se ha señalado anteriormente, el carcinoma hepatocelular primario es común en Asia y África, donde se lo relaciona con la hepatitis B y C. Sin embargo, en la población afroamericana y en la asiática la neoplasia no es más común que entre caucásicos americanos, una situación que tal vez refleja la prevalencia relativamente baja de hepatitis viral crónica en Estados Unidos.

ENFERMEDAD DE HODGKIN: En general, en países de escaso desarrollo, la forma infantil de la enfermedad de Hodgkin es la única que se comunica con alguna frecuencia. En países occidentales desarrollados, en contraste, la enfermedad es más común entre adultos jóvenes, excepto en Japón. Ese patrón es característico de ciertas infecciones virales. Es una prueba adicional de una influencia ambiental la incidencia más alta de enfermedad de Hodgkin en los descendientes americanos de japoneses que en los que están en Japón.

6

Trastornos del desarrollo y de origen genético

Stephen Peiper • David S. Strayer

Glosario

Magnitud del problema

Principios de teratología

Errores de la morfogénesis

Malformaciones con relevancia clínica

Anomalías cromosómicas

Cromosomas normales

Hibridación in situ con fluorescencia

Anomalías estructurales de los cromosomas

Causas de las anomalías numéricas de los cromosomas

Síndromes que afectan a los cromosomas autosómicos

Aberraciones numéricas de los cromosomas sexuales

Anomalías monogénicas

Trastornos autosómicos dominantes

Enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo

Trastornos autosómicos recesivos

Fibrosis quística

Enfermedades por atesoramiento lisosómico

Metabolopatías congénitas de los aminoácidos

Trastornos ligados al cromosoma X

Enfermedades mitocondriales

Impronta genética

Herencia multifactorial

Labio y paladar hendidos

Detección de portadores de trastornos genéticos

Diagnóstico prenatal de los trastornos genéticos

Enfermedades de la etapa neonatal, la lactancia y la niñez

Premadurez y retraso del crecimiento intrauterino

Inmadurez orgánica

Síndrome de dificultad respiratoria del neonato

Eritroblastosis fetal

Lesión durante el parto

Síndrome de muerte súbita infantil

Neoplasias de la etapa neonatal, la lactancia y la niñez

Tumores benignos y afecciones similares a los tumores

Cáncer en el grupo de edad pediátrica

Glosario

Los términos siguientes se utilizan en el texto y las figuras de este capítulo:

Alelo – una de las formas múltiples que adquiere un locus genético físico.

Autosomas – todos los cromosomas del núcleo, excepto los sexuales.

Centrómero – región estrecha cercana al centro del cromosoma, que desempeña un papel crítico en la división celular.

Codón – secuencia de tres bases de ADN o ARN, que codifica un sólo aminoácido.

Codón de detención (stop): codón que induce a la terminación de la síntesis de una proteína, en vez de codificar la adición de un aminoácido. Existen tres codones de detención, cuyos tripletes son TGA, TAA y TAG.

Desequilibrio de vinculación – la asociación no aleatoria de alelos en locus cercanos en una población.

Epigenéticos – cambios del fenotipo o la expresión de un gen que derivan de mecanismos distintos a las modificaciones de la secuencia de

nucleótidos en el ADN, como la metilación de secuencias reguladoras y la modificación de histonas.

Escisión alternativa – mecanismo regulador por el cual las variaciones de la incorporación de los exones de un gen, o regiones codificadoras, en el ARN mensajero (mARN) desencadenan la producción de más de una proteína relacionada, o isoforma.

Exón – región de un gen que codifica una proteína.

Fenotipo – la consecuencia clínica de la interacción de genes específicos, factores ambientales o ambos.

Genómica – estudio de las funciones y las interacciones de todos los genes del genoma, lo que incluye sus interacciones con los factores ambientales.

Genotipo – constitución genética completa de un individuo, que incluye la combinación de sus alelos.

Haplotipo – grupo de genes con interrelación física en un cromosoma, que se heredan en conjunto.

Hemicigótico – que cuenta con un gen en un cromosoma para el cual no existe contraparte en el otro componente del par.

Heterocigótico – que cuenta con dos alelos distintos en un locus genético autosómico específico (o en el cromosoma X en la mujer).

Homocigótico – que cuenta con dos alelos idénticos en un locus genético autosómico específico (o en el cromosoma X en la mujer).

Intrón – región de un gen que se ubica en las secuencias interpuestas entre exones, y que no contribuye al marco de lectura abierto que codifica una proteína.

Monogénica – que se debe a una mutación en un solo gen.

Motivo – patrón de secuencia del ADN en un gen que sugiere una posible función del mismo, su producto proteico o ambos, por efecto de su similitud a las secuencias de otros genes conocidos.

Multifactorial – que se debe a la interacción de factores genéticos y ambientales múltiples.

Mutación conservadora – modificación de la secuencia de ADN o ARN que conduce a la sustitución de un aminoácido por otro con características bioquímicas similares.

Mutación por desplazamiento del marco de lectura – adición o deleción de bases de ADN en número distinto a múltiplos de tres, que altera los límites de los nucleótidos en los codones, de manera que desplaza el marco de lectura de un gen. Los codones en situación distal a partir de la mutación se modifican. La proteína que resulta es anormal. La introducción prematura de un codón de detención o la eliminación de un sitio de terminación normal de la transducción puede modificar el tamaño de la proteína.

Mutación con ganancia funcional – mutación que genera una proteína que adquiere una función nueva o incrementa su potencia original.

Mutación no conservadora – modificación de la secuencia de ADN o ARN que conduce a la sustitución de un aminoácido por uno muy distinto.

Mutación con pérdida funcional – mutación que limita la producción o la función de una proteína.

Mutación puntual – sustitución de una sola base del ADN en la secuencia normal del ácido.

Mutación reguladora o de elementos de control – mutación en una región del genoma, en copias múltiples, idénticas o con relación estrecha.

Mutación de sentido erróneo o de sustitución – sustitución de una base de ADN, que da lugar al cambio del aminoácido que codifica un codón.

Mutación silente – sustitución de una sola base del ADN, de manera característica en la tercera posición de un codón, que no genera cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína que se codifica.

Mutación sin sentido – modificación de una base en un codón de detención (stop), que desencadena la formación de una proteína truncada.

Par de bases (pb) – la asociación de bases de nucleótidos en las cadenas opuestas de ADN en un cromosoma. El número que se agrega (p. ej., 12 pb) denota la dimensión de la secuencia de ADN.

Penetrancia – probabilidad de que un fenotipo anómalo se presente en una persona que cuenta con un gen mutante específico.

Polimorfismo de un solo nucleótido (single-nucleotide polymorphism, SNP): variación (sustitución, deleción o inserción) de la secuencia del ADN, en la cual se presenta la modificación de un solo nucleótido en un punto del genoma que muestra diferencias entre los miembros de una especie. La mayor parte de los SNP sólo cuentan con dos alelos.

Secuencia de repetición – serie de bases que se presentan en el genoma en copias múltiples, idénticas o con relación estrecha.

Desde los tiempos bíblicos se sabe que ciertos trastornos son hereditarios, o que guardan relación con alteraciones del desarrollo intrauterino. Los códigos sanitarios más antiguos contienen indicaciones relativas a la forma de elegir una esposa saludable, a cómo concebir hijos sanos o qué hacer o no durante el embarazo. A pesar de esto, la mayor parte del conocimiento científico sobre los trastornos del desarrollo y genéticos se generó apenas en las últimas tres décadas y los avances de la genética molecular proveen herramientas para revelar la etiología y la patogenia de estos trastornos.

El conocimiento en cuanto a la base genética de los trastornos hereditarios se revolucionó en la era posterior a la interpretación del

genoma. El Proyecto Genoma Humano permitió obtener un mapeo del genoma humano de tres mil millones de nucleótidos en el año 2003. Entre sus muchos hallazgos, el proyecto encontró que 1) el genoma humano contiene alrededor de 24 000 genes; 2) sólo del 1.1 al 1.4% del genoma codifica proteínas; 3) el genoma humano contiene más segmentos duplicados de los que se presentan en otros mamíferos, y 4) sólo fue posible identificar a menos del 7% de las familias de proteínas como restringidas a los vertebrados. Esta información facilitó el reconocimiento de las características que poseen las bases genéticas de las enfermedades humanas, lo que incluye la identificación de blancos terapéuticos y la susceptibilidad a la enfermedad (así como su prevención), y en esencia dio origen al campo de la farmacogenómica. Así, la identificación de los genes que se vinculan con enfermedades en el humano se incrementó desde menos de 200 descubrimientos por año al inicio de la década de 1990, momento en que dio inicio el proyecto del genoma, hasta casi 2 000 al iniciarse el año 2005. Entre las muchas metas se encuentra comprender el papel de la variación humana en la enfermedad.

Las enfermedades que se manifiestan durante el período perinatal pueden deberse únicamente a factores propios del ambiente fetal, anomalías del genoma o interacciones entre defectos genéticos y factores ambientales. Por ejemplo, una deficiencia genética de la hidroxilasa de la fenilalanina en la fenilcetonuria da lugar a retraso mental sólo si se expone al lactante a una dieta con fenilalanina.

Los trastornos del desarrollo y genéticos se clasifican en los siguientes grupos:

- Errores de la morfogénesis
- Anomalías cromosómicas
- Defectos monogénicos
- Enfermedades hereditarias poligénicas

Un feto también puede sufrir lesión por factores transplacentarios adversos o por deformidades y lesiones generadas por traumatismos intrauterinos o durante el parto. Después del nacimiento, las enfermedades adquiridas de la infancia y la niñez también constituyen causas importantes de morbilidad y mortalidad.

Magnitud del problema

Cada año nacen en Estados Unidos cerca de un cuarto de millón de neonatos con algún defecto congénito. En todo el mundo, por lo menos 1 de cada 50 neonatos presenta alguna anomalía congénita importante, 1 de cada 100 cursa con un trastorno monogénico, y 1 de cada 200 tiene una anomalía cromosómica importante.

La causa no es evidente en más de dos tercios de todos los defectos congénitos (fig. 6-1). No es posible atribuir más del 6% del número total de defectos congénitos a factores uterinos, a trastornos maternos como los desequilibrios metabólicos o las infecciones durante el embarazo o a otras exposiciones ambientales (p. ej., fármacos, productos químicos y radiación). La parte más cuantiosa del porcentaje que resta corresponde a defectos del genoma, ya sean rasgos hereditarios o mutaciones espontáneas, y un número inferior es consecuencia de anomalías cromosómicas. En tanto cerca del 70% de los defectos congénitos derivan de causas desconocidas, la aplicación de tecnologías novedosas seguirá permitiendo dilucidar los mecanismos de las enfermedades genéticas complejas.

Las anomalías cromosómicas generan tan sólo una parte pequeña de defectos al nacer en los neonatos, pero hasta el 50% de los fetos que se abortan de forma espontánea en una fase temprana del embarazo cuentan con anomalías cromosómicas. *La incidencia de anomalías cromosómicas numéricas específicas en los abortos es varias veces mayor que en los neonatos a término, lo que revela que la mayor parte de los defectos cromosómicos de este tipo son letales.* Así, sólo un número limitado de niños con anomalías citogenéticas nace vivo.

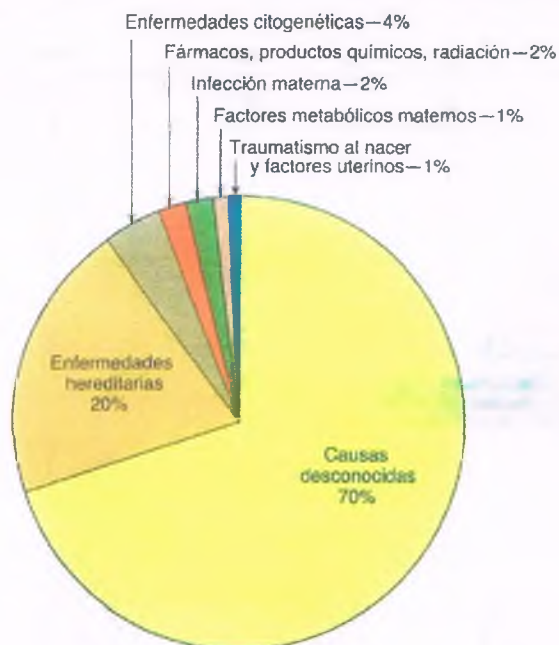


Figura 6-1. Causas de defectos congénitos en el humano. La mayor parte de los defectos congénitos es de causa desconocida.

En los países occidentales, los defectos del desarrollo o genéticos en el momento de nacer originan la mitad de las muertes durante la infancia y la niñez. En los países menos desarrollados, el 95% de la mortalidad infantil se debe a causas ambientales, como las enfermedades infecciosas y la desnutrición. La reducción adicional de las anomalías congénitas en las sociedades industrializadas hace necesaria la asesoría genética, el diagnóstico prenatal temprano, la identificación de los embarazos de alto riesgo y la prevención del contacto con los patógenos potenciales. Así, la administración de complementos dietéticos de ácido fólico durante el período prenatal redujo la incidencia de defectos del tubo neural en el feto.

Principios de teratología

La teratología es el estudio de las anomalías del desarrollo (del griego *teraton*, "monstruo"). Los **teratógenos** son agentes químicos, físicos y biológicos que provocan anomalías del desarrollo. Existen pocos teratógenos confirmados para el humano. Sin embargo, muchos medicamentos y productos químicos son teratogénicos en animales, por lo que debe considerarse que implican un riesgo potencial para el ser humano.

Las **malformaciones** son defectos morfológicos o anomalías en un órgano, parte de un órgano o una región anatómica que derivan de una alteración de la morfogénesis. La exposición a un teratógeno puede desencadenar una malformación, aunque éste no es el caso de manera invariable. Estas observaciones condujeron a la formulación de los principios generales de la teratología:

- **La susceptibilidad a los teratógenos es variable.** Los determinantes principales de esta variabilidad son los genotipos del feto y la madre. Los datos experimentales que respaldan este concepto derivan del hecho de que ciertas cepas de ratones con cruce endogámico son susceptibles a los teratógenos, mientras que otros no lo son. Un ejemplo de la variabilidad de la respuesta humana a los teratógenos es el

síndrome alcohólico fetal, que afecta a algunos hijos de madres alcohólicas, pero no a otros.

- **La susceptibilidad a los teratógenos es específica de cada fase embrionaria.** La mayor parte de los agentes son teratogénicos sólo en periodos específicos del desarrollo (fig. 6-2). Por ejemplo, la infección por rubéola en la madre sólo genera anomalías en el feto si tiene lugar durante el primer trimestre del embarazo.
- **El mecanismo de la teratogénesis es específico de cada agente.** Los fármacos teratogénicos pueden inhibir el funcionamiento de enzimas cruciales o receptores, interferir con la formación de husos mitóticos o bloquear la producción de energía, con lo que inhiben pasos metabólicos críticos para la morfogénesis normal. Muchos medicamentos y virus afectan tejidos específicos (p. ej., muestran neurotropismo o cardiotropismo) y de esa manera dañan a algunos órganos en desarrollo en mayor grado que a otros.
- **La teratogénesis depende de la dosis.** Puesto que existen lugares de acción múltiples que pueden determinar el resultado de la exposición, todos los teratógenos identificados deben evitarse durante el embarazo; no es posible identificar con antelación una dosis que sea del todo segura para cada mujer.
- **Los teratógenos inducen muerte, retraso del crecimiento, malformaciones o alteración funcional.** El resultado depende de la interacción entre los elementos teratogénicos, el organismo de la madre y la unidad fetoplacentaria.

La identificación de los teratógenos para el humano hace necesarios 1) censos poblacionales; 2) estudios prospectivos y retrospectivos de malformaciones únicas, y 3) la investigación de los efectos adversos informados de los medicamentos y de otros químicos. La lista de teratógenos comprobados es larga e incluye a la mayor parte de los fármacos citotóxicos, el alcohol, algunos medicamentos antiepilépticos, los metales pesados y la talidomida. Sin embargo, el hecho de que un medicamento no sea teratogénico para ratones o conejos no implica de forma necesaria que sea inocuo para el humano: la talidomida no era teratogénica en ratones y ratas, pero produjo malformaciones complejas en el humano cuando las mujeres embarazadas la utilizaron durante el primer trimestre del embarazo. Resulta interesante que mucho tiempo después de que se confirmase que la talidomida era teratogénica en el humano también se demostrara su teratogenicidad en conejos y monos.

Errores de la morfogénesis

El desarrollo intrauterino y posnatal normal depende de la activación secuencial y la represión de los genes. Un óvulo fertilizado (cigoto) cuenta con todos los genes de un organismo adulto, pero casi todos se encuentran inactivos. Al tiempo que los cigotos entran a las fases de división para el desarrollo, se activan genes específicos o series de genes en las fases de la organogénesis en que resultan necesarios. Así, **las anomalías de la activación o la estructura de los genes en las células embrionarias tempranas pueden provocar la muerte en las fases iniciales del embarazo.**

Las células que constituyen a los embriones de dos y cuatro células (blastómeras) son equipotenciales: cada una puede dar origen a un organismo adulto. Si las células embrionarias se separan en esta fase, el resultado es el nacimiento de mellizos o cuatrillizos. Puesto que las blastómeras son equipotenciales e intercambiables, la pérdida de una sola de ellas en esa fase no se relaciona con secuelas graves. Por otra parte, si una blastómera porta genes letales, quizá las otras también lo hagan. La activación de estos genes deriva de manera inevitable en la muerte. Por otra parte, un agente exógeno nocivo afecta a todas las blastómeras y también produce la muerte. Es posible concluir que los elementos ambientales nocivos en los embriones en fases previas a la implantación ejercen un efecto de todo o nada: o bien el producto de la concepción muere o su desarrollo procede

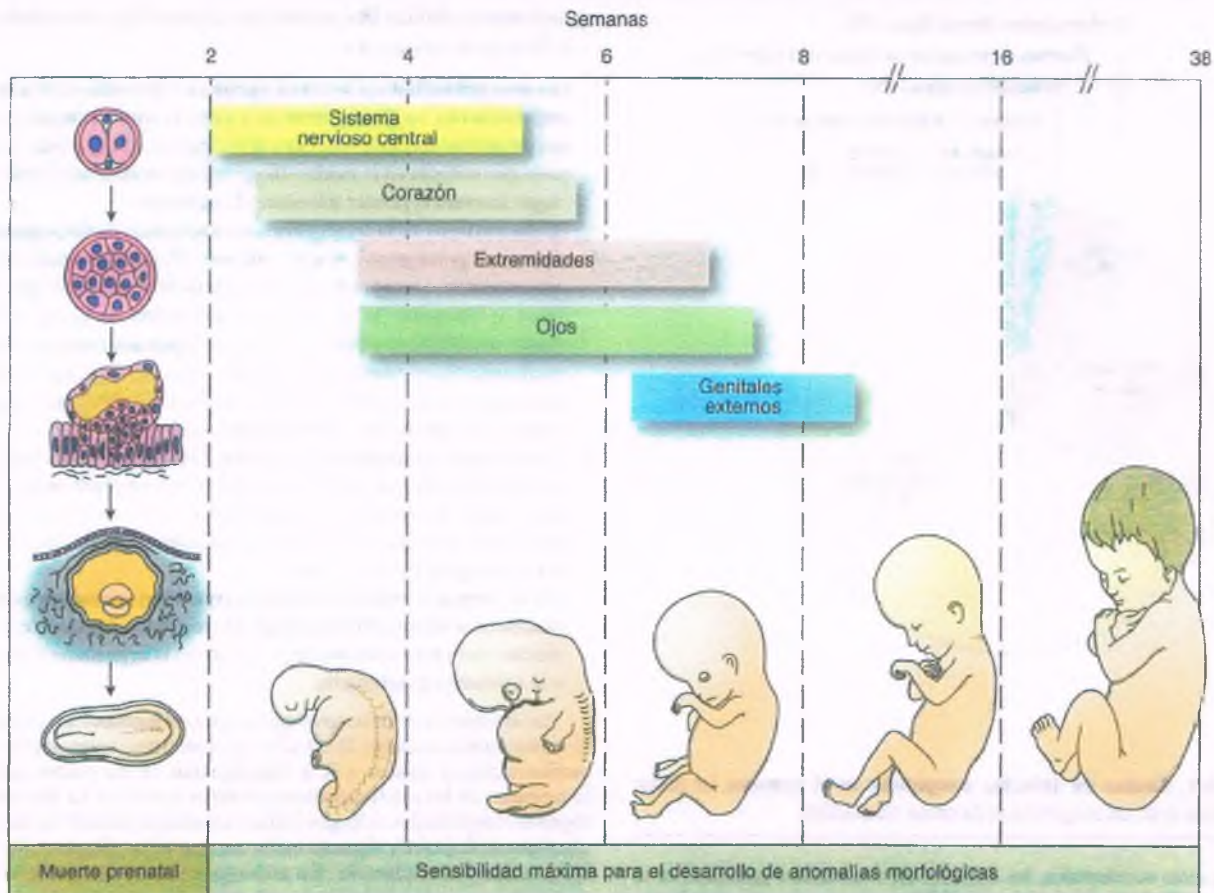


Figura 6-2. Sensibilidad de órganos específicos a los agentes teratogénicos en fases críticas de la embriogénesis humana. La exposición a factores adversos antes de la implantación y en una fase temprana tras la implantación (*extremo izquierdo*) conduce a la muerte prenatal. Los períodos de sensibilidad máxima a los teratógenos (*barras horizontales*) varían para los distintos sistemas orgánicos, pero en general se limitan a las primeras ocho semanas del embarazo.

de forma ininterrumpida, puesto que las blastómeras intercambiables reemplazan la pérdida. *Como regla, las toxinas exógenas que actúan sobre los embriones en fase previa a la implantación no inducen errores de la morfogénesis y no causan malformaciones* (fig. 6-2). La consecuencia más frecuente de la exposición tóxica en la fase previa a la implantación es la muerte del embrión, que en muchas ocasiones pasa desapercibida o se confunde con un sangrado menstrual intenso, aunque tardío.

La lesión durante los primeros 8 a 10 días tras la fertilización puede provocar una separación completa de las blastómeras y tener como resultado la formación de gemelos unidos ("siameses"), que pueden encontrarse fusionados, por ejemplo, por la cabeza (craneópagos), el tórax (toracópagos) o la cadera (isquiópagos). Si los gemelos unidos son asimétricos, uno se desarrolla bien y el otro es rudimentario o hipoplásico. Este último siempre es anormal y se encuentra fundido por vía externa, o bien interna, al cuerpo del hermano mejor desarrollado (feto en feto). Algunos teratomas congénitos, en especial en el área sacrococcígea, corresponden de hecho a individuos asimétricos.

Las anomalías más complejas del desarrollo que afectan a varios sistemas orgánicos se deben a lesiones que tienen lugar entre la implantación del blastocisto y la organogénesis temprana. Este período se caracteriza por una división celular rápida, la diferenciación celular y la formación de los denominados campos de desarrollo, en los cuales las células interactúan y determinan el destino de desarrollo de las otras. Este proceso conduce a una diferenciación irreversible de grupos celulares. Los desplazamientos morfo-

lógicos complejos constituyen los primordios de los órganos (anlage o cúmulos), tras los cuales los órganos se interconectan en sistemas activos desde la perspectiva funcional. *La fase del desarrollo embrionario más susceptible a la teratogénesis es aquella en que se da la formación de los sistemas orgánicos primordiales, y muchas de las anomalías importantes del desarrollo quizá deriven de una actividad deficiente de los genes o de los efectos de toxinas exógenas* (fig. 6-2). La desorganización o la interrupción de la morfogénesis pueden tener consecuencias menores o mayores en los niveles de 1) células y tejidos; 2) órganos y sistemas orgánicos, y 3) regiones anatómicas.

- La **atresia** deriva de la formación incompleta de un lumen. Muchos órganos huecos se originan como tiras de células y cordones, cuyos centros están programados para morir y permitir la formación de una cavidad central o lumen. La atresia esofágica se caracteriza por la oclusión parcial del lumen, que no se establece en su totalidad durante la embriogénesis.
- La **aplasia** es la persistencia de un primordio o rudimento de un órgano sin el desarrollo del órgano maduro. Así, en la aplasia pulmonar el bronquio principal muestra terminación ciega en un tejido indiferenciado compuesto de conductos rudimentarios y tejido conjuntivo.
- La **hipoplasia** implica la reducción del tamaño que deriva de un desarrollo incompleto de todo el órgano o parte de él. La micrognatia (mandíbula pequeña) y la microcefalia (cerebro y cráneo pequeños) son ejemplos comunes.

- Las **anomalías del rafe** corresponden a defectos que se generan ante la falta de fusión de estructuras opuestas. En la espina bifida, el canal medular no se cierra en su totalidad, y el hueso y la piel suprayacentes no se fusionan, lo que permite la persistencia de un defecto en la línea media.
- Los **defectos de la involución** denotan la persistencia de estructuras embrionarias o fetales que tendrían que haber involucionado durante el desarrollo. La persistencia del conducto tirogloso deriva de una involución incompleta del tracto que conecta la base de la lengua con la tiroides en desarrollo.
- Las **fallas para la división** se deben a una separación incompleta de los tejidos embrionarios, cuando ese proceso depende de la muerte celular programada. Los dedos de las manos y los pies se forman en el extremo distal del brote de la extremidad, por efecto de la pérdida de las células que se ubican entre los primordios que contienen cartilago. Si estas células no sufren apoptosis, los dedos permanecen unidos o muestran separación incompleta (sindactilia).
- La **atresia** deriva de la formación incompleta de un lumen. Muchos órganos huecos se originan como tiras de células y cordones, cuyos centros están programados para morir y permitir la formación de una cavidad central o lumen. La atresia esofágica se caracteriza por la oclusión parcial del lumen, que no se establece en su totalidad durante la embriogénesis.
- La **displasia** se debe a una organización anómala de las células de los tejidos, que desencadena una histogénesis anormal (este proceso difiere de la "displasia" que caracteriza a las lesiones epiteliales precancerosas [v. caps. 1 y 5]). La esclerosis tuberosa se caracteriza por un desarrollo anormal del cerebro, en el que coalescen células con desarrollo normal para constituir "tubérculos" visibles."
- La **ectopia o heterotopia** denota la existencia de un órgano con formación normal, que se sitúa fuera de su ubicación anatómica ordinaria. Así, un corazón ectópico no se encuentra dentro del tórax. Las glándulas paratiroides heterotópicas pueden encontrarse dentro del timo, en la región anterior del mediastino.
- La **distopia** hace referencia a una migración inadecuada de un órgano, que permanece en el sitio en que se desarrolló y no migra hasta el punto apropiado. Así, los riñones se forman en la pelvis y luego se desplazan en sentido cefálico para salir hacia el abdomen. Los riñones distópicos permanecen en la pelvis. Los testículos distópicos permanecen en el canal inguinal y no descienden hacia el escroto (criptorquidia).

Las anomalías del desarrollo que derivan de la interferencia con la morfogénesis tienden a ser múltiples:

- Un **efecto politópico** tiene lugar cuando un estímulo nocivo afecta a varios órganos que se encuentran de forma simultánea en fases críticas del desarrollo.
- Un **efecto monotópico** hace referencia a una anomalía localizada aislada, que deriva de una cascada de acontecimientos patogénicos.
- Una **anomalía de la secuencia del desarrollo** (anomalía compleja) corresponde a un patrón de defectos que se relacionan con una sola anomalía o a un mismo mecanismo patogénico: distintos factores traen consigo las mismas consecuencias, al actuar por una vía común. En el complejo de Potter (fig. 6-3) la hipoplasia pulmonar,

Figura 6-3. Complejo de Potter. En condiciones normales, el feto deglute el líquido amniótico y, en consecuencia, excreta orina, de manera que mantiene un volumen normal del líquido amniótico. Cuando existe alguna afección en las vías urinarias (p. ej., agenesia renal u obstrucción de las vías urinarias) o fuga de líquido amniótico, el volumen de éste se reduce y se desencadena una enfermedad denominada **oligohidramnios**. El oligohidramnios induce diversas anomalías congénitas que se agrupan en el **complejo de Potter**, y entre ellas se encuentran la hipoplasia pulmonar y las contracturas de las extremidades. El amnios muestra un aspecto nodular. Cuando existe obstrucción de las vías urinarias también se observa hidronefrosis congénita, aunque esta anomalía no se considera parte del complejo de Potter.



los signos externos de compresión fetal intrauterina y los cambios morfológicos del amnios guardan todos relación con el oligohidramnios (una disminución marcada de la cantidad del líquido amniótico). Un feto que se encuentra dentro de un saco amniótico con líquido insuficiente desarrolla características propias del complejo de Potter, de manera independiente a la causa del oligohidramnios.

Un **síndrome del desarrollo** denota anomalías múltiples con relación patogénica entre sí. El término **síndrome** implica que existe una sola causa para las anomalías que se presentan en distintos órganos dañados por un mismo efecto politópico durante un período crítico del desarrollo. Muchos síndromes de este tipo reflejan anomalías cromosómicas o defectos monogénicos. Una **asociación del desarrollo** o **sintropía** hace referencia a anomalías múltiples que muestran relación estadística, pero que no necesariamente comparten la misma patogenia. Quizás pueda comprobarse algún día que muchas anomalías que en la actualidad parecen no tener relación entre sí tienen una misma causa. Sin embargo, hasta que se definan esas asociaciones, debe tenerse en mente que no todas las anomalías congénitas en un niño con defectos múltiples se encuentran de hecho interrelacionadas. Así, el nacimiento de un niño con anomalías múltiples no demuestra que la madre se haya expuesto a un teratógeno exógeno o que todas las anomalías derivaron de un mismo defecto genético. El reconocimiento de síndromes específicos, y su diferenciación de las asociaciones aleatorias, resulta esencial para determinar el riesgo de recidiva de anomalías similares en los hijos futuros de una misma familia.

Después del tercer mes del embarazo, rara vez los teratógenos inducen errores importantes de la morfogénesis. Sin embargo, aún pueden presentarse anomalías funcionales y, en menor grado, estructurales, en los niños expuestos a teratógenos exógenos durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo. Si bien los órganos ya se encuentran formados al final del tercer mes del embarazo, la mayor parte de ellos todavía debe reestructurarse y madurar, en función de lo que se requiere para la vida extrauterina. La maduración funcional procede a velocidades distintas en diferentes órganos: el SNC necesita varios años tras el nacimiento para alcanzar su madurez funcional, de manera que sigue siendo susceptible a los factores exógenos adversos durante cierto período de tiempo después del nacimiento.

Una **deformación** es una anomalía de la estructura, la configuración o la posición de una parte del organismo, que se genera por fuerzas mecánicas. La mayor parte de los defectos anatómicos que causan los fenómenos lesivos durante los dos últimos trimestres del embarazo pertenece a esta categoría. Las fuerzas responsables puede ser externas (p. ej., bandas amnióticas en el útero) o intrínsecas (p. ej., hipomotilidad central secundaria a la lesión del SNC). Así, el pie equino varo puede generarse por la compresión que ejerce la pared uterina en caso de oligohidramnios, o a anomalías de la médula espinal que desencadenan defectos de la inervación y el movimiento en el pie.

Malformaciones relevantes que se presentan en muchos órganos y cuya etiología es diversa

Anencefalia y otros defectos del tubo neural

La **anencefalia** es la ausencia congénita de la bóveda craneal. Los hemisferios cerebrales están del todo ausentes o se encuentran reducidos a masas pequeñas que se ubican en la base del cráneo. Se trata de un defecto disráfico del cierre del tubo neural. El tubo neural se cierra secuencialmente en dirección craneocaudal, de forma que un defecto de este proceso provoca anomalías en la columna vertebral. La **espinas bifida** es un cierre incompleto del cordón medular, de la columna vertebral o de ambos. La protrusión de las meninges a través de una anomalía en la columna vertebral se denomina **meningocele**. En un **mielomeningocele**, el meningocele se complica por la herniación de la médula espinal misma. Los defectos del tubo neural se analizan en el capítulo 28.



Figura 6-4. Deformidad de los brazos inducida por talidomida

Malformaciones inducidas por talidomida

Las deformidades por reducción de las extremidades, independientemente del número de éstas que hayan sido afectadas, constituyen defectos congénitos raros, en su mayor parte de origen oscuro y que se observan en 1 de cada 5000 nacidos vivos. Han sido reconocidos durante siglos: hay un cuadro de Goya en el museo del Louvre de París que resulta un ejemplo típico. En la década de 1960, el aumento súbito de la incidencia de las deformidades o la reducción de las extremidades en Alemania e Inglaterra se vinculó con el uso materno de un sedante, la talidomida, durante una fase temprana del embarazo. Este derivado del ácido glutámico es teratogénico si se usa entre los días 28 y 50 del embarazo. Muchos niños nacidos de mujeres expuestas a la talidomida presentaron deformidades esqueléticas y defectos pleomórficos en otros órganos, mayoritariamente en el oído (**microtia** y **anotia**), así como en el corazón. De forma característica, sus brazos eran cortos y mal formados (fig. 6-4) y se asemejaban a las aletas de una foca (**focomelia**). En ocasiones, había ausencia de extremidades (**amelia**). El SNC no era afectado y estos niños presentaban inteligencia normal. Una vez que se vinculó la focomelia con la talidomida definitivamente, se prohibió el uso del fármaco (en 1962), pero no antes de que nacieran alrededor de 3000 niños con malformaciones. La talidomida inhibe el crecimiento de las extremidades al impedir la angiogénesis y, quizá, al inducir la apoptosis que depende de la caspasa 8. Esas mismas propiedades confieren al medicamento utilidad potencial para el tratamiento de las neoplasias.

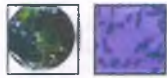
Síndrome fetal por hidantoína

Entre los niños que nacen de madres que durante el embarazo ingieren fármacos anticonvulsivos, como la hidantoína, el 10% muestran rasgos

faciales característicos, hipoplasia de las uñas y los dedos y distintos defectos cardíacos congénitos. Puesto que este síndrome sólo es entre dos y tres veces más frecuente en los hijos de mujeres epilépticas que reciben tratamiento que en aquellas que no lo reciben, resulta difícil saber si todas las anomalías son consecuencia de efectos adversos farmacológicos. A pesar de esto, la susceptibilidad fetal a ese trastorno parece guardar correlación con las concentraciones en el feto de la enzima microsómica desintoxicante hidrolasa del epóxido. Podría suponerse que la acumulación de productos intermedios reactivos del metabolismo de la hidantoina sujetos a una desintoxicación deficiente favorece la teratogénesis. *fying enzyme epoxide hydrolase. Presumably, accumulation of poorly detoxified reactive intermediates of hydantoin metabolism promotes teratogenesis.*

Síndrome alcohólico fetal

El síndrome alcohólico fetal se debe al consumo materno de bebidas alcohólicas durante el embarazo. Se trata de un conjunto de anomalías que incluye 1) retraso del crecimiento; 2) anomalías del SNC, y 3) dismorfia facial característica. Puesto que no todos los niños que sufren lesión por el abuso de alcohol en la madre muestran todas estas anomalías, también se utiliza el concepto efecto del alcohol en el feto.



FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS Y ETIOLÓGICOS:

Aen tiempos bíblicos ya se identificó un efecto lesivo de la exposición intrauterina al alcohol y se registró durante la epidemia histórica de la ginebra en Londres (de 1720 a 1750). Sin embargo, no se identificó un síndrome específico hasta 1968. La prevalencia del síndrome alcohólico fetal en Estados Unidos y Europa es de 1 a 3 de cada 1000 nacidos vivos. A pesar de esto, en las poblaciones con tasas muy altas de alcoholismo, como algunas tribus americanas nativas, la incidencia puede ser de entre 20 y 150 por cada 1000 neonatos. *Se piensa que las anomalías relacionadas con el efecto del alcohol en el feto, en particular el retraso mental y los trastornos emocionales, son mucho más comunes que el síndrome alcohólico fetal completo.* La cantidad mínima de alcohol que se requiere para inducir lesión en el feto no se encuentra bien definida, pero los niños que muestran el espectro completo del síndrome suelen nacer de madres que son alcohólicas crónicas. El consumo intenso de alcohol durante el primer trimestre del embarazo es particularmente peligroso. El mecanismo por el cual el alcohol daña al feto en desarrollo sigue sin conocerse.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

los neonatos que nacen de madres alcohólicas muestran con frecuencia retraso del crecimiento prenatal, que persiste tras el nacimiento. También presentan microcefalia, pliegues epicanáticos, fisuras palpebrales cortas, hipoplasia maxilar, labio superior delgado, micrognatia y surco nasolabial con desarrollo deficiente. Una tercera parte de ellos muestra anomalías en los tabiques cardíacos, aunque éstos con frecuencia muestran cierre espontáneo. Pueden existir anomalías menores en las articulaciones y las extremidades.

El síndrome alcohólico fetal es la causa más frecuente de retraso mental adquirido. Una quinta parte de los niños con síndrome alcohólico fetal presenta un coeficiente intelectual (CI) inferior a 70, y en el 40% es de entre 70 y 85. Incluso si su CI es normal, estos niños tienden a sufrir limitaciones de la memoria y muestran comportamiento impulsivo, a la vez que inestabilidad emocional (v. cap. 8).

Complejo TORCH

El acrónimo TORCH hace referencia a un conjunto de signos y síntomas similares que derivan de la infección fetal o neonatal por *Toxoplasma* (T), rubéola (R), citomegalovirus (C) y virus del herpes simple (H). La letra "O" de la sigla corresponde al término "otros". El acrónimo se acuñó para alertar a los pediatras sobre el hecho de que estas infecciones fetales y neonatales pueden ser indistinguibles entre sí, y

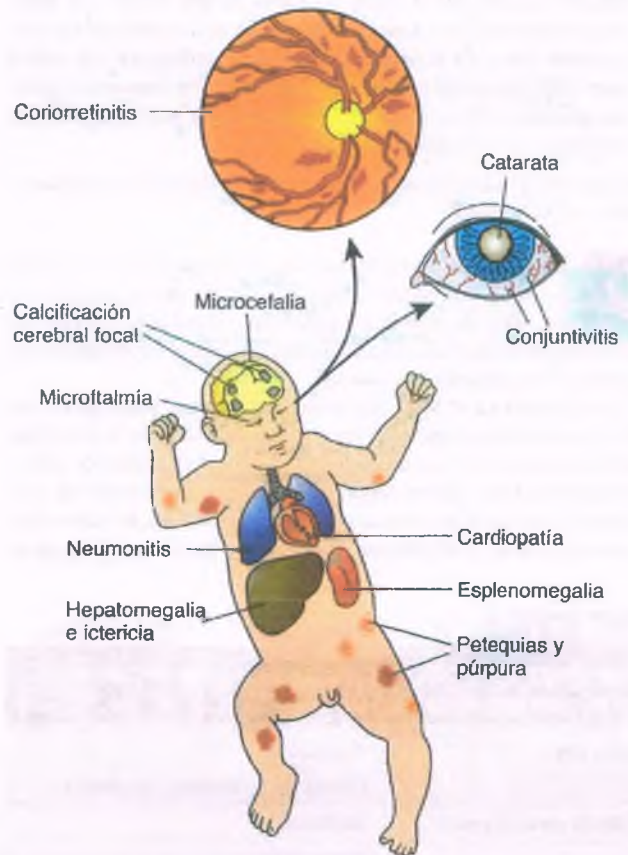


Figura 6-5. Complejo TORCH. Los niños que sufren infección intrauterina por *Toxoplasma*, virus de la rubéola, citomegalovirus o virus del herpes simple desarrollan anomalías con similitud notoria.

que es necesario realizar pruebas para identificar todos los agentes TORCH, así como otros con potencial de inducirlos (fig. 6-5). Entre los "otros" agentes, se encuentran los que causan la sífilis, la tuberculosis, la listeriosis y la leptospirosis, así como los virus varicela-zóster y Epstein-Barr. Se ha sugerido que se agreguen a la lista el VIH y el parvovirus del humano (B19).

Las infecciones por agentes TORCH son frecuentes, y tienen lugar entre el 1 y el 5% de todos los nacidos vivos en Estados Unidos. Son causas importantes de morbilidad y mortalidad neonatales. El daño grave que provocan estos microorganismos es en gran medida irreparable y la prevención (de ser posible) es la estrategia óptima. Desafortunadamente, los títulos de anticuerpos séricos contra los agentes TORCH en los neonatos o las madres no suelen ser diagnósticos y la etiología precisa no puede identificarse en todos los casos.

- **Toxoplasmosis:** la toxoplasmosis asintomática es común y el 25% de las mujeres en edad reproductiva cuenta con anticuerpos contra este microorganismo. A pesar de esto, la infección por toxoplasma durante el parto sólo se adquiere en el 0.1% de todos los embarazos.
- **Rubéola:** la vacunación contra la rubéola en Estados Unidos eliminó de forma casi completa la enfermedad congénita. Se notifican menos de 10 casos cada año.
- **Citomegalovirus (CMV):** en Estados Unidos, dos tercios de las mujeres en edad reproductiva cuentan con anticuerpos contra CMV, y hasta el 2% de los neonatos presenta infección congénita. Puesto que la mayor parte de los recién nacidos normales alberga anticuerpos que derivan de la madre, el diagnóstico de CMV se establece por medio de urocultivo.
- **Virus del herpes:** la infección intrauterina por virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2) es rara. La infección neonatal suele adquirirse

durante el paso por el canal del parto en una mujer con lesiones genitales activas. La exploración clínica de la madre, las lesiones cutáneas típicas en el neonato, las pruebas serológicas y el cultivo para VHS-2 permiten establecer el diagnóstico. En mujeres con lesiones genitales activas, el contagio congénito por herpes se previene mediante el nacimiento por cesárea.

Los microorganismos específicos del complejo TORCH se analizan en detalle en el capítulo 9.



PATOLOGÍA: los signos clínicos y patológicos varían en los neonatos sintomáticos. Sólo una minoría muestra el espectro completo de anomalías multisistémicas (tabla 6-1). El retraso del crecimiento y las anomalías cerebrales, oftálmicas, hepáticas, hematopoyéticas y cardíacas son comunes.

Las lesiones en el SNC constituyen los cambios patológicos más graves en los niños infectados por agentes TORCH. En la encefalitis aguda se encuentran focos de necrosis rodeados al principio por células inflamatorias. Estas últimas lesiones se calcifican, de manera más prominente, en la toxoplasmosis congénita. La microcefalia, la hidrocefalia y anomalías de la configuración de los giros y los surcos (microgiria)

Tabla 6-1

Signos patológicos en el feto y el recién nacido con infección por agentes TORCH

Generales	Premadurez
	Retraso del crecimiento intrauterino
Sistema nervioso central	Encefalitis
	Microcefalia
	Hidrocefalia
	Calcificaciones intracraneales
	Retraso psicomotor
Oído	Daño al oído interno con pérdida auditiva
Ojo	Microftalmía (R)
	Coriorretinitis (TCH)
	Pigmentación retiniana (R)
	Queratoconjuntivitis (H)
	Cataratas (RH)
	Glaucoma (R)
	Disfunción visual (TRCH)
Hígado	Hepatomegalia
	Calcificaciones hepáticas (R)
	Ictericia
Sistema hematopoyético	Anemia hemolítica y de otros tipos
	Trombocitopenia
	Esplenomegalia
Piel y mucosas	Lesiones ampollosas o ulcerativas (H)
	Petequias y equimosis
Sistema cardiopulmonar	Neumonitis
	Miocarditis
	Cardiopatía congénita
Esqueleto	Lesiones óseas diversas

T, *Toxoplasma*; R, virus de la rubéola; C, citomegalovirus; H, virus del herpes.

son frecuentes. Con instrumentación radiológica, pueden identificarse anomalías de la materia cerebral (porencefalia), ausencia de los bulbos olfatorios y otros defectos cerebrales importantes. El retraso psicomotor, los defectos neurológicos y las convulsiones acompañan a la lesión grave del SNC.

Los defectos oftálmicos también son prominentes en las infecciones por agentes TORCH, en particular en la infección por rubéola, por la cual dos tercios de los neonatos desarrollan cataratas y microftalmía. Pueden presentarse glaucoma y malformaciones de la retina (coloboma). La coriorretinitis es común en la rubéola, así como en las infecciones por *toxoplasma* y CMV; suele ser bilateral, y en la exploración fundoscópica se aprecia como regiones moteadas pálidas, a las que rodea un anillo pigmentado. La queratoconjuntivitis es la lesión oftálmica más frecuente en la infección neonatal por herpes.

Las anomalías cardíacas afectan a muchos de los niños con el complejo TORCH, en particular aquéllos con rubéola congénita. La persistencia del conducto arterioso y distintos defectos del tabique constituyen las anomalías cardíacas más frecuentes. En ocasiones se identifican estenosis de la arteria pulmonar y anomalías cardíacas complejas.

Sífilis congénita

El microorganismo que produce la sífilis, *Treponema pallidum*, pasa al feto a través de la madre que adquiere la infección durante el embarazo o, quizá, en el transcurso de los dos años previos al mismo, aunque el riesgo real no se conoce. Alrededor de 1 de cada 2000 nacidos vivos en Estados Unidos padece sífilis congénita. En las mujeres embarazadas con sífilis se presenta muerte fetal en un tercio, y las dos terceras partes de los fetos que llegan al término manifiestan sífilis congénita.

Treponema pallidum puede invadir al feto en cualquier momento del embarazo. Las infecciones tempranas producen en especial aborto, y los signos evidentes de sífilis congénita sólo se observan en fetos infectados después de la semana 16 del embarazo. Puesto que las espiroquetas crecen en todos los tejidos del feto, las manifestaciones clínicas varían.

Los niños con sífilis congénita son normales al inicio, aunque pueden presentar cambios como los propios del complejo TORCH. Las lesiones tempranas en distintos órganos contienen espiroquetas en abundancia. Muestran infiltración perivascular por linfocitos y células plasmáticas y lesiones similares a los granulomas, que se denominan gomas. Muchos neonatos y lactantes se mantienen asintomáticos, y desarrollan características típicas de la sífilis congénita en los primeros años de vida. Los síntomas tardíos de la sífilis congénita aparecen años después y reflejan la destrucción y la reparación hísticas de evolución lenta:

- **Rinitis:** en casi todos los casos se desarrolla una rinorrea mucopurulenta conspicua, como signo temprano de la sífilis congénita. La mucosa nasal aparece edematosa y tiende a ulcerarse, lo que desencadena rinorragia. La destrucción del puente nasal causa finalmente aplanamiento nasal, que constituye el signo de la **nariz en silla de montar**.
- **Piel:** es frecuente la existencia de exantema maculopapular en una fase temprana de la sífilis congénita. Las palmas y las plantas de los pies suelen quedar afectadas (como en la sífilis secundaria en el adulto), aunque también puede observarse en todo el cuerpo o en cualquiera de sus estructuras. Se presentan fisuras en torno a la boca, el ano y la vulva. Es posible que se desarrollen de forma temprana o tras algunos años placas planas elevadas (**chancros sifilíticos**) alrededor del ano y los genitales femeninos.
- **Visceras:** es posible que durante el período neonatal se desarrolle una neumonitis característica, en la que los pulmones desarrollan crepitación discreta y palidez (**pneumonía alba**). La hepatoesplenomegalia, la anemia y la linfadenopatía también pueden observarse en la sífilis congénita temprana.
- **Piezas dentales:** las gemaciones de los incisivos y los primeros molares permanentes se desarrollan en una fase temprana de la vida por-

natal, período en el que la sífilis congénita muestra una especial agresividad. Así, los incisivos permanentes pueden tener muescas (**dientes de Hutchinson**) y los molares malformaciones (**molares en mora**).

- **Huesos:** es común la inflamación perióstica con formación de hueso nuevo (**periostitis**), en especial en la cara anterior de la tibia. Esto genera una deformación distintiva de tipo convexo (**tibias en sable**).
- **Ojo:** la vascularización progresiva de la córnea (**queratitis intersticial**) es una complicación en especial desconcertante de la sífilis congénita, que puede presentarse desde los 4 años de edad hasta los 20 años. Finalmente, la córnea muestra cicatrización y se opacifica.
- **Sistema nervioso:** el sistema nervioso se ve afectado en muchos casos y los síntomas comienzan durante el período neonatal o un año después. La **meningitis** predomina en la sífilis congénita temprana y causa convulsiones, hidrocefalia leve y retraso mental. La **sífilis meningovascular** es frecuente en una fase posterior y puede desencadenar sordera, retraso mental, parestia y otras complicaciones. La **triada de Hutchinson** corresponde a la combinación de sordera, queratitis intersticial y deformación de los dientes incisivos.

Los signos clínicos junto con los antecedentes de infección materna sugieren el diagnóstico de sífilis congénita. La confirmación serológica de la infección activa en los neonatos puede ser complicada, puesto que tiene lugar transferencia transplacentaria de la inmunoglobulina (Ig) tipo G de la madre. La penicilina es el medicamento de elección para el tratamiento de la sífilis intrauterina y posnatal. Si se administra durante la vida intrauterina o los primeros dos años de vida posnatal, permite un pronóstico excelente y con ello se previenen la mayor parte de los síntomas de la sífilis congénita.

Anomalías cromosómicas

La **citogenética** es el estudio de los cromosomas y sus anomalías. El sistema actual de clasificación es el International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN).

El número diploide normal de cromosomas es de 44 autosomas y 2 cromosomas sexuales

El análisis citogenético puede llevarse a cabo en cualquier célula en división, pero casi todos los estudios recurren a linfocitos circulantes,

a los que se estimula con facilidad para entrar en mitosis. Las células en división se tratan con colchicina, para detenerlas en la metafase y luego extenderlas en portaobjetos de vidrio, con el fin de dispersar los cromosomas. La tinción facilita la identificación de los cromosomas y de sus bandas distintivas.

Estructura cromosómica

Los cromosomas se clasifican de acuerdo con su **longitud** y la posición de sus constricciones, o **centrómeros**, que se visualizan con la tinción de Giemsa. El centrómero es el punto en el cual se unen una a otra las **cromáticas hermanas**, es decir, las dos cadenas de ADN del cromosoma. La ubicación del centrómero se utiliza para clasificar a los cromosomas como **metacéntricos**, **submetacéntricos** o **acrocentricos**. El centrómero en los **cromosomas metacéntricos** (1, 3, 19 y 20) se ubica justo en el centro. En los **cromosomas submetacéntricos** (2, 4 a 12, 16 a 18 y X), determina los brazos cortos (**p**, del francés *petit*) y los largos (**q**, la letra que le sigue en el alfabeto). Los **cromosomas acrocentricos** (13, 14, 15, 21, 22 e Y) tienen brazos muy cortos o tallos y satélites unidos a un centrómero de ubicación excéntrica (fig. 6-6).

Las tinciones se utilizan para clasificar los cromosomas en siete grupos, que se denominan con las letras de la A a la G. Por ejemplo, el grupo A contiene dos cromosomas metacéntricos grandes y uno submetacéntrico grande, el grupo B cuenta con dos cromosomas submetacéntricos grandes y el grupo C incluye seis cromosomas submetacéntricos.

Las sondas de ADN para hibridación in situ permiten la identificación de secuencias por medio de fluorescencias

Las sondas de ADN marcadas con un fluoróforo cuentan con tamaños distintos, que varían desde un solo gen hasta regiones pequeñas de los cromosomas (figs. 6-6 y 6-7). La hibridación in situ con fluorescencia (fluorescence in situ hybridization, FISH) también se utiliza para observar si se pierde o adquiere material genético. Al utilizar sondas con fluoróforos distintos, es posible identificar translocaciones cromosómicas. En la **FISH con colores múltiples**, o **cariotipificación espectral**, estas sondas se hibridan con cromosomas enteros, lo que facilita la detección de anomalías cromosómicas gruesas (figs. 6-6 y 6-7).

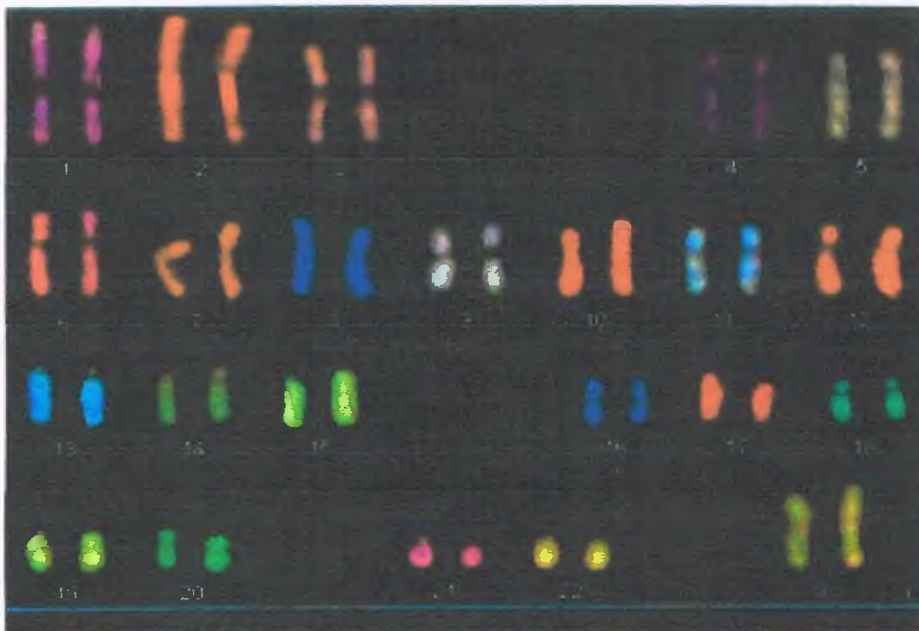
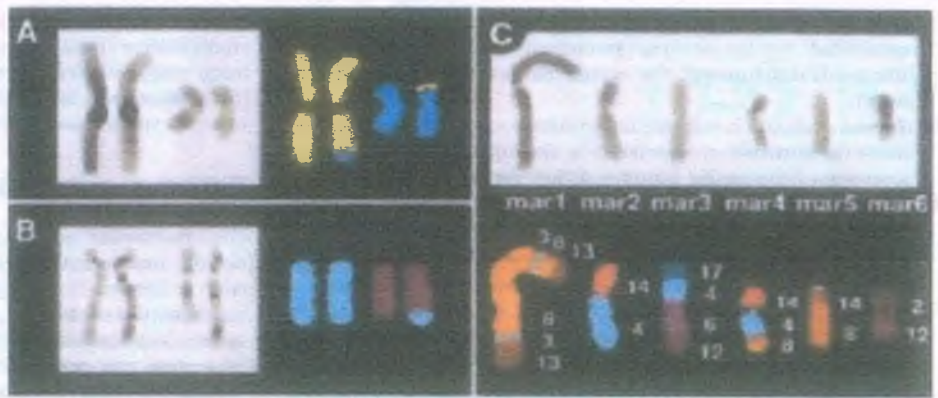


Figura 6-6. Cariotipo espectral de los cromosomas humanos.

Figura 6-7. Translocaciones en los cromosomas humanos, demostrados mediante cariotipificación espectral. **A.** Translocación balanceada $t(1;11)$. **B.** Cariotipo no balanceado: cromosoma derivado 12 con adición de material del cromosoma 4 (trisomía parcial 4 y monosomía parcial 12q). **C.** Caracterización de cromosomas marcadores obtenidos a partir de un tumor maligno mamario con aneuploidía, que revela translocaciones múltiples.



Bandeo cromosómico

Para identificar cada cromosoma, se utilizan tinciones especiales con el fin de delinear bandas específicas que muestran intensidad de tinción distinta. *El patrón de bandas es específico de cada cromosoma, lo que hace posible 1) identificar los pares de cromosomas homólogos; 2) reconocer cada cromosoma, y 3) identificar los defectos en cada segmento de un cromosoma.*

Las bandas cromosómicas se identifican en la forma siguiente:

- Las **bandas G** se resaltan utilizando tinción de Giemsa (de ahí la denominación "G").
- Las **bandas Q** se tiñen con Giemsa y muestran fluorescencia cuando se tratan con quinacrina ("Q").
- Las **bandas R**, al utilizarse la tinción apropiada, se observan como imágenes invertidas ("R", del inglés reverse) de las bandas G y Q; esto es, las bandas G oscuras aparecen como bandas R claras, y viceversa.
- Las tinciones para **bandas C** tiñen los centrómeros (de ahí "C") y otras regiones de los cromosomas que contienen heterocromatina constitutiva. En contraste, la heterocromatina facultativa constituye el cromosoma X inactivo (corpúsculo de Barr).
- La **tinción para las regiones organizadoras de nucléolos** (nucleolar organizing region) revela las constricciones secundarias (tallos) de los cromosomas con satélites.
- Las tinciones para **bandas T** tiñen los extremos terminales (de ahí "T") de los cromosomas.

Las anomalías cromosómicas estructurales pueden originarse durante la división de las células somáticas (mitosis) o durante la gametogénesis (meiosis)

Los cambios de la estructura del cromosoma que tienen lugar en las células somáticas durante la mitosis pueden 1) no afectar a las funciones básicas de la célula y permanecer así silentes; 2) interferir con una o más actividades celulares clave y desencadenar la muerte celular, o 3) modificar una función celular básica (p. ej., incrementar la actividad mitótica), de tal manera que causan disfunción sin muerte celular (v. cap. 5).

Las anomalías estructurales de los cromosomas que se producen durante la gametogénesis también son importantes, puesto que se transmiten a todas las células somáticas de los hijos del individuo y pueden determinar enfermedades hereditarias. Durante la meiosis normal, los cromosomas homólogos (p. ej., dos cromosomas 1) forman pares, que se denominan **bivalentes**. Por medio de un proceso normal que se conoce como entrecruzamiento, partes de estos cromosomas se intercambian, de forma que se reacomodan los constituyentes genéticos de cada cromosoma.

El ISCN establece la designación de las translocaciones cromosómicas. Una translocación que tiene lugar entre el cromosoma "W" y el "Z" se identifica como $t(W;Z)$. La ubicación de los cromosomas con bandeado Giemsa "W" y "Z" (es decir, brazo corto p y brazo largo q) también se incluye en la nomenclatura: $t(W;Z)$ (banda/"banda secundaria" en p o q de W; banda/"banda secundaria" en p o q de Z).

La **translocación** es un proceso anómalo en la cual los cromosomas no homólogos (p. ej., los cromosomas 3 y 21) presentan entrecruzamiento e intercambian material genético. Es posible reconocer dos tipos importantes de translocaciones cromosómicas: la recíproca y la robertsoniana.

Translocaciones recíprocas

Una translocación recíproca es un intercambio de segmentos cromosómicos carentes de centrómero, entre cromosomas distintos (no homólogos) (fig. 6-8). Las translocaciones recíprocas son **balanceadas** si no hay pérdida neta de material genético: cada segmento cromosómico se transloca completo. Si esto tiene lugar en los gametos (espermatozoides u óvulos), todas las células somáticas de la progonie retienen la estructura cromosómica anómala. *Las translocaciones balanceadas no suelen relacionarse con pérdida de genes o alteración de locus genéticos vitales, de manera que la mayor parte de los portadores de translocaciones balanceadas presenta un fenotipo normal.* Las translocaciones recíprocas balanceadas pueden heredarse durante muchas generaciones. Las translocaciones recíprocas pueden demostrarse con precisión singular con las técnicas de bandeado actuales.

Los hijos de portadores de translocaciones balanceadas, no obstante, se encuentran en riesgo, puesto que presentan cariotipos no balanceados y pueden tener anomalías fenotípicas graves (fig. 6-9). Las posiciones anómalas de los segmentos cromosómicos intercambiados pueden alterar la meiosis e inducir una segregación anómala de los cromosomas. En el portador de una translocación puede trastocarse la formación de bivalentes. Para que los segmentos translocados se unan de manera adecuada a su par, se forma una estructura similar a una cruz (tetrarradial) entre los dos cromosomas con translocaciones y sus dos homólogos normales. A diferencia de un bivalente normal, que de ordinario se disuelve al tiempo que cada cromosoma migra hacia el polo opuesto, un tetrarradial puede dividirse siguiendo varios planos distintos. Algunos de los gametos que derivan de él portan cromosomas no balanceados y, durante la fertilización, dan origen a cigotos con combinaciones de trisomías y monosomías parciales de los segmentos cromosómicos translocados.

Las translocaciones recíprocas se detectan en cerca de 1 de cada 625 neonatos. Mientras que la mayor parte de los individuos con translocaciones balanceadas se mantiene asintomática, un 6% muestra algún

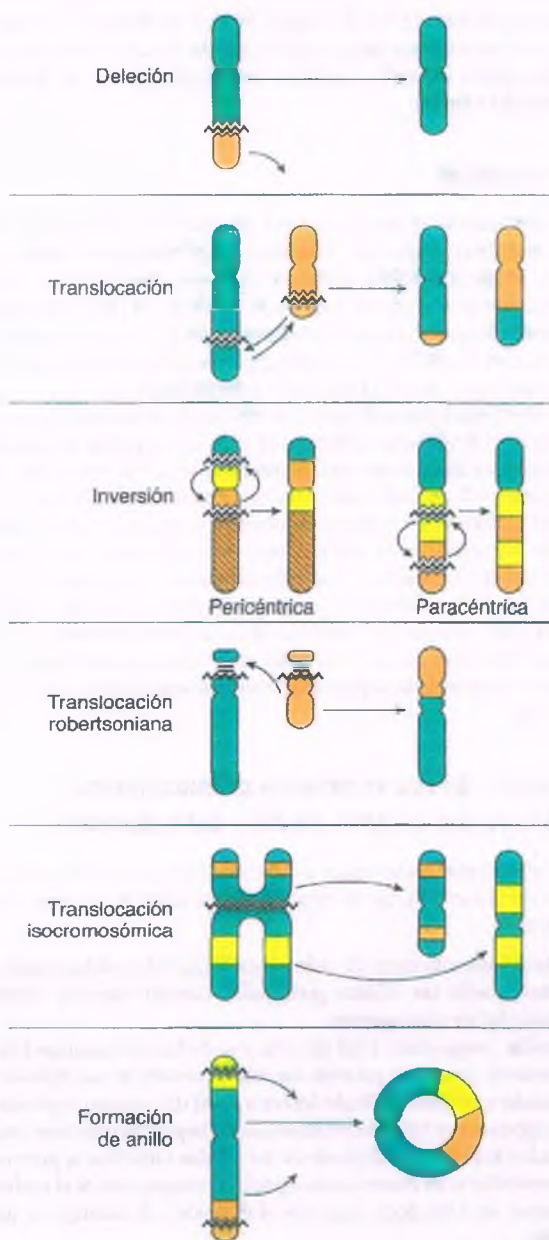


Figura 6-8. Anomalías estructurales de los cromosomas humanos. La deleción de una porción de un cromosoma conduce a la pérdida de material genético y a la formación de un cromosoma corto. Una translocación recíproca implica la rotura de dos cromosomas que no son homólogos, con intercambio de segmentos carentes de centrómero. Para que exista una inversión se requieren dos roturas en un solo cromosoma. Si las roturas se ubican en los lados opuestos del centrómero, la inversión es **pericéntrica**; es **paracéntrica** cuando las roturas afectan al mismo brazo. Una translocación robertsoniana tiene lugar cuando dos cromosomas acrocéntricos no homólogos se rompen en sitios cercanos a sus centrómeros, después de lo cual sus brazos largos se fusionan para constituir un solo cromosoma metacéntrico grande. Los isocromosomas se forman a partir de una división inadecuada del centrómero, que conduce a la duplicación del brazo largo (iso q) y la deleción del brazo corto, o el proceso inverso (iso p). Los cromosomas en anillo implican la rotura de las dos porciones teloméricas de un cromosoma, la deleción de fragmentos carentes de centrómero y la función de la porción central remanente.

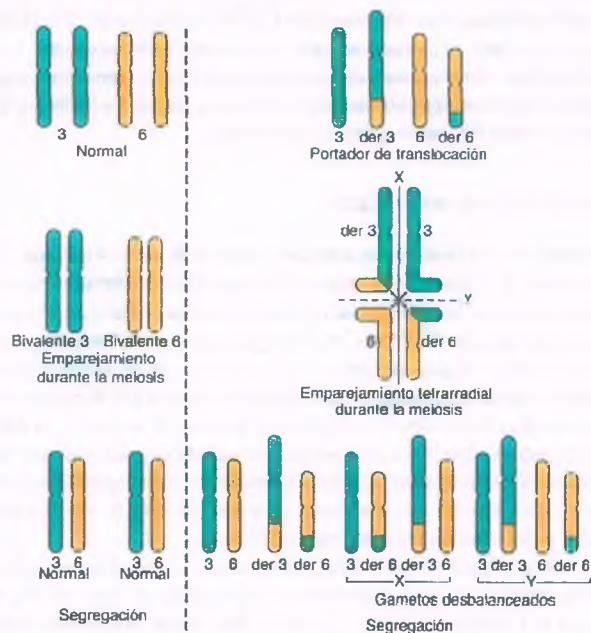


Figura 6-9. Segregación meiótica en una translocación balanceada recíproca que incluye a los cromosomas 3 y 6. El emparejamiento de los cromosomas homólogos 3 y 6 durante una meiosis normal da lugar a la formación de bivalentes, que luego se segregan de manera uniforme para dar lugar a dos gametos, cada uno de los cuales lleva un solo cromosoma 3 y otro 6. En este caso, el portador de la translocación cuenta con un intercambio balanceado de regiones de los brazos largos de los cromosomas 3 y 6. Los cromosomas que contienen el material genético translocado se denominan **cromosomas derivados** (der 3 y der 6). Las células germinales diploides contienen pares de los cromosomas homólogos 3 y 6, cada uno de los cuales está constituido por un cromosoma normal y otro que lleva una translocación. Durante la meiosis, en lugar de producirse el emparejamiento normal para la formación de dos bivalentes, se forma una estructura tetrarradial que contiene los cuatro cromosomas. En este caso, los cromosomas pueden segregarse siguiendo distintos planos de separación, como se muestra con los ejes X e Y. Además, los cromosomas pueden separarse en sentido diagonal (flechas). La consecuencia es que se hace posible la producción de seis gametos distintos, cuatro de los cuales son desbalanceados y pueden determinar anomalías genéticas.

trastorno asociado, como autismo, limitación de la capacidad intelectual y anomalías congénitas. En estos casos es probable que las anomalías se deban a una disrupción de un gen que se ubique en el punto de rotura de la translocación.

Translocaciones robertsonianas

Una translocación robertsoniana (fusión céntrica) involucra al centrómero de los cromosomas acrocéntricos. Cuando dos cromosomas no homólogos se rompen cerca del centrómero, pueden intercambiar dos brazos para dar lugar a un cromosoma metacéntrico grande y un fragmento cromosómico pequeño. Este último carece de centrómero y suele perderse en las divisiones subsiguientes. Al igual que en la translocación recíproca, la translocación robertsoniana es balanceada y no existe pérdida significativa de material genético. El portador también suele presentar un fenotipo normal, aunque podría ser estéril. *A pesar de esto, si el portador es fértil sus gametos pueden generar translocaciones desbalanceadas (figs. 6-7 y 6-8), en cuyo caso los hijos pueden presentar malformaciones congénitas.*

Las translocaciones robertsonianas de los cromosomas 13 y 14 son las más comunes y se observan en 0.97 de cada 1 000 neonatos. Una translocación robertsoniana del cromosoma 21 da origen a un riesgo mayor de tener un hijo con síndrome de Down. La transmisión por vía materna es más frecuente que por vía paterna.

Deleciones cromosómicas

Una deleción es la pérdida de cualquier porción de un cromosoma. Las alteraciones que tienen lugar en las células germinales durante la meiosis o las roturas de las cromátidas durante la mitosis en las células somáticas pueden generar la formación de fragmentos cromosómicos que no se incorporan a algún cromosoma, de manera que se pierden en las divisiones celulares subsiguientes. También pudieran producirse a partir de un entrecruzamiento no equitativo durante la meiosis. Las deleciones de genes específicos o regiones cromosómicas pueden detectarse mediante FISH. Es posible utilizar la hibridación con disposición comparativa del genoma para realizar un perfil genómico que permita detectar deleciones en regiones no identificadas.

El acortamiento de un cromosoma a causa de una deleción puede hacerse evidente en las preparaciones cromosómicas con tinción de rutina. Las técnicas de bandeado permiten determinar si el brazo de un cromosoma se encuentra acortado por deleción de la porción terminal o por una rotura doble en las regiones más céntricas. Esto último desencadena una deleción intercalada y la fusión subsiguiente de los fragmentos residuales adyacentes.

La embriogénesis puede ser normal o anormal. Por ejemplo, en el **síndrome del maullido de gato** se presenta deleción del brazo corto del cromosoma 5. Las deleciones pueden vincularse con varios cánceres en el humano, entre los que se encuentran ciertas variantes hereditarias de cáncer. Así, algunos **retinoblastomas** con distribución familiar guardan relación con las deleciones del brazo largo del cromosoma 13 (v. cap. 5). El **síndrome tumor de Wilms-aniridia** se asocia con deleciones del brazo corto del cromosoma 11. Otras afecciones vinculadas con deleciones incluyen la esterilidad masculina secundaria a deleciones del cromosoma Y, casi dos tercios de los casos de distrofia muscular de Duchenne (cromosoma Xp) y el síndrome de Prader-Willi.

Inversiones cromosómicas

En las inversiones cromosómicas, un cromosoma se rompe en dos puntos y un segmento se invierte para luego volver a unirse. Las **inversiones pericéntricas** derivan de roturas en los lados opuestos de los centrómeros; las **inversiones paracéntricas** implican la rotura del mismo brazo del cromosoma (fig. 6-8). Durante la meiosis, los cromosomas homólogos que tienen inversiones no intercambian segmentos de cromátidas mediante entrecruzamiento con la misma facilidad que los cromosomas normales, puesto que el emparejamiento se ve interferido. Si bien esto trae pocas consecuencias en cuanto al fenotipo de los hijos, podría ser relevante en términos evolutivos, puesto que tiene la capacidad de provocar el agrupamiento (clustering) de ciertas características hereditarias.

Cromosomas en anillo

Los cromosomas en anillo se forman por una rotura que afecta a los dos extremos teloméricos de un cromosoma, la deleción de fragmentos acéntricos y la fusión terminoterminal de la porción central remanente del cromosoma (fig. 6-8). Las consecuencias dependen en especial de la cantidad de material genético que se pierde por efecto de la rotura. El cromosoma con configuración anómala podría impedir una división meiótica normal, pero en la mayoría de las ocasiones esta anomalía cromosómica no tiene consecuencias. Los cromosomas en anillo se relacionan con epilepsia (cromosoma 20), retraso mental y facies dis-

mórfica (cromosomas 13 y 14), retraso mental, enanismo y microcefalia (cromosoma 15) y también con síndrome de Turner (cromosoma X). Los cromosomas en anillo también pueden encontrarse en distintas neoplasias del humano.

Isocromosomas

Los isocromosomas se forman a partir de una división incorrecta del centrómero. De ordinario, los centrómeros se dividen en un plano paralelo al eje longitudinal del cromosoma, para dar origen a dos hemicromosomas idénticos. Si un centrómero se divide en un plano transversal, se obtienen dos pares de isocromosomas. Uno de ellos corresponde a los brazos cortos unidos a la porción superior del centrómero y el otro a los brazos largos unidos al segmento inferior (fig. 6-8).

La enfermedad clínica de mayor importancia en que existen isocromosomas es el **síndrome de Turner**: el 15% de las personas afectadas cuentan con un isocromosoma del cromosoma X. Así, una mujer con un cromosoma X normal y un isocromosoma formado por los brazos largos del cromosoma X es monosómica en relación con todos los genes del brazo corto faltante (es decir, el otro isocromosoma, que se pierde durante la división meiótica). También cuenta con tres juegos de genes del brazo largo. La ausencia de los genes del brazo corto desencadena un desarrollo anormal. Los tumores de las células germinales del testículo suelen contar con un isocromosoma 12p, lo que da lugar a un aumento del número de copias 12p y una disminución del número de copias 12q.

Las causas de las anomalías cromosómicas numéricas son en gran medida desconocidas

Resulta importante comprender varios términos para hablar sobre los defectos del desarrollo que se relacionan con un número anómalo de cromosomas.

- **Haploide**: un solo juego de cada cromosoma (23 en el humano). De ordinario, sólo las células germinales cuentan con un número haploide (n) de cromosomas.
- **Diploide**: juego doble ($2n$) de cada uno de los cromosomas (46 en el humano). La mayor parte de las células somáticas son diploides.
- **Euploide**: cualquier múltiplo (entre n y $8n$) del número haploide de cromosomas. Por ejemplo, muchas células hepáticas normales tienen el doble ($4n$) de ADN diploide de las células somáticas y, por ende, son euploides o, de manera más específica, tetraploides. Si el múltiplo es mayor de 2 (es decir, superior al diploide), el cariotipo es **poliploide**.
- **Aneuploide**: cariotipo que no es múltiplo exacto del número haploide. Muchas células cancerosas son aneuploides, característica que con frecuencia se asocia a un comportamiento agresivo.
- **Monosomía**: ausencia de uno de los cromosomas de un par homólogo en una célula somática. Por ejemplo, en el síndrome de Turner existe un solo cromosoma X.
- **Trisomía**: presencia de una copia adicional de un cromosoma pareado normal. Por ejemplo, el síndrome de Down se debe a la presencia de tres cromosomas 21.

No disyunción

La no disyunción es la incapacidad de los cromosomas pareados o cromátidas de separarse y desplazarse hacia los polos opuestos del huso durante la anafase, ya sea durante la mitosis o la meiosis. **Las anomalías numéricas de los cromosomas derivan ante todo de la no disyunción.** La no disyunción desencadena una aneuploidía si sólo un par de cromosomas presenta incapacidad para separarse. Se presenta poliploidía si todo el conjunto muestra incapacidad para separarse y todos los

cromosomas se segregan en el interior de una sola célula hija. En las células somáticas, la aneuploidía secundaria a la no disyunción trae consigo la formación de una célula hija con trisomía ($2n + 1$) y otra con monosomía ($2n - 1$) del par cromosómico afectado. Las células germinales aneuploides o bien muestran dos copias de un mismo cromosoma ($n + 1$) o carecen por completo del cromosoma afectado ($n - 1$).

El retraso anafásico es una variante especial de no disyunción en la cual un solo cromosoma o cromátida muestra incapacidad para aparearse con su homólogo durante esa fase de la división celular. Queda atrás respecto de los otros en el huso mitótico, de manera que no se incorpora al núcleo de la célula hija. En el retraso anafásico que causa la pérdida de un cromosoma, una de las células hijas es monosómica para el cromosoma en cuestión, mientras que la otra es euploide.

Patogenia de las aberraciones numéricas

Las causas de las aberraciones cromosómicas son oscuras. Los factores exógenos, como la radiación, los virus y los productos químicos, afectan a los husos mitóticos o a la síntesis de ADN y trastornan la mitosis y la meiosis en experimentos con animales. Sin embargo, se desconoce la forma en que estos factores producen anomalías en los cromosomas del humano, si es que lo hacen. Los autoanticuerpos y las anomalías cromosómicas pueden presentarse en familias con trastornos tiroideos autoinmunitarios. Este tipo de falla meiótica y de anomalías cromosómicas con distribución familiar sugieren la existencia de predisposición genética a una división celular defectuosa. Sin embargo, estas hipótesis no están comprobadas, y sólo se conocen dos fenómenos que contribuyen con certeza a las aberraciones numéricas.

- La no disyunción durante la meiosis es más frecuente en personas con cromosomas con estructura anómala. Esto quizá se relacione con el hecho de que esos cromosomas no forman pares ni se segregan durante la gametogénesis con la facilidad con la que lo hacen los que son normales.
- La edad materna constituye un factor clave en algunos síndromes de no disyunción, en particular la trisomía 21.

Aberraciones cromosómicas en distintas fases del embarazo

Las anomalías cromosómicas que se identifican en el momento del nacimiento difieren de las que se encuentran en los abortos espontáneos tempranos. En el momento del nacimiento, las anomalías cromosómicas frecuentes son las trisomías 21 (la más común), 18, 13 y las que involucran a los cromosomas X o Y (47,XXX, 47,XXY y 47,XYY). Alrededor del 0,3% de todos los nacidos vivos presentan alguna anomalía cromosómica. La anomalía cromosómica que se identifica con más frecuencia en los abortos espontáneos es 45,X (la más frecuente) y le siguen las trisomías 16, 21 y 22. Sin embargo, puede identificarse una trisomía de casi cualquier cromosoma en los abortos espontáneos. **Hasta el 35% de los abortos espontáneos cuenta con una anomalía cromosómica.** Se presume que la razón que explica estas diferencias se vincula con la supervivencia in utero. Muy pocos fetos 45,X sobreviven hasta el final del embarazo y la trisomía 16 casi siempre es letal in utero; un feto con trisomía 21 tiene una oportunidad mayor de sobrevivir hasta el nacimiento.

Efectos de las aberraciones cromosómicas

La mayor parte de las anomalías cromosómicas son incompatibles con la vida. Suelen ser letales para el embrión en desarrollo y provocan su muerte temprana y abortos espontáneos. Los embriones con pérdida significativa de material genético (p. ej., monosomías autosómicas) rara vez sobreviven al embarazo. La monosomía del cromosoma X (45,X) puede ser compatible con la vida, pero más del 95% de estos embriones se pierden durante el embarazo. La ausencia de cromosoma X (es decir, 45,Y) conduce de manera inevitable a un aborto temprano.

Las trisomías autosómicas desencadenan varias anomalías del desarrollo. Los fetos afectados suelen morir durante el embarazo o poco después del nacimiento. La trisomía 21, que caracteriza el síndrome de Down, es una excepción, y las personas con esta afección pueden sobrevivir durante años. La trisomía del cromosoma X puede causar un desarrollo anómalo, pero no es letal.

La no disyunción mitótica en una fase temprana del desarrollo de las células embrionarias desencadena el **mosaïcismo**, caso en que las aberraciones cromosómicas se transmiten en algunos linajes celulares, pero no en otros. **Así, el organismo cuenta con dos o más líneas celulares con cariotipos distintos.** El mosaïcismo puede afectar a los autosomas o a los cromosomas sexuales y el fenotipo depende del cromosoma afectado y el grado de mosaïcismo. El mosaïcismo autosómico es raro, quizá porque suele ser letal. Por otra parte, el mosaïcismo que afecta a los cromosomas sexuales es frecuente, y se identifica en pacientes con disgenesia gonadal o en los que padecen síndrome de Turner o de Klinefelter.

Nomenclatura de las aberraciones cromosómicas

Las anomalías estructurales y numéricas de los cromosomas se clasifican según:

1. El número total de cromosomas
2. La designación (número) de los cromosomas afectados
3. La naturaleza y la localización del defecto en el cromosoma (tabla 6-2)

Tabla 6-2

Nomenclatura cromosómica

Designación numérica de los autosomas	1-22
Cromosomas sexuales	X, Y
Adición de parte o todo un cromosoma	+
Pérdida de parte o todo un cromosoma	-
Mosaïcismo numérico (p. ej., 46/47)	/
Brazo corto del cromosoma (<i>petite</i>)	p
Brazo largo del cromosoma	q
Isocromosoma	i
Cromosoma en anillo	R
Delección	del
Inserción	ins
Translocación	t
Cromosoma derivado (que lleva translocación)	der
Terminal	ter

Cariotipos representativos

Varón con trisomía 21 (síndrome de Down)	47,XY, +21
Mujer portadora de una translocación por fusión entre los cromosomas 14 y 21	45,XX, -14, -21, +t(14q21q)
Síndrome de maullido de gato (en un varón) con delección de una parte del brazo corto del cromosoma 5	46,XY, del(5p)
Varón con cromosoma 19 en anillo	46,XY, r(19)
Síndrome de Turner con monosomía X	45,X
Síndrome de Klinefelter con mosaïcismo	46,XY/47,XXY

Tabla 6-3

Características clínicas de los síndromes propios de cromosomas autosómicos*

Síndromes	Características
Síndromes por trisomía	
Cromosoma 21 (síndrome de Down, 47,XX o XY, +21: 1/800)	Pliegues epicánticos, manchas en iris, puente nasal deprimido, cardiopatía congénita, pliegue simiano, enfermedad de Hirschsprung, aumento del riesgo de leucemia
Cromosoma 18 (47,XX o XY, +18: 1/8000)	Predominio en mujeres, micrognatia, cardiopatía congénita, riñón en herradura, deformación digital
Cromosoma 13 (47,XX o XY, +13: 1/20000)	Persistencia de hemoglobina fetal, microcefalia, cardiopatía congénita, riñones poliquisticos, polidactilia, pliegue simiano
Síndromes por deleción	
Síndrome 5p- ("cri du chat", 46,XX o XY, 5p-)	Llanto similar al maullido del gato, peso bajo al nacer, microcefalia, pliegues epicánticos, cardiopatía congénita, manos y pies cortos, pliegue simiano
Síndrome 11p- (46,XX o XY, 11p-)	Aniridia, tumor de Wilms, gonadoblastoma, ambigüedad genital con virilización
Síndrome 13q- (46,XX o XY, 13q-)	Peso bajo al nacer, microcefalia, retinoblastoma, cardiopatía congénita

*Todos estos síndromes se relacionan con retraso mental.

Los cariotipos se describen secuencialmente a partir de:

1. El número total de cromosomas
2. El complemento de cromosomas sexuales
3. Cualquier anomalía

El brazo corto de un cromosoma se designa **p** y el brazo largo, **q**. La adición de material cromosómico, ya sea un cromosoma completo o una parte, se señala al colocar un signo de adición (+) antes del número del cromosoma afectado. Un signo de sustracción (-) denota la pérdida de una parte o de todo un cromosoma. Por otra parte, la pérdida (deleción) de una región de un cromosoma puede designarse utilizando la palabra **del**, seguida por la ubicación del material perdido del cromosoma afectado. Una translocación se indica con la letra **t**, a la que siguen los números de los cromosomas implicados dentro de un paréntesis. Las aberraciones cromosómicas estructurales o numéricas se presentan en 5 a 7 de cada 1 000 nacidos vivos; la mayoría corresponde a translocaciones balanceadas y es asintomática.

Casi todas las aberraciones numéricas de los autosomas en los fetos nacidos vivos corresponden a trisomías

Las aberraciones estructurales que pueden traer como consecuencia trastornos clínicos incluyen las translocaciones, las deleciones y la rotura cromosómica (tabla 6-3).

Trisomía 21 (síndrome de Down)

La trisomía 21 es la causa más común de retraso mental. Los recién nacidos vivos corresponden tan sólo a una pequeña parte de todos los productos de la concepción que cuentan con ese defecto. Dos tercios se pierden por aborto espontáneo o mueren in utero. Su esperanza de vida también es menor. Los avances en el tratamiento de las infecciones, los defectos cardíacos congénitos y la leucemia —las causas principales de muerte en individuos con síndrome de Down— aumentaron su esperanza de vida.



EPIDEMIOLOGÍA: la incidencia de la trisomía 21 aumenta en forma dramática al hacerlo la edad materna: los niños de madres de mayor edad tienen un riesgo mucho más

alto de presentar síndrome de Down (fig. 6-10). Hasta cerca de los 35 años, las mujeres presentan un riesgo constante de tener un hijo con una trisomía, que se aproxima a 1 por cada 800 a 1 000 nacidos vivos. La incidencia se incrementa entonces de manera abrupta, hasta 1 de cada 30, a la edad de 45 años. El riesgo de una madre de tener un segundo hijo con síndrome de Down es del 1%, independientemente de su edad, a menos que el síndrome se relacione con alguna translocación del cromosoma 21. Aun así, casi todos los niños con síndrome de Down (80%) nacen de mujeres menores de 35 años de edad, quizá porque la incidencia de embarazo en esta población es en general más alta.

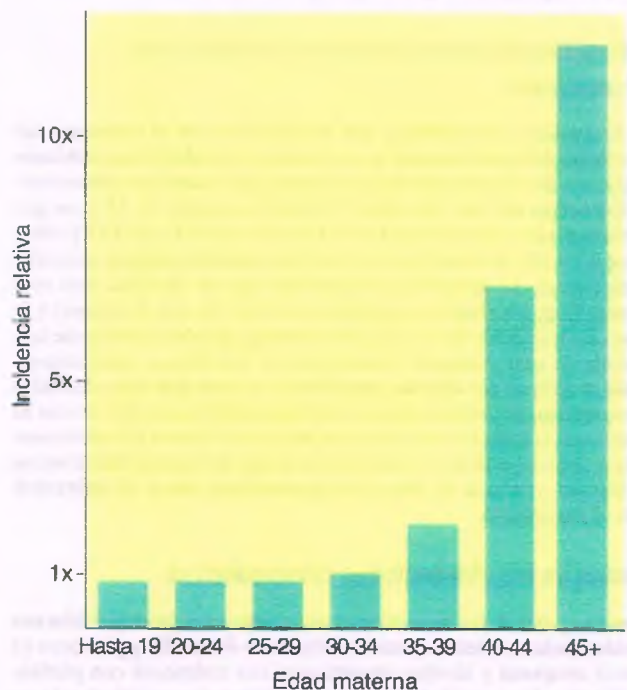


Figura 6-10. Incidencia del síndrome de Down en relación con la edad materna. Hacia los 35 años se observa un considerable aumento en la frecuencia de este trastorno.



PATOGENIA MOLECULAR: el cromosoma 21 es el autosoma humano más pequeño y contiene menos del 2% de todo el ADN del humano. Cuenta con una estructura acrocéntrica y todos los genes con función conocida (excepto para el ARN ribosómico) se ubican en su brazo largo (21q). A partir de estudios de translocaciones hereditarias, en los que sólo una parte del cromosoma 21 se encontraba duplicada, la región del cromosoma 21 responsable del síndrome de Down con expresión fenotípica completa se identificó en la banda 21q22.2, una región de 4 Mb de ADN que se denomina **región crítica del síndrome de Down** (*Down syndrome critical region*). Los genes en la región crítica del síndrome de Down que pudieran estar implicados en dicho síndrome se identificaron en fecha reciente. Estos codifican factores de transcripción de la familia del factor nuclear de las células T activadas (*nuclear factor of activated T cells*; v. cap. 1), que según se sabe influyen sobre el desarrollo somático.

Existen tres mecanismos por los cuales pueden existir tres copias de los genes del cromosoma 21 que causan el síndrome de Down en las células somáticas:

- **No disyunción** en la primera división meiótica de la gametogénesis, que explica del 92 al 95% de los casos. El cromosoma 21 adicional es de origen materno en cerca de 95% de estos niños. Así todos los casos de no disyunción materna parecen deberse a acontecimientos en la primera división meiótica (meiosis I).
- La **translocación** de un brazo largo adicional del cromosoma 21 a otro cromosoma acrocéntrico causa cerca del 5% de los casos de síndrome de Down.
- El **mosaicismo** de la trisomía 21 o que deriva de la no disyunción durante la mitosis de una célula somática en una fase temprana de la embriogénesis se observa en el 2% de los niños nacidos con síndrome de Down.

El mecanismo por el cual el aumento de la edad materna eleva el riesgo de que se produzca una trisomía 21 no se conoce con precisión. Se sabe que el efecto vinculado con la edad materna guarda relación con acontecimientos de no disyunción, lo que implica que el problema atañe a la meiosis del ovocito. El síndrome de Down que se relaciona con la translocación o el mosaicismo no guarda relación con la edad materna.

El síndrome de Down que se debe a una translocación de una porción adicional del cromosoma 21 se observa en dos situaciones. Alguno de los progenitores puede ser portador con fenotipo normal de una translocación balanceada o bien puede ocurrir una translocación de novo durante la gametogénesis. Estas translocaciones son de manera característica robertsonianas y tienden a implicar sólo a cromosomas acrocéntricos, con brazos cortos que están conformados por un satélite y un tallo (cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22). Las translocaciones entre estos cromosomas son en particular comunes puesto que se agrupan durante la meiosis y de esa manera son susceptibles de la rotura y la combinación en mayor grado que otros cromosomas. La translocación más común en el síndrome de Down (50%) corresponde a la fusión de los brazos largos de los cromosomas 21 y 14, $t(14q;21q)$, a la que sigue en frecuencia (40%) una fusión similar entre dos cromosomas 21, $t(21q;21q)$.

Si la translocación se hereda a partir de uno de los progenitores, la translocación balanceada se convierte en desbalanceada (fig. 6-7B). Así, puede esperarse que exista una posibilidad del 33% de que se presente síndrome de Down entre los hijos de un portador de una translocación robertsoniana balanceada. Sin embargo, la pérdida temprana de la mayor parte de los embriones con trisomía 21 implica que la incidencia real es de sólo el 10 al 15% con una translocación materna y de menos del 5% si el padre es el portador.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: el diagnóstico del síndrome de Down de ordinario se establece en el momento del nacimiento ante la detección de la flacidez y el aspecto característico del neonato. El diagnóstico se confirma mediante análisis citogenético. Al pasar el tiempo, se desarrolla una constelación típica de anomalías (fig. 6-11).

- **Estado mental:** los niños con síndrome de Down presentan invariablemente retraso mental. Su CI sufre declinación inevitable y progresiva con la edad. El CI promedio es de 70 antes de la edad de 1 año, y se reduce durante la primera década de vida hasta un promedio de 30. El defecto principal parece ser la incapacidad para desarrollar

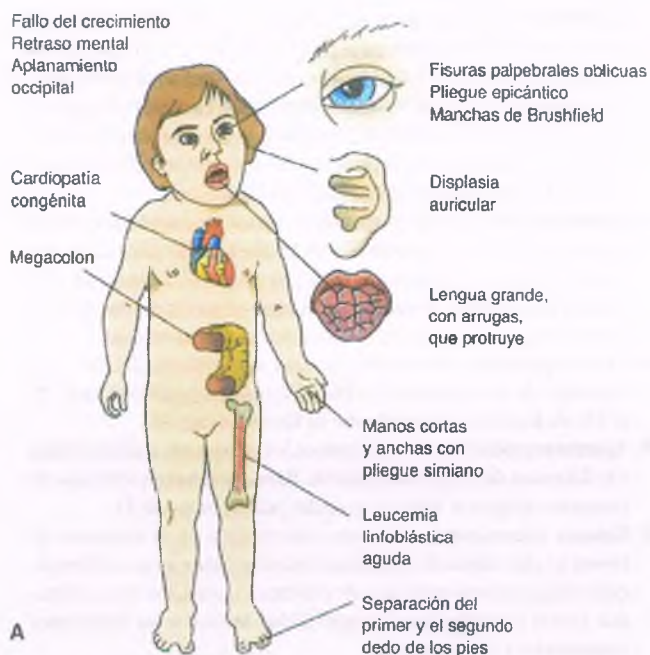


Figura 6-11. A. Características clínicas del síndrome de Down. B. Niña pequeña con las características faciales del síndrome de Down.

estrategias y procesos cognitivos más complejos, problemas que se hacen más evidentes al tiempo que avanza la edad del niño. Estos pequeños fueron descritos en alguna época como gentiles y cariñosos, pero en la actualidad se duda de estos estereotipos de personalidad.

- **Características craneofaciales:** la cara y el occipucio tienden a ser aplanados, con puente nasal bajo, disminución de la distancia interpupilar y fisuras palpebrales oblicuas. Los pliegues epicánticos confieren a los ojos un aspecto asiático, lo que explica el término obsoleto **mongolismo**. Existen **manchas de Brushfield** diseminadas en el iris. Los pabellones auriculares son grandes y malformados. La lengua prominente, que de manera característica carece de fisura central, protruye entre los labios.
- **Corazón:** una tercera parte de los niños con síndrome de Down presentan malformaciones cardíacas. La incidencia es incluso mayor en los fetos abortados. Las anomalías incluyen canal auriculoventricular, defectos de los tabiques ventricular y auricular, tetralogía de Fallot y persistencia del conducto arterioso. La mayor parte de los defectos cardíacos parecen corresponder a un problema de la formación del tracto venoso de entrada al corazón.
- **Esqueleto:** estos niños tienden a ser pequeños, al contar con costillas y huesos de pelvis y extremidades de menor tamaño. Las manos son anchas y cortas, y muestran un "pliegue simiano", es decir, un solo pliegue que atraviesa la palma. La falange media del quinto dedo es hipoplásica, lo que hace que se desvíe hacia la línea media.
- **Tubo digestivo:** se observan estenosis o atresia duodenales, ano imperforado y enfermedad de Hirschsprung (megacolon) en el 2% al 3% de los niños con síndrome de Down (v. cap. 13).
- **Aparato reproductor:** invariablemente, los varones son estériles debido a la detención de la espermatogénesis. Pocas mujeres con síndrome de Down tienen hijos, el 40% de los cuales presenta trisomía 21.
- **Sistema inmunitario:** el sistema inmunitario en el síndrome de Down ha sido objeto de numerosos estudios, pero no se ha identificado ningún patrón específico de defectos. Aun así, los niños afectados suelen presentar una susceptibilidad inusual a las infecciones respiratorias y de otros tipos.
- **Trastornos hematológicos:** los individuos con síndrome de Down tienen un riesgo especialmente elevado de desarrollar leucemia a cualquier edad. *El riesgo de leucemia en niños con síndrome de Down menores de 15 años es casi 15 veces mayor que el normal.* En niños menores de 3 años predomina la leucemia aguda no linfocítica. La mayor parte de las leucemias se presentan en una fase posterior y suelen ser leucemias linfoblásticas agudas. La base etiológica de la incidencia alta de leucemia se desconoce, pero las reacciones leucemoides (neutrofilia pronunciada transitoria) son frecuentes en los recién nacidos con síndrome de Down. Es interesante que las leucemias que se desarrollan en pacientes con mosaicismo Down muestran invariablemente trisomía del cromosoma 21.
- **Trastornos neurológicos:** no existe un patrón claro de neuropatología en el síndrome de Down, ni cambios característicos en el electroencefalograma. A pesar de esto, las neuronas en la trisomía 21 pueden diferir de las normales. Casi todos los parámetros eléctricos y distintos de tipo fisiológico se encuentran alterados en las neuronas cultivadas obtenidas de lactantes con síndrome de Down. *La asociación del síndrome de Down con la enfermedad de Alzheimer se ha reconocido durante más de medio siglo.* A la edad de 35 años, todos los pacientes con síndrome de Down presentan lesiones características del Alzheimer, entre las que se encuentran 1) degeneración granulovacuolar; 2) marañas neurofibrilares; 3) placas seniles, y 4) pérdida de neuronas (v. cap. 28). Las placas seniles y los vasos sanguíneos cerebrales tanto en la enfermedad de Alzheimer como en el síndrome de Down siempre contienen la misma proteína amiloide fibrilar

(proteína amiloide β). La similitud entre la neuropatología del síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer también se aprecia en la aparición de demencia en un 25 a 50% de las personas mayores con síndrome de Down y en la pérdida progresiva de muchas funciones intelectuales, que no pueden atribuirse al retraso mental aislado.

- **Esperanza de vida:** durante la primera década de vida, la presencia o ausencia de cardiopatía congénita determinan en gran medida la supervivencia en el síndrome de Down. Sólo alrededor del 5% de los individuos con corazón normal mueren antes de los 10 años, pero cerca del 25% de aquéllos con cardiopatía han fallecido para entonces. Si los pacientes llegan a los 10 años, la esperanza de vida es cercana a los 55 años, la cual resulta 20 años o más inferior a la de la población general. Sólo el 10% alcanzan los 70 años.

Trisomía de los cromosomas 18, 13 y 22

La **trisomía 18**, que se observa en 1 de cada 8 000 nacidos vivos, es el segundo síndrome autosómico más frecuente. Produce retraso mental y afecta a cuatro veces más mujeres que varones. Casi todos los neonatos con trisomía 18 padecen cardiopatía congénita y mueren en el transcurso de tres meses.

Las **trisomías 13 y 22** son raras y ambas se relacionan con retraso mental, cardiopatía congénita y otras anomalías. También se han descrito síndromes relacionados con las trisomías de los cromosomas 8 y 9.

Síndromes por translocación

La translocación prototípica entre las trisomías parciales es la responsable del síndrome de Down. Se refieren no obstante muchas otras trisomías parciales, la mejor documentada de las cuales es la trisomía 9p. En este trastorno, el brazo corto del cromosoma 9 puede translocarse a algún autosoma. Se han descrito muchas familias con este síndrome. Los portadores de una translocación balanceada del cromosoma 9 se mantienen asintomáticos, pero pueden transmitir una translocación desbalanceada a su descendencia. El trastorno se caracteriza por retraso mental, microcefalia y otras anomalías craneofaciales. También es bien conocida una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 22 y 11. Los hijos de los portadores pueden contar con un cromosoma adicional con partes de los cromosomas 11 y 22, en cuyo caso cursan con trisomía parcial de ambos, que induce microcefalia y otras anomalías.

Síndromes de delección cromosómica

La delección un cromosoma autosómico completo (es decir, una monosomía) no suele ser compatible con la vida. Sin embargo, existen distintos síndromes que derivan de las delecciones parciales de varios cromosomas (tabla 6-3). En la mayor parte de los casos, los síndromes congénitos son esporádicos, pero en algunas situaciones se demuestran translocaciones recíprocas en los progenitores. Casi todos estos síndromes por delección se caracterizan por peso bajo al nacer, retraso mental, microcefalia y anomalías craneofaciales y esqueléticas. Las malformaciones cardíacas y urogenitales son frecuentes.

- **Síndrome 5p- (maullido de gato):** se trata del síndrome por delección mejor conocido, puesto que el llanto agudo del neonato se asemeja al maullido de un gato y atrae la atención hacia ese trastorno. La mayor parte de los casos son esporádicos, pero en algunos progenitores se refieren translocaciones recíprocas.
- **Síndrome 11p-:** la delección del brazo corto del cromosoma 11, de manera específica la banda 11p13, induce la ausencia del iris (aniri-

dia) y con frecuencia se acompaña de tumor de Wilms.

- **Síndrome 13q—**: la pérdida del brazo largo del cromosoma 13 se asocia a retinoblastoma, por efecto de la pérdida del gen supresor tumoral *Rb* (v. cap. 5).
- **Otros síndromes por delección**: se han documentado delecciones tanto de los brazos cortos como de los largos del cromosoma 18, que generan patrones diversos de retraso mental y anomalías craneofaciales. La pérdida de material a partir de los cromosomas 19, 20, 21 y 22 suele relacionarse con la formación de cromosomas en anillo. Los síndromes vinculados con 21q— y 22q— son los más frecuentes y muchas veces muestran similitud con el síndrome de Down.
- **Delecciones y reacomodos de las secuencias subteloméricas**: las telómeros son una secuencia repetitiva, (TTAGGG)_n, que se ubica en los extremos de los cromosomas. Las regiones subteloméricas de los cromosomas son ricas en genes. Las delecciones y los reacomodos en estas regiones sólo pueden demostrarse mediante FISH, son causa importante de retraso mental de diversos grados y de características dismórficas y se encuentran en cerca del 5% de estos pacientes.

Síndromes de rotura cromosómica

Existen varios síndromes hereditarios con patrón recesivo que muestran rotura cromosómica frecuente y reacomodos e implican un riesgo importante de leucemia y otros cánceres. Entre otros se encuentran el xeroderma pigmentado, el síndrome de Bloom (eritema telangiectásico congénito con enanismo), la ataxia telangiectasia y la anemia de Fanconi (pancitopenia aplásica constitucional). En las leucemias y los linfomas se presentan roturas y translocaciones adquiridas en los cromosomas, entre las que las mejor documentadas son la t(9;22) de la leucemia mieloide crónica y la t(8;14) del linfoma de Burkitt (v. caps. 5 y 20).

Las aberraciones numéricas de los cromosomas sexuales son mucho más comunes que las de los autosomas, excepto por la trisomía 21

Las causas no son del todo claras, pero los cromosomas sexuales adicionales (fig. 6-12) producen manifestaciones clínicas menos graves que los autosomas en exceso y tienen menos probabilidad de alterar las fases

críticas del desarrollo. Los cromosomas X adicionales quizá originen fenotipos menos graves por efecto de la **lionización**, un proceso normal en el cual cada célula cuenta con tan sólo un cromosoma X activo.

El contraste entre los cromosomas X y Y es impactante: el cromosoma X es uno de los más grandes y contiene el 6% de todo el ADN, mientras que el cromosoma Y es muy pequeño. En el cromosoma X se han identificado más de 1 300 genes; el cromosoma Y cuenta con menos de 400 genes, uno de los cuales es el gen determinante de los testículos (*SRY, sex-determining region Y*, también conocido como *TDF*).

El cromosoma Y

En el humano, a diferencia de algunos organismos inferiores, al parecer los genes del cromosoma Y son los determinantes clave del fenotipo sexual. Así, el fenotipo de las personas XXY (síndrome de Klinefelter; véase más adelante) es de un varón, y el de las personas XO (síndrome de Turner) es femenino. El gen *SRY* carece de intrones y se sitúa cerca del extremo del brazo corto del cromosoma Y. El gen *SRY* codifica una proteína nuclear pequeña con un dominio de unión al ADN. Esta proteína forma un complejo con otra (*SIP-1*) para constituir un activador de la transcripción de los genes autosómicos, que dirige el desarrollo del fenotipo masculino. Las mutaciones del *SRY* inducen la feminización de individuos XY, mientras que las translocaciones que reubican el *SRY* en el cromosoma X dan lugar a la masculinización de personas XX.

Un número limitado de varones estériles con azoospermia u oligospermia intensa presentan delecciones pequeñas de ciertas regiones del cromosoma Y. A pesar de esto, el tamaño y la ubicación de estas delecciones son variables y no guardan correlación con la gravedad de la insuficiencia espermatogénica.

El cromosoma X

Los varones sólo portan un cromosoma X, pero tienen la misma cantidad de productos de los genes del cromosoma X que las mujeres. Esta discrepancia aparente se explica por el **efecto Lyon**:

- En las mujeres, un cromosoma X se inactiva de manera irreversible en una fase temprana de la embriogénesis y puede detectarse en el núcleo en interfase como un cúmulo heterocromático adherido a la membrana nuclear interna, que se denomina **corpúsculo de Barr**. El

Gametos	X	Y	XY	O
Espermatozoide				
Óvulo				
X	46,XX Normal ♀	46,XY Normal ♂	47,XXY Klinefelter ♂	45,X Turner ♀
XX	47,XXX ♀	47,XXY Klinefelter ♂	48,XXXY Klinefelter ♂	46,XX Normal ♀
XXX	48,XXXX ♀	48,XXXY Klinefelter ♂	49,XXXXY Klinefelter ♂	47,XXX Triple X ♀
O	45,X Turner ♀	45,Y Letal	46,XY Letal	44 Letal

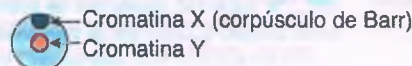


Figura 6-12. Aberraciones numéricas de los cromosomas sexuales. La no disyunción en el gameto masculino o femenino es la causa principal de estas anomalías.

cromosoma X se metila en grado extenso en regiones en que existen genes de control, y su transcripción se reprime. A pesar de esto, una minoría significativa de genes ligados al X escapan a la inactivación y siguen expresándose a partir de los dos cromosomas X. La probabilidad de que un cromosoma X sea inactivo parece guardar correlación con el grado de expresión del *XIST*, un gen ligado al X que expresa sólo el cromosoma inactivo.

- La inactivación afecta manera aleatoria al cromosoma X de origen paterno o materno.
- La inactivación del cromosoma X es casi completa.
- La inactivación del cromosoma X es permanente y se transmite a las células de la progenie, de tal manera que los cromosomas X que derivan del padre o la madre muestran propagación clonal. **Así, todas las mujeres son un mosaico de cromosomas X paternos y maternos.** El mosaicismo de la deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato en las mujeres tuvo un papel clave en la demostración del origen monoclonal de las neoplasias (v. cap. 5).

Sin embargo, la cuestión no es tan simple. Si uno de los cromosomas X se mantuviera del todo inactivo, las personas con cariotipos XXY (Klinefelter) o XO (Turner) tendrían que desarrollar un fenotipo normal. Sin embargo, no lo presentan, y el hecho de que muestren anomalías fenotípicas revela que el cromosoma X inactivado retiene funciones, por lo menos de manera parcial. De hecho, se sabe que una parte del brazo corto del cromosoma X escapa a la inactivación. Esta región pseudoautosómica puede aparearse con una región homóloga en el brazo corto del cromosoma Y, y puede ocurrir recombinación meiótica entre ambas. Los genes que se ubican ahí tienen dos copias funcionales, tanto en los varones como en las mujeres. Así, las pacientes con síndrome de Turner (45,X) cursan con haploinsuficiencia de estos genes, mientras que quienes cuentan con más de dos cromosomas X (p. ej., los individuos con Klinefelter) tienen más de dos copias funcionales. Un gen de esta región, que se denomina *SHOX*, se relaciona con la talla, y su haploinsuficiencia en el síndrome de Turner es la que pudiera explicar la talla baja de estas pacientes. Otros genes adicionales fuera de la región pseudoautosómica también escapan a la inactivación X. **El retraso mental en individuos con fenotipo masculino y femenino con cromosomas X adicionales se correlaciona en general con el número de cromosomas X.**

Síndrome de Klinefelter (47,XXY)

En el síndrome de Klinefelter, o disgenesia testicular, existen uno o más cromosomas X, adicionales a complemento XY normal varón. Se trata de la enfermedad clínica más importante relacionada con la trisomía de los cromosomas sexuales (fig. 6-13). Es una causa prominente de hipogonadismo y esterilidad en el varón.



PATOGENIA MOLECULAR: la mayor parte de los varones con síndrome de Klinefelter (80%) tiene un cromosoma X adicional (es decir, su cariotipo es 47,XXY). Una minoría presenta mosaicismo (es decir, 46,XY/47,XXY) o tiene más de dos cromosomas X (p. ej., 48,XXXXY). Es interesante que, independientemente del número de cromosomas X supernumerarios (incluso cuatro), el cromosoma Y asegura un fenotipo masculino. Los cromosomas X adicionales guardan correlación con alteraciones fenotípicas mayores, pese a su inactivación. Puede presumirse que los mismos genes que escapan a la inactivación en las mujeres normales se mantienen activos en el síndrome de Klinefelter.

El síndrome de Klinefelter afecta a 1 de cada 1 000 varones recién nacidos, cifra cercana a la incidencia del síndrome de Down. Es

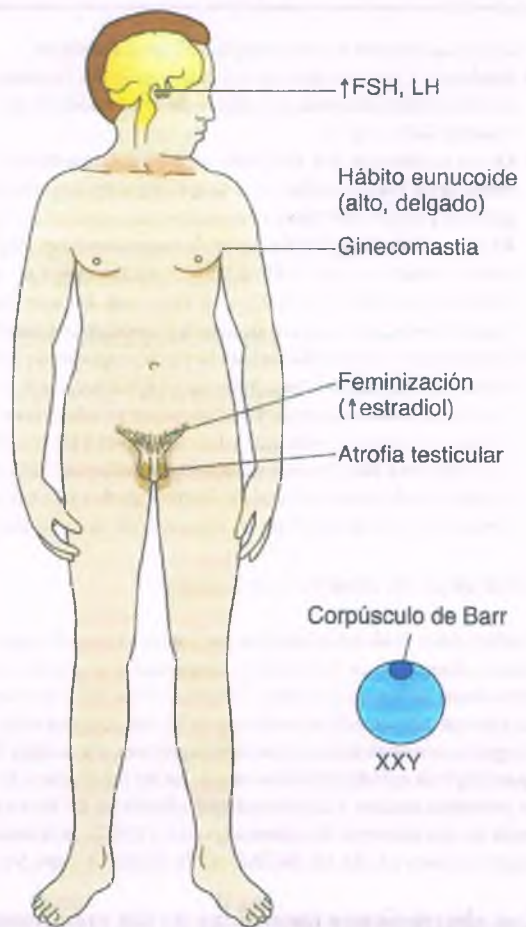


Figura 6-13. Características clínicas del síndrome de Klinefelter. FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante.

interesante que la mitad de todos los embriones 47,XXY sufra un aborto. Los cromosomas X adicionales derivan de una no disyunción meiótica durante la gametogénesis. En la mitad de los casos la no disyunción durante la meiosis I paterna da origen a espermatozoides con cromosomas tanto X como Y. La fecundación de un ovocito normal por estos espermatozoides da origen al cariotipo 47,XXY.



PATOLOGÍA: después de la pubertad, los testículos con anomalías intrínsecas no responden a la estimulación de las gonadotropinas y muestran alteraciones regresivas secuenciales. Los túbulos seminíferos desarrollan atrofia, hialinización y fibrosis peritubular. Suele haber ausencia de células germinales y de Sertoli y con el tiempo los túbulos se convierten en cordones densos de colágeno. Las células de Leydig suelen encontrarse aumentadas, pero su función es anómala, lo que se hace evidente por las concentraciones bajas de testosterona a pesar de los niveles altos de hormona luteinizante (LH).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: el diagnóstico del síndrome de Klinefelter suele establecerse después de la pubertad, puesto que las manifestaciones principales del trastorno durante la niñez son de tipo conductual y psiquiátrico. El retraso mental profundo es raro, aunque el CI promedio quizá sea un poco bajo.

Puesto que el síndrome es tan común, debe sospecharse en todos los niños con cierta discapacidad intelectual o problemas conductuales graves.

Los niños con síndrome de Klinefelter tienden a ser altos y delgados, con piernas largas en proporción (hábito eunucoide). El crecimiento testicular normal y la masculinización no se presentan en el momento de la pubertad y los testículos y el pene permanecen pequeños. Las características femeninas incluyen tono de voz alto, ginecomastia y patrón femenino de distribución del vello púbico (triangular). La azoospermia trae consigo la esterilidad. Todos estos cambios se deben al hipogonadismo y a la carencia secundaria de andrógenos. Las concentraciones séricas de testosterona pueden ser bajas o normales, pero las de LH y de hormona estimulante del folículo muestran elevación notoria, lo que revela una función hipofisaria normal. Las concentraciones altas de estradiol circulante incrementan la proporción entre esta hormona y la testosterona, que determina el grado de feminización. El tratamiento con testosterona permite la virilización de estos pacientes, pero no los hace fértiles.

El varón XYY

El interés por el fenotipo XYY (1 de cada 1 000 varones recién nacidos) deriva de los estudios realizados en instituciones penales, que sugirieron que este cariotipo presentaba ahí una prevalencia más alta que en la población general. Sin embargo, la idea de que los "supermachos" XYY muestran conducta antisocial por efecto de la existencia de un cromosoma Y adicional no ha recibido el respaldo de otros estudios y el tema sigue siendo controvertido. Las únicas características que se aceptan para el fenotipo XYY son la talla alta, la tendencia al acné quístico y ciertos problemas de desarrollo motor y del lenguaje. La aneuploidía del cromosoma Y es una consecuencia de la no disyunción meiótica en el padre.

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner es un espectro de anomalías que deriva de la **monosomía completa o parcial de cromosoma X en una persona con fenotipo femenino**. Afecta a cerca de 1 de cada 5 000 niñas nacidas vivas. En tres cuartas partes de los casos, el cromosoma X único del síndrome de Turner es de origen materno, lo que sugiere que el error de la meiosis tiende a ocurrir en el padre. La incidencia del síndrome no guarda correlación con la edad materna y el riesgo de tener una segunda niña afectada no se incrementa.

El cariotipo 45,X es una de las aneuploidías más comunes en los embriones humanos, pero casi todos son abortados de manera espontánea: hasta el 2% de los abortos muestra esta aberración. Puesto que las pacientes con Turner sobreviven con normalidad después del nacimiento, ¿por qué resulta letal la carencia de cromosoma X durante el desarrollo intrauterino? Quizá el cromosoma X inactivado en las mujeres normales (o el cromosoma Y en los varones) protege contra la pérdida temprana del embrión. Se piensa que los homólogos de los genes del cromosoma Y en la región pseudoautosómica de cromosoma X escapan a la inactivación y son críticos para la supervivencia del embrión femenino.

Cerca de la mitad de las pacientes con Turner carece de un cromosoma X completo (monosomía X). El resto son mosaicos o cuentan con aberraciones estructurales de cromosoma X, como isocromosomía del brazo largo, translocaciones y deleciones. Los mosaicos con cariotipo 45,X/46,XX (15%) tienden a mostrar manifestaciones fenotípicas más discretas del síndrome de Turner, e incluso pueden ser fértiles. Cerca del 5% de las pacientes presenta un cariotipo con mosaico 45,X/46,XY, caso en el que el cigoto masculino original sufre la subsiguiente modificación por una no disyunción mitótica. Estas personas tienen un riesgo del 20% de desarrollar cáncer de células germinales y deben someterse a la extirpación profiláctica de las gonadas anormales.

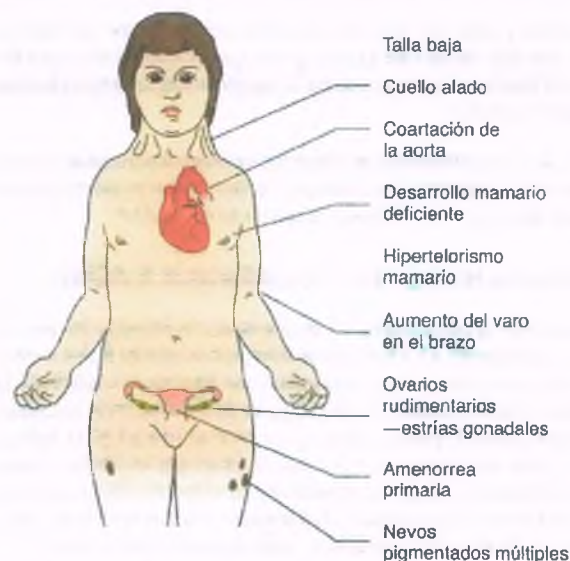


Figura 6-14. Características clínicas del síndrome de Turner.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

las características clínicas de referencia del síndrome de Turner son el infantilismo sexual con amenorrea primaria y la esterilidad (fig. 6-14). El trastorno suele descubrirse cuando la ausencia de la menarquía lleva a la niña a recibir atención médica. Casi todas estas mujeres miden menos de 1,52 cm de estatura. Otras características clínicas incluyen un cuello corto y alado (pterygium coli), línea de implantación posterior del cabello baja, desviación hacia fuera del antebrazo (cúbito valgo), pecho amplio con hipertelorismo mamario y convexidad excesiva de las uñas. La mitad de las pacientes cuentan con anomalías urográficas, entre las que son más comunes el riñón en herradura y la rotación anómala. Muchas presentan anomalías faciales, que incluyen mandíbula pequeña, pabellones auriculares prominentes y pliegues epicánticos. Es común que existan defectos de la audición y la visión, y hasta el 20% pueden mostrar retraso mental. Los nevos pigmentados adquieren prominencia al tiempo que avanza la edad de la paciente. Por razones desconocidas, las mujeres con síndrome de Turner tienen un riesgo más alto de padecer tiroiditis crónica autoinmunitaria y bocio.

Las anomalías cardiovasculares afectan a casi la mitad de las pacientes con síndrome de Turner: coartación aórtica en el 15% y válvula aórtica bicúspide en casi una tercera parte de ellas. La hipertensión esencial se observa en algunas pacientes, y en ocasiones un aneurisma disecante de la aorta es la causa de muerte.

Los ovarios en las mujeres con síndrome de Turner muestran una aceleración llamativa del envejecimiento normal. Los ovarios fetales normales contienen al inicio siete millones de ovocitos cada uno, menos de la mitad de los cuales sobrevive hasta el momento del nacimiento. La pérdida indefectible de los ovocitos continúa de manera que en el momento de la menarquía sólo se conservan alrededor del 5% (400 000). En el momento de la menopausia existe menos del 0.1%. Los ovarios de los fetos con síndrome de Turner contienen ovocitos al inicio, pero los pierden con rapidez. Hacia los 2 años de edad no se conserva ninguno. Los ovarios se convierten en estrías fibrosas, mientras que el útero, las trompas de Falopio y la vagina se desarrollan con normalidad. Así, puede considerarse que en las niñas con síndrome de Turner la menopausia se verifica mucho antes que la edad de la menarquía.

Es interesante que existan familias en las que varias mujeres, según se ha comprobado, presentan menopausia prematura y cuentan con deleciones de ciertas regiones del brazo largo del cromosoma X. Esta

información, junto con las observaciones del síndrome de Turner, refuerza aún más la idea de que los genes que controlan el desarrollo ovárico y la función en el cromosoma X inactivado siguen expresándose en la mujer normal.

A las niñas con síndrome de Turner se les prescribe tratamiento con hormona del crecimiento y estrógenos y cursan con un pronóstico excelente para llevar una vida normal, pese a su esterilidad.

Síndromes en mujeres con cromosomas X múltiples

Un cromosoma X adicional en una persona con fenotipo femenino (es decir, un cariotipo 47,XXX) es la anomalía más común de los cromosomas sexuales en las mujeres y presenta una frecuencia casi idéntica a la del síndrome de Klinefelter. La mayor parte de estas mujeres muestran inteligencia normal, pero podrían presentar dificultad para hablar, aprender y dar respuestas emocionales. Se observan anomalías físicas menores, tales como pliegues epicánticos y clinodactilia (desviación del quinto dedo hacia la línea media). Estas mujeres suelen ser fértiles, pero la incidencia de defectos congénitos puede aumentar en sus hijos.

Se refieren casos de mujeres con cuatro o cinco cromosomas X. Casi todas ellas presentan retraso mental. Superficialmente se asemejan a las mujeres con síndrome de Down y no presentan maduración sexual. Las mujeres con cromosomas X supernumerarios cuentan con corpúsculos de Barr adicionales, lo que revela la inactivación de todos los cromosomas X, excepto uno. Resulta claro que algunos genes de los cromosomas X inactivados aún se expresan.

Las anomalías monogénicas determinan rasgos que muestran segregación intensa dentro de las familias

Las leyes clásicas de la herencia mendeliana, llamadas así en honor Gregor Mendel, son:

- Un **rasgo mendeliano** se encuentra determinado por dos copias de un mismo gen, que se denominan alelos, y se ubican en el mismo locus en dos cromosomas homólogos. En el caso de los cromosomas X e Y en los varones, el rasgo se determina sólo a partir de un alelo.
- Los **genes autosómicos** son los que se ubican en uno de los 22 autosomas.
- Los **rasgos ligados al sexo** se encuentran codificados en locus en el cromosoma X.
- Un **rasgo fenotípico dominante** requiere la presencia de sólo un alelo de un par de genes homólogos, y se observa de manera independiente a si existe homocigosis o heterocigosis de los genes alélicos.
- Un **rasgo fenotípico recesivo** requiere para expresarse que los dos alelos sean idénticos; es decir, que exista homocigosis.
- En la **codominancia**, los dos alelos en un par de genes heterocigóticos se expresan por completo y contribuyen a un fenotipo (p. ej., los genes del grupo sanguíneo AB).

Los rasgos mendelianos se clasifican como:

1. Autosómicos dominantes
2. Autosómicos recesivos
3. Dominantes ligados al sexo
4. Recesivos ligados al sexo

Las enfermedades debidas a genes dominantes ligados al sexo son raras y su relevancia práctica es escasa.

Mutaciones

Para la síntesis de las proteínas, el ADN se transcribe para constituir ARN, que se procesa en mRNA, el cual a su vez se transduce en

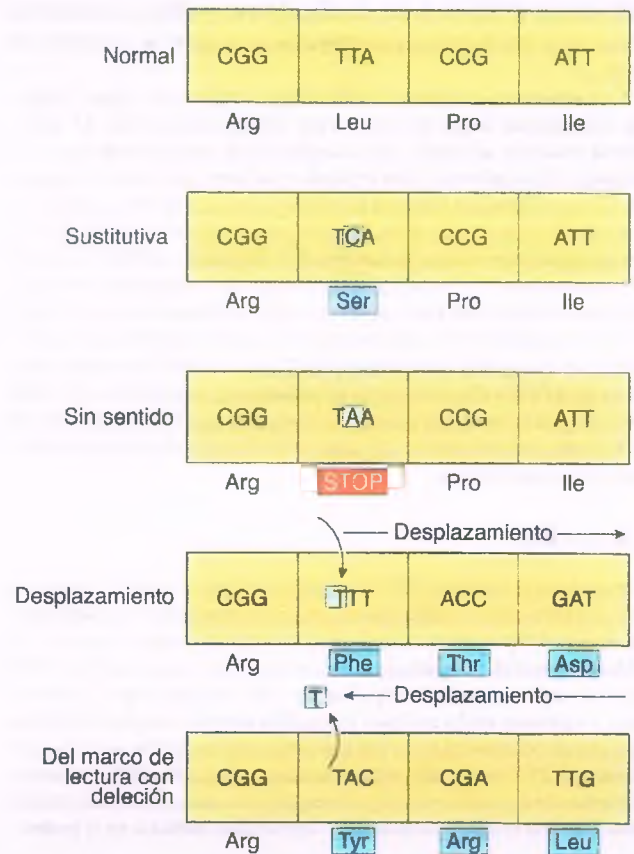


Figura 6-15. Mutaciones puntuales que desplazan el marco de lectura del ADN. Se muestran distintas mutaciones en el segundo codón de una secuencia normal de cuatro aminoácidos. Al existir una mutación de sustitución, el reemplazo de T por C cambia la serina (Ser) por leucina (Leu). Cuando existe una mutación sin sentido, la sustitución de T por A convierte al codón que codifica a la leucina en un codón de detención (STOP). Un desplazamiento del marco de lectura hacia la derecha trae consigo la inclusión de una T, lo que modifica la secuencia de todos los aminoácidos subsiguientes. Por el contrario, la deleción de una T desplaza el marco de lectura una base hacia la izquierda, de manera que también altera la secuencia de los aminoácidos subsiguientes. Arg, arginina; Asp, aspartato; Ile, isoleucina; Phe, fenilalanina; Pro, prolina; Thr, treonina; Tyr, tirosina.

los ribosomas. Una modificación del ADN puede conducir a un cambio correspondiente de la secuencia de aminoácidos de una proteína específica, o interferir con su síntesis.

Una mutación constituye un cambio hereditario estable en el ADN. Las consecuencias de las mutaciones son muy variables. Algunas no tienen consecuencias funcionales, pero otras resultan letales y no se transmiten a la siguiente generación. Entre estos extremos se encuentra un intervalo amplio de cambios del ADN que explican la diversidad genética de cualquier especie. **Alrededor de 1 de cada 1 000 pares de bases en el genoma humano es polimórfico** y la evolución deriva de la acumulación de las mutaciones no letales al transcurrir el tiempo, que modifican la capacidad de una especie para adaptarse a su ambiente. La genética de la enfermedad humana se enfoca en las mutaciones que alteran la función de las proteínas en forma detectable. Los tipos principales de mutaciones (fig. 6-15) son:

- **Mutaciones puntuales:** si una base sustituye a otra, se produce una **mutación puntual**. Si se encuentra en la región codificadora (la porción del gen que se transduce en una proteína), una mutación puntual puede tener tres consecuencias posibles:

1. En una **mutación sinónima**, el codón modificado sigue codificando el mismo aminoácido. Por ejemplo, tanto CGA como CGC codifican a la arginina.
 2. Una **mutación sustitutiva** (tres cuartas partes de los cambios de las bases en la región codificadora) tiene lugar cuando el codón nuevo codifica un aminoácido distinto. En la anemia de células falciformes, un cambio de adenina por timina en el gen de la globina- β sustituye al ácido glutámico por valina.
 3. Una **mutación sin sentido** (4%) detiene la transducción; esto es, un codón de un aminoácido se modifica para transformarse en un codón de terminación, lo que da lugar a una proteína truncada. Por ejemplo, el triplete TAT codifica la tirosina, pero TAA es un codón de detención
- **Mutaciones del marco de lectura:** los aminoácidos se codifican por medio de secuencias de tres nucleótidos. Si el número de nucleótidos en un gen se altera por una inserción o una deleción, y el número de bases que se agregan o eliminan no es un múltiplo de 3, **el marco de lectura del mensaje se desplaza**. Así, incluso si la secuencia distal sigue siendo la misma, se codifican una secuencia distinta de aminoácidos y una señal de terminación no programada. Las mutaciones del marco de lectura también pueden afectar a la transcripción, el corte o el procesamiento del mRNA.

- **Deleciones grandes:** cuando un segmento grande de ADN se pierde, puede eliminarse en su totalidad la región codificadora de un gen, en cuyo caso el producto proteico no se sintetiza. Una deleción extensa también puede provocar la aposición de regiones codificadoras de genes cercanos y dar origen a un gen de fusión que codifica una proteína híbrida, en la cual parte de la estructura o toda ella va seguida de una porción de la otra, o bien de otra proteína completa.
- **Expansión de secuencias inestables de repetición de tres nucleótidos:** el genoma humano contiene secuencias frecuentes de repetición aleatorias de tres nucleótidos, algunas de las cuales se relacionan con enfermedades. El número de copias de ciertas secuencias repetitivas de tres nucleótidos varía entre individuos, lo que representa el polimorfismo alélico de los genes en los cuales se ubican. Como regla, las repeticiones en número inferior a un umbral determinado no se modifican durante la mitosis o la meiosis; sin embargo, si se rebasa este umbral el número de repeticiones puede disminuir o, con más frecuencia, aumentar. En la enfermedad humana se han identificado varias expansiones específicas de tripletes (tabla 6-4).

La identificación de una familia de enfermedades genéticas que deriva de la expansión de repeticiones de tripletes dio lugar a la integración de una categoría molecular nueva de enfermedad. El número de repeticiones de tripletes se incrementa en cada generación sucesiva, al igual que la gravedad del trastorno, en tanto la presentación del cuadro es más precoz cada vez. Este mecanismo se conoce como **anticipación**

genética. La mayor parte de las enfermedades conocidas derivadas de la repetición de tripletes surgen de las expansiones del codón CAG, que codifica la glutamina, en el marco de lectura abierto del gen, lo que da lugar a un segmento poliglutámico en el producto proteico. **Todos estos trastornos se relacionan con degeneración neuronal.**

Síndrome del X frágil

La enfermedad prototipo por repetición de tripletes es el síndrome del X frágil, en la cual el número de repeticiones CGG se incrementa. Se transmite como un rasgo dominante ligado al cromosoma X con penetrancia variable y es **la causa más frecuente de retraso mental hereditario** (v. más adelante). El número de repeticiones CGG se incrementa en una región no codificadora adyacente al gen *FMR1* en el cromosoma X, que se requiere para el desarrollo neural. La incidencia es de 1 por cada 4 000 varones y 1 por cada 4 000 a 6 000 mujeres, toda vez que la penetrancia fenotípica es variable. La expansión de la repetición CGG silencia el gen *FMR1* por efecto de la metilación del promotor *FMR1*, que ocurre por un mecanismo desconocido. La repetición anormal también se relaciona con un "sitio frágil inducible" en el cromosoma X, que se muestra en los estudios citogenéticos como una brecha carente de tinción o una rotura aparente en el cromosoma. El fenotipo incluye un desarrollo intelectual lento y anomalías físicas, como elongación de la cara y pabellones auriculares prominentes.

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es la causa genética más frecuente de corea. También se relaciona con anomalías de la coordinación muscular y psicomotora, así como de las funciones cognitivas. La enfermedad se transmite como un rasgo autosómico dominante. La EH se debe a una expansión de una repetición CAG dentro de la secuencia de codificación del gen *IT15*, que codifica la proteína **huntingtina**. En personas normales, la regla es la existencia de 10 a 30 repeticiones, mientras en las personas afectadas por la enfermedad existen 40 o más. El triplete CAG codifica la glutamina y una expansión anómala del segmento poliglutámico en la EH determina una ganancia funcional dañina en la huntingtina. Si bien el mecanismo preciso por el cual la huntingtina mutante genera una pérdida neuronal selectiva no se comprende, existen pruebas que sugieren que la modificación de las interacciones entre proteínas es la responsable. Además de la EH, la expansión de las repeticiones CAG está implicada en distintos trastornos neurodegenerativos adicionales (tabla 6-4).

Distrofia miotónica

La distrofia miotónica (DM), la variante más frecuente de distrofia muscular autosómica (v. cap. 27), se debe a la expansión de la repetición CTG en la región 3' no transducida del gen *MD* en el cromosoma 19q. Se hereda como una afección autosómica dominante. Lo normal es

Tabla 6-4

Trastornos representativos que se vinculan con la repetición de tripletes

Trastorno	Ubicación	Secuencia	Longitud normal	Premutación	Mutación completa
Enfermedad de Huntington	4p16.3	CAG	10-30	—	40-100
Enfermedad de Kennedy	Xq21	CAG	15-25	—	40-55
Ataxia espinocerebelosa	6p23	CAG	20-35	—	45-80
Síndrome del cromosoma X frágil	Xq27.3	CGG	5-55	50-200	200-1000
Distrofia miotónica	19q13	CTG	5-35	37-50	50-2000
Ataxia de Friedreich	9q13	GAA	7-30	—	120-1700

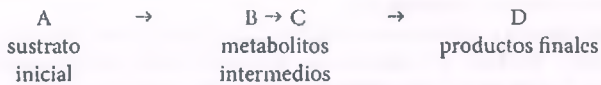
contar con hasta 35 repeticiones CTG, pero los pacientes con DM presentan hasta 2 000. La estructura del producto proteico del gen no se modifica, una cinasa de proteínas de serina/treonina que guarda relación genética con las cinasas para distintas clases de proteínas G pequeñas. Es probable que la anomalía corresponda a una alteración del procesamiento de los mRNA por efecto de secuencias con actividad cis en la región 3' no transducida, que se considera cada vez más un regulador postranscripcional crítico para la síntesis de proteínas.

Ataxia de Friedreich

La ataxia de Friedreich es una enfermedad degenerativa autosómica recesiva que afecta al SNC y al corazón, y que se asocia a la expansión de la repetición GAA en el gen frataxina (v. cap. 28), que codifica una proteína mitocondrial. Las personas afectadas cuentan con entre 120 y 1 700 repeticiones en el primer intrón (no codificador) del gen de la frataxina

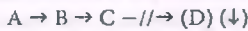
Consecuencias funcionales de las mutaciones

Una vía bioquímica representa las acciones secuenciales de una serie de enzimas, a las que codifican genes específicos. Una vía típica puede representarse a partir de la conversión de un sustrato (A) en metabolitos intermedios (B y C), hasta la obtención de un producto final (D).



Un defecto monogénico puede traer consigo varias consecuencias:

- **Incapacidad para completar una vía metabólica:** el producto final (D) no se forma, puesto que se carece de la enzima que se requiere para completar la secuencia metabólica:



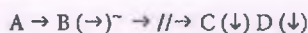
Un ejemplo de la incapacidad para completar una vía metabólica es el **albinismo**, un trastorno de la pigmentación que deriva de la deficiencia de tirosinasa. Esta enzima cataliza la conversión de la tirosina en melanina (a partir de la síntesis intermedia de dihidroxifenilalanina [DOPA]). Sin la tirosinasa no se obtiene el producto final, la melanina, y una persona afectada (un "albino") carece de pigmento en todos los órganos que de ordinario lo contienen, en especial los ojos y la piel.

- **Acumulación de un sustrato que no se metaboliza:** es posible que se carezca de la enzima que convierte al sustrato inicial en el primer metabolito intermedio, lo cual tiene como consecuencia la acumulación excesiva del sustrato inicial.



Así, en la **fenilcetonuria** una deficiencia congénita de hidroxilasa de la fenilalanina hace que la fenilalanina de la dieta se acumule y alcance concentraciones tóxicas, que interfieren con el desarrollo cerebral y provocan retraso mental profundo.

- **Almacenamiento de un metabolito intermedio:** un metabolito intermedio, que de ordinario se procesa con rapidez para convertirse en el producto final y de esa manera suele existir sólo en cantidades mínimas, se acumula en cantidades mayores si se carece de la enzima que lo metaboliza.



Un ejemplo de este tipo de trastorno genético es la enfermedad de Von Gierke, un trastorno por atesoramiento de glucógeno que deriva de la deficiencia de la glucosa-6-fosfatasa. La incapacidad para trans-

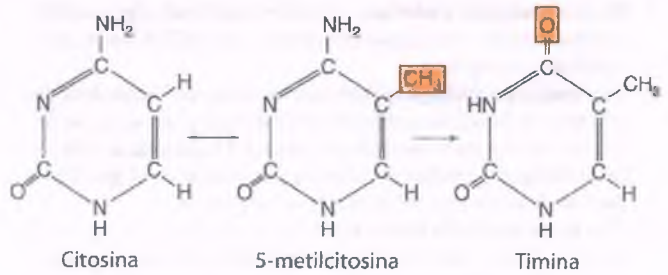


Figura 6-16. Formación de 5-metilcitosina a partir de la citosina. La desaminación espontánea de la 5-metilcitosina da lugar a la formación de timina.

formar la glucosa-6-fosfato en glucosa desencadena su conversión alternativa en glucógeno.

- **Formación de un producto final anómalo:** un gen mutante codifica una proteína anormal. En la **anemia de células falciformes**, la valina sustituye al glutamato en la globina β de la hemoglobina.

Puntos sensibles a la mutación

Existen ciertas regiones del genoma que mutan con una frecuencia mucho más alta que la media. El punto sensible mejor descrito corresponde al dinucleótido CG, que tiende a sufrir mutación y convertirse en TG. La metilación de la citosina de los dinucleótidos CG es un medio común para regular la expresión genética: el producto de la metilación, la 5-metilcitosina, reprime la transcripción genética. Esta 5-metilcitosina puede sufrir desaminación espontánea para constituir timina (fig. 6-16). Si esto tiene lugar en un gameto, puede adquirirse en un rasgo hereditario fijo en la descendencia.

Los trastornos autosómicos dominantes se expresan en heterocigotos

Si sólo se requiere un alelo mutante para producir la enfermedad cuando el alelo correspondiente en el autosoma homólogo es normal, el rasgo mutante se considera dominante. Las características de los rasgos autosómicos dominantes son (fig. 6-17):

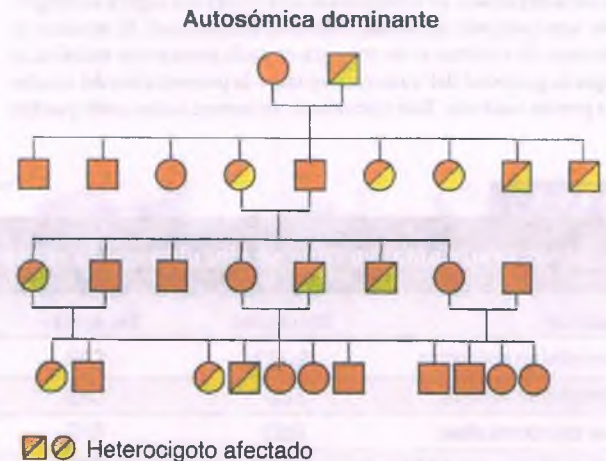


Figura 6-17. Herencia autosómica dominante. Sólo las personas sintomáticas transmiten el rasgo a la generación siguiente, y los heterocigotos son sintomáticos. Tanto los varones como las mujeres se ven afectados.

- Los varones y las mujeres son afectados por igual, puesto que el gen mutante se encuentra en un cromosoma autosómico. Así, es posible la transmisión de padre a hijo (que no existe en los trastornos dominantes ligados al cromosoma X).
- El rasgo que codifica el gen mutante puede transmitirse a generaciones sucesivas (a menos que la capacidad reproductiva se comprometa).
- Los miembros no afectados de una familia no transmiten el rasgo a sus hijos. A menos que la enfermedad corresponda a una neomutación, todas las personas que la padecen tienen un progenitor afectado.
- La proporción entre hijos normales y afectados en los pacientes con el trastorno es en promedio igual, puesto que la mayor parte de las personas afectadas muestra heterocigosis, mientras que sus parejas normales no albergan al gen defectuoso.

Contraste entre neomutaciones y mutaciones hereditarias

Como ya se señaló, las enfermedades autosómicas dominantes pueden derivar de una mutación nueva más que de la transmisión de la misma a partir de un progenitor afectado. A pesar de esto, los hijos de los pacientes con una neomutación dominante presentan un riesgo del 50% de padecer la enfermedad. **En los trastornos autosómicos dominantes, la proporción entre mutaciones nuevas y transmitidas varía a la par del efecto que tiene la enfermedad sobre la fertilidad.** Cuanto más altera la enfermedad la reproducción, mayor es la proporción de personas afectadas que representan neomutaciones. Una mutación dominante que genera esterilidad en el 100% de quienes la poseen tendría que ser una mutación nueva. Si la capacidad reproductiva sólo se altera de forma parcial, la proporción de mutaciones nuevas es menor. Así, la **esclerosis tuberosa** es un trastorno autosómico dominante en el cual existe retraso mental que limita el potencial reproductivo, y las neomutaciones explican el 80% de los casos. Si una enfermedad dominante tiene poco efecto sobre la fecundidad (p. ej., hipercolesterolemia familiar), casi todas las personas afectadas cuentan con una genealogía que revela la transmisión vertical clásica del trastorno.

Base bioquímica de los trastornos autosómicos dominantes

Existen varios mecanismos importantes por los cuales la presencia de un alelo mutante puede producir enfermedad incluso si el otro alelo es normal.

- Si el producto del gen limita la velocidad de una red metabólica compleja (p. ej., el receptor de una enzima), contar con la mitad de la cantidad normal del producto del gen podría no resultar suficiente para mantener un fenotipo normal. Esto se conoce como **haploinsuficiencia**. Por ejemplo, la hipercolesterolemia familiar se debe a la carencia de un número suficiente de receptores de captura para las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en los hepatocitos.
- En algunos trastornos, la presencia de una copia adicional de un alelo da origen al fenotipo. Un ejemplo de esto es la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo IA, que se debe a la duplicación del gen de la proteína 22 de la mielina periférica.
- Una proteína mutante puede sufrir activación constitutiva. Por ejemplo, las mutaciones del protooncogén RET en familias con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 aumentan la actividad de una cinasa de tirosina que estimula la proliferación celular.
- Las mutaciones de los genes de las proteínas estructurales (p. ej., colágenos, constituyentes del citoesqueleto) traen consigo interacciones moleculares anómalas y alteran los patrones morfológicos normales. Una situación de este tipo la ilustran la osteogénesis imperfecta y la esferocitosis hereditaria.

Existen más de 1 000 enfermedades en el humano que se heredan como rasgos autosómicos dominantes, si bien en su mayoría son infrecuentes. Algunos ejemplos de trastornos autosómicos dominantes del humano se muestran en la tabla 6-5.

Tabla 6-5

Trastornos autosómicos dominantes representativos

Trastorno	Incidencia	Cromosoma
Hipercolesterolemia familiar	1/500	19p
Enfermedad de Von Willebrand	1/8000	12p
Esferocitosis hereditaria (variantes principales)	1/5000	14, 8
Eliptocitosis hereditaria (todas las variantes)	1/2500	1, 1p, 2q, 14
Osteogénesis imperfecta (tipos I a IV)	1/10,000	17q, 7q
Síndrome de Ehlers-Danlos tipo III	1/5000	2q
Síndrome de Marfan	1/10,000	15q
Neurofibromatosis tipo 1	1/3500	17q
Corea de Huntington	1/15,000	4p
Retinoblastoma	1/14,000	13q
Tumor de Wilms	1/10,000	11p
Poliposis adenomatosa familiar	1/10,000	5q
Porfiria aguda intermitente	1/15,000	11q
Amiloidosis hereditaria	1/100,000	18q
Poliquistosis renal del adulto	1/1000	16p

Las enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo con frecuencia corresponden a rasgos autosómicos dominantes

Esta discusión se limita a tres de las entidades más frecuentes y mejor estudiadas que afectan al tejido conjuntivo: el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers-Danlos y la osteogénesis imperfecta. Incluso en estos trastornos bien definidos, la sintomatología clínica se superpone con frecuencia. Por ejemplo, algunos pacientes muestran luxaciones articulares típicas del síndrome de Ehlers-Danlos, pero otros miembros de la misma familia sufren fracturas múltiples que caracterizan la osteogénesis imperfecta. Incluso otros familiares, con el mismo defecto genético, podrían carecer de sintomatología. Así, las clasificaciones actuales que se basan en los criterios clínicos serán sustituidas finalmente por referencias a los defectos genéticos específicos, al igual que las hemoglobinopatías.

Síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan es un trastorno hereditario del tejido conjuntivo con herencia autosómica dominante en el que existen diversas anomalías en muchos órganos, entre los que se encuentran el corazón, la aorta, el esqueleto, los ojos y la piel. Una tercera parte de los casos representa mutaciones esporádicas. La incidencia en Estados Unidos es de 1 por cada 10 000 personas.

PATOGENIA MOLECULAR: la etiología del síndrome de Marfan es una mutación de sustitución en el gen *fibrilina 1* (*FBN1*) en el brazo largo del cromosoma 15 (15q21.1). Con el término fibrilina se hace referencia a una familia de proteínas hísticas del tejido conjuntivo similares al colágeno. En la actualidad se reconocen alrededor de una docena de fibrilinas con diferencias genéticas y se han identificado más de 100 mutaciones. Presenta distribución amplia en muchos tejidos, para constituir un

sistema de fibras que se denominan **microfibrillas**, que son filamentos similares a hilos que integran fibras mayores y se organizan en columnas, láminas y redes entrelazadas. Las **estructuras microfibrilares** constituyen andamios para el depósito de elastina durante el desarrollo embrionario, después de lo cual se convierten en parte del tejido elástico (p. ej., la elastina se deposita en láminas microfibrilares en anillos concéntricos en la pared aórtica). Mediante microscopía de inmunofluorescencia es posible ver las microfibrillas anormales en todos los tejidos afectados en el síndrome de Marfan.

La fibrilina 1 es una glucoproteína grande, rica en cisteína, que constituye microfibrillas de 10 nm en la matriz extracelular de muchos tejidos. Es interesante señalar que las zónulas ciliares que suspenden el cristalino carecen de elastina y están constituidas casi de manera exclusiva por microfibrillas (fibrilina). La luxación del cristalino es un rasgo característico del síndrome de Marfan.

En la piel y en los cultivos de fibroblastos de pacientes con síndrome de Marfan se han identificado deficiencias de la cantidad y la distribución de las microfibrillas, que hacen a las fibras elásticas incapaces de resistir la tensión normal. También se demostró que un ratón transgénico con hemicigosis para la fibrilina-1 constituye una fenocopia del síndrome de Marfan en el humano. La fibrilina también se une al factor de crecimiento transformador β (TGF- β), una proteína multifuncional que regula la proliferación celular y que presenta inducción en distintos trastornos inflamatorios. El incremento de la concentración del TGF- β se identifica en la aorta, las válvulas cardíacas y los pulmones de pacientes con síndrome de Marfan, y pudiera derivar de una disminución de la fibrilina 1, que de ordinario secuestra a esta citocina. El tratamiento de ratones con deficiencia de fibrilina 1 con un antagonista del TGF- β limita la gravedad del "fenotipo Marfan", lo que sugiere una estrategia terapéutica potencial para esta enfermedad, que no ataca de manera directa el blanco de la mutación genética.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

las personas con síndrome de Marfan suelen ser altas (pero no siempre lo son) y la longitud a su segmento inferior (del pubis a la planta del pie) es mayor que la del segmento superior. El hábito asténico, que refleja la escasez de grasa subcutánea, se complementa con extremidades y dedos largos y delgados, que dan origen al término arcnodactilia (dedos de araña) (fig. 6-18). En general, los pacientes afectados se asemejan a los individuos de las pinturas de El Greco.



Figura 6-18. Dedos largos y delgados (arcnodactilia) en un paciente con síndrome de Marfan.

- **Sistema óseo:** el cráneo en el síndrome de Marfan suele ser elongado (dolicocefalia), con eminencias frontales prominentes. Son evidentes las anomalías en las costillas, que dan origen a pectus excavatum (concauidad esternal) y a pectus carinatum (tórax en quilla). Los tendones, ligamentos y cápsulas articulares son débiles y determinan la existencia de hiperextensibilidad articular, luxaciones, hernias y xifoescoliosis; esta última muchas veces es grave.
- **Sistema cardiovascular:** *el defecto vascular más importante afecta a la aorta, en la que la túnica media es débil.* Este debilitamiento de la media desencadena una dilatación variable de la aorta ascendente y una incidencia elevada de aneurismas disecantes, por lo general a partir de la aorta ascendente. Pueden romperse y drenar hacia la cavidad pericárdica o extenderse a lo largo de la aorta y sufrir rotura hacia el espacio retroperitoneal. La dilatación del anillo valvular trae consigo la regurgitación aórtica, que podría presentar la gravedad suficiente para causar una angina de pecho e insuficiencia cardíaca congestiva. La válvula mitral puede contar con valvas y cuerdas tendinosas redundantes, que permiten el desarrollo del síndrome de prolapso de la válvula mitral (v. cap. 10). Los trastornos cardiovasculares son las causas más frecuentes de muerte en el síndrome de Marfan.

La aorta muestra fragmentación evidente y pérdida de las fibras elásticas, con incremento del mucopolisacárido metacromático. En algunos lugares el defecto del tejido elástico permite la generación de cúmulos discretos de material metacromático amorfo, una reminiscencia de lo que se observa en la necrosis quística de la media de la aorta tipo Erdheim (idiopática). Las células del músculo liso se observan hipertrofiadas y pierden su disposición circunferencial ordenada.

- **Ojos:** en el síndrome de Marfan son comunes las alteraciones oftálmicas. Incluyen la luxación del cristalino (ectopia lentis), la miopía profunda por efecto de la elongación del globo ocular y el desprendimiento retiniano.

Los varones con síndrome de Marfan que no reciben tratamiento suelen morir en los primeros años de la cuarta década de vida y las mujeres no tratadas fallecen con frecuencia durante la quinta década. Sin embargo, la terapia antihipertensiva y la sustitución de la aorta por injertos protésicos han incrementado su esperanza de vida hasta casi permitir una longevidad normal.

Síndrome de Ehlers-Danlos

Los síndromes de Ehlers-Danlos (SDE) son trastornos hereditarios raros del tejido conjuntivo, que dan origen a hiperelasticidad y fragilidad notorias de la piel, a hipermovilidad y, con frecuencia, a una diátesis hemorrágica. Se cree que Paganini tenía SDE, dada la flexibilidad digital que se le reconocía al tocar el violín. El trastorno muestra heterogeneidad clínica y genética. Distintas variantes pueden heredarse como un rasgo autosómico dominante o recesivo (autosómico o ligado al cromosoma X), lo que depende de la mutación precisa.



PATOGENIA MOLECULAR:

se han definido 10 tipos de SDE. *Todos comparten un defecto generalizado del colágeno, que incluye anomalías de su estructura, su síntesis, secreción y degradación.* En los SDE tipos I a IV, VI y X, las fibrillas de colágeno aumentan de tamaño y forman haces inusualmente pequeños, características que coinciden con la presencia de un colágeno anómalo. Estos cambios afectan al colágeno tipo III en el SDE IV, y al colágeno tipo I en el SDE VII. El SDE VII deriva de mutaciones que alteran los lugares de escisión aminoterminal de las cadenas 1 o 2 de procolágeno del colágeno tipo I.

La deficiencia de enzimas procesadoras específicas del colágeno, que incluyen la lisilhidroxilasa y la lisiloxidasas, dan lugar a los SDE VI y IX, respectivamente. La deficiencia del gen *ADAMTS2*, que codifica una metalopeptidasa crítica para el procesamiento del procolágeno, es una causa infrecuente de SDE. La deficiencia de tenascina X, que de ordinario se expresa en los tejidos conjuntivos, también puede dar lugar al SDE. *De manera independiente al defecto bioquímico subyacente, el resultado es la deficiencia de colágeno o un colágeno defectuoso.* Con base en el tipo de SDE, estas lesiones moleculares se asocian a debilidad evidente de las estructuras de soporte de la piel, las articulaciones, las arterias y las vísceras.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: todos los tipos de SDE se caracterizan por

contar con piel suave, frágil e hiperextensible. Los pacientes pueden de forma característica estirar su piel muchos centímetros, y las lesiones triviales pueden dar lugar a heridas graves. Las suturas no se sujetan de forma adecuada, de modo que es frecuente que las incisiones quirúrgicas muestren dehiscencia. La movilidad excesiva de las articulaciones permite una extensión y flexión inusuales (p. ej., como lo que ocurre en el “pretzel humano” y otros contorsionistas). El SDE tipo IV es la variedad más peligrosa, puesto que muestra tendencia a la rotura espontánea de las grandes arterias, el intestino y el útero grávido. Es común la muerte debida a estas complicaciones durante las tercera y cuarta décadas de vida.

El síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV da lugar a xifoescoliosis, hemorragia retiniana o rotura del globo ocular y muerte por rotura aórtica. Al SDE tipo VIII lo caracteriza la enfermedad periodontal grave, con pérdida de las piezas dentales hacia la tercera década de vida. En el SDE tipo IX se observa el desarrollo de divertículos vesicales durante la niñez, con riesgo de rotura de la víscera, al mismo tiempo que deformidades esqueléticas.

Muchas personas con anomalías clínicas que sugieren SDE no pueden incluirse en alguno de los tipos documentados de este trastorno. Es posible que la caracterización genética y bioquímica de estos casos permita expandir la clasificación del SDE.

Osteogénesis imperfecta

La osteogénesis imperfecta (OI), o enfermedad de huesos frágiles, es un grupo de trastornos hereditarios en los que una anomalía generalizada del tejido conjuntivo se expresa ante todo como fragilidad ósea. La OI se hereda como un rasgo autosómico dominante, aunque existen casos aislados que se transmiten con un patrón autosómico recesivo.



PATOGENIA MOLECULAR: los defectos genéticos en los ocho tipos de OI son heterogéneos, pero todos afectan a la síntesis del colágeno tipo I, a su estructura helicoidal o, rara vez, a otras proteínas estructurales del hueso. Los genes afectados con más frecuencia son el *COL1A1* y el *COL1A2*, necesarios para formar el colágeno tipo I maduro. Las mutaciones puntuales pueden trastornar la formación de la estructura helicoidal α del colágeno tipo I, al transformar los residuos de glicina que ocupan cada tercera posición en la cadena de aminoácidos en otros de mayor dimensión. Alternativamente, las anomalías del extremo C-terminal y ciertas lesiones pueden trastocar la formación de fibrillas maduras de colágeno tipo I. Algunos pacientes no presentan antecedentes familiares, y son casos iniciales (fundadores), secundarios a una mutación esporádica.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

- La OI tipo I se caracteriza por una apariencia normal en el momento del nacimiento, pero se presentan muchas fracturas óseas durante la lactancia y en el momento en que el niño comienza a caminar. Estos pacientes se describen como “tan frágiles como una muñeca de porcelana”. Los niños con OI tipo I en forma característica presentan escleróticas azules, puesto que la deficiencia de las fibras de colágeno determina la translucidez de esas estructuras, y permiten la visualización de las venas coroideas. Se presenta una incidencia alta de pérdida auditiva, puesto que las fracturas y la fusión de los huesos del oído medio limitan su movilidad.
- La OI tipo II suele ser letal in utero o poco después del nacimiento. Los neonatos afectados muestran facies característica y anomalías esqueléticas. Los que nacen vivos suelen morir por insuficiencia respiratoria en el transcurso del primer mes de vida.
- La OI tipo III produce deformidades progresivas. De ordinario se detecta en el momento del nacimiento por la talla baja y las deformidades del neonato, que derivan de las fracturas sufridas in utero. Los defectos de las piezas dentales y la pérdida auditiva son comunes. A diferencia de otros tipos de OI, el tipo III suele ser un rasgo autosómico recesivo.
- La OI tipo IV es similar a la tipo I, pero las escleróticas son normales y el fenotipo es más variable.
- Las OI de los tipos V y VI muestran manifestaciones clínicas similares a las de la tipo IV, pero sus características histológicas las diferencian: presentan un aspecto óseo “en espina de pescado”.
- Las OI de los tipos VII y VIII presentan un patrón de herencia autosómico recesivo y se relacionan con anomalías de los genes *CRTAP* y *LEPRE1*, respectivamente.

La osteogénesis imperfecta se analiza con más detalle en el capítulo 26.

Neurofibromatosis

Las neurofibromatosis incluyen dos trastornos autosómicos dominantes distintos que se caracterizan por el desarrollo de neurofibromas múltiples, que corresponden a tumores benignos de células de Schwann en los nervios periféricos (v. cap. 28). Estos trastornos afectan a todas las células que derivan de la cresta neural, lo que incluye a los melanocitos, a las células de Schwann y a los fibroblastos del endoneuro. Así, los criterios para el diagnóstico de la neurofibromatosis tipo 1 incluyen sus trastornos de la pigmentación, tanto como los tumores neurales.

Neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de Von Recklinghausen)

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) se caracteriza por 1) neurofibromas desfigurantes; 2) áreas de pigmentación oscura en la piel (manchas café con leche); 3) lesiones pigmentadas del iris (nódulos de Lisch); 4) efélides en la región inguinal o las axilas; 5) gliomas del nervio óptico, y 6) anomalías esqueléticas, entre las que se encuentra el adelgazamiento de la corteza de los huesos largos. Es uno de los trastornos autosómicos dominantes más comunes y afecta a 1 de cada 3 500 personas de todas las razas. El gen *NF1* tiene una tasa muy alta de mutación y la mitad de los casos son esporádicos y no familiares. La NF1 fue descrita por vez primera en 1882 por Von Recklinghausen, pero pueden encontrarse referencias a ella incluso desde el siglo XIII.



PATOGENIA MOLECULAR: las mutaciones de líneas germinales del gen *NF1*, que se ubica en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2), incluyen deleciones, mutaciones de sustitución y mutaciones sin sentido. El producto del gen, la neurofibromina, pertenece a una familia de proteínas activa-

doras de la GTPasa, que inactivan a la proteína ras (v. cap. 5). En este sentido, el NF1 es un supresor tumoral clásico. *La pérdida de actividad de las proteínas activadoras de la GTPasa permite una activación descontrolada de la ras, la misma que se presume predispone la formación de neurofibromas.*



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

las manifestaciones clínicas de la neurofibromatosis tipo I son muy variables y difíciles de explicar en su totalidad con base en el defecto de un solo gen. Incluyen:

- **Neurofibromas:** más del 90% de los pacientes con NF1 desarrolla neurofibromas cutáneos y subcutáneos en una etapa tardía de la niñez o la adolescencia. Estos tumores pueden ser en total más de 500 y observarse como masas blandas pedunculadas, por lo general cercanas a 1 cm de diámetro (fig. 6-19). Sin embargo, en ocasiones pueden alcanzar proporciones alarmantes (hasta 25 cm) y dominar el aspecto físico del paciente. Los neurofibromas subcutáneos son nódulos blandos que siguen la distribución de los nervios periféricos. Los **neurofibromas plexiformes** sólo se producen en el contexto de la NF1. Estos tumores suelen afectar a los nervios periféricos mayores, pero en ocasiones se originan a partir de los nervios craneales o intraespinales. Los neurofibromas plexiformes suelen ser tumores grandes infiltrantes que producen desfiguramiento de la cara o alguna extremidad. La patología de los neurofibromas se analiza en el capítulo 28. *En el 3 al 5% de los pacientes con NF1, se desarrolla un neurofibrosarcoma en algún neurofibroma, por lo general grande y de tipo plexiforme.* Otros tumores neurogénicos, como el meningioma, el glioma óptico y el feocromocitoma, son más frecuentes en la NF1.



Figura 6-19. Neurofibromatosis tipo I. Neurofibromas cutáneos múltiples en la cara y el tronco.

- **Manchas café con leche:** si bien las personas normales presentan en ocasiones parches de color pardo claro en la piel, más del 95% de los individuos con NF1 muestra seis o más lesiones de este tipo. Suelen tener más de 5 mm antes de la pubertad y ser superiores a 1,5 cm a partir de entonces. Las manchas café con leche tienden a ser ovoides, con el eje mayor orientado en paralelo a un nervio cutáneo. Las efélides numerosas, en particular en las axilas, también son comunes.
- **Nódulos de Lisch:** más del 90% de los pacientes con NF1 cuentan con nódulos pigmentados en el iris, que corresponden a cúmulos de melanocitos. Se piensa que estas lesiones corresponden a hamartomas.
- **Lesiones óseas:** es frecuente que en la NF1 se presenten lesiones óseas diversas. Incluyen malformaciones del esfenoides y adelgazamiento de la corteza de los huesos largos, con incurvamiento y pseudoartrosis de la tibia, quistes óseos y escoliosis.
- **Enfermedad mental:** es común que los pacientes con NF1 padezcan trastornos intelectuales discretos, pero el retraso mental profundo no forma parte de este síndrome.
- **Leucemia:** el riesgo de trastornos mieloides malignos en niños con NF1 es de 200 a 500 veces mayor que el ordinario. En algunos pacientes los dos alelos del gen NF1 se encuentran inactivados en las células leucémicas.

Neurofibromatosis tipo II (neurofibromatosis central)

La neurofibromatosis tipo II (NF2) es un síndrome que se define por la existencia de tumores bilaterales del octavo par craneal (neuromas del acústico) y, en muchas ocasiones, meningiomas y gliomas. La NF2 es mucho menos frecuente que la NF1, y afecta a 1 de cada 50000 personas. La mayor parte de los pacientes presenta neuromas acústicos bilaterales, pero la afección puede diagnosticarse al detectar un tumor unilateral del VIII par craneal si existen dos de las lesiones siguientes: neurofibroma, meningioma, glioma, schwannoma o catarata posterior de tipo juvenil.



PATOGENIA MOLECULAR: a pesar de la similitud superficial entre la NF1 y la NF2, no se trata de variantes de la misma enfermedad y cuentan con un origen genético independiente. El gen que determina la NF2 se sitúa a la mitad del brazo largo del cromosoma 22 (22q11.1-13.1). En contraste con la NF1, los tumores en la NF2 muestran con frecuencia deleciones o pérdida de marcadores heterocigóticos del ADN en el cromosoma afectado. El gen NF2 codifica una proteína supresora tumoral que se denomina **merlina** o **schwannomina**, que es miembro de una superfamilia de proteínas que anclan al citoesqueleto a la membrana celular. A esta familia también pertenecen la ezrina, la moesina, la radixin, la talina y la proteína 4.1. La merlina puede detectarse en la mayor parte de los tejidos diferenciados, lo que incluye las células de Schwann.

Enanismo acondroplásico

El enanismo acondroplásico es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con desarrollo condroblástico de las epífisis, que desencadena la formación inadecuada del hueso endocondral. Esta variante distintiva de enanismo se caracteriza por extremidades cortas, con cabeza y tronco de tamaño normal. La persona afectada tiene la cara pequeña, frente prominente y puente nasal muy deprimido. El enanismo acondroplásico no es raro y se presenta en 1 de cada 3 000 nacidos vivos.

PATOGENIA MOLECULAR: la acondroplasia se relaciona con mutaciones del gen básico del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR3*). Esta mutación inactivadora elimina la función de regulación negativa de este receptor sobre el crecimiento óseo, lo que induce una anomalía en la formación del cartilago e incremento de la osteogénesis. Las mutaciones fundadoras nuevas del *FGFR3* son más frecuentes al avanzar la edad paterna, derivan del padre y se desarrollan durante la espermatogénesis. La acondroplasia se analiza en el capítulo 26.

Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por concentraciones altas de LDL en sangre y depósito de colesterol en las arterias, los tendones y la piel. Es uno de los trastornos autosómicos dominantes más frecuentes y afecta a 1 de cada 500 adultos en Estados Unidos, en su variante heterocigótica. Sólo una persona entre un millón presenta enfermedad homocigótica. *En este trastorno existe una aceleración impresionante de la aterosclerosis y sus complicaciones* (v. cap. 10).

PATOGENIA MOLECULAR: en la hipercolesterolemia familiar presenta mutación el gen del brazo corto del cromosoma 19, que codifica el receptor de superficie celular que elimina la LDL de la sangre. Se conocen más de 150 mutaciones distintas del gen del receptor de las LDL. El receptor de las LDL 1) se sintetiza en el retículo endoplasmático; 2) se transfiere hacia el aparato de Golgi; 3) se transporta hacia la superficie celular, y 4) se internaliza en fosisitas recubiertas, por endocitosis mediada por receptores después de ligar la LDL. Se conocen defectos genéticos para cada uno de estos procesos:

- **Clase 1:** se trata del defecto más frecuente. Provoca la incapacidad para la síntesis de la proteína naciente del receptor de la LDL en el retículo endoplasmático, en su mayoría por deleciones grandes del gen (alelos nulos).
- **Clase 2:** estas mutaciones impiden la transferencia del receptor naciente a partir del retículo endoplasmático al aparato de Golgi (alelos de defectos de transporte), que le impiden ubicarse en la superficie celular.
- **Clase 3:** los receptores de LDL en las mutaciones de clase 3 se expresan en la superficie celular pero presentan defectos del dominio de unión al ligando (alelos de defectos de unión).
- **Clase 4:** se trata de mutaciones raras. La unión de las LDL al receptor es normal, pero éste no se acumula en las fosisitas recubiertas. Así, se bloquea la internalización del receptor mediante endocitosis (alelos de defectos de la internalización).
- **Clase 5:** los complejos internalizados LDL-receptor permanecen dentro del endosoma, y el receptor no se recicla para retornar a la membrana plasmática (alelos de defectos del reciclamiento).

Los hepatocitos constituyen el tipo principal de células que expresa el receptor de LDL. Después de que las LDL se unen al receptor, se internalizan y degradan en los lisosomas, lo que libera al colesterol para sufrir metabolismo adicional. Si el receptor de LDL muestra alteración de la función, las LDL circulan en concentraciones altas, son capturadas por los macrófagos hísticos y se acumulan para formar placas arteriales concluyentes (ateromas), así como pápulas o nódulos integrados por macrófagos cargados de lípidos (xantomas) (v. cap. 10).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: la hipercolesterolemia familiar heterocigótica u homocigótica constituye síndromes clínicos distintos, que reflejan un efecto claro de

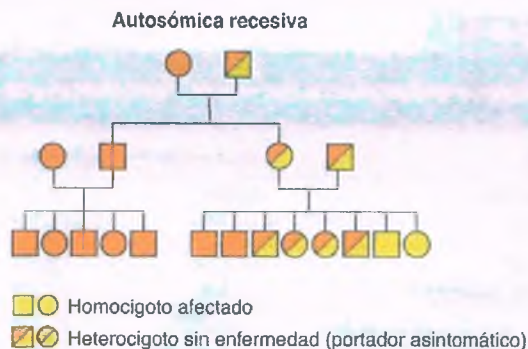


Figura 6-20. Herencia autosómica recesiva. Los síntomas de la enfermedad aparecen sólo en los homocigotos, ya sean varones o mujeres. Los heterocigotos son portadores asintomáticos. Los homocigotos sintomáticos derivan de la reproducción entre heterocigotos asintomáticos.

“dosificación genética”. En los heterocigotos, la concentración sanguínea de colesterol (promedio, 350 mg/dl; normal, <200 mg/dl) se encuentra elevada en el momento del nacimiento. En la mitad de los pacientes se desarrollan xantomas tendinosos antes de los 30 años, y es frecuente que se presenten síntomas coronarios antes de los 40. En los homocigotos, el contenido de colesterol en la sangre es extremadamente alto (600 a 1 200 mg/dl) y casi todos los pacientes desarrollan xantomas tendinosos y aterosclerosis generalizada durante la niñez. Los homocigotos que no reciben tratamiento mueren de manera característica por infarto de miocardio antes de los 30 años de edad.

Los trastornos autosómicos recesivos provocan síntomas en las personas con alelos defectuosos en los dos cromosomas homólogos

La mayor parte de los trastornos metabólicos de origen genético muestra un patrón de herencia autosómico recesivo (fig. 6-20; tabla 6-6). El hecho de que los genes recesivos sean infrecuentes y el que se requieran dos alelos mutantes para producir una enfermedad clínica determinan las características clave de la herencia autosómica recesiva. Algunas de las peculiaridades de estos trastornos son:

- Cuanto más infrecuente es el gen mutante en la población general, menor es el riesgo de que progenitores no relacionados sean portadores del rasgo. *Los trastornos autosómicos recesivos raros dependen con frecuencia de la consanguinidad de los progenitores.*
- Los dos progenitores suelen ser heterocigóticos en cuanto al rasgo y mostrar características clínicas normales.
- Los síntomas se manifiestan en cerca del 25% de sus hijos. La mitad de los hijos son heterocigóticos en relación con el rasgo y asintomáticos. Así, dos tercios de los hijos no afectados son portadores heterocigóticos..
- Al igual que en los trastornos autosómicos dominantes, los rasgos autosómicos recesivos se transmiten en proporción idéntica a varones y mujeres.
- Los síntomas de los trastornos autosómicos recesivos de ordinario son menos variables que los autosómicos dominantes. Los rasgos recesivos se presentan así con más frecuencia durante la niñez, mientras que los dominantes podrían manifestarse por vez primera en los adultos.
- La variabilidad de la expresión clínica de muchos trastornos autosómicos recesivos podría corresponder a cierto grado de función residual de la enzima afectada. Esta variabilidad se manifiesta por 1) grados distintos de gravedad clínica; 2) edad de inicio, o 3) existencia de variantes agudas o crónicas del padecimiento específico.

Tabla 6-6

Trastornos autosómicos recesivos representativos

Trastorno	Incidencia	Cromosoma
Fibrosis quística	1/2500	7q
Talasemia α	Alta	16p
Talasemia β	Alta	11p
Anemia drepanocítica	Alta	11p
Deficiencia de mieloperoxidasa	1/2000	17q
Fenilcetonuria	1/10,000	12q
Enfermedad de Gaucher	1/1000	1q
Enfermedad de Tay-Sachs	1/4000	15q
Síndrome de Hurler	1/100,000	22p
Enfermedad por almacenamiento del glucógeno tipo la (enfermedad de Von Gierke)	1/100,000	17
Enfermedad de Wilson	1/50,000	13q
Hemocromatosis hereditaria	1/1000	6p
Deficiencia de antitripsina α_1	1/7000	14q
Albinismo oculocutáneo	1/20,000	11q
Alcaptonuria	<1/100,000	3q
Leucodistrofia metacromática	1/100,000	22q

Casi todos los genes mutantes responsables de trastornos autosómicos recesivos son raros en la población general, puesto que las personas con homocigosis suelen morir antes de la edad reproductiva. A pesar de esto, unos cuantos trastornos autosómicos recesivos letales, como la anemia de células falciformes y la fibrosis quística (FQ) son frecuentes. La heterocigosis en el caso del rasgo falciforme podría incrementar la resistencia al paludismo. No existe ventaja conocida en relación con la presencia del gen mutante de la FQ.

Las mutaciones nuevas de las enfermedades recesivas son difíciles de identificar en la clínica, puesto que los heterocigotos se mantienen asintomáticos. La reproducción entre dos de esos heterocigotos no consanguíneos ocurriría por efecto del azar, y muchas generaciones después, si es que llegara a ocurrir.

Base bioquímica de los trastornos autosómicos recesivos

Los trastornos autosómicos recesivos suelen deberse a deficiencias enzimáticas más que a las de proteínas estructurales. Una mutación que inactiva una enzima rara vez da lugar a un fenotipo anormal en los heterocigotos; la mayor parte de las enzimas celulares opera con concentraciones de sustratos muy inferiores a las que inducen saturación, de forma que una deficiencia enzimática se corrige con facilidad al incrementarse el volumen del sustrato. En los trastornos autosómicos recesivos que derivan de alteraciones del catabolismo de alguna sustancia de la dieta (p. ej., fenilcetonuria, galactosemia) o constituyentes celulares (p. ej., Tay-Sachs, Hurler), las concentraciones elevadas de los sustratos en los heterocigotos permiten solventar la carencia enzimática parcial. Por el contrario, la pérdida de ambos alelos en un homocigoto desencadena la pérdida completa de la actividad enzimática, que no es sensible a la corrección por medio de esos mecanismos.

Fibrosis quística

La FQ es el trastorno autosómico recesivo letal más frecuente en la población caucásica. La FQ se caracteriza por 1) neumopatía crónica;

2) función pancreática exocrina deficiente, y 3) otras complicaciones por impactación del moco en otros órganos, como intestino delgado, hígado y aparato reproductor. La enfermedad deriva de un defecto en el canal del cloro, el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR).



EPIDEMIOLOGÍA: más del 95% de los casos afecta a personas de raza caucásica; la enfermedad se encuentra pocas veces en individuos negros y casi nunca en asiáticos. Alrededor de 1 de cada 25 personas caucásicas es portadora heterocigótica, y la incidencia de la enfermedad es de 1 por cada 2 500. En la población caucásica, la incidencia de la FQ varía según la región geográfica. Alcanza el máximo en las poblaciones celtas del norte de Europa, como Irlanda y Escocia, y es mucho menor entre europeos del sur. Los judíos askenazies presentan incidencia elevada de FQ.



PATOGENIA MOLECULAR: el gen CFTR se ubica en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31.2) (tabla 6-6). Codifica una proteína de 1 480 aminoácidos, miembro de la superfamilia de transportadores de membrana del transportador del cajón de unión del trifosfato de adenosina (ATP) (ATP-binding cassette transporter o transportador ABC), que desde la perspectiva filogenética es una de las familias genéticas más antiguas. Designada CFTR, funciona como un transportador de iones halogenoide en la mayor parte de las células epiteliales. Cuenta con dos dominios de hidrólisis para el ATP, que regulan la función del transportador. También cuenta con dos dominios, que contienen seis hélices hidrofóbicas cada uno, que anclan al transportador como proteína transmembrana. Existen dos dominios R, que cuentan con espacios de fosforilación para la proteína cinasa A dependiente del 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina, y que regulan la actividad del canal del cloro al intensificar la unión del ATP.

La actividad del CFTR se controla por efecto del equilibrio entre sus actividades de cinasa y fosfatasa (es decir, fosforilación y desfosforilación). La fosforilación del dominio R, sobre todo la debida a la proteína cinasa A dependiente de cAMP, estimula la actividad del canal del cloro al potenciar la unión del ATP. La secreción de los aniones cloro a partir de las células epiteliales secretoras de moco controla la secreción en paralelo de líquido y, en consecuencia, la viscosidad del moco. En los epitelios con secreción mucosa normal, el cAMP activa a la proteína cinasa A, que fosforila el dominio regulador de la CFTR y permite la apertura del canal. La mutación más común en la población caucásica es una delección de tres pares de bases, que elimina un residuo de fenilalanina (ΔF_{508}), lo que da origen a una proteína con plegamiento anómalo, que se degrada. La ΔF_{508} corresponde al 70% de las mutaciones del CFTR en la población caucásica. Las mutaciones del gen CFTR que alteran la función del canal del cloro pertenecen a distintos agrupamientos funcionales (fig. 6-21):

- **Falla de la síntesis de CFTR:** las mutaciones que dan lugar a señales de terminación prematuras interfieren con la síntesis de la proteína CFTR completa. El resultado es que no existe secreción de cloro mediada por CFTR en los epitelios afectados.
- **Incapacidad de la CFTR para transportarse hasta la membrana plasmática:** ciertas mutaciones impiden el plegamiento apropiado de la proteína recién sintetizada, de manera que se asigna para degradación en los proteasomas y no para transporte hacia la membrana plasmática (v. cap. 1). La mutación ΔF_{508} pertenece a esta clase. A pesar de esto, el papel de esta mutación en la FQ varía

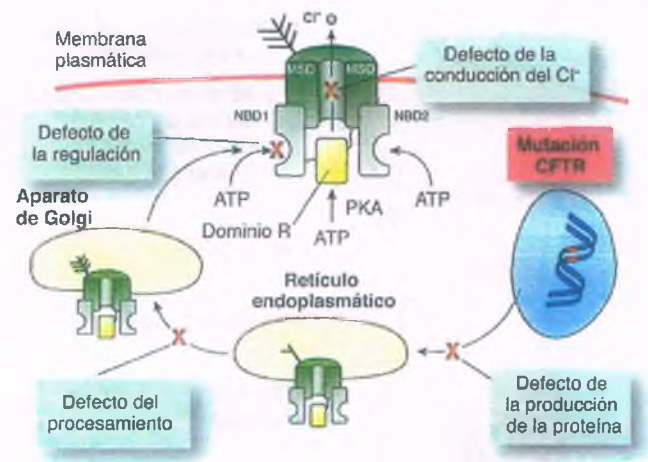


Figura 6-21. Espacios celulares en que tiene lugar la interrupción de la síntesis y la función del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística. ATP, trifosfato de adenosina; Cl^- , ion cloro; DTM, dominio transmembrana; DUN, dominio de unión a nucleótidos; PKA, proteína quinasa A.

en grado significativo según la geografía y la etnicidad. En Dinamarca genera cerca del 90% de los casos de FQ, pero sólo el 30% en los judíos askenazíes. El análisis de haplotipos sugiere que la ΔF_{508} se originó hace 50 000 años en Oriente Medio, desde donde se diseminó de forma progresiva por toda Europa.

- **Unión deficiente del ATP al CFTR:** estas mutaciones permiten que las proteínas CFTR lleguen a la membrana plasmática, pero afectan a los dominios de unión al ATP, de manera que interfieren con la regulación de los canales y disminuyen, aunque no suprimen, la secreción del cloro.
- **Secreción deficiente de cloro por una CFTR mutante:** las mutaciones del poro del canal inhiben la secreción del cloro.

La relación entre estos genotipos (se conocen más de 1 000 mutaciones) y la gravedad clínica de la FQ es complicada y no siempre congruente. La correlación más precisa guarda relación con la insuficiencia pancreática. Por lo general, se encuentran síntomas graves en individuos con insuficiencia pancreática (85% de los casos de FQ), mientras en los casos más leves se conserva la función pancreática. Suelen encontrarse mutaciones de clases I y II en los individuos con afectación más grave. Por el contrario, las variantes más benignas de FQ cuentan con mutaciones de las clases III y IV.

Todas las consecuencias patológicas de la FQ derivan del moco espeso anómalo, que obstruye los lúmenes de las vías aéreas, de los conductos pancreáticos y biliares y del intestino fetal. La FQ durante algún tiempo se denominó mucoviscidosis. Una CFTR normal corrige el defecto de la secreción de cloro en células cultivadas obtenidas de pacientes con FQ.



PATOLOGÍA: la FQ afecta a muchos órganos que producen secreciones exocrinas.

APARATO RESPIRATORIO: la neumopatía es responsable de gran parte de la morbilidad y la mortalidad que se relacionan con la FQ. La lesión más temprana es la obstrucción de los bronquiolos por el moco, con infección secundaria e inflamación de las paredes bronquiolares. Los ciclos recurrentes de obstrucción e infección traen

conigo la bronquiolitis y la bronquitis crónicas, que ganan intensidad a medida que la enfermedad avanza. Las glándulas mucosas bronquiales presentan hipertrofia e hiperplasia y las vías aéreas se distienden ante la existencia de secreciones espesas y adherentes. Hacia la edad de 10 años resulta aparente un proceso bronquiectásico diseminado, y con frecuencia a edad más temprana. En una fase tardía de la enfermedad, los quistes bronquiectásicos grandes y los abscesos pulmonares son comunes. La hipertensión pulmonar secundaria puede complicar a la bronquitis crónica.

PÁNCREAS: la mayor parte de los pacientes (85%) con FQ desarrolla algún tipo de pancreatitis crónica y en los casos de larga evolución se pierde la función exocrina del páncreas o es mínima. Las secreciones impactadas en los conductos pancreáticos centrales generan una dilatación secundaria y cambios quísticos en los conductos distales (fig. 6-22). La pancreatitis recurrente causa la pérdida de las células acinares y fibrosis extensa. Es frecuente que en la autopsia se observe el páncreas como un tejido fibroadiposo quístico que contiene islotes de Langerhans. El hallazgo de quistes y fibrosis pancreáticos condujo a que se acuñara la denominación original "fibrosis quística".

HÍGADO: las secreciones mucosas impactadas en el sistema biliar intrahepático obstruyen el flujo biliar en las regiones de drenaje de los conductos afectados, lo que desencadena cirrosis biliar secundaria focal, que se identifica en una cuarta parte de los individuos durante la autopsia. Las concreciones impactadas se aprecian en los conductos y los conductillos biliares, al igual que la inflamación portal crónica y la fibrosis septal. En ocasiones (<5%), las lesiones hepáticas se diseminan en grado suficiente para inducir las manifestaciones clínicas de la cirrosis biliar.

TUBO DIGESTIVO: poco después del nacimiento, un neonato normal es capaz de excretar el contenido intestinal que se acumuló in utero (meconio). La lesión intestinal más importante en la FQ es la obstrucción del intestino delgado en el neonato, el íleo meconial, que se debe a la incapacidad para expulsar el meconio en el período posparto inmediato. Esto tiene lugar en un 5 a 10% de los recién nacidos con FQ y se ha atribuido a la incapacidad de las secreciones pancreáticas para digerir el meconio, quizá agravada por la viscosidad mayor de las secreciones del intestino delgados.

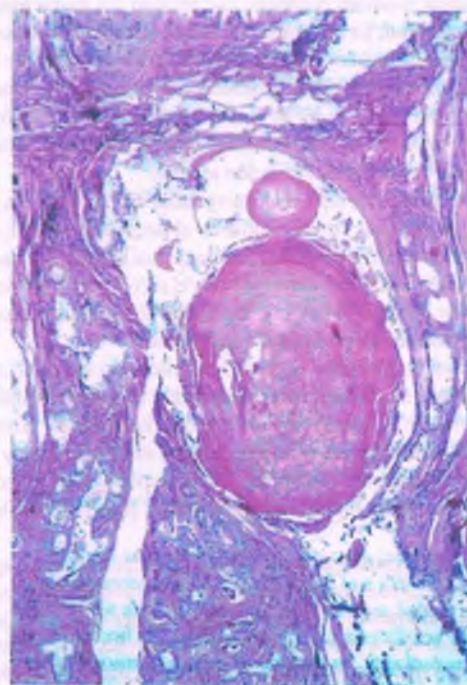
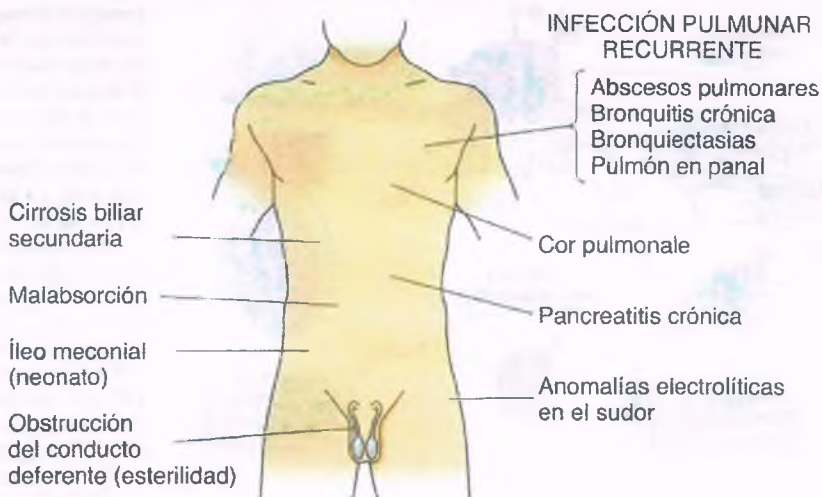


Figure 6-22. Concreción intraductal y atrofia de los acinos pancreáticos en un paciente con fibrosis quística.

Figura 6-23. Características clínicas de la fibrosis quística.



APARATO REPRODUCTOR: casi todos los varones con FQ presentan atrofia o fibrosis del sistema de conductos reproductores, lo que incluye los conductos deferentes, el epidídimo y las vesículas seminales. Estas lesiones se deben a la obstrucción luminal que generan las secreciones impactadas en una fase temprana de la vida, incluso in utero. Así, sólo del 2 al 3% de los varones es fértil, y en el resto el semen carece de espermatozoides.

Una minoría de mujeres con FQ es fértil y muchas presentan ciclos anovulatorios como consecuencia de las deficiencias nutricionales y las infecciones crónicas. Por otra parte, el tapón de moco cervical es en extremo espeso y adherente.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: el diagnóstico de la FQ puede establecerse de manera más fiable por medio de la detección de concentraciones altas de electrólitos en el sudor, y mediante estudios genéticos que revelan las mutaciones que causan la enfermedad. La disminución de la conductividad al cloro que caracteriza a la FQ da lugar a una incapacidad para reabsorber ese ion en las células de los conductos de las glándulas sudoríparas, y por ende a la acumulación de cloruro de sodio en el sudor (fig. 6-23). En los niños con FQ se describe un "sabor salado", y muchos incluso pueden mostrar cristales de sal sobre la piel tras la sudoración intensa.

La evolución clínica de la FQ es muy variable. En un extremo, puede presentarse la muerte por íleo meconial en el período neonatal, mientras que se ha informado de que algunos pacientes sobreviven hasta los 50 años. Los avances en la atención médica y el reconocimiento de casos más discretos de FQ han ayudado a prolongar la esperanza media de vida, que en la actualidad es cercana a los 30 años.

Los síntomas pulmonares de la FQ se inician con la tos, que se vuelve productiva y se relaciona con la excreción de grandes cantidades de esputo adherente y purulento. Los cuadros repetidos de bronquitis infecciosa y bronconeumonía se hacen cada vez más frecuentes y con el tiempo se desarrolla disnea. La insuficiencia respiratoria y las complicaciones cardíacas de la hipertensión pulmonar (cor pulmonale) son secuelas tardías.

Los microorganismos que infectan con más frecuencia el aparato respiratorio en la FQ son *Staphylococcus* y *Pseudomonas* spp. A medida que la enfermedad avanza, *Pseudomonas* podría ser el único microorganismo que se cultive a partir del pulmón. **De hecho, la recuperación de *Pseudomonas* spp., en particular de cepas mucoides, de los pulmones de un niño con neumopatía crónica resulta casi diagnóstica de FQ.** La infección por *Burkholderia cepacia* se asocia al síndrome cepacia, una infección pulmonar muy grave con resistencia intensa a los antibióticos y con frecuencia mortal.

La insuficiencia de la secreción exocrina del páncreas provoca la malabsorción de grasas y proteínas, lo que da lugar a heces con olor fétido (esteatorrea), a deficiencias nutricionales y al retraso del crecimiento.

El drenaje postural de las vías aéreas, la antibioticoterapia y la administración de complementos de enzimas pancreáticas son la base del tratamiento. El diagnóstico prenatal molecular de la FQ es ahora preciso en el 95% de los casos.

En las enfermedades por almacenamiento lisosómico los sustratos normales que no se metabolizan se acumulan en los lisosomas por efecto de las deficiencias de hidrolasas ácidas específicas

Los lisosomas son colecciones de enzimas hidrolíticas unidas a una membrana que se utilizan para la digestión intracelular controlada de macromoléculas. Las enzimas lisosómicas se denominan "hidrolasas ácidas", ya que sus actividades óptimas se alcanzan con un pH ácido (pH, 3.5 a 5.5). Este ambiente se mantiene por la acción de una bomba de protones que depende del ATP y se ubica en la membrana del lisosoma. Estas enzimas degradan casi todos los tipos de macromoléculas biológicas. Las moléculas extracelulares que se incorporan mediante endocitosis o fagocitosis, así como los constituyentes intracelulares que se sujetan a autofagia, se digieren en los lisosomas hasta obtener sus componentes básicos (v. cap. 1). Los productos terminales pueden transportarse a través de las membranas lisosómicas hacia el citosol, donde se reutilizan para la síntesis de macromoléculas nuevas.

Casi todas las enfermedades por atesoramiento lisosómico derivan de mutaciones en los genes de las hidrolasas lisosómicas. La deficiencia de 1 entre las más de 40 hidrolasas ácidas puede desencadenar incapacidad para catabolizar el sustrato macromolecular normal de esa enzima. Como consecuencia, los sustratos no digeridos se acumulan en los lisosomas y los ingurgitan, con lo que expanden el compartimento lisosómico de la célula. El aumento del volumen lisosómico que deriva de esto tiene lugar a expensas de otros componentes celulares críticos, en particular en el cerebro y el corazón, lo que puede conducir a la insuficiencia de la función celular.

Las enfermedades por atesoramiento lisosómico se clasifican en función del material que se retiene en estos orgánulos. Así, cuando los sustratos acumulados son esfingolípidos, se trata de esfingolipidosis. El almacenamiento de mucopolisacáridos (glucosaminoglucanos) desencadena las mucopolisacaridosis. Se conocen más de 30 enfermedades por atesoramiento lisosómico, pero este análisis se limita a las más importantes.

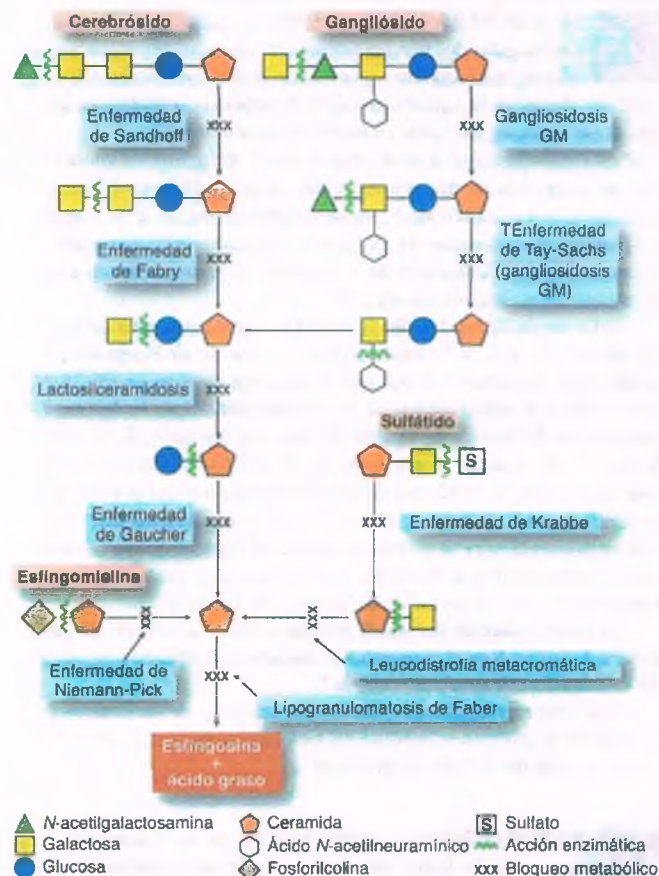


Figura 6-24. Alteraciones del metabolismo de los lípidos en distintas esfingolipidosis.

Las esfingolipidosis son enfermedades por atesoramiento lisosómico, en las cuales se acumulan los lípidos que derivan del recambio de las membranas celulares obsoletas. Cerebrósidos, gangliósidos, esfingomielina y sulfátidos son componentes esfingolípidos de las membranas en distintas células. Estas sustancias se degradan dentro de los lisosomas por medio de vías complejas, para obtener esfingosina y ácidos grasos (fig. 6-24). Las deficiencias de muchas de las hidrolasas ácidas que median los casos específicos en estas vías conducen a la acumulación de sustratos intermedios no digeridos en los lisosomas.

Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher se caracteriza por la acumulación de glucosilceramida, en especial en los lisosomas de los macrófagos. El trastorno fue descrito por vez primera en 1882 en una tesis doctoral de Gaucher, pero su ocurrencia familiar no se reconoció durante cerca de 20 años.



PATOGENIA MOLECULAR: la enzima anormal es la glucocerebrosidasa, una glucosidasa β ácida. La deficiencia de la enzima puede seguirse hasta distintas mutaciones de una sola base en el gen de la glucosidasa β, en el brazo largo del cromosoma 1 (1q21) (tabla 6-6). Cada uno de los tres tipos clínicos de la enfermedad (v. más adelante) exhibe mutaciones hete-

rogéneas en el gen de la glucosidasa β, aunque la base molecular de las diferencias fenotípicas aún debe definirse con precisión.

La glucosilceramida que se acumula en las células de Gaucher del bazo, el hígado, la médula ósea y los ganglios linfáticos deriva sobre todo del catabolismo de las membranas de los leucocitos senescentes, que son ricos en cerebrósidos. Cuando la degradación de la membrana se bloquea ante la carencia de la glucocerebrosidasa, se acumula el metabolito intermedio, la glucosilceramida. Se piensa que la glucosilceramida de las células de Gaucher en el cerebro se origina a partir del recambio de los gangliósidos de la membrana plasmática de las células en el SNC.



PATOLOGÍA: el marco de referencia de este trastorno lo constituyen las células de Gaucher, macrófagos cargados de lípidos que se observan de forma característica en la pulpa roja del bazo, los sinusoides hepáticos, los ganglios linfáticos, los pulmones y la médula ósea, aunque pueden identificarse en casi cualquier órgano. Estas células derivan de los macrófagos residentes en los órganos respectivos; por ejemplo, las células de Kupffer en el hígado y los macrófagos alveolares en el pulmón. En las variantes infrecuentes de la enfermedad de Gaucher en que existe afectación del SNC, las células de Gaucher se originan a partir de las células periadventicias en los espacios de Virchow-Robin.

Las células de Gaucher son grandes (20 a 100 μm), con núcleos excéntricos y un citoplasma claro (fig. 6-25) que cuenta con un aspecto fibrilar característico, que se ha comparado con “papel de baño arrugado” y que capta con intensidad la tinción con ácido peryódico de Schiff. El material se encuentra almacenado dentro de lisosomas ingurgitados, y su apariencia es la de estructuras tubulares dispuestas en capas paralelas.

La esplenomegalia es casi universal en la enfermedad de Gaucher. En la variante del adulto, la esplenomegalia puede ser masiva y el bazo pesar hasta 10 kg. La superficie del corte del bazo afectado se aprecia firme y pálida y con frecuencia aloja infartos bien delimitados. La pulpa roja contiene infiltrados nodulares y difusos de células de Gaucher, así como fibrosis moderada.

El hígado suele presentar aumento del volumen por la existencia de células de Gaucher en los sinusoides, pero los hepatocitos no se ven afectados. En los casos graves puede desarrollarse a continuación fibrosis hepática e incluso cirrosis. La afectación de la médula ósea es variable, pero da origen a anomalías radiológicas en el 50 a 75% de los casos (v. cap. 26).

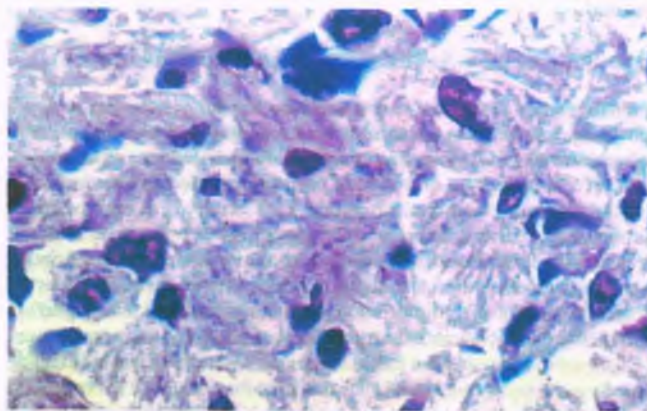


Figura 6-25. El bazo en la enfermedad de Gaucher. Las células de Gaucher típicas cuentan con un citoplasma espumoso y con núcleos de ubicación excéntrica.

Las células de Gaucher pueden localizarse también en muchos otros órganos, entre los que se encuentran los ganglios linfáticos, los pulmones, las glándulas endocrinas, la piel, el tubo digestivo y los riñones, aunque los síntomas que derivan de estos órganos son infrecuentes.

Cuando se ve afectado el cerebro, las células de Gaucher se identifican en los espacios de Virchow-Robin que rodean los vasos sanguíneos. En la variante infantil (neuronopática) de la enfermedad de Gaucher, estas células también se han encontrado en el parénquima, donde podrían estimular la gliosis y la formación de nódulos microgliales.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: la enfermedad de Gaucher se clasifica en tres variantes diferentes, en función de la edad de inicio y el grado de afectación neurológica.

- **Tipo 1 (crónica, no neuronopática):** Testa variante es la más frecuente de todas las enfermedades por almacenamiento lisosómico, y se encuentra sobre todo en judíos askenazies adultos, entre los que la incidencia varía entre 1 por cada 600 y 1 por cada 2 500 individuos. La edad de inicio es muy variable; en algunos casos, se diagnostica durante el período neonatal y, en otros, a los 70 años. Asimismo, la gravedad de las manifestaciones clínicas varía en gran medida. La mayor parte de los casos se diagnostica en los adultos, los cuales manifiestan en un principio esplenomegalia indolora y complicaciones por hiperesplenismo (p. ej., anemia, leucopenia y trombocitopenia). La hepatomegalia es frecuente, pero la hepatopatía clínica no lo es. La afectación ósea, que se manifiesta como dolor y fracturas patológicas, puede causar discapacidad con intensidad suficiente como para confinar al paciente a una silla de ruedas. La esperanza de vida en la mayor parte de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 es normal, y en la actualidad la afección se maneja por medio de la administración intravenosa de cerebrosidasa ácida de glucosa modificada, aunque su coste en extremo elevado limita su uso. El trasplante de médula ósea también resulta efectivo, pero se utiliza en pocas ocasiones por los riesgos que implica. El diagnóstico prenatal, que se basa en la actividad de la glucosidasa β en el líquido amniótico o en las vellosidades coriónicas, o en la tecnología del ADN, puede llevarse a cabo en la actualidad como rutina.
- **Tipo 2 (neuronopática aguda):** la enfermedad de Gaucher tipo 2 es rara y muy distinta de la tipo 1 en cuanto a la edad de inicio y sus manifestaciones clínicas. Suele presentarse a los tres meses de edad, con hepatoesplenomegalia, y no muestra predilección por una raza determinada. A los pocos meses, los lactantes desarrollan signos neurológicos, con una triada clásica de trismo, estrabismo y flexión dorsal del cuello. A esto sigue un deterioro neurológico rápido. La mayor parte de los pacientes muere a la edad de un año.
- **Tipo 3 (neuronopática subaguda):** esta variante también es rara, y combina características de los tipos 1 y 2. El deterioro neurológico comienza de forma más tardía que en la tipo 2 y evoluciona con más lentitud.

Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis GM2 tipo 1)

La enfermedad de Tay-Sachs es una variante infantil catastrófica de un grupo de enfermedades por atesoramiento lisosómico que se conoce como gangliosidosis GM2, en las que este gangliósido se deposita en las neuronas del SNC por efecto de una falla para su degradación lisosómica. La asociación entre una "mancha rojo cereza" en la retina y el retraso mental profundo y del desarrollo físico fue señalada por vez primera en 1881 por Warren Tay, un oftalmólogo inglés. Quince años más tarde, Bernard Sachs, un neurólogo estadounidense, describió las características histológicas del trastorno, y acuñó el término "idiotéz familiar amaurotica (con ceguera)". La enfermedad de Tay-Sachs se transmite como un rasgo autosómico recesivo y se observa en especial en judíos askenazies, entre los cuales la tasa de incidencia es de 1 por cada 30, y la condición homocigótica se observa en 1 de cada 4 000 nacidos vivos. En contraste, la incidencia en poblaciones estadounidenses de origen distinto al judío es menor de uno por cada 100 000. En la actualidad, los programas de detección de heterocigosis entre judíos askenazies redujeron un 90% la incidencia de la enfermedad. Otras gangliosidosis GM2 son extremadamente raras.



PATOGENIA MOLECULAR: los gangliósidos son glucosfingolípidos que contienen una ceramida y una cadena oligosacárida que cuenta con ácido *N*-acetilneuramínico (fig. 6-24). Se ubican en la capa externa de la membrana plasmática en las células animales, en particular en las neuronas cerebrales.

El catabolismo lisosómico de uno de los 12 gangliósidos conocidos en el cerebro, de manera específica el gangliósido GM₂, tiene lugar gracias a la actividad de las hexosaminidasas β (A y B), que cuentan con subunidades α y β , y que requieren de la proteína activadora GM₂. La deficiencia de cualquiera de estos componentes desencadena la enfermedad clínica.

La enfermedad de Tay-Sachs (también conocida como deficiencia de subunidad α de la hexosaminidasa) deriva de alrededor de 50 mutaciones distintas en el gen que se ubica en el locus 15q23-24 y que codifica la subunidad α de la hexosaminidasa A, lo que trae consigo un defecto de la síntesis de esta enzima (tabla 6-6). Una inserción de cuatro nucleótidos en el exón 11 se encuentra en más de dos tercios de los portadores judíos askenazies (es decir, en alrededor del 2% de esa población). Las subunidades β se sintetizan con normalidad, y se unen para constituir el dímero que se conoce como hexosaminidasa B, cuyas concentraciones son normales o incluso tienen aumento en la enfermedad de Tay-Sachs.

La enfermedad de Sandhoff se debe a una mutación del gen de la subunidad β en el cromosoma 5 y desencadena deficiencias tanto de la hexosaminidasa A como de la B.

Una tercera variante poco frecuente deriva de un defecto en la síntesis de la proteína activadora del GM₂ (cromosoma 5), con actividad normal de las hexosaminidasas.



PATOLOGÍA: el gangliósido GM₂ no se acumula en los lisosomas de todos los órganos en la enfermedad de Tay-Sachs, y el fenómeno es más prominente en las neuronas cerebrales y en las células de la retina. El volumen cerebral varía según el tiempo de supervivencia de los lactantes afectados. En los casos tempranos existe atrofia cerebral intensa, pero el peso del órgano puede incluso duplicarse en los pacientes que sobreviven más de un año. Las neuronas presentan distensión intensa, que depende del material almacenado, que capta con avidez las tinciones para lípidos. En la microscopía electrónica las neuronas se observan repletas de "cuerpos citoplasmáticos membranosos", compuestos por torbellinos concéntricos de estructuras laminares (fig. 6-26). Al tiempo que la enfermedad avanza, las neuronas degeneran y los macrófagos cargados de lípidos se hacen evidentes en la materia gris cortical. Finalmente, la gliosis se vuelve prominente y se pierden la mielina y los axones en la materia blanca. Los cambios patológicos en otras variedades de gangliosidosis GM₂ son similares a los de la enfermedad de Tay-Sachs, aunque suelen mostrar menos gravedad.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: la enfermedad de Tay-Sachs se manifiesta entre los 6 y los 10 meses de edad, con debilidad progresiva, hipotonía y disminución de la atención. A continuación aparecen con rapidez deterioro motor y mental, con frecuencia de manera simultánea a convulsiones generalizadas. La visión se altera en gran medida. La afectación de las células ganglionares de la retina se detecta mediante oftalmoscopia, como una mancha rojo cereza en la mácula. Esta característica se debe a la palidez de las células afectadas, que hace resaltar los vasos sanguíneos que subyacen en el centro de la fóvea. La mayor parte de los niños con enfermedad de Tay-Sachs mueren antes de los cuatro años de edad.

Enfermedad de Niemann-Pick

En la enfermedad de Niemann-Pick (ENP) se observa el almacenamiento lisosómico de esfingomielina en los macrófagos de muchos

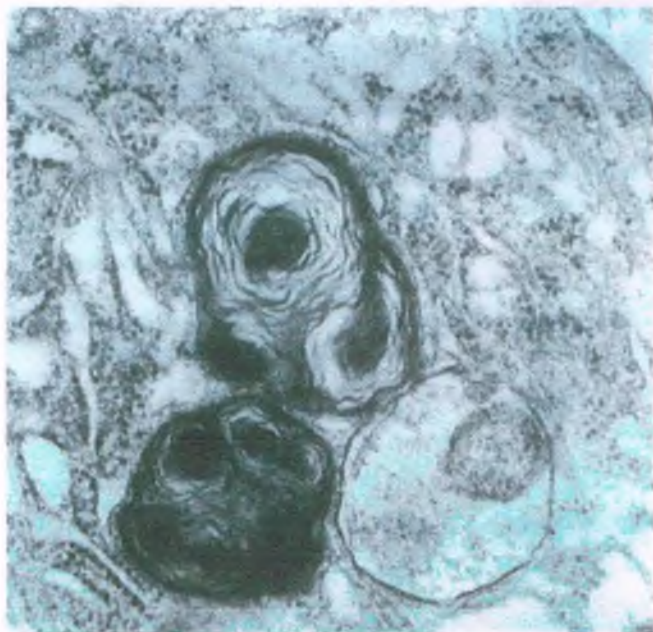


Figura 6-26. Enfermedad de Tay-Sachs. El citoplasma neuronal contiene lisosomas llenos de membranas arremolinadas.

órganos, en los hepatocitos y en el cerebro. Existen dos variantes, los tipos A y B.

La ENP tipo A aparece durante la lactancia, con hepatoesplenomegalia y neurodegeneración progresiva. La muerte tiene lugar antes de los tres años de edad. La ENP tipo B es más diversa, con hepatoesplenomegalia, sintomatología neurológica mínima y supervivencia hasta la edad adulta. La ENP se observa en muchos grupos étnicos, pero es particularmente frecuente entre los judíos askenazíes, en los cuales la incidencia de la ENP tipo A es de 1 por cada 40 000, y de la tipo B de 1 por cada 80 000. La prevalencia combinada con heterocigosis es de 1 por cada 100.



PATOGENIA MOLECULAR: La esfingomielina es un fosfolípido de membrana compuesto de fosforilcolina, esfingosina (un alcohol amino de cadena larga) y un ácido graso. Constituye cerca del 14% de todos los fosfolípidos del hígado, el bazo y el cerebro. El defecto metabólico de la ENP depende de 12 mutaciones distintas en el gen de la **esfingomielinasa** (11p15.1-15.4), la enzima lisosómica que hidroliza a la esfingomielina en ceramida y fosforilcolina. Los pacientes con ENP tipo A carecen de actividad de esfingomielinasa; en los pacientes tipo B es posible detectar una actividad de hasta el 10% respecto de la normal.



PATOLOGÍA: la célula de almacenamiento característica en la ENP es la célula espumosa, esto es, un macrófago con aumento de tamaño (20 a 90 μm) en el que el citoplasma se encuentra distendido por vacuolas uniformes que contienen esfingomielina y colesterol. En la microscopía electrónica se observan remolinos de estructuras laminares con disposición concéntrica que distienden los lisosomas.

Las células espumosas son en particular abundantes en el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea, pero también se encuentran en el hígado, los pulmones y el tubo digestivo. El bazo muestra hipertrofia, con frecuencia masiva, y las células espumosas presentan distribución difusa en toda la pulpa roja. Se localizan ganglios linfáticos distendidos

por células espumosas en muchos lugares. Los tejidos hematopoyéticos en la médula ósea pueden encontrarse desplazados por agregados de células espumosas. El hígado crece por efecto de la esfingomielina y el colesterol acumulados dentro de los lisosomas, tanto en las células de Kupffer como en los hepatocitos.

El cerebro es el órgano más importante con afectación en la ENP tipo A y el daño neurológico es la causa habitual de muerte. En el momento de la autopsia el cerebro se encuentra atrofiado y en los casos graves puede tener la mitad del peso normal. Las neuronas se aprecian distendidas por vacuolas que contienen los mismos lípidos acumulados que se identifican en el resto del organismo. En los casos avanzados la pérdida neuronal es grave y podría acompañarse de desmielinización. Las células espumosas se identifican en muchas ubicaciones. La mitad de los niños afectados por la enfermedad tipo A presentan manchas rojo crezca retinianas, como en la enfermedad de Tay-Sachs.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: la ENP tipo A se manifiesta en una fase temprana de la lactancia, con hepatoesplenomegalia franca y retraso psicomotor. Las funciones motora e intelectual se pierden con el transcurso del tiempo y de manera característica los niños mueren entre los 2 y 3 años. La mayoría de los pacientes tipo B manifiestan durante la niñez hepatoesplenomegalia marcada. La infiltración pulmonar por macrófagos cargados de esfingomielina compromete con el tiempo la función respiratoria en muchos pacientes con enfermedad tipo B. Sin embargo, estos individuos muestran sintomatología neurológica escasa y pueden sobrevivir muchos años.

Mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis son un grupo de enfermedades por almacenamiento lisosómico en las que se acumulan **glucosaminoglucanos (mucopolisacáridos)** en muchos órganos. Todas corresponden a rasgos que se transmiten con un patrón autosómico recesivo, excepto por el síndrome de Hunter, que es recesivo ligado al cromosoma X. Estas afecciones raras se deben a la deficiencia de cualquiera de las 10 enzimas lisosómicas que catabolizan los glucosaminoglucanos (fig. 6-27). Se describen seis fenotipos anormales, cada uno de los cuales varía según la deficiencia enzimática específica (tabla 6-7).

PATOGENIA MOLECULAR: los glucosaminoglucanos son

polímeros grandes de unidades disacáridas repetidas que contienen *N*-acetilhexosamina y una hexosa o ácido hexurónico. Cualquiera de estos disacáridos puede mostrar sulfatación. Los glucosaminoglucanos acumulados (dermatansulfato, heparansulfato, queratansulfato y condroitinsulfato) en la mucopolisacaridosis derivan de la degradación de proteoglucanos, que son componentes importantes de la matriz extracelular. Los glucosaminoglucanos se degradan de manera escalonada, mediante la eliminación de residuos de azúcar o grupos sulfato. Así, una deficiencia de cualquiera de las glucosidasas o sulfatasas tiene como consecuencia la acumulación de glucosaminoglucanos con degradación incompleta. Un caso especial es la deficiencia de *N*-acetiltransferasa, que desencadena el depósito de heparansulfato en la enfermedad de Sanfilippo tipo C.



PATOLOGÍA: Así bien la gravedad y la localización de las lesiones en la mucopolisacaridosis varían de acuerdo con la deficiencia enzimática específica, casi todos estos síndromes comparten algunas características comunes. Los glucosaminoglucanos con degradación incompleta tienden a acumularse en las células del tejido conjuntivo, los fagocitos mononucleares (que incluyen a las células de Kupffer), las células endoteliales, las neuronas y los hepatocitos. Las células afectadas se distienden, y la existencia de metacromasia confirma la presencia de glucosaminoglucanos. La microscopía electrónica revela muchos lisosomas con aumento de tamaño, que contienen material granuloso o con franjas. Las lesiones más importantes afectan al SNC, al esqueleto y al corazón; no obstante, son comunes la hepatoesplenomegalia y la opacificación de la córnea.

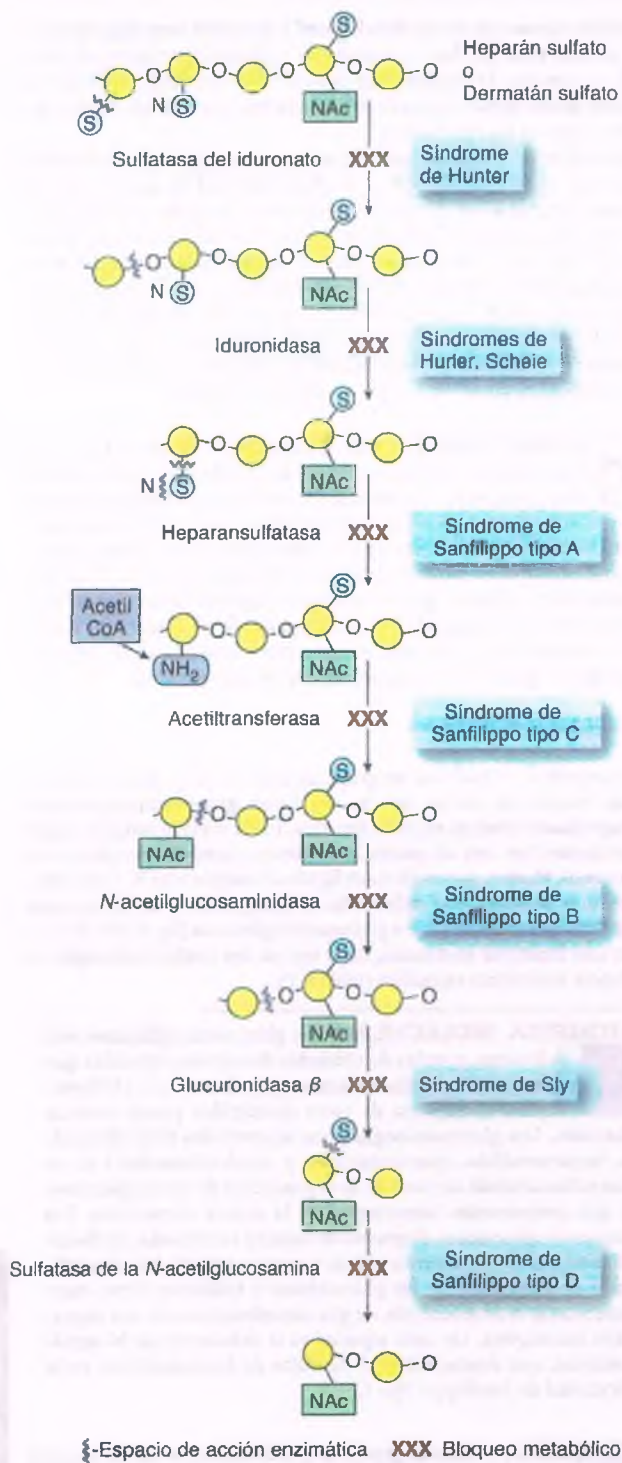


Figura 6-27. Bloqueos metabólicos en las distintas mucopolisacaridosis que afectan la degradación del heparansulfato y el dermatansulfato. AcetilCoA = acetilcoenzima A; Nac = entidad N-acetil.

Tabla 6-7

Mucopolisacaridosis

Tipo	Epónimo	Ubicación del gen	Características clínicas
I H	Hurler	4p16.3	Visceromegalia, lesiones cardíacas, disostosis múltiple, opacificación corneal, muerte durante la niñez
I S	Scheie	4p16.3	Rigidez articular, opacificación corneal, inteligencia normal, longevidad
II	Hunter	X	Visceromegalia, disostosis múltiple, retraso mental, muerte temprana a los 15 años
III	Sanfilippo	12q14	Retraso mental
IV	Morquio	16q24	Deformidades óseas, opacificación corneal
V	Obsoleta	—	—
VI	Maroteaux Lamy	5q13-14	Disostosis múltiple, opacificación corneal, muerte durante la segunda década de vida
VII	Sly	7q21.1-22	Hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple

- En un principio, en el SNC sólo se acumulan glucosaminoglucanos, pero al tiempo que la enfermedad avanza se presenta una pérdida extensa de neuronas y una gliosis creciente, que desencadenan atrofia cortical. La hidrocefalia comunicante es frecuente y se debe a la afectación meníngea.
- Las **deformidades esqueléticas** derivan de la acumulación de glucosaminoglucanos en los condrocitos, proceso que con el tiempo interfiere con la osificación endocondral normal. Los focos anómalos de hueso osteoide y trabeculado son comunes en el esqueleto deformado.
- Las **lesiones cardíacas** son muchas veces graves, con engrosamiento y distorsión de las válvulas, las cuerdas tendinosas y el endocardio. Las arterias coronarias con frecuencia se estrechan por el engrosamiento de la íntima, que deriva de los depósitos de glucosaminoglucanos en las células del músculo liso.
- La **hepatoesplenomegalia** es secundaria a la distensión de las células de Kupffer y los hepatocitos, así como a la acumulación de macrófagos encargados de glucosaminoglucanos en el bazo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: el síndrome de Hurler (mucopolisacaridosis IH) es la variante clínica más grave de entre las mucopolisacaridosis y el prototipo de estos síndromes. Las características clínicas de las otras variedades de mucopolisacaridosis se resumen en la tabla 6-7. Los síntomas del síndrome de Hurler aparecen entre los 6 meses y los 2 años de edad. Los niños muestran típicamente deformidades óseas, **hepatoesplenomegalia**, facies característica y rigidez articular. La combinación de rasgos faciales toscos y enanismo recuerda a las gárgolas que decoran las catedrales góticas y explica el uso del término antiguo **gargolismo** para hacer referencia a este síndrome.

Los niños con síndrome de Hurler sufren retraso del desarrollo, pérdida auditiva, opacificación córnea y deterioro mental progresivo. El

incremento de la presión intracraneal, secundario a la hidrocefalia comunicante, puede constituir un problema. La mayor parte de los pacientes muere por infecciones pulmonares recurrentes, así como por complicaciones cardíacas antes de llegar a los 10 años.

La detección de los heterocigotos se dificulta ante la superposición de la actividad enzimática de las células cultivadas afectadas con la propia de la población normal. Es posible establecer el diagnóstico prenatal en todas las mucopolisacaridosis, y se lleva a cabo de forma rutinaria para los síndromes de Hurler y Hunter.

Glucogenosis (enfermedades por almacenamiento de glucógeno)

PATOGENIA MOLECULAR: las glucogenosis son un grupo de por lo menos 10 trastornos hereditarios que se caracterizan por la acumulación de glucógeno, sobre todo en el hígado, el músculo esquelético y el corazón. Cada entidad refleja la deficiencia de una de las enzimas que participan en el metabolismo del glucógeno (fig. 6-28). Excepto por la deficiencia de fosforilasa cinasa, que se encuentra ligada al cromosoma X, todos los trastornos por atesoramiento de glucógeno constituyen rasgos autosómicos recesivos. Estas enfermedades son raras: se presentan en 1 de cada 100 000 a 1 000 000 de nacimientos.

El glucógeno es un polímero de glucosa grande (de 20 000 a 30 000 unidades de glucosa por molécula), que se almacena en la mayoría de las células para constituir una fuente directa de energía durante el ayuno. El hígado y el músculo son en especial ricos en glucógeno, aunque su función es distinta en cada órgano. El hígado almacena glucógeno no para uso propio, sino más bien para permitir una provisión rápida de glucosa a la sangre, en particular con el

objetivo de beneficiar al cerebro. Por contra, el glucógeno en el músculo esquelético se utiliza como combustible local cuando se reduce la provisión de oxígeno o glucosa. El glucógeno se sintetiza y degrada mediante la acción de distintas enzimas y la deficiencia de cualquiera de éstas conduce a la acumulación de ese sustrato.

Si bien cada enfermedad por almacenamiento de glucógeno provoca la acumulación de la molécula, la relevancia que tiene el trastorno en cada órgano varía según el defecto enzimático específico. En algunos casos predomina la afectación del hígado, mientras que en otros tiene lugar sobre todo disfunción de los músculos cardíaco o esquelético. *Los síntomas de una glucogenosis pueden corresponder ya sea a la acumulación del glucógeno mismo (enfermedad de Pompe, enfermedad de Andersen) o a la carencia de glucosa, que de ordinario se obtiene por medio de la degradación del glucógeno (enfermedad de Von Gierke, enfermedad de McArdle).* Aquí se analizan tan sólo algunos ejemplos representativos de las glucogenosis conocidas.

ENFERMEDAD DE VON GIERKE (GLUCOGENOSIS TIPO IA): en la enfermedad de Von Gierke, hay carencia de glucosa-6-fosfatasa. El glucógeno se acumula en el hígado, y los síntomas corresponden a la incapacidad de ese órgano para convertir el glucógeno en glucosa, lo que desencadena hepatomegalia e hipoglucemia. El trastorno suele manifestarse durante la lactancia o en una fase temprana de la niñez. Con frecuencia, hay interferencia con el crecimiento, pero con el tratamiento el desarrollo mental y la longevidad suelen tener buen pronóstico.

ENFERMEDAD DE POMPE (GLUCOGENOSIS TIPO II): la enfermedad de Pompe es una enfermedad por almacenamiento lisosómico que afecta a casi todos los órganos y desencadena la muerte por insuficiencia cardíaca antes de los 2 años. Las variantes juvenil y

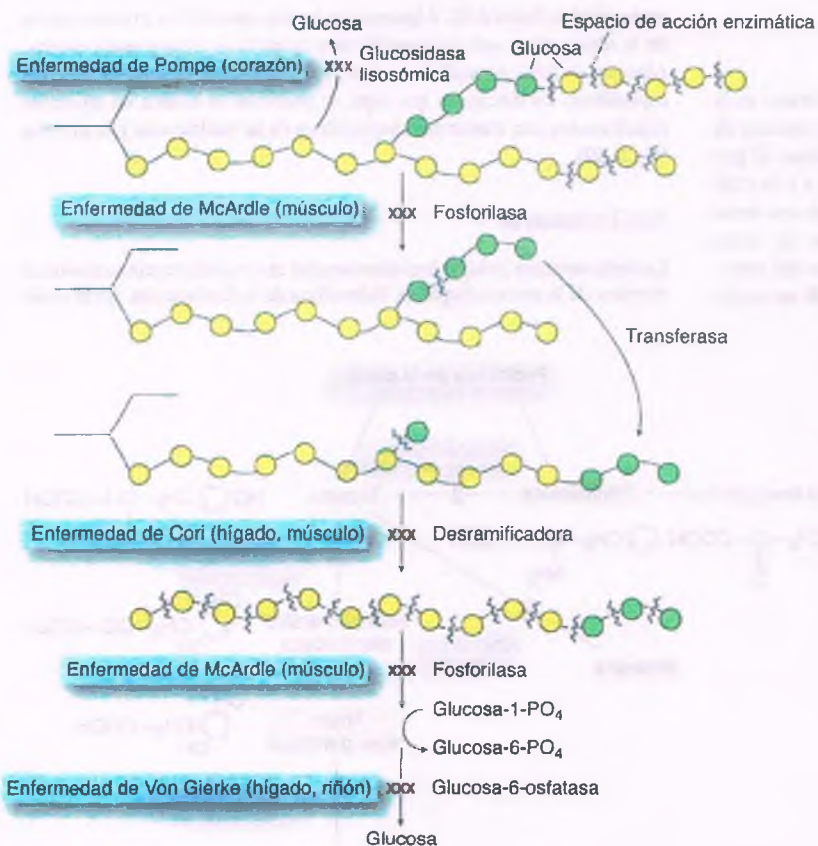


Figura 6-28. Secuencia catabólica del glucógeno y las enzimas deficientes en las distintas glucogenosis. El glucógeno es un polímero ramificado de cadena larga formado por residuos de glucosa, que se conectan por medio de enlaces α -1,4, excepto en sus puntos de ramificación, donde existe un enlace α -1,6. La fosforilasa hidroliza los enlaces α -1,4 hasta el punto de que se ubica a tres residuos de glucosa de distancia de un azúcar con enlace α -1,6. Estos tres enlaces de glucosa se transfieren a la cadena que se enlaza mediante uniones α -1,4, gracias a la actividad de la enzima ramificadora amilo-1,6-glucosidasa, que tiene dos funciones. De manera sucesiva la misma enzima elimina el azúcar con enlace α -1,6 en el punto de ramificación original. Esto permite la obtención de una cadena lineal con enlaces α -1,4, a que es degradada por la fosforilasa a glucosa-1-fosfato. Tras la conversión en glucosa-6-fosfato, se libera glucosa mediante la acción de la glucosa-6-fosfatasa. Una porción escasa de glucógeno se degrada en su totalidad dentro de los lisosomas, por la acción de la glucosidasa ácida. Las x en color rojo señalan los bloques metabólicos.

del adulto son menos frecuentes, y cuentan con un pronóstico mejor. De ordinario, una fracción pequeña del glucógeno del citoplasma se degrada dentro de los lisosomas tras la secuencia autofágica. La glucogenosis tipo II se debe a la deficiencia de la enzima lisosómica glucosidasa α ácida (17q23), lo que desencadena la acumulación inexorable de glucógeno sin degradar dentro de los lisosomas de muchas células distintas. Resulta interesante el hecho de que los pacientes no desarrollan hipoglucemia, lo que sucede porque las vías metabólicas principales para la síntesis del glucógeno y su degradación en el citoplasma se mantienen intactas.

ENFERMEDAD DE ANDERSEN (GLUCOGENOSIS TIPO IV): la enfermedad de Andersen es un trastorno muy raro en el cual hay ausencia de la enzima ramificadora (transferasa de amiloglucanos) (3p12), que de ordinario crea puntos de ramificación en las moléculas normales de glucógeno. La ausencia de la enzima ramificadora desencadena la formación y la acumulación de una estructura anómala y tóxica del glucógeno, la **amilopectina**. Este material similar al almidón se deposita en particular en el hígado, pero también en el corazón, los músculos y el sistema nervioso. Los niños con esta enfermedad mueren normalmente entre los 2 y 4 años por cirrosis hepática. El trasplante hepático tiene efecto curativo. Después del trasplante, los depósitos de amilopectina en el corazón y otros sitios ajenos al hígado se reducen en gran medida, aunque se desconoce el mecanismo por el que tiene lugar este fenómeno.

ENFERMEDAD DE MCARDLE (GLUCOGENOSIS TIPO V): en la enfermedad de McArdle el glucógeno se acumula en los músculos esqueléticos ante la carencia de fosforilasa muscular (11q13), enzima que libera glucosa-1-fosfato a partir del glucógeno. Los síntomas suelen aparecer durante la adolescencia o los primeros años de la edad adulta y consisten en calambres musculares y espasmos durante el ejercicio, así como en ocasiones miocitolisis y mioglobinuria secundaria. La evitación del ejercicio previene los síntomas.

Cistinosis

La cistinosis es una enfermedad por almacenamiento lisosómico en la cual la cistina cristalina se acumula en los lisosomas. Hay carencia de **cistinosisina**, un transportador transmembrana de la cistina. El gen afectado se encuentra en el locus 17p13. La cistinosis afecta a 1 de cada 100 000 a 200 000 nacidos vivos. Se caracteriza por el síndrome renal de Fanconi (polidipsia, excreción de grandes volúmenes de orina diluida, deshidratación, desequilibrio electrolítico, retraso del crecimiento y raquitismo), a partir de los 6 a 12 meses de edad. Si no recibe

Tabla 6-8

Trastornos hereditarios representativos del metabolismo de los aminoácidos

Fenilcetonuria (hiperfenilalaninemia)
Tirosinemia
Histidinemia
Deficiencia de transcarbamilasa de la ornitina (intoxicación por amoníaco)
Deficiencia de sintetasa del carbamilsulfato (intoxicación por amoníaco)
Enfermedad de orina en jarabe de arce (cetoacidemia de cadena ramificada)
Deficiencia de arginasa
Deficiencia de sintetasa del ácido argininosuccínico (acumulación de citrulina)

tratamiento, la cistinosis causa insuficiencia renal, a menudo durante la niñez. Es frecuente que exista alteración de las funciones pulmonares y cerebrales en los pacientes mayores. Los cristales de cistina pueden observarse en casi todas las células y órganos. Puede recurrirse al trasplante renal para tratar la insuficiencia de ese órgano, mientras que la administración de mercaptamina para reducir la concentración de cistina en los lisosomas limita en gran medida el avance de la enfermedad y prolonga la supervivencia.

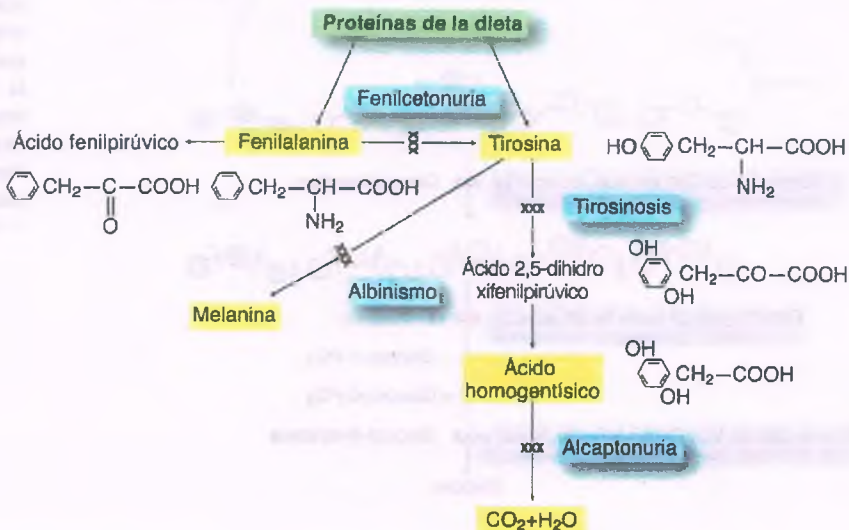
Las metabolopatías congénitas de aminoácidos se manifiestan con síntomas de gravedad variable

Se han descrito trastornos hereditarios en el metabolismo de muchos aminoácidos (tabla 6-8). Algunos son letales durante los primeros años de la niñez; otros son asintomáticos y carecen de importancia clínica. Algunos de éstos se analizan en los capítulos que se ocupan de órganos específicos. La discusión que aquí se presenta se enfoca en ejemplos relacionados con trastornos metabólicos de la fenilalanina y la tirosina (fig. 6-29).

Fenilcetonuria

La fenilcetonuria (o hiperfenilalaninemia) es una deficiencia autosómica recesiva de la enzima hepática hidroxilasa de la fenilalanina. En la fenil-

Figura 6-29. Trastornos causados por las alteraciones del metabolismo de la fenilalanina y la tirosina.



etonuria existen concentraciones circulantes altas de fenilalanina, lo que desencadena un deterioro mental progresivo a lo largo de los primeros años de vida. La incidencia de fenilcetonuria es de 1 por cada 10 000 habitantes caucásicos y asiáticos, pero varía en gran medida en distintas regiones geográficas. Es más frecuente (1 por 5 000) en Irlanda y en el oeste de Escocia, así como entre los judíos yemenitas.



PATOGENIA MOLECULAR: la fenilalanina es un aminoácido esencial que se obtiene de forma exclusiva de la dieta. Se oxida en el hígado para sintetizar tirosina, por la acción de la hidroxilasa de la fenilalanina (HFA). La deficiencia de HFA trae consigo tanto hiperfenilalaninemia como formación de fenilcetonas mediante la transaminación de la fenilalanina. El ácido fenilpirúvico y sus derivados se excretan en la orina, pero la fenilalanina misma, más que sus metabolitos, es la que causa el daño neurológico principal que deriva de la enfermedad. Así, el término **hiperfenilalaninemia** es en realidad una designación más apropiada que fenilcetonuria.

La deficiencia de la HFA en la mayor parte de los pacientes de origen europeo depende de distintas mutaciones puntuales que afectan al gen *PAH* (phenylalanine hydroxylase [hidroxilasa de la fenilalanina]), ubicado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q22-24.1). En contraste, la fenilcetonuria en los judíos yemenitas corresponde a una sola delección en el gen *PAH*. En la comunidad judía yemenita este defecto tuvo origen en un ancestro común que provenía de Saná, Yemen, antes del siglo XVIII. Una delección diferente en el gen *PAH* causa la enfermedad en Escocia.

El mecanismo por el cual la hiperfenilalaninemia es neurotóxica durante la lactancia no se encuentra bien definido, pero están implicados varios procesos: 1) interferencia competitiva con los sistemas de transporte de aminoácidos en el cerebro; 2) inhibición de la síntesis de neurotransmisores, y 3) trastorno de otros procesos metabólicos. Se presume que estos efectos desencadenan un desarrollo inadecuado de las neuronas y dan lugar a una síntesis deficiente de mielina.

La actividad de la HFA no siempre es nula y se conocen variantes de hiperfenilalaninemia más leves que la fenilcetonuria clásica. En estos casos, no se excreta ácido fenilpirúvico en la orina. Los pacientes con menos del 1% de la actividad normal de la HFA suelen desarrollar fenotipo de fenilcetonuria, pero los que cuentan con más del 5% padecen hiperfenilalaninemia sin desarrollar el fenotipo característico, no sufren daño neurológico y presentan desarrollo normal. Se presume que la hiperfenilalaninemia sin fenotipo fenilcetonuria deriva de mutaciones distintas a las de la fenilcetonuria clásica.

La **hiperfenilalaninemia** maligna afecta a menos del 5% de los neonatos y lactantes con hiperfenilalaninemia. En este caso, la restricción dietética de fenilalanina no detiene el deterioro neurológico. Estos pacientes presentan deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH₄), un cofactor que se requiere para que la HFA hidroxile a la fenilalanina. En algunos casos, este defecto deriva de la incapacidad para regenerar la BH₄ debido a la carencia de reductasa de dihidropteridina (DHPR), enzima que reduce la dihidrobiopterina en BH₄. El gen *DHPR* mutante se ubica en el brazo corto del cromosoma 4, de tal forma que es distinto al gen *PAH*. De manera alternativa, algunos casos muestran alteración de la síntesis de BH₄. Los neonatos con hiperfenilalaninemia maligna presentan un fenotipo indistinguible de aquéllos con fenilcetonuria clásica al inicio, pero la deficiencia de BH₄ también impide la síntesis de los neurotransmisores dopamina (que depende de la hidroxilasa de la tirosina) y serotonina (que depende de la hidroxilasa del triptófano). Así, el mecanismo que subyace al daño cerebral en la hiperfenilalaninemia maligna tiene más probabilidad de implicar algo más que la sola elevación de las concentraciones de fenilalanina.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: la fenilcetonuria ilustra la interacción que existe entre "la naturaleza y la nutrición" (nature and nurture) en la patogenia de la enfermedad. Deriva de un defecto genético, pero su expresión hace necesario un constituyente dietético. **Los neonatos afectados parecen normales en el momento del nacimiento, pero el retraso mental resulta evidente pocos meses después.** A los 12 meses de edad, los lactantes que no reciben tratamiento presentan una pérdida del CI cercana a 50 puntos, lo que implica que un niño que de otra forma hubiera mostrado una inteligencia normal desarrolla retraso profundo. Los lactantes con fenilcetonuria tienden a tener piel clara, cabello rubio y ojos azules, por su incapacidad para convertir la fenilalanina en tirosina, lo que limita la síntesis de melanina. Tienen un olor a "ratón", que deriva del ácido fenilacético que producen.

El tratamiento de la fenilcetonuria incluye la restricción de la fenilalanina de la dieta a entre 250 mg/día y 500 mg/día, que por lo general hace necesaria una fórmula semisintética. Hoy controversia sobre el periodo durante el cual se requiere esa restricción. Durante algún tiempo se pensó que el régimen dietético podría relajarse una vez que el cerebro hubiera madurado casi en su totalidad (es decir, a la edad de 6 años). Sin embargo, datos recientes sugieren que los pacientes mayores podrían sufrir daño si la fenilalanina se reintroduce en la dieta. Así, el tiempo durante el cual debe mantenerse la restricción dietética de fenilalanina es indeterminado.

En los países desarrollados, el fenotipo de la fenilcetonuria clásica tiene ahora más interés histórico que importancia real. Cada año se someten a detección en todo el mundo alrededor de 10 millones de neonatos para identificar la hiperfenilalaninemia con un análisis sanguíneo sencillo, y la mayoría de los casi 1 000 casos nuevos reciben tratamiento con prontitud. El éxito de la detección neonatal de fenilcetonuria y la institución rápida de una dieta restringida en fenilalanina permite que muchos individuos con fenilcetonuria homocigótica lleven vidas normales y se reproduzcan. Las mujeres embarazadas homocigóticas para fenilcetonuria (fenilcetonuria materna) deben restringir su consumo de fenilalanina durante la gestación para evitar las complicaciones fetales de la hiperfenilalaninemia materna. Los neonatos que se expusieron a concentraciones altas de fenilalanina in utero presentan microcefalia, retraso mental y del crecimiento, así como anomalías cardíacas. En otras palabras, las concentraciones altas de fenilalanina son teratógenas.

Tirosinemia

La tirosinemia hereditaria (tirosinemia hepatorenal, tirosinemia tipo I) es una alteración catabólica congénita de la tirosina autosómica recesiva rara (1 de cada 100 000), que se manifiesta por hepatopatía aguda durante una fase temprana de la lactancia o como una enfermedad de evolución crónica que afecta al hígado, los riñones y el cerebro en los niños.



PATOGENIA MOLECULAR: las concentraciones sanguíneas de tirosina y sus metabolitos se encuentran elevadas. En las dos variantes de la enfermedad existe deficiencia de la hidrolasa del fumarilacetoacetato (15q23-25), la última enzima de la vía metabólica por la que se convierte a la tirosina en fumarato y acetoacetato. En la variante aguda no existe actividad enzimática, mientras que en los niños con enfermedad crónica se detecta actividad residual variable. La lesión celular en la tirosinemia hereditaria se atribuye a metabolitos tóxicos anormales, la succinilacetona y el succinilacetoacetato.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: la tirosinemia aguda se manifiesta durante los primeros meses de vida por hepatomegalia, edema, detención del desarrollo y olor similar al de las coles. En el transcurso de algunos meses, el lactante muere por insuficiencia hepática.

La **tirosinemia crónica** se caracteriza por cirrosis hepática, disfunción de los túbulos renales (síndrome de Fanconi) y anomalías neurológicas. **En más de un tercio de los pacientes se desarrolla carcinoma hepatocelular.** La mayoría de los niños mueren antes de los 10 años. El trasplante hepático corrige las anomalías del metabolismo hepático y previene las crisis neurológicas. También se han llevado a cabo trasplantes combinados de hígado y riñón. El análisis del líquido amniótico para detectar la succinilacetona o de las células obtenidas mediante amniocentesis o por muestreo de las vellosidades coriónicas para la identificación de la hidrolasa del fumarilacetato permite establecer el diagnóstico antes del nacimiento.

Alcaptonuria (ocronosis)

La alcaptonuria es una deficiencia autosómica recesiva infrecuente de la oxidasa del ácido homogentísico hepática y renal. Se caracteriza por la excreción del ácido homogentísico en la orina, por pigmentación generalizada y artritis. La deficiencia enzimática impide el catabolismo del ácido homogentísico, un producto génico intermedio del metabolismo de la fenilalanina y la tirosina. La alcaptonuria tiene más importancia histórica que clínica: los informes de Garrod y otros autores, hace 100 años, sobre la alcaptonuria como una enfermedad hereditaria ayudaron a definir el concepto de herencia en torno a las metabolopatías congénitas.



PATOGENIA MOLECULAR: la orina que excretan los pacientes con alcaptonuria se oscurece con rapidez al permanecer en reposo, debido a la formación de un pigmento por la oxidación no enzimática del ácido homogentísico (fig. 6-30). En la alcaptonuria de larga evolución, se deposita un pigmento semejante en distintos tejidos, en particular las escleróticas, el cartílago de muchas estructuras (costillas, laringe, tráquea), los

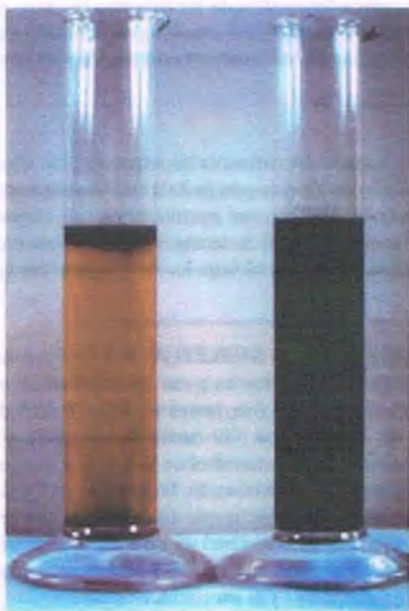


Figura 6-30. Orina de un paciente con alcaptonuria. El espécimen a la izquierda, que ha permanecido en reposo durante 15 min, muestra cierto oscurecimiento en la superficie, que deriva de la oxidación del ácido homogentísico. Después de 2 h (derecha) la orina es del todo negra.

tendones y las membranas sinoviales. Si bien a simple vista el pigmento es azul negruzco, tiene color pardo en la microscopia, lo que explica el uso del término ocronosis (color del ocre), que acuñó Virchow. Es frecuente que después de varios años de padecer alcaptonuria se desarrolle una artropatía degenerativa y muchas veces discapacitante ("artritis ocronósica"). Resulta tentador adjudicar la enfermedad articular al depósito del pigmento, pero esto no se ha comprobado. A pesar de que afecta a muchos órganos, la alcaptonuria no limita la longevidad.

Albinismo

El término albinismo hace referencia a un grupo heterogéneo de por lo menos 10 trastornos hereditarios en los cuales la ausencia o reducción de la biosíntesis de melanina causan hipopigmentación. Esta enfermedad se encuentra en todo el reino animal (desde los insectos hasta los humanos). El tipo más común es el albinismo oculocutáneo (AOC), una familia de enfermedades con relación estrecha que, con una excepción muy poco común, corresponden a rasgos autosómicos recesivos (tabla 6-6). En el AOC, el pigmento melanina es inexistente o tiene una concentración menor en la piel, los folículos pilosos y los ojos. La frecuencia del AOC en personas de raza caucásica es de 1 por cada 18 000 en Estados Unidos, y de 1 por cada 10 000 en Irlanda. Las personas estadounidenses negras padecen AOC con la misma alta frecuencia que los irlandeses.



PATOGENIA MOLECULAR: pueden distinguirse dos variantes principales de AOC a partir de la presencia o ausencia de tirosinasa, la primera enzima de la vía biosintética por la que la tirosina se convierte en melanina (fig. 6-29).

El **AOC positivo a tirosinasa** es el tipo más frecuente de albinismo, tanto en individuos caucásicos como negros. Los pacientes suelen nacer con albinismo completo, pero al avanzar la edad es posible detectar la acumulación clínica de cierta cantidad de pigmento. Un defecto del gen P (15q11.2-13) impide la síntesis de la melanina. Se postula que el gen P codifica una proteína de transporte de la tirosina.

El **AOC negativo a tirosinasa** es el segundo tipo de albinismo en frecuencia y se caracteriza por una ausencia completa de esta enzima (11q14-21) y de melanina: existen melanocitos, pero sus melanosomas no contienen pigmento. Las personas afectadas tienen el cabello blanco como la nieve, la piel rosada pálida, iris azules y pupilas rojas prominentes, por efecto de la ausencia de pigmento retiniano. Presentan unos característicos problemas oftálmicos graves, como fotofobia, estrabismo, nistagmo y baja agudeza visual.

La piel de los albinos de todos los tipos es extremadamente sensible a la luz solar. Las regiones expuestas de la piel requieren la aplicación de lociones con factores altos de protección solar. Estos pacientes cuentan con un riesgo muy alto de desarrollar carcinomas de células escamosas en la piel expuesta al sol. De hecho, entre un grupo de más de 500 albinos en el África ecuatorial, ninguno sobrevivió más allá de los 40 años y casi todos fallecieron por cáncer. Es interesante señalar no obstante que los albinos parecen tener una frecuencia menor de la habitual de melanoma maligno.

Los trastornos ligados al cromosoma X cuentan con un gen anormal en dicho cromosoma

La expresión de un trastorno ligado al cromosoma X (fig. 6-31) difiere en varones y mujeres. Las mujeres, que cuentan con dos cromosomas X, pueden ser **homocigóticas** o **heterocigóticas** para un rasgo determinado. En consecuencia, la expresión clínica de ese rasgo en una mujer

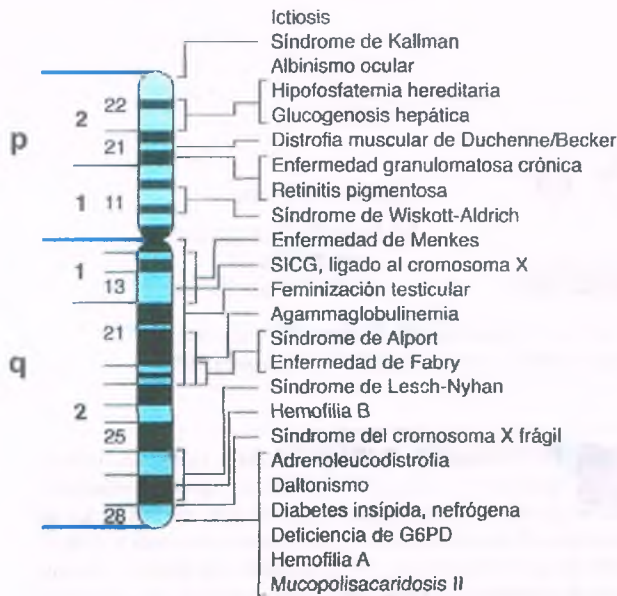


Figura 6-31. Ubicación de las afecciones hereditarias representativas, según sus genes, en el cromosoma X. G6PD, deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato; SÍCG, síndrome de inmunodeficiencia combinada grave.

es variable y depende del hecho de que sea dominante o recesivo. Por el contrario, los varones sólo cuentan con un cromosoma X, de manera que son hemicigóticos para el rasgo en cuestión. Así, independientemente de que el rasgo sea dominante o recesivo, éste se expresa en el varón.

Los rasgos ligados al cromosoma X no se transmiten de padre a hijo: un padre sintomático sólo transmite su cromosoma Y normal a un hijo varón. En contraste, siempre transfiere su cromosoma X anormal a sus hijas, que por ende resultan portadoras obligadas del rasgo. La enfermedad salta así una generación en los varones, puesto que las portadoras de sexo femenino la transmiten a los nietos de los varones sintomáticos.

Rasgos dominantes ligados al cromosoma X

PATOGENIA MOLECULAR: la dominancia ligada al cromosoma X hace referencia a la expresión de un rasgo tan sólo en la mujer, puesto que el estado hemicigótico en el varón impide diferenciar un patrón de herencia dominante de uno recesivo (fig. 6-32). Las características distintivas de los trastornos dominantes ligados al X son:

- Las mujeres se ven afectadas con el doble de frecuencia que los varones.
- Las mujeres heterocigóticas transmiten el trastorno a la mitad de sus hijos, ya sean varones o mujeres.
- Un varón con un trastorno dominante ligado al cromosoma X transmite la enfermedad sólo a sus hijas.
- La expresión clínica de la enfermedad tiende a ser menos grave y más variable en las mujeres con heterocigosis que en los varones hemicigóticos.

Sólo se conocen unos cuantos trastornos dominantes ligados al cromosoma X, entre los que se encuentran el raquitismo hipofosfático familiar y la deficiencia de la transcarbamilasa de la ornitina. Las variaciones del fenotipo propio de estos rasgos en mujeres pudieran deberse, por lo menos en parte, al efecto Lyon (es decir, la inac-

Dominante ligada al cromosoma X

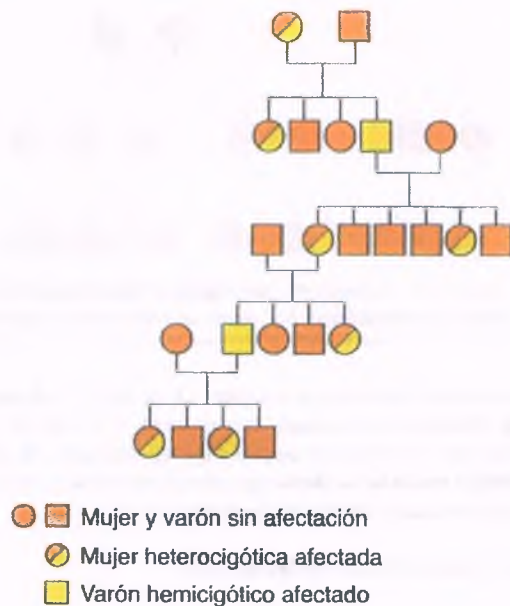


Figura 6-32. Herencia dominante ligada al cromosoma X. Una mujer heterocigótica transmite el rasgo por igual a varones y mujeres; los varones transmiten el rasgo sólo a sus hijas. Los varones y las mujeres asintomáticos no son portadores.

tivación de uno de los cromosomas X), lo que da lugar al mosaicismo del alelo mutante y a una expresión inconstante del rasgo.

Rasgos recesivos ligados al cromosoma X

La mayor parte de los rasgos ligados al cromosoma X son recesivos; esto quiere decir que las mujeres heterocigóticas no muestran enfermedad (fig. 6-33). Las características de este patrón de herencia son:

- Los varones que nacen de las mujeres portadoras tienen una posibilidad del 50% de heredar la enfermedad; las hijas son asintomáticas. Sin embargo, la mitad de ellas también será portadora.
- Todas las hijas de los varones afectados son portadoras asintomáticas, pero los hijos de estos individuos no poseen el rasgo y no pueden transmitirlo a su progenie.
- Las mujeres homocigóticas sintomáticas pueden ser hijas de una pareja con características infrecuentes, con un varón afectado y una mujer heterocigótica asintomática. Alternativamente, la lionización podría inactivar de modo preferente el cromosoma X normal, lo que en casos extremos puede desencadenar la afectación en una mujer heterocigótica.
- El rasgo tiende a observarse en los tíos por vía materna y en los primos varones que descienden de las hermanas de la madre.

La tabla 6-9 presenta una lista de trastornos recesivos ligados al cromosoma X representativos.

Distrofias musculares ligadas al cromosoma X (distrofias musculares de Duchenne y Becker)

Las distrofias musculares ligadas al cromosoma X se encuentran entre los trastornos genéticos más frecuentes en el humano, y afectan a 1 de

Recesiva ligada al cromosoma X

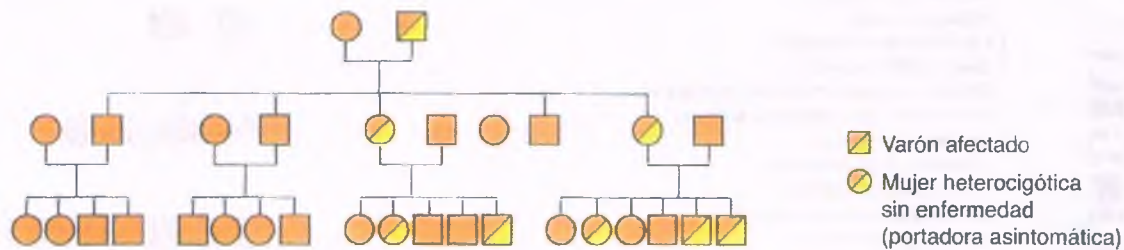


Figura 6-33. Herencia recesiva ligada al cromosoma X. Sólo los varones se ven afectados; las hijas de los varones afectados son todas portadoras asintomáticas. Los varones asintomáticos no transmiten el rasgo. La expresión clínica de la enfermedad salta una generación.

cada 3 500 niños, incidencia que se aproxima a la de la FQ. La *distrofia muscular de Duchenne* es la variante más frecuente y se trata de una degeneración progresiva letal del músculo, que aparece antes de los 4 años. La *distrofia muscular de Becker* guarda relación alélica con la de Duchenne, pero es menos común y más leve (v. cap. 27).

Hemofilia A (deficiencia de factor VIII)

La hemofilia A (v. cap. 20) es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que afecta a la coagulación de la sangre y da origen a hemorragias espontáneas, en particular en las articulaciones, los músculos y los órganos internos.

Síndrome del cromosoma X frágil

El síndrome del cromosoma X frágil alcanza el segundo puesto como causa genética de retraso mental, tras el síndrome de Down. La enfermedad afecta a 1 de cada 1 250 varones o 2 500 mujeres y es la variante más común de retraso mental hereditario. Se debe a la expansión de un triplete de repetición CGG en el espacio frágil Xq27.

Tabla 6-9

Trastornos hereditarios representativos ligados al cromosoma X	
Trastorno	Incidencia en varones
Síndrome del X frágil	1/2000
Hemofilia A (deficiencia de factor VIII)	1/10,000
Hemofilia B (deficiencia de factor IX)	1/70,000
Distrofia muscular de Duchenne-Becker	1/3500
Deficiencia de deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato	Hasta el 30%
Síndrome de Lesch-Nyhan (deficiencia de FTHG)	1/10,000
Enfermedad granulomatosa crónica	Frecuente
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	Frecuente
Inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X	Rara
Enfermedad de Fabry	1/40,000
Enfermedad de Hunter	1/70,000
Adrenoleucodistrofia	1/100,000
Enfermedad de Menkes	1/100,000

FTHG, fosforribosiltransferasa hipoxantina-guanina.



PATOGENIA MOLECULAR: existe un número mayor de varones que de mujeres que ingresa a instituciones por retraso mental, exceso que en gran medida deriva del retraso mental que se hereda en relación con el cromosoma X. En total, el 20% de los casos de retraso mental hereditario se deben a trastornos ligados al cromosoma X y una quinta parte de éstos derivan de un solo defecto genético: un sitio frágil inducible en el cromosoma X (Xq27).

Un **sitio frágil** corresponde a un locus específico, o banda, en el cual el cromosoma se rompe con facilidad. Suele detectarse en preparaciones citogenéticas como una zona que no capta tinción o una constricción (fig. 6-34). Es importante mencionar que, bajo las condiciones de rutina para la preparación de las células con la finalidad de realizar análisis del cariotipo, la mayoría de los espacios frágiles no se detectan. Sin embargo, cuando las mismas células en cultivo se tratan de manera que se altera la síntesis del ADN (p. ej., con metotrexato, floxuridina), se revelan los espacios frágiles. La mayoría de las personas presentan por lo menos 11 espacios frágiles, y quizá incluso hasta 50, tanto en los autosomas como en el cromosoma X. Sin embargo, el locus Xq27 se relaciona con retraso mental y otros signos clínicos que caracterizan al síndrome del cromosoma X frágil. Como se señaló, el espacio frágil Xq27 se genera por un tipo de mutación específica que se caracteriza por la amplificación del triplete de repetición CGG.

Dentro de las familias con síndrome del cromosoma X frágil, la probabilidad de verse afectado guarda relación con la posición en el pedigrí; esto es, las generaciones posteriores tienen una probabilidad mayor que las primeras de presentar afectación (**paradoja de Sherman** o **anticipación genética**). Este hecho se debe a una expansión progresiva del triplete de repetición. Los cromosomas con alrededor

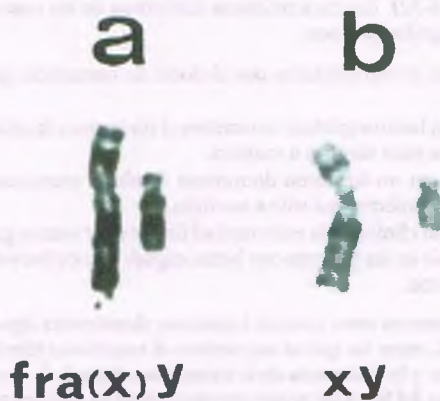


Figura 6-34. Cromosoma X frágil.

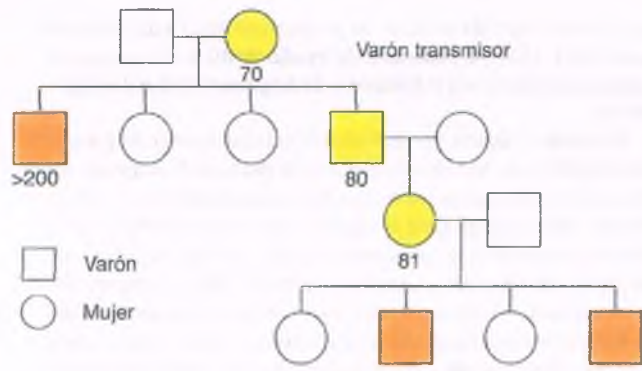


Figura 6-35. Patrón de herencia del síndrome del X frágil. El número de copias del triplete de repetición (CGG) se muestra bajo ciertos miembros de este pedigrí. La expansión tiene lugar sobre todo durante la meiosis en las mujeres. Cuando el número de repeticiones excede ~200, el síndrome clínico se manifiesta. Los individuos en que se muestra un sombreado naranja llevan una premutación y son asintomáticos.

de 52 repeticiones o más pueden presentar aumento de las mismas, fenómeno denominado expansión. Las expansiones discretas tienden a ser asintomáticas, pero pueden aumentar, en particular durante la meiosis en la mujer, y dar lugar a expansiones mayores en las generaciones sucesivas. A esas expansiones se las conoce como premutaciones. Las expansiones con más de 200 repeticiones se vinculan con retraso mental y constituyen mutaciones completas. La expansión de unas premutaciones hasta convertirse en una mutación total durante la gametogénesis sólo tiene lugar en las mujeres. Así, las hijas de los varones con premutaciones (portadores) nunca presentan sintomatología clínica, aunque las hermanas de los varones que transmiten la afección en ocasiones tienen hijas afectadas. A pesar de esto, las hijas de los varones portadores siempre albergan premutaciones. La frecuencia con que tiene lugar la conversión de una premutación en una mutación completa en estas mujeres (es decir, la probabilidad de que sus hijos desarrollen el síndrome del cromosoma X frágil) varía en función de la longitud del segmento expandido. Las premutaciones con más de 90 repeticiones casi siempre se convierten en mutaciones completas. Puesto que el síndrome del cromosoma X frágil es recesivo, la mayoría de las hijas de los varones portadores transmite el retraso mental al 50% de sus hijos. Estas cuestiones explican el mayor riesgo de identificar el trastorno en las generaciones sucesivas de las familias con cromosoma X frágil (fig. 6-35).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: A un recién nacido varón con síndrome del cromosoma X frágil tiene aspecto normal, pero durante la niñez aparecen en él características típicas, que incluyen aumento de la circunferencia cefálica, desarrollo de características faciales toscas, hiperextensibilidad articular, testículos grandes y anomalías de las válvulas cardíacas. El retraso mental es profundo: las puntuaciones del CI varían entre 20 y 60. *Es interesante señalar que una parte significativa de niños con autismo tiene un cromosoma X frágil.* Entre las mujeres portadoras con discapacidad mental, la gravedad de la alteración varía desde cierta dificultad para el aprendizaje con CI normal hasta el retraso mental profundo.

Alrededor del 80% de los varones con espacio frágil Xq27 presenta retraso mental; el resto muestra una clínica normal, pero tiene capacidad para transmitir el rasgo. Estos últimos individuos cuentan con expansiones de menos de 200 copias de la repetición del triplete. En

fechas recientes se describió un síndrome nuevo caracterizado por temblores, ataxia y declinación de las habilidades cognitivas en varones ancianos con premutaciones del cromosoma X frágil. Este trastorno guarda cierta similitud clínica con las enfermedades de Parkinson y Alzheimer y se denomina síndrome de temblor-ataxia del cromosoma X frágil (fragile X tremor ataxia syndrome). Dos tercios de las mujeres que poseen el cromosoma X frágil (portadoras obligadas) tienen intelecto normal y el espacio frágil en el cromosoma X no puede identificarse. En contraste, en un tercio de las portadoras con retraso mental se observa de manera casi universal el locus frágil Xq27. Esta variabilidad en cuanto a la expresión fenotípica en las mujeres podría tener relación con el patrón de inactivación del cromosoma X.

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry es una deficiencia de la galactosidasa α lisosómica tipo A. Este síndrome ligado al cromosoma X desencadena la acumulación de globotriaosilceramida y otros glucoesfingolípidos en el endotelio cerebral, cardíaco, cutáneo, renal y de otros órganos. Un tipo particular de tumor, el angioqueratoma, constituye una manifestación cutánea característica de la enfermedad de Fabry. La microvasculatura con afectación funcional se compromete de manera cada vez más intensa y da lugar a una insuficiencia vascular progresiva con infartos cerebrales, renales y cardíacos. Los pacientes mueren durante los primeros años de la edad adulta por las complicaciones de la vasculopatía. La terapia con galactosidasa α -D tipo A se muestra esperanzadora para la detención de la enfermedad.

Enfermedades mitocondriales



PATOGENIA MOLECULAR: las proteínas mitocondriales se codifican tanto a partir de los genes nucleares como de los propios de la mitocondria. La mayoría de las proteínas de la cadena respiratoria de la mitocondria se codifican en los genes del núcleo, aunque varias son producto del genoma mitocondrial. Se han descrito algunos trastornos autosómicos recesivos (mendelianos) escasos e infrecuentes, que representan defectos de las proteínas mitocondriales codificadas en el núcleo. Sin embargo, la mayor parte de los defectos hereditarios de la función mitocondrial derivan de mutaciones del genoma propio de la mitocondria. Para comprender estas anomalías, se requiere una explicación sobre la genética única de la mitocondria. Estas características incluyen:

- **Herencia por vía materna:** todas las mitocondrias de los vertebrados se heredan a partir de la madre, por medio del óvulo, que posee hasta 300000 copias del ADN mitocondrial (mtADN).
- **Variabilidad de las copias del mtADN:** el número de mitocondrias y el número de copias de mtADN en cada uno de estos orgánulos varía de un tejido a otro. Cada mitocondria cuenta con entre 2 y 10 copias de mtADN y las necesidades históricas variables de ATP guardan correlación con el contenido de ADN en cada una de ellas.
- **Efecto umbral:** puesto que cualquier célula contiene muchas mitocondrias y, así, cientos o miles de copias de mtADN, las mutaciones de este ácido conducen a la existencia de poblaciones mixtas de genomas mitocondriales mutantes y normales, situación que se denomina heteroplasmia. El fenotipo que deriva de las mutaciones del mtADN se determina a partir de la gravedad de aquéllas, la proporción de genomas mutantes y la demanda histórica de ATP. Los distintos tejidos tienen necesidades distintas de producción de ATP para el mantenimiento de su metabolismo; el cerebro, el corazón y el músculo esquelético muestran demandas energéticas particularmente altas.

■ **Tasa de mutación alta:** la tasa de mutación del mtADN es mucho mayor que la que caracteriza al ADN del núcleo, lo que se debe (por lo menos en parte) a una capacidad menor de reparación de ese ácido.

Las enfermedades que derivan de las mutaciones del genoma de las mitocondrias afectan sobre todo al sistema nervioso, al corazón y al músculo esquelético. Las deficiencias funcionales en todos estos trastornos pueden seguirse hasta la alteración de la fosforilación oxidativa. Los trastornos de la **fosforilación oxidativa** se dividen en varias clases: I, mutaciones nucleares; II, mutaciones puntuales del mtADN; III, deleciones del mtADN, y IV, defectos no definidos.

Todas las afecciones mitocondriales hereditarias son raras y poseen una presentación clínica variable, como resultado de las situaciones que se analizan en párrafos previos. La primera enfermedad humana del mtADN que se descubrió fue la **neuropatía óptica hereditaria de Leber**, que se caracteriza por la pérdida progresiva de la visión. Se conocen varias miopatías y encefalopatías mitocondriales (v. cap. 27). La miocardiopatía hipertrófica (v. cap. 11) también es una manifestación frecuente de las enfermedades de la fosforilación oxidativa.

Impronta genética

PATOGENIA MOLECULAR: los fenotipos que se relacionan con algunos genes difieren en función de si el alelo se hereda de la madre o el padre. Este fenómeno se denomina **impronta genética**. En el caso de los genes con impronta, bien el alelo materno bien el paterno se mantiene en estado inactivo. Este proceso fisiológico normal deriva de la metilación de los residuos de citosina del ADN en las regiones reguladoras del alelo con impronta. El alelo que carece de impronta desempeña la función biológica del locus. Si el alelo que no muestra impronta se altera por alguna mutación, el alelo con impronta permanecerá inactivo y no será capaz de compensar la función que falta. La impronta tiene lugar durante la meiosis de la gametogénesis, y el patrón de impronta se mantiene en grados variables en diversos tejidos. Se restablece durante la meiosis en la generación siguiente, de manera que la selección de un alelo determinado para la impronta puede variar de una generación a otra.

En casos extremos, los embriones experimentales que obtienen las dos series de cromosomas de forma exclusiva, ya sea de la madre o del padre, nunca sobreviven hasta el final del embarazo. Una manifestación menos grave de la impronta genética es la **disomía uniparental**, en la cual los dos miembros de un par de cromosomas se reciben a partir del mismo progenitor. El par de cromosomas pueden ser copias de un cromosoma del progenitor (isodisomía uniparental) o pueden corresponder al mismo par que se encuentra en el progenitor (heterodisomía uniparental). La disomía uniparental es rara, pero se encuentra implicada en los patrones de herencia inesperados de los rasgos genéticos. Por ejemplo, un niño con isodisomía uniparental podría mostrar una enfermedad recesiva cuando sólo uno de los padres posee el rasgo, lo que se ha observado en algunos casos de FQ y hemofilia A. La pérdida de un cromosoma por efecto de una trisomía, o una duplicación cromosómica en el caso de una monosomía, puede desencadenar la disomía uniparental. Es interesante señalar que hasta el 1% de los embarazos viables tiene una disomía uniparental en por lo menos un cromosoma.

La impronta genética se ilustra de manera apropiada a partir de ciertos trastornos hereditarios cuyo fenotipo queda determinado

por la fuente del alelo mutante en los progenitores. La deleción del locus 15q11-13 causa **síndrome de Prader-Willi** si el cromosoma afectado es el materno y el **síndrome de Angelman** si es el de origen paterno.

El síndrome de Prader-Willi (SPW) y el síndrome de Angelman (SA) constituyen ejemplos excelentes del efecto de la impronta en las enfermedades genéticas. Ambos trastornos se relacionan con la deleción (heterocigótica) de la región 15q11-13. En el SPW, la deleción se encuentra en el cromosoma materno y los genes críticos en esta región del cromosoma materno muestran silencio epigenético. En contraste, en el SA, la deleción o mutación se presenta la misma región del cromosoma materno 15 y los genes críticos en el cromosoma paterno muestran silencio epigenético. Los genes críticos que se silencian a partir de la metilación del cromosoma materno 15q11-13 incluyen el *SNRPN* (que codifica el polipéptido de una ribonucleoproteína nuclear pequeña), el *NDN* (que codifica la *necdina*) y un grupo de ARN pequeños del nucléolo (small nucleolar RNA, *snoRNA*). La deleción del cúmulo de 29 copias del *SNORD116* en ratones con genes inactivados es suficiente para inducir características similares al SPW en el humano y se encontró que los pacientes con este síndrome presentan microdeleciones 15q11-13 que se limitan a las 29 repeticiones *SNORD116*. Este tipo de *snoRNA* está implicado en la metilación de sustratos específicos de ARN. En el SA, el gen *UBE3A*, que codifica una ligasa de la ubiquitina, sufre mutación o deleción en el cromosoma materno y muestra silencio epigenético (en el cromosoma paterno).

El diagnóstico genético de estos trastornos puede establecerse mediante FISH, con el uso de sondas dirigidas contra la región 15q11-13, con el objetivo de detectar deleciones, o bien a través de estudios de metilación. La hibridación genómica mediante comparación de perfiles determina el número de copias de ADN utilizando una selección de millones de sondas, que se extienden sobre el genoma a intervalos regulares. La hibridación que muestran los fragmentos pequeños de ARN del paciente marcados con el fluorocromo en la pastilla (chip) se compara con un ADN de referencia de un control normal marcado con otro fluorocromo. Las variaciones del número de copias, ya sean deleciones o amplificaciones, se determinan en función del predominio de un fluorocromo (aumento de la señal del control cuando existen deleciones en el paciente, e incremento de la señal del paciente cuando existen amplificaciones).

Los fenotipos en estos trastornos son muy distintos. El SPW muestra hipotonía, hiperfagia con obesidad, hipogonadismo, retraso mental y facies característica. En contraste, los pacientes con SA son hiperactivos, muestran risa inapropiada, tienen una facies diferente a la del SPW y sufren convulsiones. Así, el SPW se desarrolla porque los genes críticos en el locus materno de ordinario se mantienen silentes por la impronta, mientras que la misma región del cromosoma paterno presenta deleción, lo que deriva en una falta de expresión. Lo contrario se aplica al síndrome de Angelman: el gen paterno de ordinario muestra impronta y se silencia y el locus materno se inactiva por efecto de una mutación o deleción. Este patrón se asemeja a la pérdida de la heterocigosis en los genes supresores tumorales por una metilación aberrante en ciertos casos de cáncer (v. cap. 5). El gen responsable del SA parece ser el *UBE3A*. Los genes responsables del SPW no se han identificado de manera definitiva.

La impronta genética se encuentra implicada en distintas situaciones, relevantes para la enfermedad en el humano. Por ejemplo, en ciertos cánceres de la niñez, entre los que están el tumor de Wilms, el osteosarcoma, el retinoblastoma bilateral y el rhabdomiocarcinoma embrionario, el alelo materno de un gen de supresión tumoral putativo se pierde y el alelo remanente se ubica en un cromosoma de origen paterno. En el caso del tumor glómico de transmisión

familiar, una neoplasia del adulto, tanto varones como mujeres tienen posibilidad de contener el rasgo, pero éste sólo se transmite a través del varón. Así, el gen responsable sólo muestra actividad cuando se ubica en el autosoma paterno. Por último, como se señaló antes, la premutación en el síndrome del cromosoma X frágil se expande hasta convertirse en una mutación completa sólo durante la gametogénesis en la mujer, lo que implica que la repetición del triplete recibe un trato distinto al pasar por las células femenina y masculina.

Herencia multifactorial

La herencia multifactorial hace referencia a un proceso por el cual una enfermedad deriva de los efectos de distintos genes anormales y factores ambientales. La mayor parte de los rasgos normales del humano reflejan esta complejidad y no se heredan como atributos mendelianos simples, dominantes o recesivos. Por ejemplo, la herencia multifactorial determina la talla, el color de la piel y el hábito. De manera semejante, la mayor parte de los trastornos crónicos frecuentes del adulto — diabetes, aterosclerosis, muchos tipos de cáncer, artritis e hipertensión— son enfermedades genéticas multifactoriales y se reconoce sin duda que “se transmiten en familias”. La herencia de muchos defectos congénitos también es multifactorial (p. ej., labio y paladar hendidos, estenosis pilórica y cardiopatía congénita) (tabla 6-10).

La herencia multifactorial implica la interacción de genes múltiples entre sí y con factores ambientales para dar lugar a la enfermedad en un paciente específico. Este tipo de herencia origina una segregación familiar que no obedece a reglas mendelianas simples. Así, la herencia de trastornos poligénicos se estudia en la genética poblacional más que mediante el análisis de familias específicas.

Se desconoce el número de genes afectados en una enfermedad poligénica. Por tanto, no es posible asegurar con precisión el riesgo que existe de padecer un trastorno específico en un caso dado. La probabilidad de que exista la enfermedad sólo puede predecirse a partir del número de parientes afectados, la gravedad de su trastorno y las proyecciones estadísticas a partir de los análisis poblacionales. Mientras que la herencia monogénica implica un riesgo específico de enfermedad (p. ej., 25% o 50%), la probabilidad de que existan síntomas en familiares de primer grado en una persona afectada por una enfermedad poligénica suele ser de entre el 5 y el 10%.

La base de la herencia poligénica es que más de una cuarta parte de todos los genes de los humanos normales cuentan con alelos polimórficos. Esta heterogeneidad genética conduce a una variabilidad amplia en

relación con la susceptibilidad a muchas enfermedades, situación que se complica aún más ante la interacción con factores ambientales diversos.

- **La expresión de los síntomas es proporcional al número de genes mutantes.** Los familiares cercanos de la persona afectada cuentan con un número mayor de genes mutantes que la población en general, así como un riesgo mayor de expresar la enfermedad. La probabilidad de expresar el mismo número de genes mutantes alcanza su máximo en los gemelos idénticos.
- **Los factores ambientales influyen sobre la expresión del rasgo.** Así, podría existir concordancia en cuanto a la enfermedad en apenas un tercio de los gemelos monocigóticos.
- **El riesgo para los familiares de primer grado (progenitores, hermanos, hijos) es el mismo (5 a 10%).** La probabilidad de que exista enfermedad es mucho más baja en familiares de segundo grado.
- **La posibilidad de que el rasgo aparezca en hijos sucesivos recibe influencia de su expresión en hijos previos.** Si uno o más niños nacen con un defecto multifactorial, la posibilidad de que éste reiniciada en hijos posteriores se duplica. Por contra, en los rasgos mendelianos simples la probabilidad es independiente del número de hermanos afectados.
- **Cuanto más grave es un defecto, mayor es el riesgo de que se transmita a los hijos.** Puesto que es probable que los pacientes con defectos poligénicos graves cuenten con un número mayor de genes mutantes, sus hijos tienen más posibilidad de heredar los genes anómalos que los hijos de familiares con afectación menos intensa.
- **Ciertos trastornos que muestran herencia multifactorial también revelan predilección por el sexo.** Así, la estenosis pilórica es más común en varones, mientras que la luxación congénita de la cadera es más frecuente en mujeres. Se piensa que esta susceptibilidad variable deriva de distintos umbrales de expresión de los genes mutantes en los dos sexos. Por ejemplo, si el número de genes mutantes que se requiere para que exista estenosis pilórica en el varón es A, podría ser necesario que existiera un número 4A para que ocurra en la mujer. Así, una mujer que presenta estenosis pilórica durante el período neonatal cuenta con más genes mutantes que transmitirá a sus hijos que un varón con afectación semejante. De hecho, los hijos varones de este tipo de mujeres tienen un riesgo del 25% de nacer con estenosis pilórica, en comparación con el riesgo del 4% para los hijos de los varones afectados. *Como regla general, si existe una proporción distinta entre sexos para la incidencia de un defecto poligénico, un miembro del sexo afectado con menos frecuencia tiene una probabilidad mucho mayor de transmitir el defecto.*

El labio y el paladar hendidos son ejemplos de herencia multifactorial

El día 35 de la gestación la prominencia frontal se fusiona con la apófisis maxilar para constituir el labio superior. Este proceso se encuentra bajo el control de muchos genes y los trastornos de la expresión de los mismos (hereditaria o ambiental) en ese momento impiden la fusión apropiada y dan lugar a labio hendido, con o sin discontinuidad palatina (fig. 6-36). Esta anomalía también podría ser parte de un síndrome de malformación sistémica causado por teratógenos (rubéola, anticonvulsivos) y muchas veces se observa en niños con anomalías cromosómicas.

La incidencia del labio hendido, con o sin defecto palatino, es del 0.1%. La incidencia del paladar hendido aislado es de 1 por cada 2 500. Si un niño nace con labio hendido, la posibilidad de que un segundo hijo presente el mismo defecto es del 4%. Si los primeros dos hijos presentan la anomalía, el riesgo de que el tercer hijo desarrolle labio hendido se incrementa hasta el 9%. Cuanto más grave es el defecto, mayor es la probabilidad de que el labio hendido muestre transmisión. Mientras que el 75% de los casos con labio hendido afecta a los varones, los hijos de las mujeres con paladar hendido tienen un riesgo cuatro veces mayor de adquirirlo que los hijos de los varones afectados.

Tabla 6-10

Trastornos representativos relacionados con herencia multifactorial

Adultos	Niños
Hipertensión	Estenosis pilórica
Aterosclerosis	Labio y paladar hendidos
Diabetes tipo 2	Cardiopatía congénita
Diátesis hemorrágica	Mielomeningocele
Psoriasis	Anencefalia
Esquizofrenia	Hipospadias
Espondilitis anquilosante	Luxación congénita de la cadera
Gota	Enfermedad de Hirschsprung



Figura 6-36. Labio y paladar hendidos en un neonato.

Detección de portadores de trastornos genéticos

Hasta fecha reciente, no era habitual llevar a cabo estudios para la detección de portadores de trastornos genéticos. Entre los judíos askenazíes, la detección de portadores de la enfermedad de Tay-Sachs, un trastorno autosómico recesivo, se lleva a cabo debido a la relativamente alta frecuencia de esta afección en dicho grupo. Varios trastornos hereditarios más también se incluyen en el denominado "perfil de detección askenazí". El objetivo es identificar a las parejas en las que ambos miembros son portadores heterocigotos, y que por tanto presentan un riesgo del 25% de tener hijos afectados en cada embarazo. Es posible ofrecer a estas parejas la opción del diagnóstico prenatal para determinar la condición genética de su feto. En algunos centros se encuentra disponible la fertilización in vitro combinada con el diagnóstico genético previo a la implantación para asegurar que el embrión implantado no padezca la enfermedad.

Las organizaciones profesionales de ámbito nacional en Estados Unidos han recomendado la detección prenatal de los portadores de FQ durante varios años, lo que representa la primera adopción a gran escala de estudios para la detección de portadores de enfermedades genéticas. Las directrices indican que la detección de la FQ puede ofrecerse a todas las personas de raza caucásica y a las mujeres judías askenazíes, puesto que existe una frecuencia relativa elevada de FQ en estas poblaciones. Se utiliza un panel de 25 mutaciones de FQ para realizar estas pruebas en el ADN. Si una mujer es portadora de FQ, su pareja debe someterse a estudio para determinar si se encuentran en riesgo de tener un hijo afectado. Debido a la diversidad de las mutaciones que causan FQ, el protocolo que se recomienda detecta cerca del 80% de las mutaciones conocidas en personas de raza caucásica, pero más del 97% de las que afectan a los judíos askenazíes. Las tasas de detección entre otros grupos étnicos son menores.

Diagnóstico prenatal de los trastornos genéticos

La amniocentesis y la biopsia de las vellosidades coriónicas son las herramientas diagnósticas más importantes en el caso de los trastornos

genéticos o del desarrollo. Ambos procedimientos son seguros, fiables y fáciles de realizar, y las indicaciones para su práctica son las siguientes:

- **Edad de 35 años o más:** la posibilidad de tener un hijo con síndrome de Down es de alrededor de 1 de cada 1 200 en una madre de 25 años, en comparación con 1 por 300 para una mujer de 40 años. Este riesgo se incrementa aún más con el avance de la edad materna.
- **Anomalías cromosómicas previas:** el riesgo general de recidiva del síndrome de Down en hijos sucesivos en una mujer que ya tuvo un hijo con trisomía 21 es del 1%.
- **Portador de translocaciones:** las cifras calculadas de riesgo para los hijos de los portadores de translocaciones varían del 3 al 15%. *Los portadores de translocaciones balanceadas tienen más probabilidad de tener hijos con cariotipos desbalanceados que causen anomalías fenotípicas.*
- **Antecedente de metabolopatía congénita en la familia:** las metabolopatías congénitas de tipo recesivo generan un riesgo del 25% para cada hijo si cada uno de los progenitores es heterocigótico para el rasgo. Los estudios prenatales permiten identificar los trastornos para los cuales es posible realizar un diagnóstico bioquímico.
- **Heterocigotos identificados:** los proyectos para detección de portadores (p. ej., el Tay-Sachs Disease Prevention Program) permiten identificar a las parejas en las que ambos miembros poseen el mismo gen recesivo. Cada uno de sus embarazos conlleva un riesgo del 25% de afectación del hijo y es posible recurrir al diagnóstico prenatal.
- **Antecedente familiar de trastornos ligados al cromosoma X:** es posible ofrecer la determinación del sexo del feto mediante el uso de células amnióticas a las mujeres que se saben portadoras de trastornos ligados al cromosoma X. El diagnóstico de ciertas enfermedades puede establecerse por medios bioquímicos, mediante el análisis del líquido amniótico.

Se desarrollaron sondas de ADN específicas para ciertos genes útiles en muchos trastornos genéticos, entre los que se encuentran las hemofilias A y B, las hemoglobinopatías, la fenilcetonuria y la deficiencia de antitripsina α_1 . La mayoría de los portadores heterocigóticos de las distrofias musculares de Duchenne y Becker, la corea de Huntington y la FQ pueden ser identificados mediante estas técnicas.

Enfermedades de la etapa neonatal, la lactancia y la niñez

El período que transcurre desde el nacimiento hasta la pubertad de manera tradicional se ha subdividido en varias etapas.

- Etapa neonatal (primeras cuatro semanas)
- Lactancia (primer año)
- Niñez temprana (1 a 4 años)
- Niñez tardía (5 a 14 años)

Cada uno de estos períodos cuenta con características anatómicas, fisiológicas e inmunológicas propias, que determinan la naturaleza y la presentación de distintos procesos patológicos. La morbilidad y la mortalidad en el período neonatal difieren en gran medida de las que se observan durante la lactancia y la niñez. Los lactantes y los niños no son sólo "adultos pequeños" y podrían verse afectados por enfermedades específicas para su grupo de edad.

Premadurez y retraso del crecimiento intrauterino

El embarazo humano de ordinario dura 40 ± 2 semanas, y la mayor parte de los neonatos pesa $3\,300 \pm 600$ g. La Organización Mundial de la Salud define la premadurez como la edad gestacional inferior a 37

semanas (que se cuantifican a partir del primer día del último período menstrual). Tradicionalmente, la premadurez implicaba un peso al nacer inferior a 2 500 g, con independencia de la edad gestacional. Sin embargo, puesto que los neonatos a término pueden pesar menos de 2 500 g como consecuencia del retraso en el crecimiento intrauterino más que por premadurez, los recién nacidos con peso bajo al nacer (<2500 g) se clasifican como 1) con peso apropiado para la edad gestacional, o 2) pequeños para la edad gestacional.

En Estados Unidos, la incidencia del peso bajo al nacer es menor del 6% entre la población caucásica. Dos tercios de estos neonatos son prematuros (con peso apropiado para la edad gestacional). Por el contrario, cuando la frecuencia del peso bajo al nacer excede del 10%, como ocurre en las personas de raza negra (>12%), la mayor parte de los neonatos sufren retraso del crecimiento intrauterino y se consideran pequeños para la edad gestacional.

Alrededor del 1% de los neonatos estadounidenses pesan menos de 1 500 g y se clasifican en la categoría de **peso muy bajo al nacer**. En estos recién nacidos se producen la mitad de las muertes neonatales y su supervivencia guarda relación con el peso al nacimiento. Si se les atiende en unidades de cuidados intensivos neonatales, sobrevive el 90% de los que pesan más de 750 g. Cuando el peso varía entre 500 g y 750 g, sobrevive el 45%, y la mitad de ellos se desarrollan con normalidad.



FACTORES ETIOLÓGICOS: los factores que predisponen al nacimiento prematuro de un feto (con peso apropiado para la edad gestacional son 1) enfermedad en la madre; 2) incompetencia uterina; 3) trastornos fetales, y 4) anomalías placentarias. Si la vida de un feto se pone en riesgo ante esos trastornos, podría ser necesario inducir el nacimiento prematuro para salvarlo. En una parte sustancial de neonatos con peso apropiado, la causa del nacimiento prematuro se desconoce. El retraso del crecimiento intrauterino y el nacimiento sucesivo de neonatos pequeños para la edad gestacional se vinculan con trastornos que 1) alteran la salud y la nutrición de la madre; 2) interfieren con la circulación o la función de la placenta, o 3) alteran el crecimiento o el desarrollo del feto (v. cap. 18).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: las complicaciones de la premadurez en sí misma (peso apropiado) y del retraso del crecimiento intrauterino (pequeños para la edad gestacional) se superponen. Sin embargo, ciertos principios generales son válidos. La premadurez se asocia con frecuencia a dificultad respiratoria intensa, trastornos metabólicos (p. ej., hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia), problemas circulatorios (anemia, hipotermia, hipotensión) y sepsis bacteriana. Por el contrario, los neonatos pequeños constituyen un grupo mucho más heterogéneo, en el que se incluyen muchos individuos con anomalías congénitas e infecciones adquiridas in utero. Incluso cuando se excluyen estas causas de retraso del crecimiento intrauterino, las complicaciones en el neonato pequeño guardan relación más estrecha con la edad gestacional que con el peso al nacer. Además de los problemas que se vinculan con la premadurez, los neonatos pequeños para la edad gestacional suelen sufrir asfixia perinatal, aspiración meconial, enterocolitis necrosante, hemorragia pulmonar y las complicaciones propias de los defectos congénitos o los trastornos metabólicos hereditarios.

La inmadurez orgánica es una de las causas de los problemas neonatales

La madurez del recién nacido puede definirse tanto en términos anatómicos como fisiológicos. Los órganos en maduración de los neonatos que nacen prematuramente difieren de los de recién nacidos a término, aunque la maduración completa de muchos órganos puede tomar días (pulmones) o años (cerebro) tras el nacimiento.

PULMONES: la inmadurez pulmonar es un riesgo común e inmediato para la viabilidad de los neonatos con peso bajo. Las células del recubrimiento de los alvéolos fetales no se diferencian en neumocitos tipo I y II hasta una fase avanzada del embarazo. El líquido amniótico

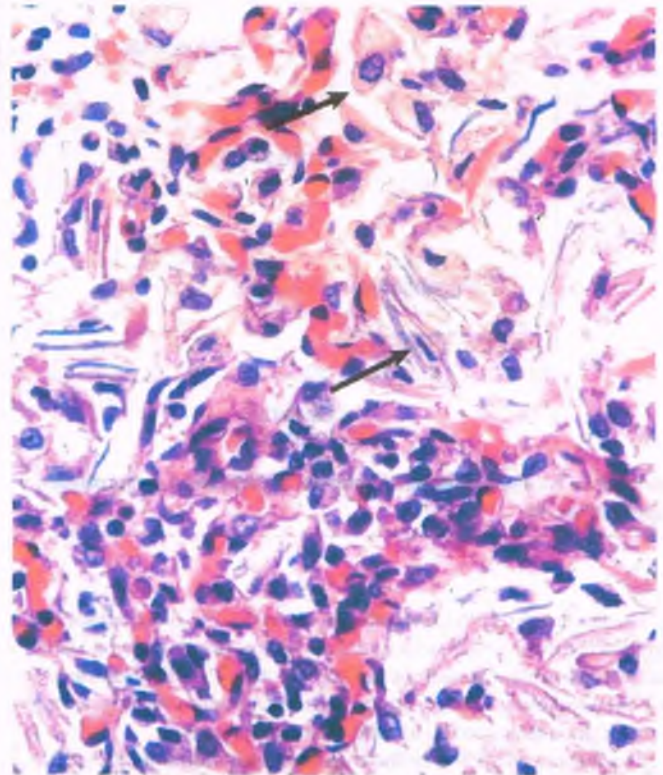


Figura 6-37. Retención de líquido amniótico en el pulmón de un neonato prematuro. El pulmón con expansión incompleta contiene escamas (*flashes*), que están constituidas por células epiteliales planas que se desprenden hacia el líquido amniótico a partir de la piel del feto.

llena los alvéolos fetales y drena desde los pulmones en el momento del nacimiento. En ocasiones, los neonatos inmaduros muestran movimientos respiratorios deficientes que no permiten la expulsión completa del líquido amniótico a partir de los pulmones. A ésta puede seguir la dificultad respiratoria, un síndrome que se denomina **aspiración de líquido amniótico**, pero que de hecho corresponde a la retención de dicho fluido. Las vías respiratorias contienen células planas desprendidas (*escamas*) y lanugo que derivan de la piel fetal, así como líquido amniótico rico en proteínas (fig. 6-37; v. cap. 12).

La capacidad de los alvéolos para la permanecer expandidos durante el ciclo respiratorio (es decir, para no colapsarse durante la exhalación), depende en gran medida del **surfactante pulmonar**, que reduce la tensión de superficie intraalveolar. El surfactante se sintetiza en los neumocitos tipo II y es una mezcla compleja que contiene un 10% de proteínas y un 90% de fosfolípidos diversos, de los que el 75% corresponde a fosfatidilcolina (lecitina) y el 10% a fosfatidilglicerol. La composición del surfactante se modifica al tiempo que el feto madura; 1) la lecitina se incrementa con rapidez al inicio del tercer trimestre y luego aumenta a gran velocidad hasta alcanzar la concentración máxima cerca del término (fig. 6-38); 2) la mayor parte de la lecitina en el pulmón maduro corresponde a dipalmitato, pero en el pulmón maduro corresponde a especies con capacidad surfactante más limitada, como el dipalmitato y el miristato; 3) el fosfatidilglicerol no existe en los pulmones antes de la semana 36 de la gestación, y 4) antes de la semana 35, el surfactante inmaduro contiene una proporción mayor de esfingomielina que en el adulto.

Los constituyentes proteicos del surfactante, aunque constituyen un porcentaje pequeño de su peso total, son importantes para facilitar la actividad superficial de la mezcla y también desempeñan otras funcio-

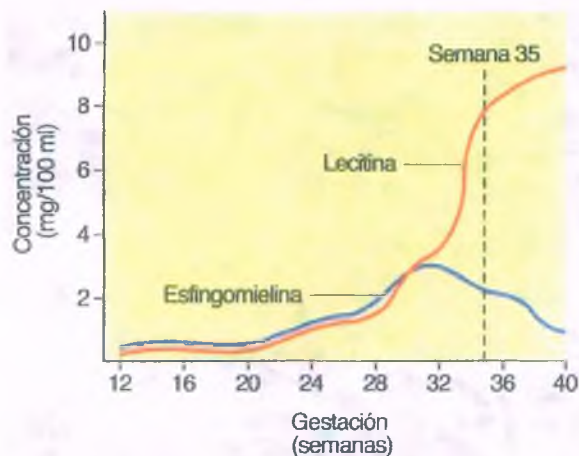


Figura 6-38. Patogenia del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido

nes. Existen dos proteínas asociadas al surfactante con gran actividad hidrofóbica, SP-B y SP-C, que resultan críticas para la actividad surfactante. Dos proteínas hidrofílicas más, SP-A y SP-D, desempeñan funciones adicionales, que se cree que incluyen la regulación de la secreción del surfactante, la protección antimicrobiana y otras.

El surfactante pulmonar se libera hacia el líquido amniótico, del que pueden tomarse muestras mediante amniocentesis para valorar la madurez del pulmón fetal. Una proporción entre lecitina y esfingomielina de 2:1 implica que el feto debería sobrevivir sin desarrollar síndrome de dificultad respiratoria. Después de la semana 35, la aparición del fosfatidilglicerol en el líquido amniótico es la prueba más precisa de la madurez de los pulmones fetales.

HÍGADO: el hígado de los neonatos prematuros cuenta con una morfología semejante a la del órgano del adulto, excepto por la existencia de hematopoyesis extramedular conspicua. Sin embargo, los hepatocitos tienden a mostrar inmadurez funcional. El hígado fetal carece de glucuroniltransferasa. La incapacidad hepática que deriva para conjugarse la bilirrubina suele dar lugar a ictericia neonatal (v. cap. 14). Esta deficiencia enzimática se agrava por la destrucción rápida de los eritrocitos fetales, proceso que trae consigo un aumento de la provisión de bilirrubina.

CEREBRO: el cerebro de los neonatos inmaduros difiere del de los adultos, tanto desde la perspectiva morfológica como funcional, pero esta diferencia rara vez es letal. Por otra parte, el desarrollo incompleto del SNC muchas veces se refleja en el control vasomotor deficiente, la hipotermia, los problemas para la alimentación y la apnea recurrente.

Calificación de Apgar

Las valoraciones clínicas de la madurez neonatal en general se realizan 1 min y 5 min después del nacimiento y se califican ciertos parámetros a partir de los criterios recomendados por Virginia Apgar (tabla 6-11). En general, a mayor calificación de Apgar, mejor es la condición del neonato. La calificación que se registra al minuto corresponde a un índice de asfixia y de la necesidad de proporcionar ventilación asistida. La calificación que se toma a los 5 min es una indicación más precisa de la muerte inminente o de la posibilidad de que exista daño neurológico persistente. Por ejemplo, en los neonatos que pesan menos de 2 000 g y a los 5 min tienen un Apgar de 9 o 10, la mortalidad durante el primer mes es inferior al 5%; alcanza casi el 80% cuando la calificación de Apgar se reduce a 3 o menos.

Tabla 6-11

Puntuación de Apgar*

Signo	0	1	2
Frecuencia cardíaca	Indetectable	Menor de 100/min	Mayor de 100/min
Esfuerzo respiratorio	Nulo	Lento, irregular	Adecuado, llanto
Tono muscular	Deficiente	Cierto grado de flexión de las extremidades	Movilización activa
Respuesta a catéter en fosa nasal	No hay respuesta	Hacer muecas	Tosa o estornude
Coloración	Cianosis, palidez	Cuerpo rosado, extremidades cianóticas	Completamente rosa

*Estos cinco signos objetivos se valoran 60 s después del parto, y a cada uno se le asigna una calificación de 0, 1 o 2. La calificación máxima de 10 se asigna a los neonatos con la mejor condición posible.

El síndrome de dificultad respiratoria del neonato se debe a la deficiencia de surfactante pulmonar

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) del neonato es la primera causa de morbilidad y mortalidad en los neonatos prematuros. Genera la mitad de todas las muertes neonatales en Estados Unidos. Su incidencia varía inversamente a la edad gestacional y al peso al nacer. Así, más de la mitad de los neonatos menores de 28 semanas de edad gestacional sufren SDR, pero sólo afecta a una quinta parte de los recién nacidos de 32 a 36 semanas. Además de la premadurez, otros factores de riesgo para el SDR incluyen 1) asfixia neonatal; 2) diabetes materna; 3) nacimiento por cesárea; 4) parto precipitado, y 5) embarazo gemelar.

FACTORES ETIOLÓGICOS: la patogenia del SDR en el neonato guarda una estrecha relación con la deficiencia de surfactante (fig. 6-39). Cuando un neonato comienza a respirar, las células tipo II liberan sus reservas de surfactante. El papel biofísico de esta sustancia es reducir la tensión superficial (es decir, disminuir la afinidad mutua de las superficies alveolares). Esto permite que los alvéolos permanezcan abiertos cuando el recién nacido exhala y reduce la resistencia que existe para la distensión de los pulmones durante la segunda respiración. Si la función del surfactante es inadecuada, como sucede en muchos neonatos prematuros con pulmones inmaduros, los alvéolos se colapsan cuando el recién nacido exhala y se resisten a la expansión una vez que trata de realizar una segunda respiración. La energía que se requiere para la segunda respiración debe entonces superar la afinidad intercelular en los alvéolos. Así, la inspiración requiere un esfuerzo considerable y daña el recubrimiento del alvéolo. Los alvéolos lesionados permiten la fuga de plasma hacia sus espacios aéreos. Los constituyentes plasmáticos, que incluyen el fibrinógeno y la albúmina, se unen al surfactante y obstaculizan su función, lo que exagera aún más la insuficiencia respiratoria. Muchos alvéolos presentan perfusión sanguínea, pero no reciben ventilación, lo que desencadena hipoxia y acidosis y compromete todavía más la capacidad de los neumocitos tipo II para producir surfactante. La hipoxia que se desencadena provoca vasoconstricción arterial pulmonar, que incrementa el cortocircuito derecha-izquierda a través del conducto arterioso y el agujero oval, así como al interior del mismo pulmón. La isquemia pulmonar que resulta agrava de manera adicional el daño epitelial en el alvéolo y lesiona al

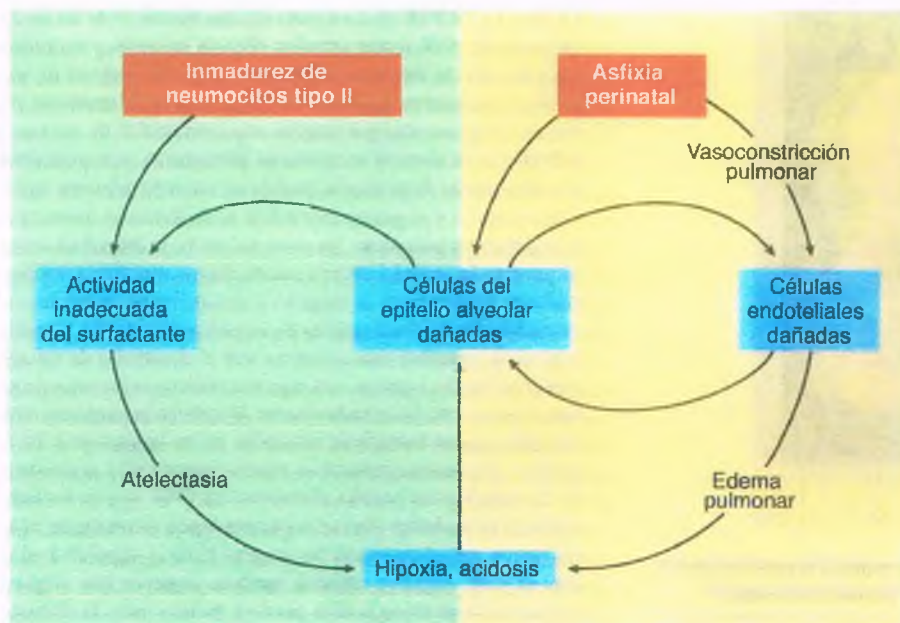


Figura 6-39. Patogenia del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido. La inmadurez pulmonar y la asfixia perinatal son los factores patógenos principales.

endotelio de los capilares pulmonares. La fuga de líquido rico en proteínas hacia los alvéolos a partir del lecho vascular dañado contribuye a las características clínicas y patológicas típicas del SDR.

La evolución del SDR se complica más adelante por la necesidad de exponer al neonato a concentraciones elevadas de oxígeno inspirado (FiO_2) para mantener una concentración adecuada de oxígeno arterial. Si bien las medidas de apoyo respiratorio han mejorado considerablemente, el daño que generan las concentraciones altas de FiO_2 (v. la sección sobre lesión mediada por ROS, cap. 1) se une a la lesión pulmonar ya existente.



PATOLOGÍA: los pulmones en el SDR neonatal muestran un aspecto rojo oscuro, consolidación y ausencia de aire. Los alvéolos se encuentran colapsados. Los conductos alveolares y los bronquiolos respiratorios se aprecian dilatados y contienen detritos celulares, líquido proteináceo de edema y eritrocitos. Los conductos alveolares se encuentran recubiertos por estructuras amorfas eosinófilas ricas en fibrina, que se denominan **membranas hialinas**, de donde proviene el concepto original de **enfermedad de membrana hialina** (fig. 6-40). Las paredes de los alvéolos colapsados son gruesas, los capilares muestran congestión y los linfáticos están llenos de material proteináceo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: la mayor parte de los neonatos que han de desarrollar el SDR tienen aspecto normal en el momento del nacimiento y calificaciones altas de Apgar. El primer síntoma, que suele aparecer en el transcurso de la primera hora tras el nacimiento, es el aumento del esfuerzo respiratorio, con retracción intercostal intensa y el uso de los músculos accesorios del cuello. La frecuencia respiratoria se incrementa hasta más de 100 respiraciones por minuto y el neonato desarrolla cianosis. Las radiografías del tórax revelan infiltrados en "vidrio molido", y en las fases terminales los alvéolos llenos de líquido determinan un aspecto de "blanqueamiento" de todo el pulmón. En los casos graves, los neonatos desarrollan obnubilación y flacidez progresivas. Les siguen períodos prolongados de apnea y finalmente el neonato muere por asfixia.

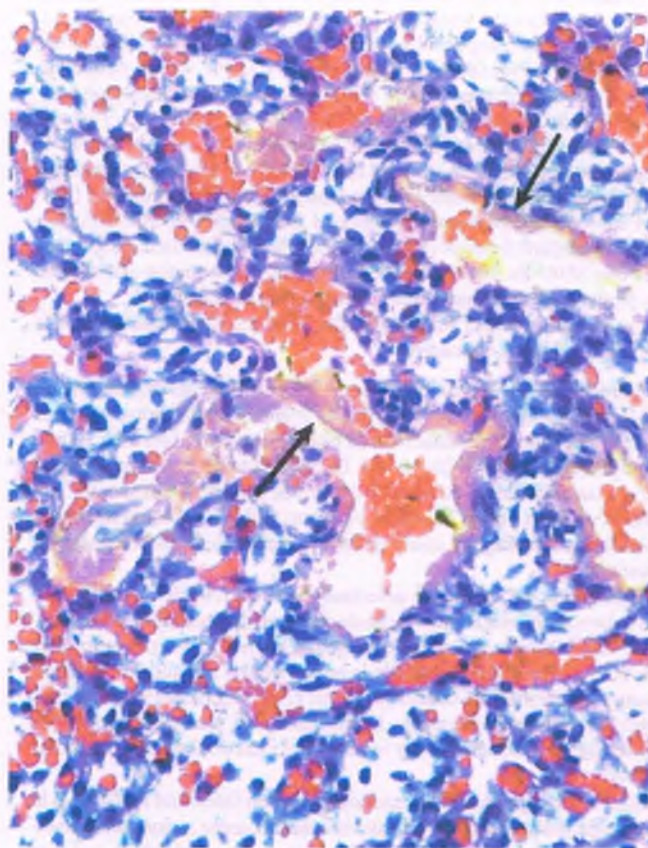


Figura 6-40. Pulmón en el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido. Los alvéolos muestran atelectasia, y se observa un conducto alveolar dilatado cubierto por una membrana hialina rica en fibrina (flechas).



Figura 6-41. Hemorragia intraventricular en un neonato prematuro que desarrolló síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido.

Los avances terapéuticos de las décadas recientes incrementaron la posibilidad de supervivencia de los neonatos con SDR, permitieron la supervivencia de recién nacidos con gran premadurez que en épocas previas casi no tenían oportunidad de vivir y redujeron la incidencia de muchas complicaciones del SDR (v. más adelante). Si bien los estudios difieren en cuanto a las poblaciones de prueba y las estrategias terapéuticas aplicadas, es posible extraer varias conclusiones generales. Si el trabajo de parto amenaza con presentarse en un embarazo pretérmino, la administración de corticoesteroides a la madre acelera la maduración pulmonar y reduce así la incidencia de SDR en los neonatos prematuros. Además, el uso de surfactantes derivados de animales (porcinos o bovinos), en combinación con una terapia ventilatoria más adecuada, mejoró de manera sorprendente la supervivencia de los neonatos con SDR. En la actualidad, incluso en los neonatos prematuros muy pequeños es frecuente una supervivencia del 85 al 90%.

Las complicaciones principales del SDR guardan relación con la anoxia y la acidosis, e incluyen:

- **Hemorragia intraventricular:** la matriz germinal periventricular en el cerebro del neonato es en particular vulnerable a la hemorragia por la existencia de venas dilatadas de pared delgada en esta área, que se rompen con facilidad (fig. 6-41). La patogenia de esta complicación no se comprende en su totalidad, pero se piensa que deriva de una lesión anóxica en los capilares periventriculares, la congestión y la trombosis venosas, así como de las anomalías de la autorregulación vascular.
- **Persistencia del conducto arterioso:** en casi un tercio de los neonatos que sobreviven al SDR el conducto arterioso permanece permeable. Con la resolución de la neumopatía, la presión arterial pulmonar declina y la presión más alta en la aorta invierte la dirección del flujo sanguíneo dentro del conducto, lo que produce un cortocircuito persistente izquierda-derecha. La insuficiencia cardíaca congestiva puede ser la consecuencia, y requerirá el cierre del conducto persistente.
- **Enterocolitis necrosante:** esta complicación intestinal del SDR es la urgencia gastrointestinal adquirida más frecuente en los recién nacidos. Se piensa que guarda relación con la isquemia de la mucosa intestinal, que desencadena la colonización bacteriana, por lo general por *Clostridium difficile*. Las lesiones varían desde las propias de la enterocolitis pseudomembranosa típica hasta la gangrena y la perforación del intestino.
- **Displasia broncopulmonar (DBP):** la DBP es una complicación tardía del SDR, casi siempre en neonatos con peso al nacer inferior a 1 500 g y que se mantuvieron con ventilación con presión positiva

y FiO_2 alta. La DBP afecta a cerca de una tercera parte de los supervivientes del SDR según estudios clínicos recientes y se manifiesta por persistencia del requerimiento de FiO_2 alta después de un mes desde el nacimiento. En lactantes de mayor edad, el trastorno podría derivar de la toxicidad por oxígeno superpuesta al SDR. Sin embargo, la DBP que se observa en neonatos prematuros muy pequeños (de 25 a 28 semanas de gestación) podría ser un tanto diferente en cuanto a su patogenia y se piensa que refleja la maduración inadecuada de la arquitectura pulmonar. En estos pacientes, la dificultad respiratoria persiste después del tercer o cuarto día y se manifiesta por hipoxia, acidosis, dependencia de oxígeno y desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha. Las radiografías de los pulmones revelan la modificación de la opacidad casi completa ante el desarrollo de un aspecto similar al de una esponja, con regiones radiotransparentes pequeñas que alternan con focos radiodensos. El epitelio bronquiolar muestra hiperplasia, con metaplasia escamosa en los bronquios y los bronquiolos. Se presenta atelectasia, edema intersticial y engrosamiento de las membranas basales alveolares. La DBP es una enfermedad crónica; los lactantes afectados pueden seguir necesitando la administración complementaria de oxígeno hasta el segundo o el tercer año de vida. Algunos estudios también sugieren que el grado de alteración respiratoria podría persistir incluso hasta la adolescencia o más allá.

Debe señalarse que el SDR puede desarrollarse en neonatos a término o cercanos al mismo. Desde la perspectiva clínica, este síndrome simula al que se observa en los neonatos prematuros que carecen de surfactante suficiente. A pesar de esto, los estudios recientes documentan que una fracción alta de neonatos a término con SDR sufre deficiencias genéticas de una de las proteínas hidrofóbicas del surfactante (SP-B o SP-C), o que presenta mutaciones del transportador del cajón de unión al ATP (ABCA3).

La eritroblastosis fetal es una enfermedad hemolítica cuya causa es la existencia de anticuerpos maternos contra los eritrocitos del feto

Hipócrates reconoció este trastorno por vez primera, pero no se comprendió totalmente hasta 1940, cuando se identificó el antígeno rhesus (Rh) en los eritrocitos. Existen más de 60 antígenos en las membranas de los eritrocitos que podrían inducir respuestas de anticuerpos, pero sólo los anticuerpos contra los antígenos Rh D y ABO desencadenan una enfermedad hemolítica de importancia.

Incompatibilidad por Rh

La distribución de los antígenos Rh varía entre los distintos grupos étnicos. En la población estadounidense caucásica, el 15% es negativa a Rh (Rh D-); sólo el 8% de la población negra es Rh D-. En esencia, todos los japoneses, chinos y nativos americanos son Rh D+. En contraste, el 35% de los vascos son Rh D-, grupo poblacional en el cual es posible que haya surgido el fenotipo Rh D-.



PATOGENIA MOLECULAR: el sistema Rh para tipificación sanguínea consta de alrededor de 25 componentes, de los cuales sólo los alelos cde/CDE necesitan analizarse aquí. Los anticuerpos contra el antígeno D dan lugar al 90% de los casos de eritroblastosis fetal que derivan de la incompatibilidad por Rh, en tanto el resto de los casos guarda relación con los antígenos C o E. Los eritrocitos fetales positivos a Rh (>1 ml) entran en la circulación de una madre Rh- en el momento del nacimiento e inducen anticuerpos en ella contra el antígeno D del feto (fig. 6-42).

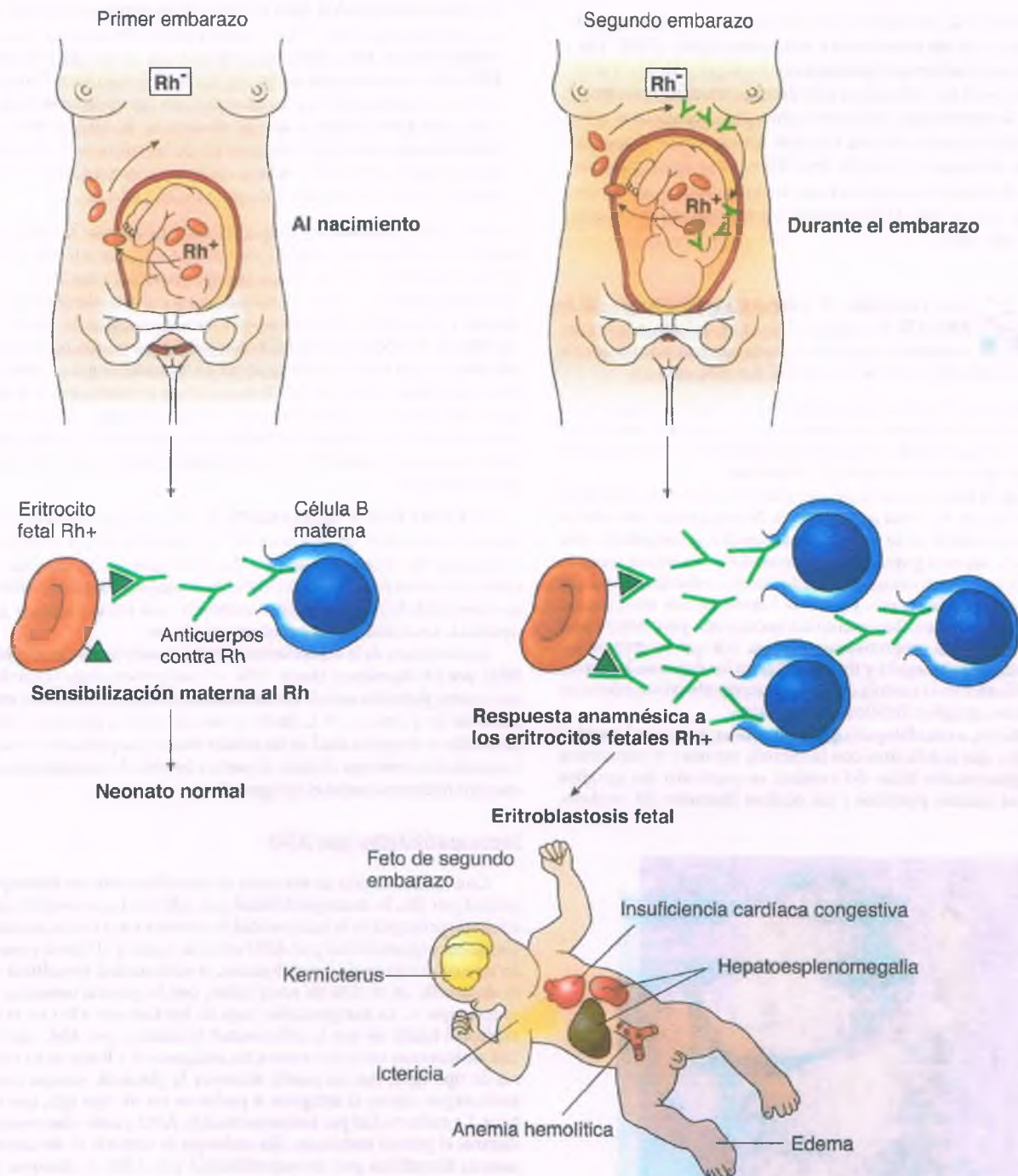


Figura 6-42. Patogenia de la eritroblastosis fetal por incompatibilidad materno-fetal a Rh. La inmunización de la madre Rh⁻ durante el primer embarazo lleva a la formación de anticuerpos contra Rh, del tipo de la inmunoglobulina G. Estos anticuerpos atraviesan la placenta y dañan al feto Rh⁺ en embarazos subsiguientes.

Puesto que el volumen de sangre fetal que se requiere para sensibilizar a una madre sólo entra en su circulación en el momento del nacimiento, la enfermedad de ordinario no afecta a su primer feto. Sin embargo, en los embarazos sucesivos en que la mujer sensibilizada alberga un feto Rh⁺, se requieren cantidades mucho menores de antígeno fetal D para inducir los títulos de anticuerpos en ella. Los anticuerpos IgG que se sintetizan atraviesan la placenta y pro-

ducen así hemólisis en el feto. Este ciclo se magnifica en las mujeres multíparas, de manera que la gravedad de la eritroblastosis muestra un aumento progresivo en los embarazos sucesivos.

Alrededor del 15% de las mujeres de raza caucásica son Rh⁻. Puesto que tienen una posibilidad del 85% de casarse con un varón Rh⁺, en el 13% de los matrimonios existe un riesgo teórico de que se presente incompatibilidad materno-fetal por Rh. No obstante, la

incidencia real de la eritroblastosis fetal es mucho menor porque 1) más de la mitad de los varones Rh+ son heterocigotos (D/d), por lo que sólo la mitad de sus hijos expresa el antígeno D; 2) en sólo la mitad de todos los embarazos se presentan transfusiones fetomaternas de intensidad suficiente como para sensibilizar a la madre, y 3) en muchas de las mujeres Rh- que se exponen a cantidades relevantes de sangre fetal Rh+ no se desencadenan respuestas inmunitarias sustanciales. Incluso después de varios embarazos, sólo el 5% de las mujeres Rh- tienen neonatos con eritroblastosis fetal.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

la intensidad de la hemólisis en la eritroblastosis es variable, y puede generar anemia leve o letal, cuya patología depende de la gravedad de la afección.

- En la forma más extrema de la enfermedad, se presenta la **muerte in utero** y resulta evidente una maceración intensa del feto en el momento del nacimiento. Se aprecian eritroblastos abundantes en los órganos que no presentan autólisis extensa.
- La **hidropesía fetal** es la variante más grave de la eritroblastosis fetal (fig. 6-43) en los neonatos nacidos vivos. Se caracteriza por **edema intenso secundario a la insuficiencia cardíaca congestiva que deriva de la anemia grave**. Los neonatos afectados suelen morir, a menos que se realicen exanguinotransfusiones adecuadas con células Rh- para corregir la anemia y tratar la hemólisis. Los neonatos no cursan con ictericia en el momento del nacimiento, pero desarrollan hiperbilirrubinemia progresiva con rapidez. Los que mueren muestran hepatoesplenomegalia y tinción biliar en los órganos, hiperplasia eritroblástica en la médula ósea y hematopoyesis extramedular en hígado, bazo, ganglios linfáticos y otros sitios.
- El **kernícterus**, o **encefalopatía por bilirrubina**, es una enfermedad neurológica que se relaciona con la ictericia intensa y se caracteriza por la pigmentación biliar del cerebro, en particular los ganglios basales, los núcleos pontinos y los núcleos dentados del cerebelo.



Figura 6-43. Hidropesía fetal. El neonato muestra anasarca intensa.

Aunque se mencionó el daño cerebral en los neonatos ictericos por vez primera en el siglo XV, su relación con la elevación de las concentraciones de bilirrubina no conjugada no se apreció sino hasta 1952. El kernícterus (que deriva del término alemán kern, "núcleo") se limita en gran medida a los neonatos con hiperbilirrubinemia no conjugada grave, como la que se observa en la eritroblastosis. La bilirrubina que deriva de la destrucción de los eritrocitos y el catabolismo del grupo hemo liberado se conjuga de forma deficiente en el hígado inmaduro, que carece de glucuroniltransferasa.

El desarrollo de kernícterus guarda relación directa con la concentración de bilirrubina no conjugada y es raro en neonatos a término si las concentraciones de esta sustancia son inferiores a 20 mg/100 ml. Los neonatos prematuros son más vulnerables a la hiperbilirrubinemia, y pudieran desarrollar kernícterus con concentraciones de incluso 12 mg/100 ml. Se piensa que la bilirrubina daña las células cerebrales al interferir con su función mitocondrial. El kernícterus grave causa primero la pérdida del reflejo de Moro e induce movimientos atetoides, que en el 75% de los casos evolucionan hasta el letargo y la muerte. La mayor parte de los neonatos que sobreviven sufre coreoatetosis grave y retraso mental; una minoría desarrolla grados variables de retraso intelectual y motor.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO: las exanguinotransfusiones tienen la capacidad de mantener la concentración sérica máxima de bilirrubina en niveles aceptables. Sin embargo, la fototerapia, que induce la conversión de la bilirrubina no conjugada tóxica en isómeros que carecen de toxicidad y pueden excretarse en la orina, reduce en gran medida la necesidad de exanguinotransfusiones.

La incidencia de la eritroblastosis fetal secundaria a la incompatibilidad por Rh disminuye (hasta <1% en mujeres en riesgo) cuando se administra globulina anti-D humana (RhoGAM) a la madre en el transcurso de las primeras 72 h desde el nacimiento. La globulina anti-D neutraliza la antigenicidad de las células fetales que pudieran entrar en la circulación materna durante el parto e impide el desarrollo de anticuerpos maternos contra el antígeno D.

Incompatibilidad por ABO

Con la declinación de los casos de eritroblastosis por incompatibilidad por Rh, la incompatibilidad por ABO se ha convertido en la etiología principal de la enfermedad hemolítica en el recién nacido. Si bien la incompatibilidad por ABO entre la madre y el hijo se presenta en una cuarta parte de los embarazos, la enfermedad hemolítica sólo se desarrolla en el 10% de estos niños, por lo general neonatos con sangre tipo A. La antigenicidad baja de los factores ABO en el feto explica el hecho de que la enfermedad hemolítica por ABO sea leve. Los anticuerpos naturales contra los antígenos A y B son en su mayoría de tipo IgM, que no puede atravesar la placenta, aunque ciertos anticuerpos contra el antígeno A pudieran ser de tipo IgG, que sí lo hace. La enfermedad por isoimmunización ABO puede observarse así durante el primer embarazo. Sin embargo, la mayoría de los casos de anemia hemolítica por incompatibilidad por ABO se observa después de otro embarazo incompatible.

La mayoría de los neonatos con incompatibilidad por ABO desarrollan ictericia leve como característica clínica única. Las complicaciones extremas de la eritroblastosis que se vincula con la incompatibilidad por Rh son inusuales en la enfermedad por ABO. Sin embargo, en ocasiones se ha constatado el desarrollo de kernícterus.

Las lesiones durante el parto varían desde el traumatismo mecánico hasta el daño anóxico

Algunas lesiones que tienen lugar durante el nacimiento guardan relación con la manipulación obstétrica, pero muchas se deben a acontecimientos inevitables durante el parto ordinario. Las lesiones durante el

parto afectan a cerca de 5 de cada 1 000 nacidos vivos. Entre los factores predisponentes pueden mencionarse la desproporción cefalopélvica, la distocia (parto difícil), la premadurez y la presentación pélvica.

Lesión craneal

- El **caput succedáneo** es el edema del cuero cabelludo que deriva del traumatismo en la cabeza durante su paso por el canal del parto. El edema desaparece con rapidez y tiene escasa relevancia clínica.
- El **cefalohematoma** corresponde a una hemorragia subperióstica sobre la superficie de un solo hueso del cráneo. Se manifiesta en el transcurso de las primeras horas tras el nacimiento y puede o no relacionarse con una fractura lineal del hueso subyacente. La mayor parte de los cefalohematomas se resuelven sin complicaciones y no requieren tratamiento.
- Las **fracturas craneales** durante el nacimiento derivan del impacto de la cabeza sobre los huesos de la pelvis o de la presión que ejercen los fórceps obstétricos. Las fracturas lineales, la variedad más frecuente, son asintomáticas y no requieren tratamiento. Las fracturas deprimidas suelen deberse al traumatismo que producen los fórceps. Aunque muchas fracturas deprimidas no producen síntomas al principio, podría ser necesaria la elevación mecánica del hueso fracturado ante el riesgo de traumatismo de las estructuras subyacentes por la presión persistente. En contraste con la mayor parte de las fracturas, las que atañen al hueso occipital con frecuencia se extienden hasta alcanzar los senos venosos subyacentes y causan hemorragia letal.
- La **hemorragia intracraneal** es una de las lesiones más peligrosas durante el parto y puede ser traumática, secundaria a asfixia o resultado de una diátesis hemorrágica subyacente. La hemorragia traumática intracraneal tiene lugar en caso de 1) desproporción cefalopélvica intensa; 2) parto precipitado; 3) presentación pélvica; 4) trabajo de parto prolongado, o 5) aplicación inapropiada de los fórceps. Estos traumatismos pueden desencadenar una **hemorragia subdural** o **subaracnoidea**, en muchas ocasiones como consecuencia de laceraciones de la hoz del cerebro o la tienda del cerebelo, que afectan a la vena de Galeno o a los senos venosos. Como se señaló anteriormente, la lesión anóxica secundaria a asfixia, en particular en un neonato prematuro, se relaciona con frecuencia con la hemorragia intraventricular.

El pronóstico para los neonatos con hemorragia intracraneal depende en gran medida de su extensión. La hemorragia masiva con frecuencia provoca la muerte con rapidez. Los neonatos que sobreviven pueden recuperarse por completo o presentar disfunción a largo plazo, por lo general manifiesta como parálisis cerebral o hidrocefalia. Sin embargo, los estudios de ultrasonido han demostrado que muchos casos de parálisis cerebral guardan relación con el daño adquirido durante el transcurso de dos o más semanas previas al nacimiento más que con el traumatismo durante el parto.

Lesión de los nervios periféricos

- La **parálisis braquial**, con grados diversos de afectación del brazo, se debe a la tracción excesiva que se ejerce sobre la cabeza y el cuello o los hombros durante el nacimiento. Si los nervios se seccionan, la disfunción puede ser permanente. La función puede recuperarse en el transcurso de algunos meses si la parálisis se debe a edema y hemorragia.
- La **parálisis del nervio frénico** y la asociada del hemidiafragma pueden tener relación con la parálisis braquial y desencadenar dificultad para la respiración. La enfermedad suele resolverse de manera espontánea en el transcurso de algunos meses.
- La **parálisis del nervio facial** suele manifestarse como una parálisis flácida unilateral de la cara, que deriva de la lesión del séptimo par craneal durante el trabajo de parto o el parto, en especial por los fórceps. Cuando es grave, todo el lado afectado de la cara se encuen-

tra paralizado e incluso resulta imposible el cierre del párpado. El pronóstico depende de nuevo del grado de lesión en el nervio.

Fracturas

La **clavícula** es el hueso más vulnerable a las fracturas durante el nacimiento, y es posible que exista una fractura concomitante del **húmero**. La inmovilización del brazo y el hombro suelen permitir la consolidación completa. Las fracturas de otros huesos largos y de la nariz tienen lugar en ocasiones durante el parto, pero consolidan con facilidad.

Rotura hepática

El único órgano interno, distinto al cerebro, que se lesiona con cierta frecuencia durante el trabajo de parto y nacimiento es el hígado. La presión mecánica que se ejerce durante los nacimientos complicados o prematuros es la responsable. La rotura hepática podría dar lugar a la formación de un hematoma de tamaño suficiente para ser palpable y provocar anemia; podría requerirse la reparación quirúrgica de la laceración.

El síndrome de muerte súbita infantil es una causa importante de muerte posnatal o perinatal

El **síndrome de muerte súbita infantil (SMSI)**, que también se conoce como *"muerte de la cuna"*, se define como la *"muerte súbita de un neonato, lactante o niño pequeño, que resulta inesperada por su historia clínica y para la que la autopsia completa es incapaz de demostrar una causa de muerte adecuada"*.¹ El diagnóstico de SMSI sólo se establece una vez que se excluyen otras causas específicas de muerte súbita, como infección, hemorragia, aspiración y otras. Es en particular relevante que se descarte el homicidio como causa potencial de la muerte del niño, en especial en aquellos casos en los que más de un hijo ha muerto por SMSI aparente. Las descripciones de casos probables de SMSI datan de la época bíblica y el síndrome se observó en las colonias estadounidenses en 1686. Sin embargo, la atención moderna del trastorno data de finales de la década de 1960.

De manera característica, las víctimas del SMSI son lactantes en apariencia sanos que se van a dormir sin que exista alguna sospecha de la desgracia inminente, pero que no despiertan. Al tiempo que se identifican distintos factores predisponentes y contribuyentes ambientales, bioquímicos, estructurales y genéticos, se debate sobre en qué medida la nomenclatura SMSI sólo puede aplicarse a ese número cada vez menor de muertes que en realidad carece de patogenia identificable o si las muertes cuya patogenia no implica infección, asfixia y otros fenómenos aún pueden incluirse en un grupo diagnóstico con definición menos estricta. Los autores prefieren esta segunda definición, más incluyente, para el síndrome.



EPIDEMIOLOGÍA: Después del período neonatal, el SMSI es la causa principal de muerte en el primer año de vida y corresponde a más de un tercio de todos los casos de mortalidad que tienen lugar durante ese período. Su incidencia en Estados Unidos disminuyó desde 1,2 por cada 1 000 nacidos vivos en 1992, hasta 0,5 por cada 1 000 nacidos vivos en 2006 (v. más adelante). Aun así, el SMSI es responsable de más de 2 000 muertes infantiles cada año en Estados Unidos. La mayoría de ellas (90%) tienen lugar antes de los 6 meses de edad, aunque los criterios diagnósticos que se aceptan en la actualidad incluyen a lactantes de hasta 12 meses.

Casi todas las muertes por SMSI se producen durante los meses invernales y se ha comunicado que un porcentaje bastante más alto de

¹Willinger M, James LS, Catz C. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatr Pathol* 1991;11:677-684.

lactantes que mueren por SMSI sufre infecciones respiratorias superiores en el transcurso de las cuatro semanas previas al suceso. Sin embargo, las muertes que implican infecciones activas se excluyen por definición. La mayor parte de las muertes se verifica durante la noche o en los períodos que se relacionan con el sueño. Se encontró que los lactantes que duermen en posición prona o lateral tienen una incidencia mucho más alta de SMSI que los que lo hacen en posición supina. Una campaña a nivel mundial "Back to Sleep" [juego de palabras a partir de dos acepciones del inglés back: "regresar" y "espalda". Podría traducirse como "Vuelve a dormir de espaldas"] impulsó a los padres a colocar a sus hijos en decúbito dorsal para dormir, y redujo la incidencia de SMSI casi a la mitad.

Los factores de riesgo para el SMSI son difíciles de precisar y gran parte de su conocimiento se basa en estudios retrospectivos. Existen factores tanto maternos como infantiles. Los factores de riesgo maternos más intensos son:

- Nivel socioeconómico bajo (educación deficiente, madre soltera, atención prenatal escasa)
- Progenitores de raza negra o americanos nativos (en Estados Unidos, e independientemente de la situación económica; en otros países, las poblaciones indígenas también muestran riesgo más alto, como los maoríes en Nueva Zelanda y los aborígenes en Australia)
- Edad menor de 20 años en el momento del primer embarazo
- Tabaquismo, consumo de alcohol o ambos durante y después del embarazo
- Uso de drogas ilegales durante el embarazo
- Número de partos elevado

Los factores de riesgo del lactante son más controvertidos. El consenso incluye:

- Peso bajo al nacer
- Premadurez
- Enfermedad, con frecuencia respiratoria, en el transcurso de cuatro semanas antes de la muerte
- Hermanos previos víctimas de SMSI
- Supervivientes de un acontecimiento que en apariencia haya puesto en riesgo la vida (p. ej., un cuadro con alguna combinación de apnea, cambio de la coloración, alteración intensa del tono muscular y ahogamiento o arqueo). Sólo en la mitad de los casos en que existe un episodio que en apariencia pone en riesgo la vida se establece una causa definida, como las convulsiones o la aspiración posterior al vómito.



PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:

En años recientes, los estudios sobre la etiología y la patogenia del SMSI aportaron información importante en torno a los factores que contribuyen a este síndrome y, en algunos casos, las bases moleculares de la muerte súbita infantil. Como ya se señaló, si bien la definición original de SMSI excluye del diagnóstico las causas conocidas, los autores aplican aquí una definición más amplia ante la existencia de una comprensión más detallada tanto de los factores moleculares como ambientales implicados. Se sospecha que las canalopatías, las anomalías hereditarias de los canales iónicos de la membrana celular (v. cap. 1) son responsables de entre el 10 y el 12% de los casos de SMSI, aunque este porcentaje podría ser mayor (hasta cerca del 30%) en las muertes relacionadas con SMSI entre los 6 y 12 meses. Existen cuatro síndromes distintos de conducción cardíaca que se piensa provocan muerte súbita infantil. Todos implican más de una mutación distinta, que da lugar a fenotipos segregados.

El más común de estos es el síndrome de QT largo, que se debe en su mayoría a mutaciones con pérdida de la función de los canales del potasio del corazón (KCNQ1, KCNH2), aunque las mutaciones de otras proteínas de los canales iónicos también se identificaron en otros casos, lo que incluye el canal del sodio (SCN5A) y el canal del calcio tipo L (CACNA1C). El síndrome de QT largo se caracteriza por la existencia de intervalos QT prolongados en el electrocardiograma y se detecta en alrededor del 10% de las muertes por SMSI.

Otras canalopatías relacionadas con el SMSI incluyen la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (que se debe casi siempre a la mutación del receptor tipo 2 de la rianodina), el síndrome de Brugada (una mutación distinta del canal del sodio SCN5A y también a mutaciones de los canales del calcio) y el síndrome de QT corto (mutaciones con ganancia de la función de los canales del potasio del corazón, que causan una repolarización acelerada del miocardio). Debe enfatizarse que estas mutaciones se observan en un número desproporcionado de muertes por SMSI, pero se identifican en muchos individuos, de los que sólo un pequeño número muere por el síndrome. Algunas se manifiestan en una fase de posterior de la vida, como ocurre en el caso de la muerte súbita durante la adolescencia o en años posteriores. Otros individuos podrían mantenerse asintomáticos permanentemente.

Puesto que el SMSI que guarda relación con la posición en decúbito prono casi se ha eliminado, es probable que el tabaquismo materno durante el embarazo siga siendo el factor etiológico aislado más importante del SMSI y se calcula que genera el 80% o más de las muertes por el síndrome. A partir de estudios en animales y estudios epidemiológicos en familias en las que el padre fumaba pero la madre no lo hacía, el factor clave parece ser la exposición in utero a la nicotina. Se refiere un efecto dosis-respuesta: la probabilidad de que un lactante sufra SMSI es una función directa del promedio de cigarrillos consumidos por la madre durante el embarazo. El hijo de una mujer que consume 20 o más cigarrillos por día durante el embarazo presenta un aumento de cinco puntos en el riesgo de SMSI en comparación con el hijo de una mujer que no es fumadora.

Se han detectado anomalías significativas en los cerebros de los lactantes que mueren por SMSI, al igual que anomalías neurofisiológicas relevantes. En éstas se incluyen la hipoplasia del núcleo arqueado, la disminución de los receptores de serotonina y la reducción de la actividad colinérgica muscarínica en favor de un incremento de actividad nicotínica anómala. En animales de laboratorio expuestos a la nicotina in utero se han observado anomalías comparables y se han vinculado con depresión de las respuestas respiratorias a la hipercapnia y la hipoxia. Además, algunos estudios prospectivos en lactantes que después murieron por SMSI pudieron demostrar anomalías de la fisiología del sistema nervioso autónomo, entre las que se encontraban depresión de los reflejos de jadeo y una regulación anómala del ritmo cardíaco.



PATOLOGÍA: en la autopsia se describen distintas alteraciones morfológicas en las víctimas de SMSI, algunas de las cuales (v. anteriormente) podrían tener implicaciones en la patogenia de este trastorno, mientras que la relevancia de otras sigue siendo incierta. Así, se observa hipoplasia del núcleo arqueado (v. anteriormente), al igual que gliosis del tallo cerebral. La hipertrofia de la media de las arterias pulmonares pequeñas, la persistencia de la hematomiosis extramedular en el hígado, la hipertrofia del ventrículo derecho y el incremento de la grasa parda perisuprarrenal sugieren cierto grado de hipoxia crónica. Sin embargo, excepto por las patologías del tallo cerebral, ninguno de estos cambios tiene lugar con regularidad. Se identifican Petequias en las superficies de los pulmones, el corazón, la pleura y el timo en la mayor parte de los lactantes que fallecen por SMSI,

pero es posible que deriven de los episodios terminales atribuibles a una presión intratorácica negativa secundaria a los esfuerzos respiratorios.

Neoplasias de la etapa neonatal, la lactancia y la niñez

Los tumores malignos entre 1 y 15 años son bastante poco frecuentes, pero el cáncer sigue siendo la causa principal de muerte por enfermedad en este grupo de edad. En los niños, el 10% de las muertes se debe al cáncer, y sólo las exceden los traumatismos accidentales. *A diferencia de los adultos, en los que la mayor parte de los cánceres son de origen epitelial (p. ej., carcinomas del pulmón, la mama y el sistema gastrointestinal), casi todos los tumores malignos en los niños derivan de los tejidos hematopoyético, nervioso y blandos* (fig. 6-44). De igual manera, muchos cánceres de la niñez son parte de complejos del desarrollo. Algunos ejemplos incluyen al tumor de Wilms que se vincula con aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental (complejo de WAGR); la presencia de hipertrofia del hemicuerpo en caso de tumor de Wilms, hepatoblastoma y carcinoma suprarrenal; asimismo, la esclerosis tuberosa se asocia con los tumores renales y los rabdomiomas cardíacos. Algunos tumores son detectables en el momento del nacimiento e igualmente es evidente su desarrollo *in utero*. Además, los órganos con desarrollo anómalo, los primordios persistentes de los órganos y los restos de órganos ectópicos son todos vulnerables a la transformación neoplásica.

Los tipos específicos de cáncer en la niñez se analizan en detalle en los capítulos en los que se habla sobre los órganos respectivos, mientras que los principios básicos de la neoplasia y la carcinogénesis se discuten en el capítulo 5.

Los tumores benignos y las enfermedades similares a las tumorales implican anomalías diversas

HAMARTOMAS: estas lesiones son crecimientos anómalos benignos de uno o más elementos celulares maduros de un tejido normal, que con frecuencia muestran disposición irregular. Muchos hamartomas muestran origen clonal y cuentan con reacomodos definidos del ADN, de tal forma que pueden clasificarse como neoplasias verdaderas.

CORISTOMAS: también denominados **heterotopias**, los coristomas son agregados minúsculos de componentes del tejido normal en ubicaciones aberrantes. No se trata de tumores verdaderos. Algunos ejemplos incluyen los restos pancreáticos en las paredes de los órganos gastrointestinales y el tejido suprarrenal en la corteza renal.

HEMANGIOMAS: estas lesiones, de tamaño y ubicación diversos, son los tumores más frecuentes en la niñez. No está claro si se trata de neoplasias verdaderas, pero la mitad se identifica en el momento del nacimiento y la mayor parte de las lesiones involucionan al avanzar la edad. Los hemangiomas grandes con crecimiento rápido, en especial en la cabeza o el cuello, en ocasiones producen problemas graves. Las **manchas en vino de Oporto** son hemangiomas capilares congénitos ubicados en la piel de la cara y la piel cabelluda. Es frecuente que causen desfiguración, y confieren al área afectada un color morado oscuro. A diferencia de muchos hemangiomas pequeños, persisten toda la vida.

LINFANGIOMAS: también conocidas como **higromas quísticos**, estas lesiones mal circunscritas con aumento de volumen suelen existir en el momento del nacimiento, y muestran aumento de su tamaño a partir de entonces. La mayor parte de ellas afecta a la cabeza y el cuello, aunque la parte inferior de la boca, el mediastino y los glúteos son otros lugares frecuentes. Algunos investigadores consideran que los linfangiomas son malformaciones del desarrollo; otros los califican de neoplasias. Pueden ser uniloculados o multiloculados y cuentan con

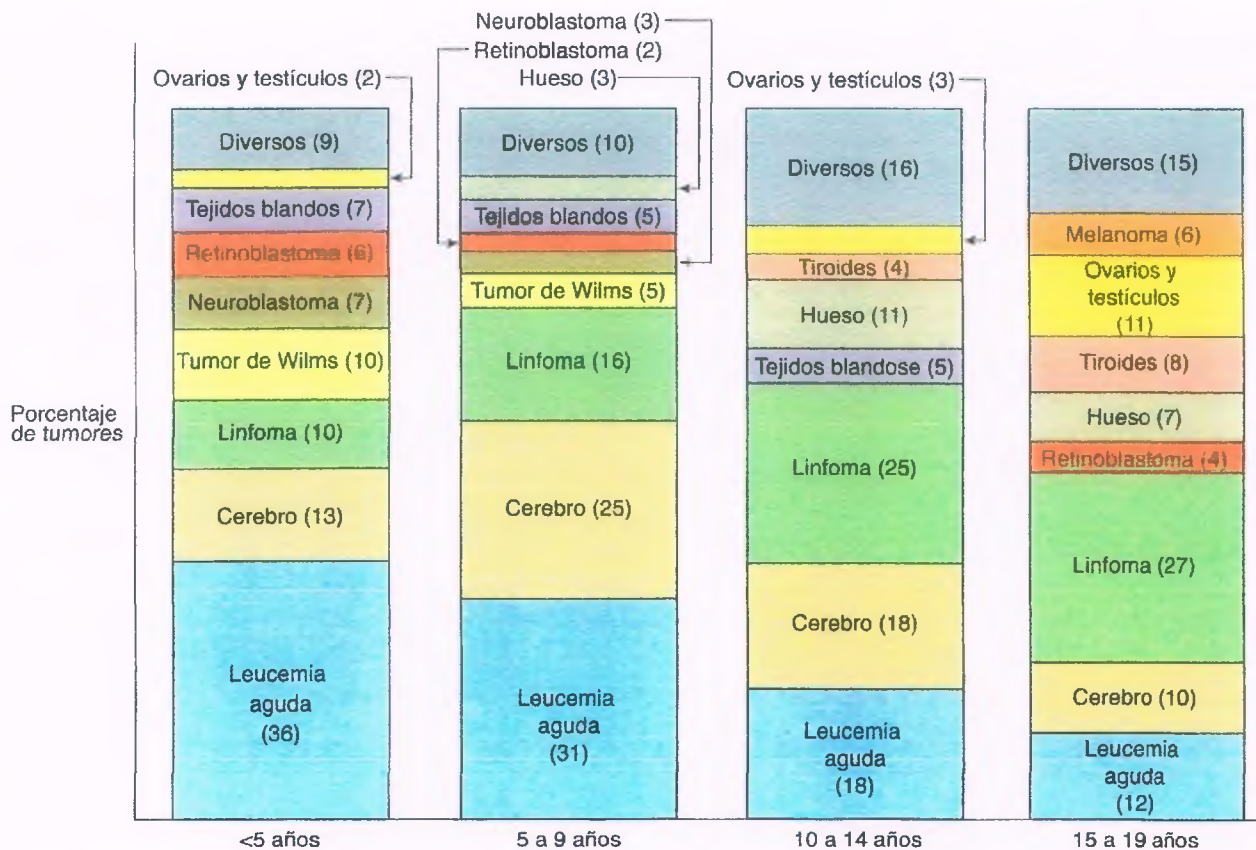


Figura 6-44. Distribución de los tumores de la niñez en función de la edad y la localización primaria.

paredes delgadas transparentes que contienen un fluido color paja. Albergan una miríada de canales linfáticos dilatados separados por tabiques fibrosos. A diferencia de los hemangiomas, estas lesiones no involucionan espontáneamente y deben extirparse.

TERATOMAS SACROCOCCÍGEOS: estos tumores raros de células germinales, que afectan a 1 de cada 40 000 nacidos vivos son las neoplasias sólidas más comunes en el neonato. Más del 75% de los teratomas sacrococcígeos se presentan en niñas y se ha observado un número sustancial en gemelos. Suelen identificarse en el momento del nacimiento como masas cercanas al sacro y los glúteos. Puede tratarse de tumores lobulados grandes, en ocasiones de la misma dimensión que la cabeza del neonato. La mitad crece en el exterior y puede contar con un pedículo que lo conecte al cuerpo. Algunos tienen componentes externos e intrapélvicos y unos cuantos se desarrollan en su totalidad dentro de la pelvis. Los teratomas sacrococcígeos contienen tejidos numerosos, en particular de origen nervioso. Casi todos (90%) los que se detectan antes de los dos meses de edad son benignos, pero hasta la mitad de los que se identifican en una fase posterior son malignos. Las anomalías congénitas asociadas vertebrales, genitourinarias y anorrectales son frecuentes. La lesión debe researse con prontitud.

Las neoplasias malignas en el grupo de edad pediátrica son infrecuentes

La incidencia del cáncer en la niñez es de 1,3 por cada 10000 personas por año en niños menores de 15 años. La mortalidad refleja claramente el comportamiento intrínseco del tumor y su respuesta a la terapia, pero en general, la tasa de muerte por cáncer en la niñez se aproxima a una tercera parte de la incidencia. Casi la mitad de todas estas afecciones malignas corresponde a leucemias agudas y linfomas. Tan sólo las leucemias, en particular la leucemia linfoblástica aguda, constituyen un tercio de los cánceres durante la niñez. El resto de las afecciones malignas lo representan en su mayoría neuroblastomas, tumores cerebrales, tumores de Wilms, retinoblastomas, cánceres óseos y sarcomas de tejidos blandos.

La influencia genética sobre el desarrollo de los tumores durante la niñez se ha estudiado de manera especialmente detallada en el caso del retinoblastoma, el tumor de Wilms y el osteosarcoma. Las interacciones de los factores hereditarios y los ambientales en la patogenia de los tumores malignos tanto en niños como en adultos se analizan en el capítulo 5.



7

Trastornos hemodinámicos

Bruce M. McManus • Michael F. Allard •
Robert Yanagawa**Circulación normal**

El corazón como una bomba con dos cámaras
Aorta y arterias
Microcirculación
Endotelio
Venas y vénulas
El intersticio
Sistema linfático

Trastornos de la perfusión

Hiperemia
Hemorragia

Trombosis

Trombosis en el sistema arterial
Trombosis en el corazón
Trombosis en el sistema venoso

Embolia

Embolia arterial pulmonar
Embolia arterial sistémica

Infarto

Infarto en ubicaciones específicas

Edema

Insuficiencia cardíaca congestiva
Edema pulmonar
Edema en la cirrosis
Síndrome nefrótico
Edema cerebral
Acumulación de fluidos en las cavidades corporales

Pérdida y sobrecarga hídrica

Deshidratación
Sobrecarga hídrica

Choque

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
Polimorfismos genéticos
Síndrome de disfunción orgánica múltiple

Circulación normal

La función y el metabolismo normales de los órganos y las células dependen de un sistema circulatorio íntegro que permita el aporte continuo de oxígeno, nutrientes, hormonas, electrolitos y agua, al tiempo que haga posible la eliminación de los desechos metabólicos y el dióxido de carbono. El sistema circulatorio es un conducto vascular constituido por una bomba muscular que se conecta a tubos (o vasos sanguíneos), que llevan la sangre hacia los órganos y la regresan al corazón para completar el circuito. La provisión y la eliminación en el nivel celular se encuentran bajo el control de los intercambios que se producen entre el espacio intravascular, el espacio intersticial, el espacio celular y el espacio linfático, los mismos que tienen lugar a través de los vasos sanguíneos con el diámetro más pequeño dentro del organismo (la microcirculación).

El corazón es una bomba con dos cámaras que se conecta a circuitos vasculares en serie

En este circuito en serie, la cantidad de sangre que maneja el ventrículo derecho, la cual es bombeada hacia los pulmones (circulación pulmonar), debe equivaler de forma precisa y en el transcurso del tiempo al volumen de sangre que pasa por el ventrículo izquierdo, que la distribuye hacia el resto del organismo (circulación sistémica). Desde la perspectiva hemodinámica, los parámetros relevantes son el gasto cardíaco, la presión de perfusión y la resistencia vascular periférica.

- El **gasto cardíaco** es el volumen de sangre que bombea cada ventrículo en 1 min, y representa el flujo total de sangre que contienen los circuitos pulmonar y sistémico. El gasto cardíaco es el producto de la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico y, al igual que el índice cardíaco, se ajusta con frecuencia a partir del área de superficie corporal (que se expresa en metros cuadrados), como indicador de la función ventricular.
- La **presión de perfusión** (que también se denomina **presión conductora**) es la diferencia de presión dinámica que existe entre dos puntos ubicados a lo largo de un vaso sanguíneo. El flujo sanguíneo hacia cualquier segmento de la circulación depende por último de la presión arterial conductora. Sin embargo, cada órgano puede autorregular el flujo y determinar así la cantidad de sangre que recibe de la circulación. Este tipo de control local de la perfusión depende de la modulación continua de los lechos microvasculares por medio de factores hormonales, nerviosos, metabólicos y hemodinámicos.
- La **resistencia vascular periférica** se calcula mediante la adición de los factores que determinan el flujo sanguíneo regional en cada órgano. Dos terceras partes de esta resistencia en la circulación sistémica dependen de las arteriolas.

La suma de todos los flujos regionales equivale al retorno venoso, que a su vez determina el gasto cardíaco. La valoración de la respuesta cardíaca al flujo de entrada (precarga) y al flujo de salida (poscarga) se basa en los reflejos cardíacos y también en la integridad del miocardio y la regulación neurohormonal.

La aorta y las arterias conducen la sangre hacia los órganos

También transforman el flujo pulsátil en un flujo regular constante. Esta última función depende de las propiedades elásticas de la aorta y de la resistencia que generan los esfínteres de las arteriolas.

La microcirculación incluye a las arteriolas, los capilares y las vénulas

Los vasos sanguíneos de la microcirculación tienen menos de 100 μm de diámetro. La sangre de una arteriola entra en los capilares, que establecen anastomosis entre sí (fig. 7-1), ya sea de manera directa o gracias a la mediación de las metaarteriolas. La longitud capilar, que se cuantifica desde la arteriola terminal hasta la vénula colectora, varía entre 0.1 y 3 mm, con un promedio de 1 mm. Sin embargo, la longitud del segmento por el que las células sanguíneas viajan en los capilares podría ser mayor, toda vez que existen anastomosis numerosas. Este hecho quizá sea relevante para el intercambio microvascular de sustancias como el oxígeno, ya que incrementa el tiempo de que se dispone para que ocurra ese proceso. El que el sumatorio del área de superficie de los capilares sea alto implica que el flujo sanguíneo es lento, lo que favorece aún más el intercambio microvascular. La densidad capilar en un tejido también influye sobre el intercambio microvascular, al modificar la distancia para la difusión. Por ejemplo, en tejidos con demandas elevadas de oxígeno, como el corazón, la densidad capilar es muy alta. La entrada al sistema capilar se encuentra controlada por esfínteres precapilares, excepto en el caso de los canales de paso, que permiten eludir los capilares y siempre se encuentran abiertos. Puesto que todos los capilares están abiertos permanentemente, el flujo sanguíneo hacia una estructura puede incrementarse mediante el reclutamiento de capilares adicionales. La suma del flujo sanguíneo a través del lecho capilar, que tiene lugar a través de los canales de paso y por las anastomosis arteriovenosas, determina el flujo sanguíneo regional.

Los medios precisos por los cuales un órgano regula el flujo sanguíneo a partir de sus requerimientos metabólicos aún se debaten, pero existe un vínculo entre la demanda de oxígeno y el flujo sanguíneo. En el corazón, el flujo sanguíneo se ajusta cada segundo. Los factores que median y vinculan la vasodilatación metabólica con el metabolismo celular incluyen la adenosina, otros nucleótidos, el óxido nítrico, ciertas prostaglandinas, el dióxido de carbono y el pH. La microcirculación contribuye en grado elevado a todas las variantes de hiperemia y edema,

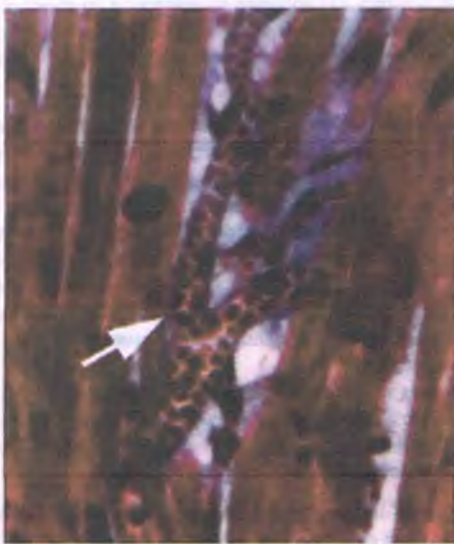


Figura 7-1. Microcirculación. Microfotografía del miocardio en la que se aprecian capilares y vénulas (flecha).

y es un blanco terapéutico en el choque séptico (v. más adelante). La regulación en las arterias de conducción, las arterias de resistencia y las venas depende de interacciones delicadas entre la sangre, el endotelio, las células del músculo liso y el estroma circundante.

El endotelio normal constituye un elemento de partición continua entre la sangre y los tejidos

Las células endoteliales desempeñan papeles importantes en la anti-coagulación, la facilitación de la migración de sustancias a partir de la sangre hacia los tejidos y en sentido contrario, la regulación del tono vascular (en particular el de las arterias de resistencia) y la regulación de la permeabilidad de los vasos (v. también caps. 2 y 10).

Las venas y las vénulas permiten el retorno de la sangre al corazón

La sangre que proviene de los capilares entra en las vénulas, y finalmente en las venas, en su vía de retorno hacia el corazón. Las venas no sólo sirven como un conducto para el paso de la sangre, sino que también actúan como reservorios de la misma. Casi el 65% del volumen sanguíneo total se conserva dentro del sistema venoso.

El intersticio representa el 15% del volumen sanguíneo total

El fluido que se ubica entre las células (líquido intersticial) facilita la provisión de nutrientes a éstas y la eliminación de los desechos celulares. La mayor parte del agua intersticial se encuentra unida a una red densa de glucosaminoglucanos.

El sistema linfático participa en la reabsorción del líquido intersticial

La mayor parte del líquido intersticial regresa a la circulación en el extremo venoso de los capilares. Una porción menor se drena a través del sistema linfático. Los capilares linfáticos conducen la linfa desde la periferia hasta el sistema nervioso central por el conducto torácico. La contracción y la relajación intermitentes normales de los vasos linfáticos contribuyen al retorno constante del flujo linfático hacia la circulación central. La linfa es importante para el transporte de las moléculas que son demasiado grandes para regresar a la circulación a través de los capilares sanguíneos.

Trastornos de la perfusión

Los trastornos hemodinámicos se caracterizan por anomalías de la perfusión que podrían tener como consecuencia el daño de los órganos y las células.

La hiperemia es el exceso de sangre en algún órgano

Puede deberse bien al incremento de la provisión sanguínea por medio del sistema arterial (hiperemia activa), bien a algún trastorno que impida la salida de la sangre a través de las vías venosas (hiperemia pasiva o congestión).

Hiperemia activa

La hiperemia activa consiste en el incremento de la irrigación sanguínea de un órgano. Suele constituir una respuesta fisiológica ante un aumento de la demanda funcional, como lo que ocurre en el corazón

y el músculo esquelético durante el ejercicio. Existen factores neurógenos y hormonales que participan en la hiperemia activa (p. ej., el sonrojo y los bochornos de la menopausia). Si bien la utilidad de la vasodilatación no siempre es evidente, la hiperemia cutánea en las enfermedades febriles favorece la disipación del calor. Además, el músculo esquelético puede aumentar 20 puntos su flujo sanguíneo (y con ello la provisión de oxígeno) durante el ejercicio. El incremento de la provisión sanguínea tiene lugar mediante dilatación arteriolar y reclutamiento de capilares no perfundidos.

La hiperemia activa más impactante tiene lugar en relación con la inflamación. Los materiales vasoactivos que liberan las células inflamatorias (v. cap. 2) inducen la dilatación de los vasos sanguíneos; en la piel, esto contribuye a las manifestaciones clásicas de la inflamación: “tumor, rubor y calor”. Por ejemplo, en la neumonía los capilares alveolares se ingurgitan con eritrocitos por efecto de una respuesta hiperémica a la inflamación. Puesto que la inflamación también puede dañar las células endoteliales e incrementar la permeabilidad capilar, es frecuente que la hiperemia se acompañe de edema y extravasación local de eritrocitos. La hiperemia reactiva se presenta tras la interrupción temporal del flujo sanguíneo (isquemia). A la resolución de la obstrucción sigue la hiperemia activa, quizá debido a la lesión del tejido isquémico y la liberación de agentes inflamatorios como la histamina. La intensidad y la duración de la hiperemia son proporcionales al período de oclusión, hasta que la respuesta hiperémica alcanza una meseta.

Hiperemia pasiva (congestión)

La hiperemia pasiva, o congestión, es la ingurgitación de un órgano con sangre venosa. La congestión pasiva aguda es, desde el punto de vista clínico, una consecuencia de la insuficiencia aguda de los ventrículos izquierdo o derecho. En relación con el primero, la ingurgitación venosa pulmonar que resulta desencadena **edema pulmonar**, o bien la acumulación de un trasudado dentro del espacio alveolar. En la insuficiencia aguda del ventrículo derecho el hígado puede desarrollar congestión intensa.

El aumento generalizado de la presión venosa, habitualmente por una insuficiencia cardíaca crónica, induce un flujo sanguíneo más lento y el aumento secundario del volumen sanguíneo en muchos órganos, entre los que se encuentran el hígado, el bazo y los riñones. En el pasado, la insuficiencia cardíaca debida a la estenosis mitral de origen reumático era una causa frecuente de congestión venosa generalizada, pero con la disminución de la prevalencia de la fiebre reumática y la introducción de la valvuloplastia estos casos se han vuelto inusuales. Ahora son más comunes la insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a la arteriopatía coronaria y la hipertensión y la insuficiencia cardíaca derecha producto de alguna neumopatía.

La congestión pasiva también puede limitarse a una extremidad o a un órgano como resultado de una obstrucción localizada que impida el drenaje venoso. Algunos ejemplos incluyen la trombosis profunda en las venas de la pierna, que desencadena edema en la extremidad inferior, y la trombosis de las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) con congestión pasiva crónica secundaria del hígado (v. cap. 14).

PULMONES: la insuficiencia ventricular izquierda crónica impide que el flujo sanguíneo salga de los pulmones y lleva a la congestión pulmonar pasiva crónica. El resultado es que la presión en los capilares alveolares se incrementa y estos vasos se mantienen ingurgitados con sangre. El incremento de la presión capilar alveolar tiene cuatro consecuencias principales:

- Las microhemorragias liberan eritrocitos en los espacios alveolares, donde los macrófagos alveolares los fagocitan y degradan. El hierro que se libera, en forma de hemosiderina, permanece dentro de los

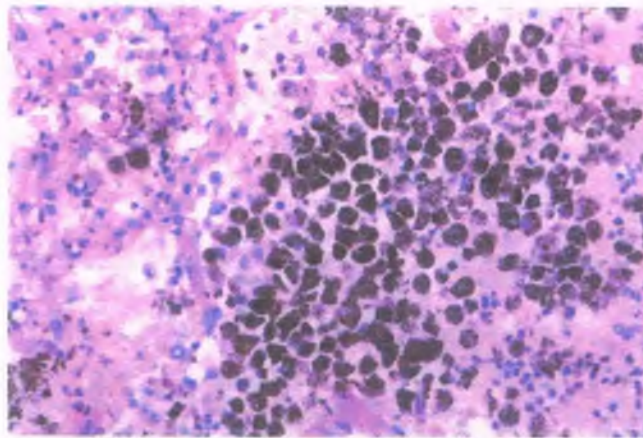


Figura 7-2. Congestión pulmonar pasiva. Macrófagos cargados de hemosiderina en el pulmón de un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva.

macrófagos, que adquieren entonces la denominación de “células de la insuficiencia cardíaca” (fig. 7-2).

- Se fuerza al líquido desde la sangre hasta los espacios aéreos del alvéolo. El edema pulmonar que se genera (fig. 7-3) interfiere con el intercambio de gases en los pulmones.
- La fibrosis en el intersticio pulmonar aumenta. La presencia de fibrosis y hierro confiere un aspecto macroscópico indurado y pardo al pulmón (**induración parda**).
- La **hipertensión pulmonar** se desarrolla cuando la presión retrógrada que deriva del circuito venoso pulmonar se transmite hacia el sistema arterial pulmonar. Esto puede desencadenar insuficiencia cardíaca derecha y congestión venosa sistémica secundaria.

Los cambios morfológicos que se relacionan con la congestión pasiva de los pulmones se analizan en el capítulo 12.

HÍGADO: Tras las venas hepáticas drenan en la vena cava en un punto inmediato inferior al corazón, de tal forma que el hígado es particularmente vulnerable a la congestión aguda o crónica de tipo pasivo (v. cap. 14). El aumento de la presión venosa hace que las venas centrales de los lóbulos hepáticos se dilaten, y se transmite hacia los sinusoides hepáticos, que también se distienden, situación que provoca atrofia por presión de los hepatocitos centrilobulillares (fig. 7-4 A). En

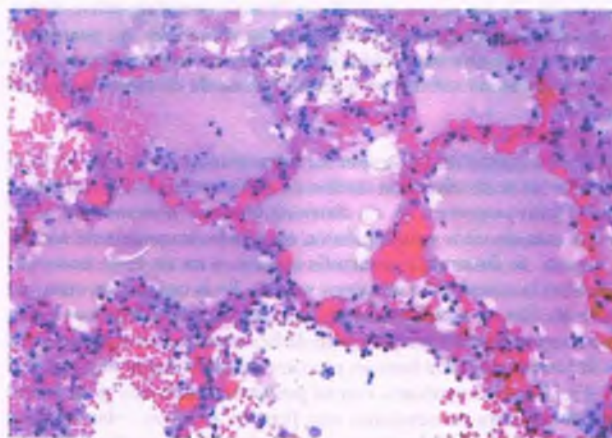


Figura 7-3. Edema pulmonar. Muestra pulmonar de un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva en la que se observa líquido que se tiñe de tono rosado dentro de los alvéolos.

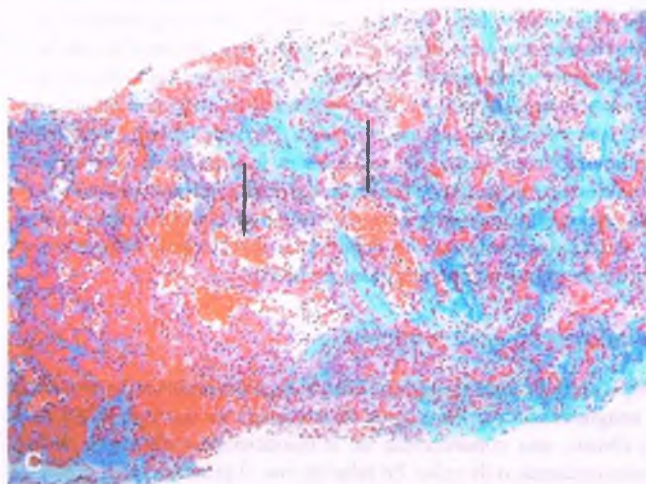
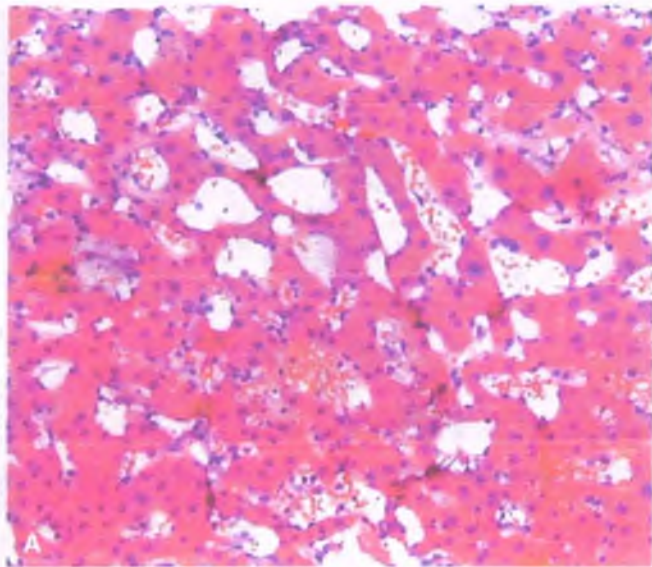


Figura 7-4. Congestión hepática pasiva. **A.** Microfotografía hepática que muestra los sinusoides centrilobulillares dilatados. Las placas de hepatocitos que se interponen muestran atrofia por presión. **B.** Fotografía macroscópica del hígado en que se aprecia su aspecto en nuez moscada, que deriva de la insuficiencia congestiva del ventrículo derecho. **C.** Cambios tardíos en la congestión pasiva crónica, caracterizada por dilatación de los sinusoides (*flechas*) y fibrosis (obsérvese la coloración azul del colágeno en esta tinción tricrómica). A la derecha se identifica una proliferación de los conductos biliares.

la revisión macroscópica, la superficie de corte de un hígado con congestión crónica muestra focos oscuros de congestión centrilobulillar rodeados por regiones más pálidas que corresponden a las regiones periféricas de los lóbulos, que no se encuentran afectadas. El resultado es un aspecto reticular que se asemeja al de una nuez moscada cortada en sentido transversal ("hígado en nuez moscada"; fig. 7-4 B). En los casos graves que se relacionan con la insuficiencia aguda del ventrículo derecho, resulta evidente la necrosis hemorrágica franca de los hepatocitos en las regiones centrilobulillares. La congestión venosa hepática de larga evolución desencadena con el tiempo un engrosamiento de las venas centrales y fibrosis centrilobulillar. Sólo en los casos más extremos de congestión venosa (p. ej., pericarditis constrictiva o estenosis tricuspídea), la fibrosis muestra una generalización y gravedad suficientes para ser calificada de cirrosis cardíaca (fig. 7-4 C).

BAZO: el incremento de la presión intravascular en el hígado, ya sea derivado de la insuficiencia cardíaca o de una obstrucción intrahepática del flujo sanguíneo (p. ej., cirrosis), conduce al desarrollo de una presión más alta en la vena esplénica, así como a la congestión del vaso. El órgano se distiende y desarrolla tensión, y en un corte transversal se observa la trasudación de sangre oscura. En la congestión crónica se desarrolla fibrosis esplénica difusa, al igual que focos fibróticos y calcificados que contienen hierro y derivan de hemorragias antiguas (cuerpos de Gamna-Gandy). Un bazo en estas condiciones puede pesar entre 250 g y 750 g, lo que contrasta con su peso normal de 150 g. El bazo hipertrofico muestra en ocasiones una función excesiva —fenómeno que se denomina **hiperesplenismo**— que da lugar a anomalías sanguíneas (p. ej., trombocitopenia).

EDEMA Y ASCITIS: la congestión venosa impide el flujo sanguíneo capilar, con lo que aumenta la presión hidrostática y se favorece la for-

mación de edema (v. más adelante un análisis sobre los mecanismos de desarrollo del edema). La acumulación de líquido de edema en la insuficiencia cardíaca es especialmente evidente en los tejidos que se encuentran en zona declive —así como en las piernas y los pies en los pacientes ambulatorios y la espalda en los individuos confinados en cama—. La **ascitis** consiste en la acumulación de líquido en el espacio peritoneal y revela (entre otros factores) la carencia de rigidez hística, una situación en la cual se carece de alguna presión externa que se oponga a la presión hidrostática dentro de los vasos sanguíneos.

La hemorragia consiste en la salida de sangre del compartimento vascular

La sangre puede liberarse del sistema circulatorio hacia el exterior del organismo o hacia espacios corporales distintos a los vasculares. La causa más frecuente y evidente del fenómeno es el traumatismo. La aterosclerosis grave también puede debilitar la pared de la aorta abdominal, que se distiende hasta formar un aneurisma, que entonces puede romperse y permitir el escape de la sangre hacia el espacio retroperitoneal (v. cap. 10). De la misma manera, un aneurisma puede complicar el debilitamiento congénito de alguna arteria cerebral (aneurisma en baya), y desencadenar una hemorragia subaracnoidea (v. cap. 28). Ciertas infecciones (p. ej., tuberculosis pulmonar) y neoplasias invasivas pueden erosionar los vasos sanguíneos y producir una hemorragia.

La hemorragia también deriva del daño a los capilares. Por ejemplo, la rotura de los capilares por un traumatismo contuso lleva a la formación de una equimosis. El aumento de la presión venosa también permite la extravasación de la sangre a partir de los capilares pulmonares. La deficiencia de vitamina C se relaciona con fragilidad capilar y hemo-

rragia, como consecuencia de un defecto de las estructuras de soporte de tejido conjuntivo. La barrera capilar en sí misma no es suficiente para contener la sangre dentro del espacio intravascular. El traumatismo menor que impone a los vasos sanguíneos y los capilares el movimiento normal hace necesario un sistema de coagulación íntegro para prevenir la hemorragia. Así, una disminución intensa del número de plaquetas (**trombocitopenia**) o la deficiencia de algún factor de la coagulación (p. ej., factor VIII en la hemofilia A o factor de Von Willebrand en la enfermedad del mismo nombre) se relaciona con la hemorragia espontánea sin traumatismo aparente (v. caps. 10 y 20).

Una persona puede desangrarse hacia una cavidad interna, como sucede en una hemorragia gastrointestinal a partir de una úlcera péptica (**hemorragia arterial**) o de las várices esofágicas (**hemorragia venosa**). En estos casos, grandes volúmenes de sangre llenan todo el tubo digestivo. El sangrado hacia el interior de una cavidad serosa puede desencadenar la acumulación de una cantidad elevada de sangre, incluso hasta el grado de la exanguinación.

En este punto resultan útiles algunas definiciones:

- **Hematoma:** hemorragia que tiene lugar dentro de un tejido blando. Este tipo de acumulaciones sanguíneas pueden ser tan sólo dolorosas, como en el caso de un hematoma muscular, o resultar letales, como cuando se localizan en el cerebro.
- **Hemotórax:** hemorragia en el interior de la cavidad pleural.
- **Hemopericardio:** hemorragia dentro del espacio pericárdico.
- **Hemoperitoneo:** sangrado hacia el interior de la cavidad peritoneal.
- **Hemartrosis:** hemorragia dentro del espacio articular.
- **Púrpura:** hemorragias superficiales difusas en la piel, hasta de 1 cm de diámetro.
- **Equimosis:** hemorragia superficial grande que se localiza en la piel ("moretón"; fig. 7-5). La coloración violácea inicial se torna verdosa y luego amarilla antes de su resolución. Esta secuencia de acontecimientos deriva de la oxidación progresiva de la bilirrubina que se forma a partir de la hemoglobina de los eritrocitos degradados. Un buen ejemplo de una equimosis es un "ojo morado".
- **Petequias:** hemorragias puntiformes que por lo general se observan en la piel o la conjuntiva (fig. 7-6). Esta lesión deriva de la rotura de algún capilar o arteriola, y tiene lugar en las coagulopatías o las vasculitis. Las petequias pueden también generarse por la liberación de émbolos microscópicos de las válvulas cardíacas infectadas (endocarditis bacteriana).

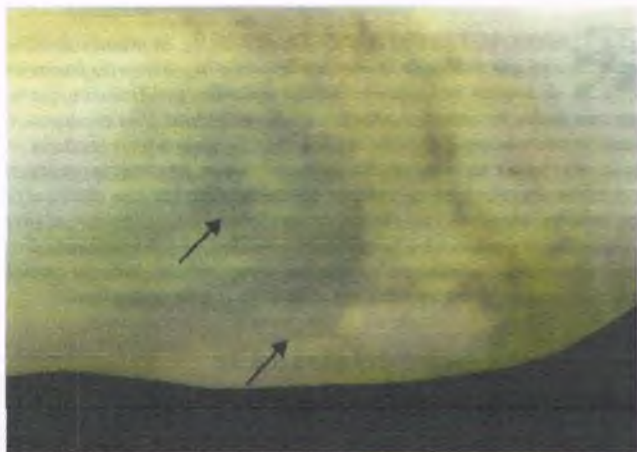


Figura 7-5. Equimosis. Hemorragia superficial difusa (flechas) en el muslo, derivada de un traumatismo contuso.



Figura 7-6. Petequias. Microhemorragias periorbitarias (flechas) que se observan como lesiones eritematosas puntiformes.

Trombosis

Un trombo es una acumulación de sangre coagulada que contiene plaquetas, fibrina y elementos celulares atrapados y que se localiza en la luz vascular. La formación de un trombo determina el fenómeno de trombosis. Por definición, un trombo se adhiere al endotelio vascular y debe distinguirse de un coágulo sanguíneo simple, que deriva tan sólo de la activación de la cascada de la coagulación y pueden formarse in vitro o incluso después de la muerte. De manera similar, un trombo difiere de un hematoma, que se genera por una hemorragia y por la coagulación subsiguiente fuera del espacio vascular. La formación del trombo y la cascada de la coagulación se analizan con más detalle en los capítulos 10 y 20. Tradicionalmente, se ha considerado que la patogenia de la trombosis venosa y arterial es diferente, pero las pruebas epidemiológicas recientes revelan que existen elementos comunes entre sus factores de riesgo. A continuación se exponen las causas y las consecuencias de la trombosis en estos espacios vasculares distintos.

La trombosis en el sistema arterial suele derivar de la aterosclerosis

FACTORES ETIOLÓGICOS: los vasos afectados con más frecuencia en la trombosis arterial son las arterias coronarias, cerebrales, mesentéricas y renales, así como las propias de las extremidades inferiores. Es menos frecuente que la trombosis arterial se produzca en otros trastornos, entre los que se encuentran la inflamación de las arterias (arteritis), los traumatismos y los trastornos sanguíneos. Los trombos son frecuentes en los aneurismas (dilataciones localizadas de la luz vascular) de la aorta y sus ramas principales, dentro de los cuales la turbulencia del flujo sanguíneo, en combinación con la enfermedad intrínseca del vaso, favorece la trombosis.

La patogenia de la **trombosis arterial** incluye en especial tres factores:

- El **daño al endotelio**, por lo general secundario a aterosclerosis, altera las propiedades anticoagulantes de la pared del vaso y funciona como espacio para la agregación plaquetaria y la formación de fibrina.
- Las **alteraciones del flujo sanguíneo**, ya sea las derivadas de la turbulencia dentro de un aneurisma o las producidas en los espacios de bifurcación arterial, conducen a la trombosis. La reducción de la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias con estrechamiento favorece la trombosis.

- El incremento de la coagulabilidad de la sangre, como el que se observa en la policitemia vera o en relación con algunos cánceres, conduce al aumento del riesgo de trombosis.

Un factor de riesgo importante para la trombosis venosa es la inmovilidad tras la cirugía o la colocación de un aparato de inmovilización en la pierna. Otros factores de riesgo incluyen el síndrome metabólico, que se caracteriza por obesidad, hiperglucemia, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión (v. cap. 22), la edad avanzada, el consumo de tabaco, la trombosis previa y el cáncer.



PATOGENIA MOLECULAR: los estudios genéticos sobre trombosis arterial no han identificado mutaciones genéticas que confieran riesgo en las poblaciones grandes, a diferencia de la trombosis venosa, en la cual se han identificado mutaciones en distintos genes (v. más adelante). Esto quizá se deba a la naturaleza poligénica y multifactorial compleja de la formación de la placa aterosclerótica, su erosión o su rotura. Se han demostrado asociaciones débiles entre ciertos factores de la coagulación, mediadores fibrinolíticos e inflamatorios, y la trombosis arterial (p. ej., factor VII y fibrinógeno). La hiperhomocisteinemia se relaciona con la arteriopatía coronaria aterosclerótica, así como con la isquemia cardíaca. En relación con los aspectos genéticos vinculados a la trombosis arterial, la identificación de miembros afectados de la familia podría orientar la realización de estudios de detección y el tratamiento.



PATOLOGÍA: un trombo arterial adherido a la pared de un vaso es en un principio blando y friable con bandas rojas finas, compuestas sobre todo de eritrocitos, que alternan con otras de tono amarillo, constituidas por plaquetas y fibrina (líneas de Zahn; fig. 7-7). Una vez que se forma el trombo arterial, la evolución es diversa; existen las siguientes posibilidades:

- **Lisis**, por efecto de la actividad trombolítica potente de la sangre
- **Extensión** (es decir, un aumento de su tamaño), puesto que un trombo funciona como foco para la trombosis adicional
- **Organización**, que consiste en su invasión final por elementos del tejido conjuntivo, que hacen que el trombo adquiera consistencia firme y coloración blanco-grisácea
- **Canalización**, caso en el que dentro del trombo organizado se forma una luz nueva que se recubre con células endoteliales (fig. 7-8)



Figura 7-7. Trombo arterial. Fotografía macroscópica de un trombo ubicado en un aneurisma aórtico, que muestra la distribución laminar de fibrina y plaquetas conocida como líneas de Zahn.

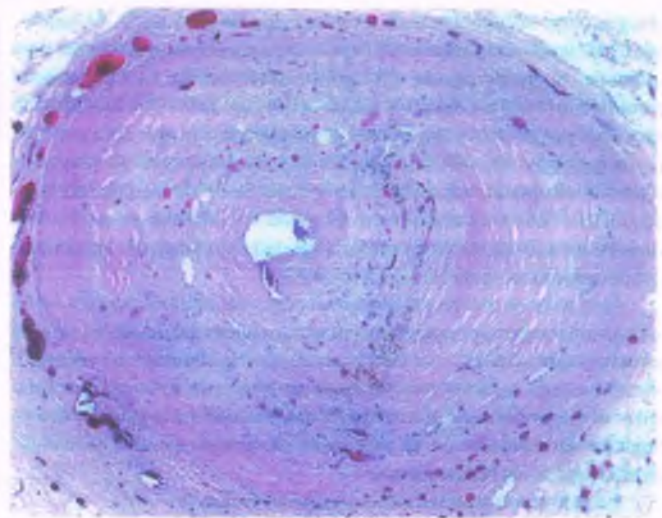


Figura 7-8. Canalización de un trombo. Microfotografía de la arteria coronaria descendente izquierda en la que se observa aterosclerosis intensa y canalización.

- **Embolización**, cuando parte del trombo o todo él se desprende de la pared vascular, viaja por los vasos sanguíneos y se aloja en un lugar distante al de su formación (v. un análisis detallado más adelante).

La estructura organizada del trombo es el resultado de una interacción estrecha entre las plaquetas y la fibrina, y difiere de la apariencia de un coágulo de formación post mortem o uno que se forma en un tubo de cristal. La determinación del momento de formación de un coágulo, ya sea durante la vida (coágulo pre mortem) o después de la muerte (coágulo post mortem) es relevante con frecuencia en la autopsia médica, así como en la patología forense. Las líneas de Zahn se estabilizan en un trombo que se forma durante la vida, en tanto un coágulo post mortem cuenta con una estructura de calidad gelatinosa. Los coágulos post mortem se desarrollan en la sangre estancada, caso en el que la gravedad separa sus elementos. La parte del coágulo que contiene eritrocitos numerosos adquiere un aspecto rojizo, gelatinoso, al que se hace referencia como "jalea de grosella". El coágulo suprayacente es más firme y de coloración amarillo-blanquecina, y corresponde al plasma que se coagula sin eritrocitos. Se le denomina "grasa de pollo", como resultado de su color y consistencia.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: la trombosis arterial que deriva de la aterosclerosis es la causa más frecuente de muerte en los países industrializados occidentales.

Puesto que casi todos los trombos arteriales ocluyen el bazo, suelen desencadenar la necrosis isquémica del tejido al que irriga la arteria afectada (es decir, se produce un infarto). Así, la trombosis en una arteria coronaria o cerebral desencadena un infarto del miocardio (ataque cardíaco) o un infarto cerebral (accidente cerebrovascular), respectivamente. Otras arterias terminales a las que la aterosclerosis y la trombosis afectan con frecuencia incluyen las arterias mesentéricas (infarto intestinal), las renales (infartos renales) y las de la pierna (gangrena).

La trombosis dentro del corazón se desarrolla a partir del endocardio

Al igual que en el sistema arterial, la lesión del endocardio y las modificaciones del flujo sanguíneo dentro del corazón pueden desencadenar una trombosis mural (es decir, la formación de un trombo que se adhiere a la pared cardíaca subyacente). Entre los trastornos en los cuales se forman trombos murales pueden mencionarse:

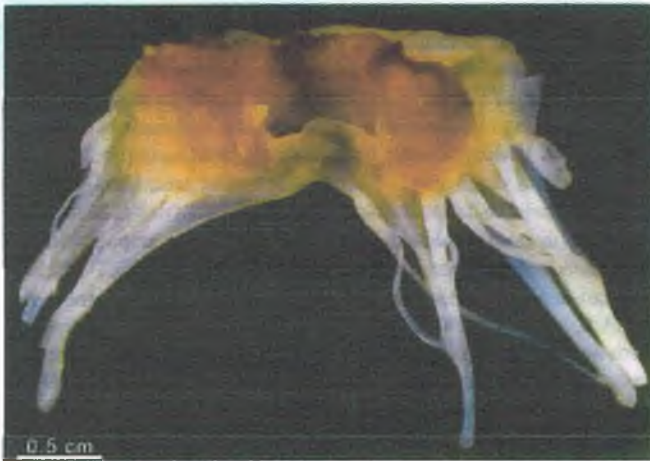


Figura 7-9. Endocarditis. La valva anterior de la válvula mitral se encuentra dañada por una vegetación bacteriana friable.

- **Infarto del miocardio:** los trombos murales adherentes se forman dentro de la cavidad ventricular izquierda, sobre regiones en las que existe un infarto del miocardio, como consecuencia del daño al endocardio y las alteraciones del flujo sanguíneo que se relacionan con el segmento miocárdico con deficiencia funcional o adinamia.
- **Fibrilación auricular:** la alteración del ritmo auricular (fibrilación) reduce la velocidad del flujo sanguíneo y obstaculiza la contractilidad de la aurícula izquierda, lo que predispone a la formación de trombos murales dentro de esa cavidad.
- **Miocardiopatía:** las enfermedades primarias del miocardio se relacionan con la formación de trombos murales en el ventrículo izquierdo, lo que se presume es consecuencia del daño al endocardio y la alteración hemodinámica que se vincula con una contractilidad miocárdica deficiente.
- **Endocarditis:** también es posible el desarrollo de trombos pequeños o **vegetaciones** en las válvulas cardíacas, por lo general la mitral o la aórtica, que se dañan ante la infección bacteriana (endocarditis bacteriana; fig. 7-9). En ocasiones, se forman vegetaciones en ausencia de infección valvular, sobre una válvula mitral o tricúspide dañada por el lupus eritematoso sistémico (endocarditis de Libman-Sacks). En enfermedades crónicas en las que existe desgaste, como en el cáncer terminal, es posible la aparición de vegetaciones grandes friables en las válvulas cardíacas (endocarditis marántica), que quizá sea un reflejo de un estado hipercoagulable. **La complicación principal de los trombos, independientemente de su ubicación en el corazón, es la liberación de fragmentos y su alojamiento en los vasos sanguíneos ubicados en sitios distantes (embolia).**

La trombosis en el sistema venoso es multifactorial

El concepto que se utiliza en la actualidad para designar la formación de coágulos sanguíneos en el sistema venoso es trombosis venosa profunda (TVP), que sustituye a la terminología anterior (flebotrombosis o, en caso de inflamación, tromboflebitis). La manifestación más común del trastorno, a saber, la trombosis del sistema venoso profundo en las piernas, se describe de manera conveniente con los términos de uso actual.

FACTORES ETIOLÓGICOS: la TVP deriva de los mismos factores que favorecen la trombosis arterial y cardíaca —la lesión endotelial, la estasis y un estado hipercoagulable—. Los trastornos que favorecen el desarrollo de la TVP incluyen:

- **Estasis** (insuficiencia cardíaca, insuficiencia venosa crónica, inmovilización posquirúrgica, reposo prolongado en cama, hospitalización y viaje, en particular desplazamientos aéreos prolongados)
- **Lesión e inflamación** (traumatismo, cirugía, parto, infección)
- **Hipercoagulabilidad** (anticonceptivos orales, embarazo avanzado, cáncer, trastornos trombofílicos hereditarios [v. cap. 20])
- **Edad avanzada** (várices venosas, fleboesclerosis)
- **Drepanocitosis** (v. cap. 20)

PATOGENIA MOLECULAR: los factores genéticos determinan alrededor del 60% del riesgo de sufrir TVP de acuerdo con los estudios realizados en gemelos y familias, pero hasta el momento se han identificado pocas asociaciones genéticas. En Estados Unidos, los afroamericanos muestran más susceptibilidad al desarrollo de TVP en comparación con los individuos de raza caucásica, en tanto los asiáticos y los hispanos son menos susceptibles. La variante genética que se relaciona con más frecuencia con la trombosis venosa es la mutación del factor V de Leiden, que da lugar a una inactivación y una respuesta anticoagulante deficientes a la proteína C activada. Se detecta en el 3% de la población general, pero genera entre el 20 y el 40% de los casos de trombosis venosa, lo que la convierte en la causa genética más común de este trastorno. Incrementa siete veces el riesgo de trombosis venosa en heterocigotos, y 80 puntos en homocigotos. Los factores protrombóticos elevan aún más el riesgo, y entre éstos se encuentran el uso de anticonceptivos, el embarazo, la terapia con estrógenos, la diabetes mellitus, el cáncer, la obesidad y la inmovilización. Otro factor de riesgo frecuente pero débil para la trombosis venosa es la mutación G20210A de la protrombina. Las deficiencias de proteínas C y S y de antitrombina también constituyen factores de riesgo fuertes para TVP, pero sólo se detectan en el 5 al 10% de los casos.

Los perfiles genéticos de los pacientes podrían facilitar la estratificación según el riesgo, con el objetivo de identificar a los grupos con factores protrombóticos con riesgo elevado de TVP posquirúrgica, con el objetivo de orientar el uso de la ecografía Doppler o la administración de la terapia anticoagulante.

PATOLOGÍA: la mayor parte (>90%) de las trombosis venosas tienen lugar en las venas profundas de las piernas; el resto suele afectar a las venas pélvicas. Casi todos los trombos venosos se originan en las venas de las pantorrillas, con frecuencia en los senos que se ubican por encima de las válvulas venosas. En ese lugar, los trombos venosos tienen varios destinos potenciales:

- **Lisis:** es posible que permanezcan pequeños y se degraden con el tiempo, lo que no implica riesgo adicional alguno para la salud.
- **Organización:** muchos pueden sufrir organización de manera semejante a lo que sucede en los trombos arteriales. Los trombos venosos pequeños organizados pueden incorporarse a la pared del vaso sanguíneo; los de mayor tamaño podrían sufrir canalización, con restauración parcial del drenaje venoso.
- **Propagación:** los trombos venosos muchas veces sirven como base para la trombosis adicional, y de esa manera sufren extensión proximal hasta afectar a las venas iliofemorales de calibre mayor (fig. 7-6).
- **Embolización:** los trombos venosos grandes o los que se extienden en sentido proximal representan un riesgo significativo para la vida: pueden desprenderse y llegar a los pulmones para formar émbolos pulmonares.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: los trombos pequeños que se ubican en las venas de las pantorrillas son de ordinario asintomáticos, y es posible que incluso trombos

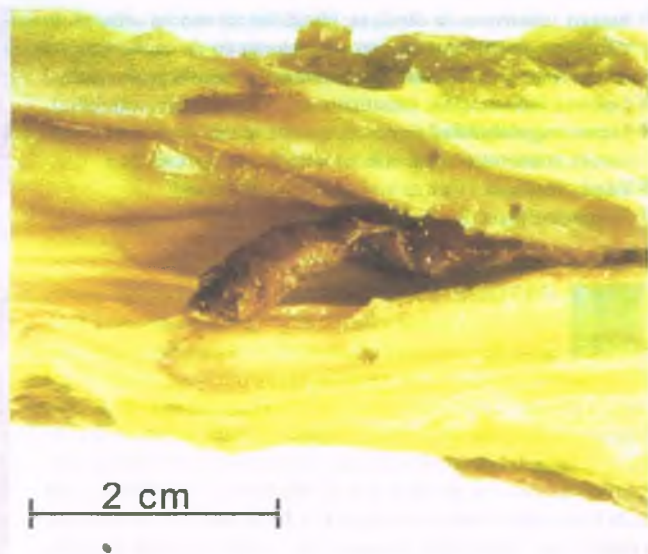


Figura 7-10. Trombo venoso. La vena femoral se disecó para mostrar un trombo grande dentro de su luz.

mayores alojados en el sistema iliofemorales no produzcan síntomas. Algunas personas presentan dolor a la palpación de la pantorrilla, que con frecuencia se relaciona con la dorsiflexión forzada del pie (signo de Homan). La trombosis que ocluye las venas femorales o ilíacas desencadena congestión, edema y cianosis intensos en la extremidad inferior. La TVP sintomática se trata con anticoagulantes sistémicos, y la terapia trombolítica podría resultar útil en casos específicos. En algunas situaciones, es posible insertar un filtro hasta la vena cava, con el objetivo de prevenir la embolia pulmonar.

La función de las válvulas venosas siempre se encuentra alterada en una vena que sufre trombosis y organización. La consecuencia es que la insuficiencia venosa profunda crónica (es decir, el drenaje venoso anómalo) es casi inevitable. Si una lesión se limita a un segmento corto del sistema venoso profundo, la enfermedad podría mantenerse asintomática. Sin embargo, la afectación más extensa conduce al desarrollo de pigmentación, edema e induración de la piel de la pierna. Podría presentarse ulceración proximal al maléolo medial, que en muchas ocasiones es difícil de tratar.

Los trombos venosos en otras zonas también pueden resultar peligrosos. La trombosis de las venas mesentéricas puede provocar un infarto hemorrágico del intestino delgado; la trombosis de las venas cerebrales puede producir la muerte; la trombosis de las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) puede destruir el hígado.

Los trastornos hereditarios de la coagulación sanguínea pueden determinar susceptibilidad a este tipo de patologías. Estas afecciones se analizan en detalle en el capítulo 20.

Embolia

La embolia consiste en el paso por las circulaciones venosa o arterial de cualquier material que pudiera alojarse en un vaso sanguíneo y obstruir su luz. El tipo de émbolo más común es el tromboémbolo —un trombo que se forma en un punto y se desprende de la pared vascular de origen, para desplazarse hasta un lugar distante.

La embolia arterial pulmonar es frecuente y es capaz de producir la muerte

Se calcula que la embolia pulmonar da origen a 300 000 hospitalizaciones en Estados Unidos cada año, y a entre 50 000 y 100 000 muertes.

Representa un diagnóstico importante y un reto terapéutico. De hecho, se ha comunicado la identificación de tromboémbolos pulmonares en más de la mitad de todas las autopsias. Por otra parte, esta complicación se produce en el 1 al 2% de los pacientes tras una operación mayores de 40 años. El riesgo tras la cirugía se incrementa al avanzar la edad, con la obesidad, la duración del procedimiento quirúrgico, la infección postoperatoria, el cáncer y la vasculopatía venosa preexistente.

La mayor parte de los émbolos pulmonares (90%) deriva de las venas profundas de las extremidades inferiores; los que tienen un potencial letal mayor son los que se originan en las venas iliofemorales (fig. 7-11). Sólo la mitad de los pacientes con tromboembolia pulmonar muestra signos de TVP. Algunos tromboémbolos derivan del plexo venoso pélvico, y otros de las cavidades cardíacas derechas. Los émbolos también se originan a partir de trombos que se forman en torno a catéteres que permanecen dentro del sistema venoso o la arteria pulmonar.

Las extremidades superiores rara vez son fuente de tromboémbolos. Las características clínicas de la embolia pulmonar dependen del tamaño del émbolo, de la salud del paciente y de que el embolismo se produzca en forma aguda o crónica. La embolia pulmonar aguda da lugar a los síndromes siguientes:

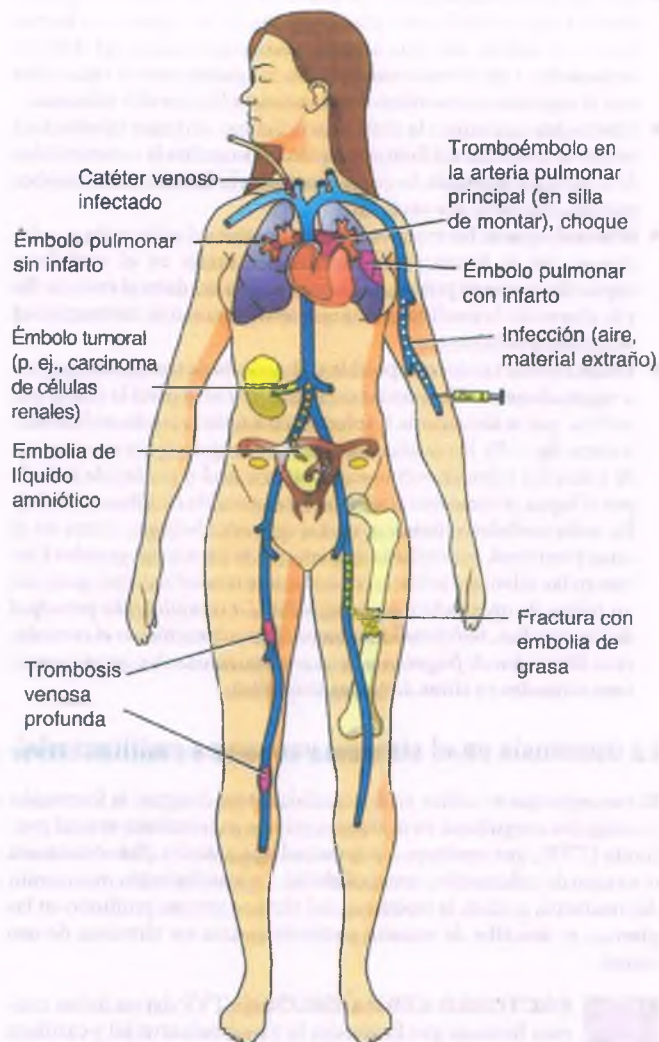


Figura 7-11. Lugares de origen y efectos de los émbolos venosos.

- Embolización pulmonar de fragmentos pequeños, que permanece asintomática
- Disnea y taquipnea transitorias, sin otros síntomas
- Infarto pulmonar, que cursa con dolor pleurítico, hemoptisis y derrame pleural
- Crisis cardiovascular con muerte súbita

La embolia pulmonar crónica en que existen émbolos numerosos en las arterias pequeñas de los pulmones (y que por lo general permanece asintomática) puede desencadenar hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha (v. más adelante).

Embolia pulmonar masiva

Uno de los problemas más dramáticos que complica la hospitalización es la insuficiencia y la muerte súbitas de un paciente, que al parecer se encontraba bien y en vía de una recuperación sin acontecimientos. La causa de esta catástrofe es con frecuencia la embolia pulmonar masiva que deriva de la liberación de un trombo venoso profundo grande a partir de una extremidad inferior. Característicamente, el paciente tras una operación sucumbe una vez que deja la cama por vez primera. La actividad muscular hace que se desprenda un trombo que se había formado como consecuencia de la estasis que sigue al reposo prolongado en cama. Si se excluye las muertes relacionadas con la cirugía misma, la embolia pulmonar es la causa más frecuente de muerte tras una cirugía ortopédica mayor y es la causa más común de muerte puerperal que no deriva de complicaciones obstétricas. Es también una causa especialmente común de muerte en individuos que sufren cardiopatías o neumopatías crónicas, y en aquéllos sujetos a la inmovilización prolongada por cualquier causa. La inmovilización prolongada de los desplazamientos por vía aérea también puede desencadenar una trombosis venosa y, en ocasiones, la muerte súbita por una embolia pulmonar.

Es posible que un émbolo pulmonar grande se aloje en la zona de bifurcación de la arteria pulmonar principal (**émbolo en silla de montar**), de manera que obstruye el flujo sanguíneo hacia ambos pulmones (fig. 7-12). También es posible encontrar émbolos grandes que causan la muerte en las arterias pulmonares principales derecha o izquierda, y en sus primeras ramas. Puede ocurrir que émbolos pequeños múltiples se alojen en las ramas secundarias y provoquen la muerte. Ante la obstrucción aguda de más de la mitad del árbol arterial pulmonar, el paciente suele experimentar de inmediato hipotensión intensa (o choque) y muere en pocos minutos.

Las consecuencias hemodinámicas de una embolia pulmonar masiva de este tipo son la insuficiencia aguda del ventrículo derecho por la obstrucción súbita de su flujo de salida, así como una reducción pronunciada del gasto del ventrículo izquierdo, secundaria a la pérdida de la función ventricular derecha. El gasto cardíaco bajo es el causante de la hipotensión intensa de inicio súbito.

Infarto pulmonar

Los émbolos pulmonares pequeños habitualmente no causan la muerte. Tienden a alojarse en las arterias pulmonares periféricas. En ocasiones (de 15 al 20% de los casos de embolia pulmonar) causan infartos pulmonares. Desde la perspectiva clínica, el infarto pulmonar suele observarse en el contexto de la insuficiencia cardíaca congestiva o la neumopatía crónica, puesto que la circulación pulmonar doble suele protegerlo contra la necrosis isquémica; ya que las arterias bronquiales irrigan el área necrótica, los infartos pulmonares son característicamente hemorrágicos. Tienen a tener configuración piramidal, con la base de la pirámide dirigida hacia la superficie pleural. Los pacientes experimentan tos, dolor pleurítico, disnea y, en ocasiones, hemoptisis. El derrame pleural es frecuente y muchas veces sanguinolento. Al transcurrir el tiempo, la sangre en el infarto se reabsorbe y el centro de la lesión adquiere un aspecto pálido. Se forma tejido de granulación en el borde del infarto, después de lo cual se organiza, para constituir una cicatriz fibrosa.



Figura 7-12. Embolia pulmonar. La arteria pulmonar principal y su bifurcación se disecaron para exponer un émbolo grande en silla de montar.

Embolia pulmonar sin infarto

Puesto que el pulmón recibe la irrigación tanto de las arterias bronquiales como de las pulmonares, la mayor parte de los émbolos pulmonares pequeños (75%) no causan infartos. Si bien en su mayoría los émbolos pequeños no llevan a la búsqueda de atención clínica, algunos desencadenan un síndrome que se caracteriza por disnea, tos, dolor torácico e hipotensión. En raras ocasiones (3%), los émbolos pulmonares recurrentes desencadenan hipertensión pulmonar por efecto del bloqueo mecánico del lecho arterial. En estos casos, la vasoconstricción refleja y la constricción bronquial podrían contribuir a la reducción del área funcional del lecho vascular pulmonar, que deriva de la liberación de sustancias vasoactivas.

En el síndrome clínico de "infarto parcial", los pacientes presentan signos clínicos y radiológicos propios del infarto pulmonar secundario a la tromboembolia. Sin embargo, la lesión se resuelve en lugar de contraerse para producir una cicatriz. En estos casos, se producen tanto hemorragia como necrosis del tejido pulmonar en el área afectada, pero la estructura hística se conserva. La circulación colateral mantiene la viabilidad del tejido y permite su regeneración.

Evolución de los tromboémbolos pulmonares

Los émbolos pulmonares pequeños pueden resolverse en su totalidad, lo que depende de 1) la carga embólica; 2) la condición de la reserva vascular pulmonar; 3) la condición de la circulación bronquial colateral, y 4) el proceso trombolítico. De forma alternativa, los tromboémbolos pueden organizarse y transformarse en tiras de tejido fibroso adheridas a la pared luminal de las arterias pulmonares. Los estudios radiológicos indican que la mitad de los tromboémbolos pulmonares se reabsorben y se organizan en el transcurso de ocho semanas, con estrechamiento discreto de los vasos.

Embolia paradójica

El concepto de embolia paradójica hace referencia a los émbolos que se forman en la circulación venosa sistémica pero evitan los pulmones al pasar a través de un agujero oval con cierre incompleto, entrar a continuación en las cavidades izquierdas del corazón y bloquear el flujo hacia las arterias sistémicas. Puesto que la presión auricular izquierda suele exceder la que existe en la aurícula derecha, la mayor parte de los casos se producen cuando existe un cortocircuito de derecha a izquierda (v. cap. 11).

La embolia arterial sistémica provoca infartos con frecuencia

Tromboembolia

El corazón es la fuente más común de tromboémbolos arteriales (fig. 7-13), que por lo general derivan de trombos murales (fig. 7-14) o de válvulas enfermas. Estos émbolos tienden a alojarse en puntos en los que la luz vascular se estrecha de manera abrupta (es decir, en las bifurcaciones o cerca de alguna placa aterosclerótica). La viabilidad del tejido que irriga el vaso afectado depende de la disponibilidad de circulación colateral y del destino del émbolo mismo. El tromboémbolo puede presentar extensión local y causar una obstrucción más intensa, o podría fragmentarse y lisarse. Los órganos que sufren en mayor medida la tromboembolia arterial son los siguientes:

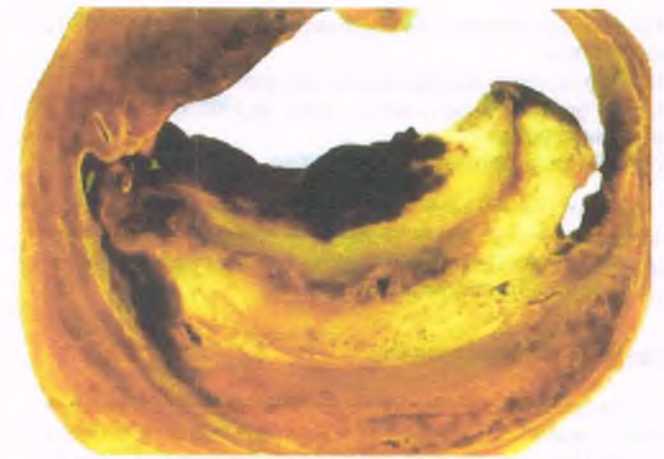


Figura 7-14. Trombo mural en el ventrículo izquierdo. Un trombo laminar se adhiere al endocardio que recubre un infarto del miocardio aneurismático cicatrizado.

- **Cerebro:** los émbolos arteriales que viajan hacia el cerebro causan necrosis isquémica (accidentes cerebrovasculares).
- **Intestino:** en la circulación mesentérica, los émbolos provocan infarto intestinal, que se manifiesta por un cuadro de abdomen agudo y requiere cirugía inmediata.
- **Extremidades inferiores:** la embolia en una arteria de la pierna desencadena dolor súbito, ausencia de pulsos y disminución de la temperatura local. En algunos casos, la extremidad debe amputarse.
- **Riñón:** la embolia en la arteria renal puede causar infarto de todo el riñón, pero es más frecuente que produzca infartos periféricos pequeños.
- **Corazón:** es posible que se presenten embolia en las arterias coronarias e infartos del miocardio secundarios, pero son raros.

Los lugares en que se generan con más frecuencia infartos por émbolos arteriales se resumen en la figura 7-15.

Embolia gaseosa

El aire puede entrar en la circulación venosa a través de heridas en el cuello, toracocentesis o punciones de las venas principales durante los procedimientos invasivos o la hemodiálisis. Los volúmenes bajos de aire circulante en forma de burbujas generan pocas complicaciones, pero los que superan 100 ml pueden provocar la muerte súbita. Las burbujas de aire tienden a coalescer y generar obstrucción física al flujo de la sangre en el lado derecho del corazón, la circulación pulmonar y el cerebro. En el estudio histológico, las burbujas de aire se observan como espacios vacíos en los capilares y los vasos pequeños del pulmón.

Las personas expuestas a una presión atmosférica alta, como los buzos o quienes trabajan bajo el agua (p. ej., en túneles, construcción de plataformas de extracción, etc.), se encuentran en riesgo de sufrir un síndrome por descompresión inadecuada, una variante única de embolia gaseosa. Durante el descenso, se disuelven en los líquidos corporales grandes cantidades de gas inerte (nitrógeno o helio). Cuando el buzo asciende, ese gas se libera de la solución y se exhala. Sin embargo, si el ascenso es demasiado rápido, se forman burbujas de gas dentro del sistema circulatorio y los tejidos, que obstruyen el flujo sanguíneo al tiempo que causan daño directo a las células. La embolia gaseosa es la segunda causa más frecuente de muerte en el buceo deportivo (el ahogamiento es la primera).

La enfermedad por descompresión inadecuada (enfermedad de los buzos o mal de presión) se caracteriza por el desarrollo de dolor muscular y articular secundario a la obstrucción de los vasos sanguíneos pequeños en esos tejidos. Sin embargo, la afectación intensa de los vasos sanguíneos cerebrales puede provocar coma o incluso la muerte.

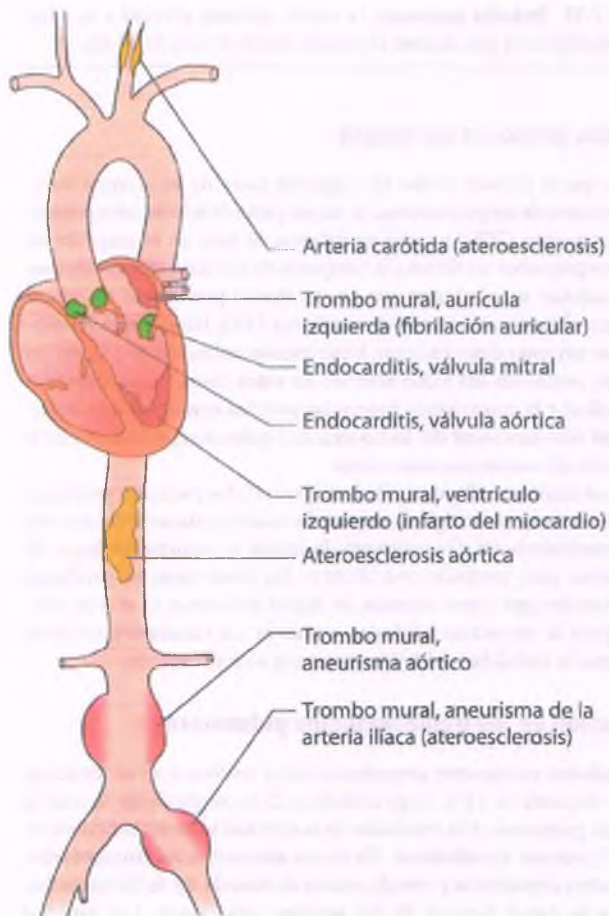


Figura 7-13. Lugares de origen de los émbolos arteriales.

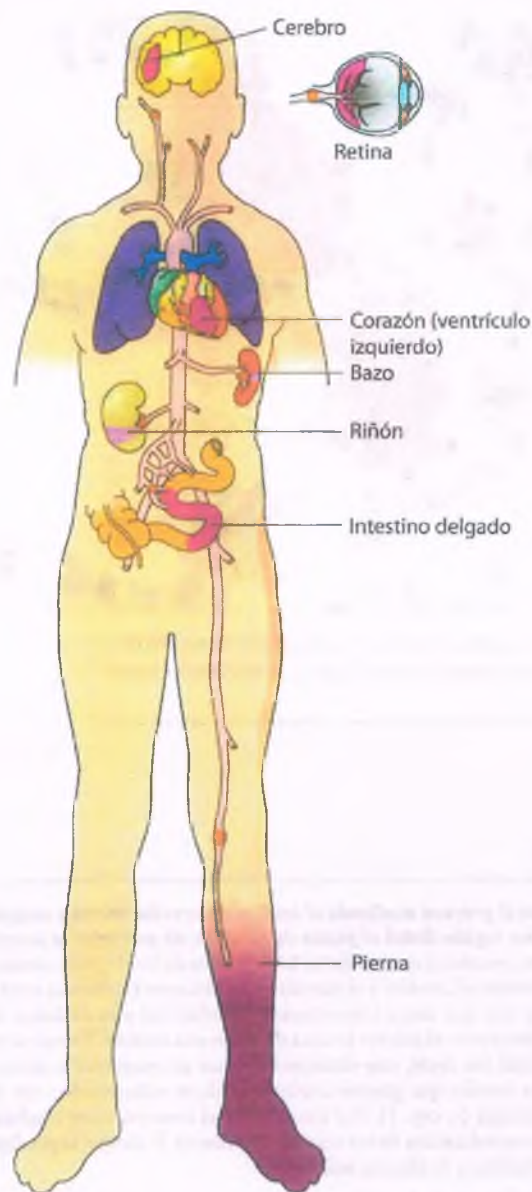


Figura 7-15. . Lugares comunes de infarto por émbolos arteriales.

La enfermedad de “caisson” es un tipo de síndrome por descompresión en el cual la obstrucción vascular induce focos múltiples de necrosis isquémica (avascular) del hueso, en particular en la cabeza del fémur, la tibia y el húmero. Esta complicación se describió en su origen en obreros de la construcción que trabajaban en campanas de buceo o pozos de cimentación (denominados “caissons”).

Embolia de líquido amniótico

El líquido amniótico, que contiene células y detritos de origen fetal, puede entrar en la circulación materna a través de las venas uterinas y cervicales abiertas. Esta rara complicación materna durante el parto suele presentarse al final del mismo y, de ocurrir, su resultado es catastrófico. Los émbolos se componen de elementos epiteliales sólidos (escamas), que se encuentran en el líquido amniótico (fig. 7-16). La

actividad intensa de la tromboplastina en el líquido amniótico puede desencadenar una coagulopatía por consumo con potencial letal.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: la presentación de la embolia de líquido amniótico puede ser dramática, con el desarrollo súbito de cianosis y choque, a los que siguen el coma y la muerte. Si la madre sobrevive al episodio agudo, podría morir por coagulación intravascular diseminada. Cuando llega a superar esta complicación, se mantiene en riesgo sustancial de desarrollar **síndrome de dificultad respiratoria aguda** (v. cap. 12). La embolia menor de líquido amniótico puede ser común y asintomática, puesto que las autopsias de mujeres que mueren por otras causas durante el período perinatal muestran con frecuencia pruebas de esta complicación.

Embolia de grasa

La embolia de grasa se caracteriza por la liberación de émbolos de médula ósea lipídica (fig. 7-17) hacia el interior de los vasos sanguíneos dañados tras un traumatismo grave en algún tejido que contiene grasa, en particular cuando se acompaña de fracturas óseas. En la mayor parte de los casos, la embolia de grasa no resulta aparente. Sin embargo, la embolia de grasa grave provoca un síndrome por embolia de grasa entre uno y tres días después de la lesión. En su variante más grave, que puede ser letal, este síndrome incluye insuficiencia respiratoria, cambios de la función mental, trombocitopenia y petequias diseminadas. La radiografía del tórax revela opacidades pulmonares difusas, que podrían evolucionar y transformarse en la imagen de radiopacidad generalizada típica del síndrome de dificultad respiratoria aguda. Durante la autopsia se observan innumerables glóbulos de grasa dentro de la microvasculatura pulmonar (fig. 7-17 B), el cerebro y en ocasiones en otros órganos. Resulta característico que los pulmones muestren cambios propios del síndrome de dificultad respiratoria aguda (v. cap. 12). Las lesiones cerebrales incluyen edema, hemorragias pequeñas y, en ocasiones, microinfartos.

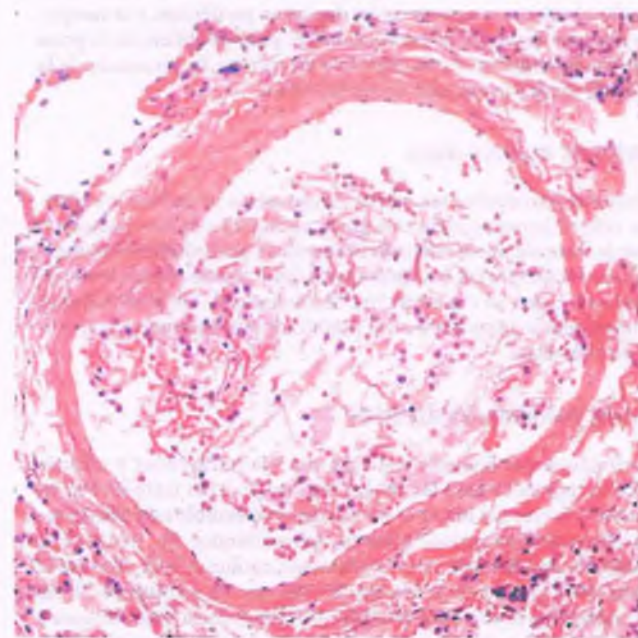


Figura 7-16. . Embolia de líquido amniótico. Corte pulmonar que muestra una arteria pulmonar ocupada por escamas epiteliales.

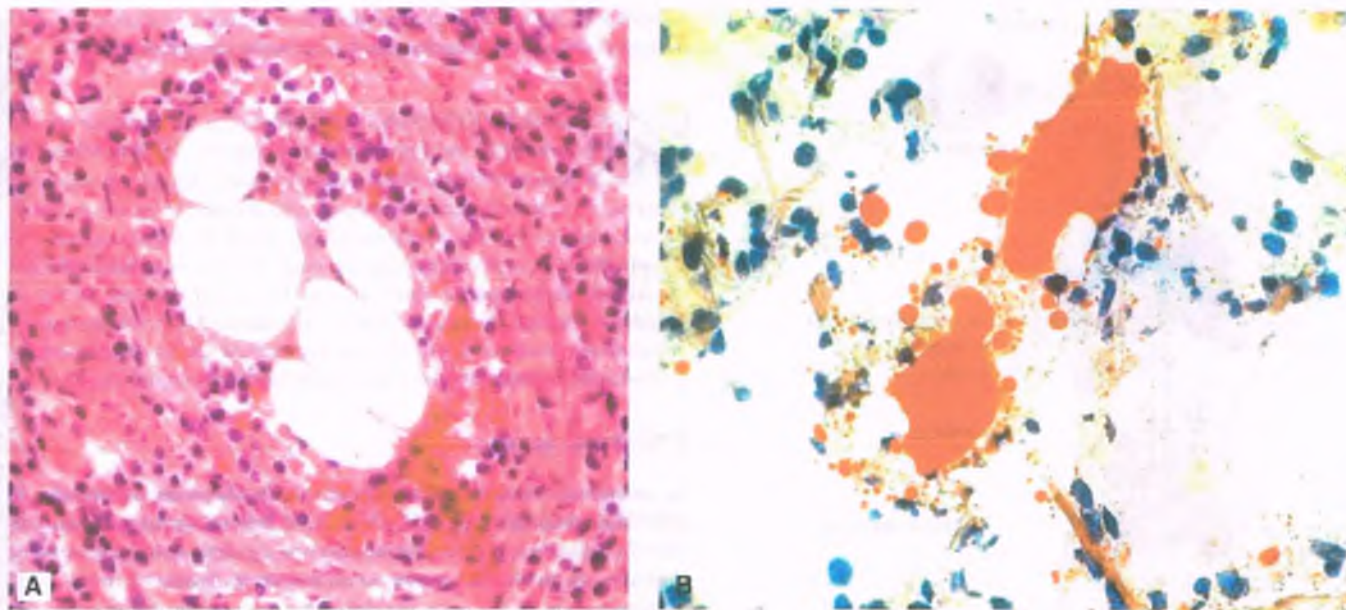


Figura 7-17. Embolia de grasa. A. La luz de una arteria pulmonar pequeña se encuentra ocluida por un fragmento de médula ósea formado por adipocitos y elementos hematopoyéticos. B. Corte congelado de pulmón tratado con rojo Sudán, que muestra los capilares ocluidos por émbolos de grasa que se tiñen de rojo.

La embolia de grasa suele considerarse una consecuencia directa del traumatismo, al entrar el tejido adiposo en los capilares rotos en el sitio de la fractura. Sin embargo, esta explicación podría resultar demasiado simplista. Se sugiere que la hemorragia en la médula ósea, y quizá también en el tejido adiposo subcutáneo, aumenta la presión intersticial por encima de la presión capilar, de manera que fuerza a la grasa a entrar en la circulación. Por otra parte, existe una cantidad mayor de grasa en el sistema vascular pulmonar de la que pudiera justificarse por la transferencia simple de grasa a partir de los depósitos periféricos, y la composición química de la que se encuentra en el pulmón difiere de la grasa histórica. Finalmente, existe discrepancia en torno a la frecuencia de la embolia de grasa y la embolia de médula ósea.

Embolia de médula ósea

Los émbolos de médula ósea que se ubican en los pulmones, que contienen células hematopoyéticas y grasa, se identifican con frecuencia durante la autopsia tras la reanimación cardíaca, procedimiento durante el cual son frecuentes las fracturas esternales y costales. Estos émbolos también se forman en ocasiones tras las fracturas de los huesos largos. En la mayor parte de los casos no es posible atribuir síntomas a la embolia de médula ósea.

Émbolos pulmonares diversos

Los individuos que consumen drogas por vía intravenosa y utilizan talco como portador para las drogas ilegales podrían introducirlo en el pulmón a través del torrente sanguíneo. Los émbolos de talco provocan respuestas granulomatosas en los pulmones (fig. 7-18). Los émbolos de algodón son extremadamente comunes y derivan de la limpieza de la piel antes de la punción venosa. La *esquistosomiasis* podría relacionarse con embolización de huevos hacia los pulmones a partir de la vejiga o el intestino, en cuyo caso desencadenan una reacción granulomatosa a cuerpo extraño. En ocasiones se observan émbolos tumorales en el pulmón durante el proceso de diseminación hematogena del cáncer.

Infarto

El infarto es el proceso mediante el cual se desarrolla necrosis coagulativa en una región distal al punto de oclusión de una arteria terminal. La zona necrótica es un infarto. Los infartos de los órganos vitales, como el corazón, el cerebro y el intestino, constituyen trastornos médicos graves y son una causa importante de morbilidad y mortalidad. Si la víctima sobrevive, el infarto se cura dejando una cicatriz. La oclusión arterial parcial (es decir, una estenosis) induce en ocasiones necrosis, pero es más común que genere cambios atróficos relacionados con la isquemia crónica (v. cap. 1). Por ejemplo, en el corazón estos cambios incluyen la vacuolización de los miocitos cardíacos, la atrofia, la pérdida de las miofibrillas y la fibrosis intersticial.



PATOLOGÍA: las características macroscópicas y microscópicas de un infarto dependen de su ubicación y su tiempo de evolución. Una vez que tiene lugar la oclusión arterial, el área que irriga el vaso sanguíneo se edematiza con rapidez y desarrolla una coloración roja intensa. En la microscopia se observan dilatación y congestión vasculares, y en ocasiones hemorragia intersticial. Asimismo, es posible distinguir varios tipos de infartos mediante el estudio macroscópico.

Los *infartos anémicos* son típicos del corazón, los riñones y el bazo (fig. 7-19), aunque algunos infartos renales pueden tener características quísticas. La gangrena seca de la pierna, secundaria a la obstrucción arterial (que muchas veces se observa en la diabetes), es de hecho un infarto anémico extenso. En el estudio macroscópico que se realiza entre uno y dos días después de la hiperemia inicial se observan reblandecimiento de la región del infarto, delimitación fina de sus bordes y desarrollo de coloración amarilla clara (fig. 7-20). Los bordes suelen tener un color rojo oscuro, que deriva de la hemorragia presente en el tejido circundante viable. El análisis microscópico del infarto anémico revela una necrosis coagulativa uniforme.

Los *infartos hemorrágicos* pueden derivar bien de la oclusión arterial bien de la venosa, y también se caracterizan por necrosis coagula-

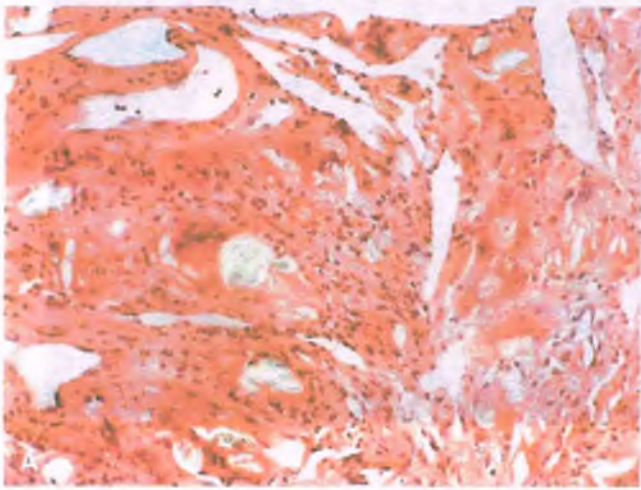


Figura 7-18. Émbolos de talco. Corte de pulmón de un consumidor de drogas intravenosas que revela partículas de talco antes (A) y después (B) de la aplicación de luz polarizada.

tiva. A pesar de esto, se distinguen por la hemorragia que existe dentro del área necrótica y deriva de las arterias y las venas adyacentes. Los infartos hemorrágicos se producen en especial en órganos que tienen dos fuentes de irrigación sanguínea, como el pulmón, o aquellos con circulación colateral abundante, como el intestino delgado y el cerebro. En el corazón, los infartos hemorrágicos se desarrollan cuando el área infartada sufre reperfusión, que puede ocurrir tras la lisis espontánea o terapéutica de un trombo oclusivo. A simple vista, los infartos hemorrágicos muestran delimitación clara, son firmes y tienen un color rojo oscuro o violáceo (fig. 7-21). Después de algunos días, las células propias de la inflamación aguda infiltran el área necrótica a partir del borde viable. Los leucocitos polimorfonucleares y más tarde los macrófagos fagocitan y digieren los detritos celulares. Con el tiempo se forma tejido de granulación, al que por último reemplaza una cicatriz (v. cap. 3). En un infarto de gran tamaño en un órgano como el corazón o el riñón, el centro necrótico puede resultar inaccesible a las células inflamatorias y mantenerse así durante meses. En el cerebro, el infarto desarrolla característicamente necrosis colicuativa y puede convertirse en un quiste, lesión que se denomina infarto quístico (fig. 7-22).

Un infarto séptico se desarrolla cuando se establecen bacterias piógenas en el tejido necrótico del infarto, el mismo que se infecta. Los infartos pulmonares se infectan con frecuencia, quizá debido a que el

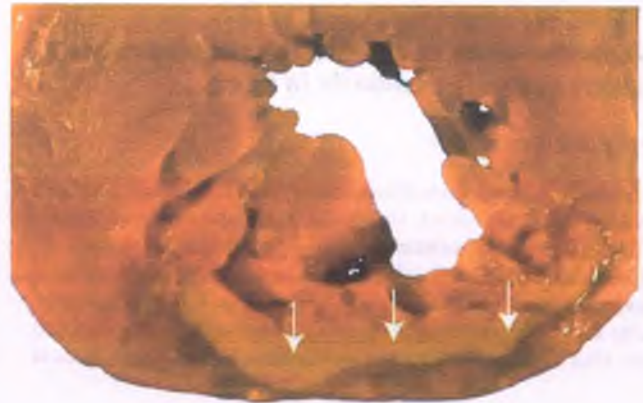


Figura 7-20. Infarto del miocardio agudo. Corte transversal del ventrículo derecho que revela un área bien delimitada blanda de necrosis con color amarillo en la cara dorsal de su pared libre (flechas).



Figura 7-19. Infartos esplénicos. Corte del bazo que muestran infartos anémicos múltiples con configuración en cuña bajo la cápsula.



Figura 7-21. Infarto hemorrágico. Corte sagital del pulmón, que revela un infarto hemorrágico en el segmento superior del lóbulo inferior.



Figura 7-22. Infarto quístico. Corte transversal del cerebro en el plano frontal, que muestra un infarto quístico cicatrizado.

tejido necrótico ofrece poca resistencia a las bacterias inhaladas. En el caso de la endocarditis bacteriana, los émbolos mismos se encuentran infectados, por lo que los infartos a los que dan lugar suelen ser sépticos. Un infarto séptico puede convertirse en un absceso (fig. 7-23).

La evolución de un infarto depende del órgano afectado y de la extensión de la lesión

Infartos del miocardio

Los infartos del miocardio son transmurales (es decir, que abarcan toda la pared) o subendocárdicos. Un infarto transmural deriva de la oclusión completa de una arteria coronaria extramural importante. El infarto subendocárdico refleja la isquemia prolongada que provocan las lesiones estenóticas ateroscleróticas que causan oclusión parcial de las arterias coronarias, cuando el requerimiento de oxígeno excede su aporte. Una situación de este tipo prevalece en los trastornos como el

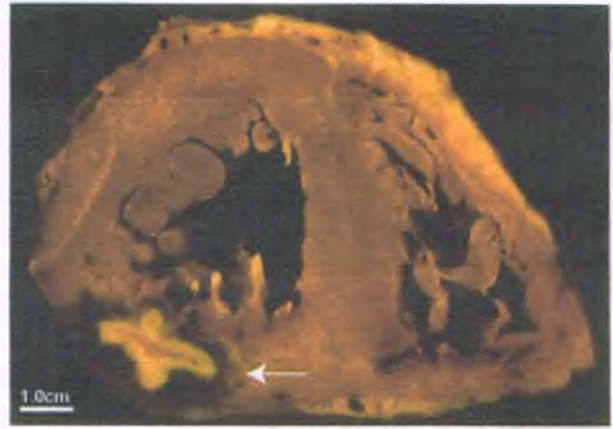


Figura 7-23. Infarto séptico. Absceso miocárdico (flecha) en la pared libre del ventrículo izquierdo, producto de una infección por *Staphylococcus aureus*.

choque, la anoxia o la taquicardia intensa (pulso rápido). Un infarto del miocardio puede ser anémico o hemorrágico, lo que depende del grado de reflujo hemático hacia el área infartada (fig. 7-24).

Infartos pulmonares

Sólo alrededor del 10% de los émbolos pulmonares provoca síntomas clínicos secundarios al infarto pulmonar, las más de las veces tras la oclusión de una arteria pulmonar de tamaño intermedio. El infarto sólo tiene lugar si la irrigación a través de las arterias bronquiales es insuficiente para compensar la pérdida circulatoria en las arterias pulmonares. Esto es más frecuente en la insuficiencia cardíaca congestiva, aunque podría contribuir la estasis en la circulación pulmonar. En el transcurso de 48 h, el tejido de recubrimiento necrótico permite la hemorragia hacia el interior de los espacios alveolares.

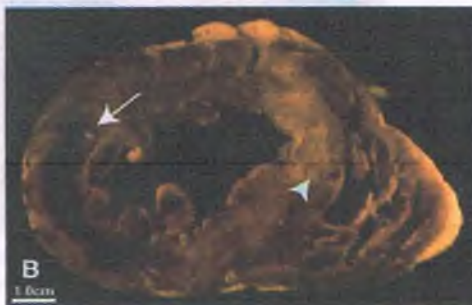
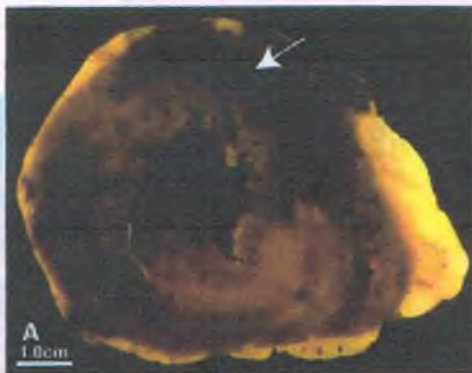


Figura 7-24. Infarto del miocardio. Cortes transversales de miocardio ventricular que muestran infartos (A) con reperfusión; (B) agudo (flecha) y cicatrizado (punta de flecha) juntos, y (C) cicatrizado. La reperfusión se relaciona característicamente con hemorragia, como en los recuadros A (flecha) y B (flecha). En el recuadro C resulta evidente una cicatriz blanca (punta de flecha) en la porción anterior del tabique interventricular.



Infartos cerebrales

El infarto del tejido cerebral puede derivar de una isquemia local o de una reducción generalizada del flujo sanguíneo. Esta última situación se debe con frecuencia a la hipotensión sistémica, como en el choque, y da lugar al infarto de las regiones limítrofes de las áreas que irrigan las arterias cerebrales principales (**infarto en zonas limítrofe**). De ser prolongada, la hipotensión grave puede provocar necrosis cerebral diseminada. La oclusión de un solo vaso en el cerebro (p. ej., después de que se aloja en él un trombo) causa isquemia y necrosis en un área bien delimitada. Este tipo de infarto cerebral puede ser anémico o hemorrágico, este último más frecuente cuando la oclusión es de tipo embólico. La oclusión de una arteria grande provoca necrosis extensa, que finalmente puede resolverse y transformarse en una cavidad cerebral grande llena de líquido.

Infartos intestinales

Los cambios hísticos más tempranos en la isquemia intestinal son la necrosis del extremo distal de las vellosidades del intestino delgado y la de la mucosa superficial en el intestino grueso. La isquemia más intensa desencadena necrosis hemorrágica de la submucosa y de la capa muscular de la mucosa, pero no de la serosa. Los infartos mucosos pequeños cicatrizan tras algunos días, pero las lesiones más graves desencadenan ulceración. Con el tiempo, estas úlceras pueden mostrar reepitelización. Sin embargo, si son grandes, se reparan mediante cicatrización, proceso que puede conducir a la formación de estenosis. La necrosis transmural grave se relaciona con hemorragia masiva o perforación intestinal, complicaciones que muchas veces provocan un choque irreversible, sepsis y muerte.

Edema

El edema es el exceso de líquido en los espacios del tejido intersticial. Puede ser local o generalizado. El edema local coincide en la mayor parte de los casos con inflamación, el componente "tumor" de la tríada "tumor, rubor y calor". El edema local en una extremidad, por lo general la pierna, deriva de la obstrucción venosa o linfática. Las quemaduras causan edema local prominente al modificar la permeabilidad de la vasculatura local. El edema local puede ser un componente importante de una reacción inmunitaria, como en los casos de la urticaria (ronchas) o el edema que afecta a la epiglotis o la laringe (edema angioneurótico).

El edema generalizado, que afecta a las vísceras y a la piel del tronco y las extremidades inferiores (fig. 7-25), suele deberse a un trastorno global del metabolismo de líquidos y electrolitos, y es con más frecuencia secundario a la insuficiencia cardíaca. El edema generalizado también se observa cuando la presión oncótica de la sangre se reduce,

como en las nefropatías en que se pierden proteínas séricas en la orina (síndrome nefrótico; v. cap. 16) y en la cirrosis hepática, en que se altera la síntesis de proteínas séricas. La anasarca es un edema generalizado extremo, en el que se acumula gran cantidad del líquido en el tejido subcutáneo, las vísceras y las cavidades corporales. Las cavidades en que puede acumularse el líquido de edema incluyen el espacio pleural (**hidrotórax**), el peritoneo (**ascitis**) y el pericardio (**hidropericardio**).

Filtración capilar normal

La formación y la retención normales del líquido intersticial dependen de su filtración y reabsorción a través de los capilares (fuerzas de Starling). La presión interna o hidrostática en el segmento arteriolar del capilar es de 32 mmHg. En el punto medio del capilar, es de 20 mmHg. Puesto que la presión hidrostática intersticial es de sólo 3 mmHg, el diferencial de presión provoca la filtración del líquido hacia el exterior a una velocidad de 14 ml/min. A la presión hidrostática se opone la presión oncótica del plasma (26 mmHg), lo que tiene como resultado la reabsorción osmótica en el extremo venoso del capilar, a una velocidad de 12 ml/min. De esta manera, el líquido intersticial se forma a una velocidad de 2 ml/min y lo reabsorbe el sistema linfático, de manera que en estado de equilibrio no existe ganancia o pérdida neta de líquido en el intersticio.

Metabolismo del sodio y el agua

El agua representa entre el 50 y el 70% del peso corporal, y se encuentra distribuida entre los espacios del líquido extracelular e intracelular. El líquido extracelular se distribuye además entre los compartimentos intersticial y vascular. Alrededor del 75% del líquido extracelular corresponde a líquido intersticial.

El sodio corporal total es el determinante básico del volumen de líquido extracelular, puesto que es el catión principal en el mismo. En otras palabras, un incremento del sodio corporal total debe equilibrarse con una cantidad mayor de agua para mantener una osmolalidad constante. El control del volumen de líquido extracelular depende en gran medida de la regulación de la excreción renal de sodio, que recibe influencia de 1) el factor auricular natriurético; 2) el sistema renina-angiotensina en que participa en el aparato yuxtaglomerular; y 3) la actividad del sistema nervioso simpático (v. cap. 10).

Edema secundario al incremento de la presión hidrostática

El incremento desequilibrado de la presión hidrostática trae consigo un aumento de la filtración del líquido hacia el espacio intersticial, así como su retención en forma de edema. Esto tiene lugar en la cardiopatía descompensada, en la que la presión retrógrada que se genera en los

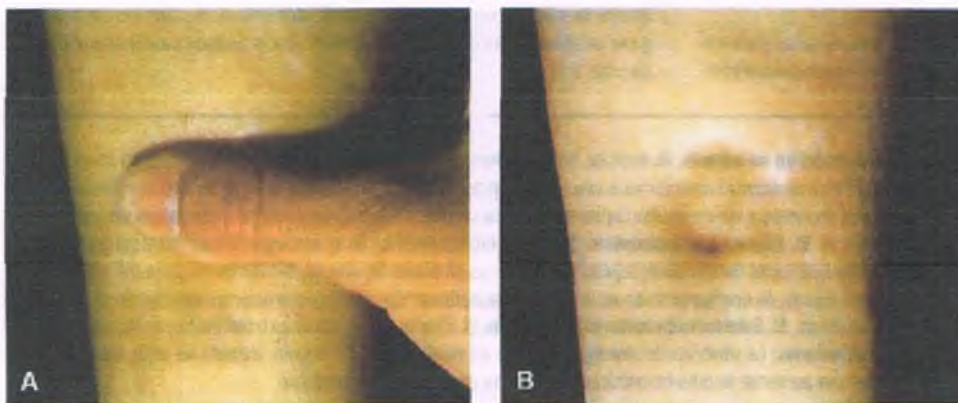


Figura 7-25. Edema con formación de godete en la pierna. A. En un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva, el edema intenso de la pierna puede demostrarse al aplicar presión con un dedo. B. La formación de un godete surge de la falta de elasticidad del tejido lleno de líquido.



Figura 7-26. Edema secundario a obstrucción linfática. Edema masivo en la extremidad inferior derecha (elefantiasis) en una paciente con obstrucción del drenaje linfático.

pulmones por efecto de la insuficiencia del ventrículo izquierdo desencadena edema pulmonar agudo e insuficiencia cardíaca derecha, lo que contribuye al edema sistémico. De manera similar, la presión retrógrada que causa la obstrucción venosa en la extremidad inferior desencadena edema en la pierna. La obstrucción al flujo de la sangre en el sistema porta que se produce en la cirrosis hepática contribuye a la acumulación de líquido en la cavidad abdominal (ascitis).

Edema secundario a la disminución de la presión oncótica

La diferencia de presión entre los compartimentos intravascular e intersticial depende en gran medida de la concentración de las proteínas plas-

máticas, en especial la albúmina. Cualquier enfermedad que disminuya la albúmina plasmática, ya sea la albuminuria en el síndrome nefrótico o la disminución de la síntesis de esa proteína en la hepatopatía crónica o en la desnutrición grave, favorece el edema generalizado.

Edema secundario a la obstrucción linfática

En circunstancias normales, se filtra una cantidad mayor de fluido hacia los espacios intersticiales de la que reabsorbe el lecho vascular. Este exceso de líquido intersticial se elimina por vía linfática. De esta manera, la obstrucción al flujo linfático conduce al desarrollo de edema local. Los canales linfáticos pueden obstruirse por 1) neoplasias malignas; 2) fibrosis derivada de la inflamación o la radiación, y 3) ablación quirúrgica. Por ejemplo, la respuesta inflamatoria a las filarias (filariasis de Bancroftian o malayan; v. cap. 9) es capaz de desencadenar una obstrucción linfática que genere linfedema masivo en el escroto y las piernas (elefantiasis; fig. 7-26). El linfedema en el brazo suele ser una complicación de las mastectomías radicales que se llevan a cabo para el tratamiento del cáncer mamario, como consecuencia de la extirpación de los ganglios y los vasos linfáticos axilares.

El edema linfático difiere de otras variantes de edema por su contenido alto de proteínas, toda vez que la linfa es la que permite el retorno de las proteínas y las células que entran en el intersticio hacia la circulación. La concentración alta de proteínas en el linfedema puede estimular la fibrosis dérmica, que se desarrolla en el edema crónico (edema indurado).

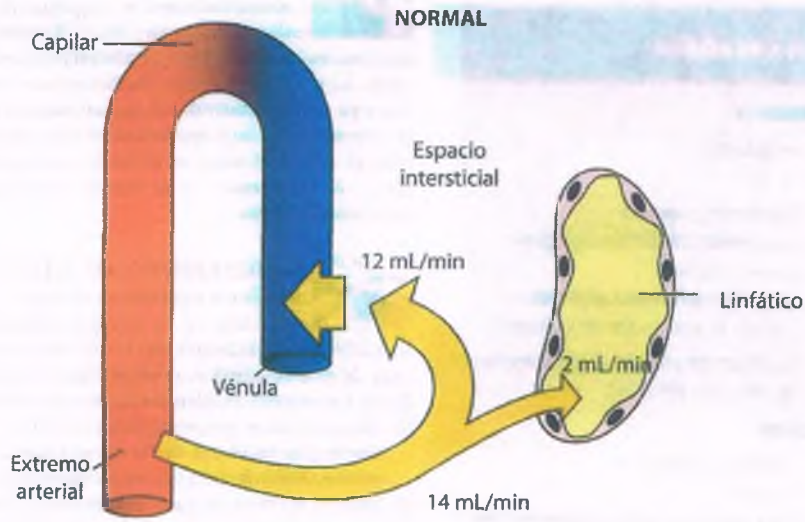
Papel de la retención de sodio en el edema

El edema generalizado y la ascitis son invariablemente reflejo del aumento del sodio corporal total, como consecuencia de la retención renal de ese ion. En el momento en que el edema periférico puede detectarse por medios clínicos, el volumen del líquido extracelular tiene un incremento de por lo menos 5 l. Entre las enfermedades en que es más frecuente encontrar edema generalizado se encuentran la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico y algunos casos de insuficiencia renal crónica. Los mecanismos para la formación de edema y los trastornos representativos que se relacionan con ellos se resumen en la figura 7-27 y la tabla 7-1.

La insuficiencia cardíaca congestiva es consecuencia de un gasto cardíaco inadecuado

Se calcula que entre dos y tres millones de personas en Estados Unidos padecen insuficiencia cardíaca congestiva. De ellos, el 15% fallecen cada año. La mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren hospitalización mueren en el transcurso de un año. La insuficiencia cardíaca congestiva puede deberse a cualquier cardiopatía, pero se relaciona con más frecuencia con la isquemia cardíaca crónica (v. cap. 11).

Figura 7-27. Sistema capilar y mecanismos para la formación de edema. A. Normal. La diferencia entre las presiones hidrostática y oncótica en el extremo arterial del sistema capilar provoca la filtración del líquido hacia el espacio intersticial a una velocidad aproximada de 14 ml/min. Este líquido se reabsorbe en el extremo venoso a una velocidad de 12 ml/min. También se drena a través de los capilares linfáticos a una velocidad de 2 ml/min. Las proteínas ubicadas en el espacio intersticial se eliminan a través del sistema linfático. **B. Edema e hidrostático.** Si la presión hidrostática en el extremo venoso del sistema capilar se eleva, la reabsorción disminuye. En tanto el sistema linfático sea capaz de drenar el líquido adicional, no se presenta edema. No obstante, si se excede su capacidad, se acumula líquido de edema. **C. Edema oncótico.** El líquido de edema también se acumula si la reabsorción disminuye ante una disminución de la presión oncótica en el lecho vascular, por efecto de la pérdida de albúmina. **D. Edema inflamatorio y traumático.** El edema, ya sea local o sistémico, se forma si el lecho vascular permite la fuga tras la lesión al endotelio. **E. Linfedema.** La obstrucción linfática provoca la acumulación de líquido intersticial ante la reabsorción insuficiente y la extracción deficiente de proteínas, al igual que aumenta la presión oncótica del líquido en el espacio intersticial.



A

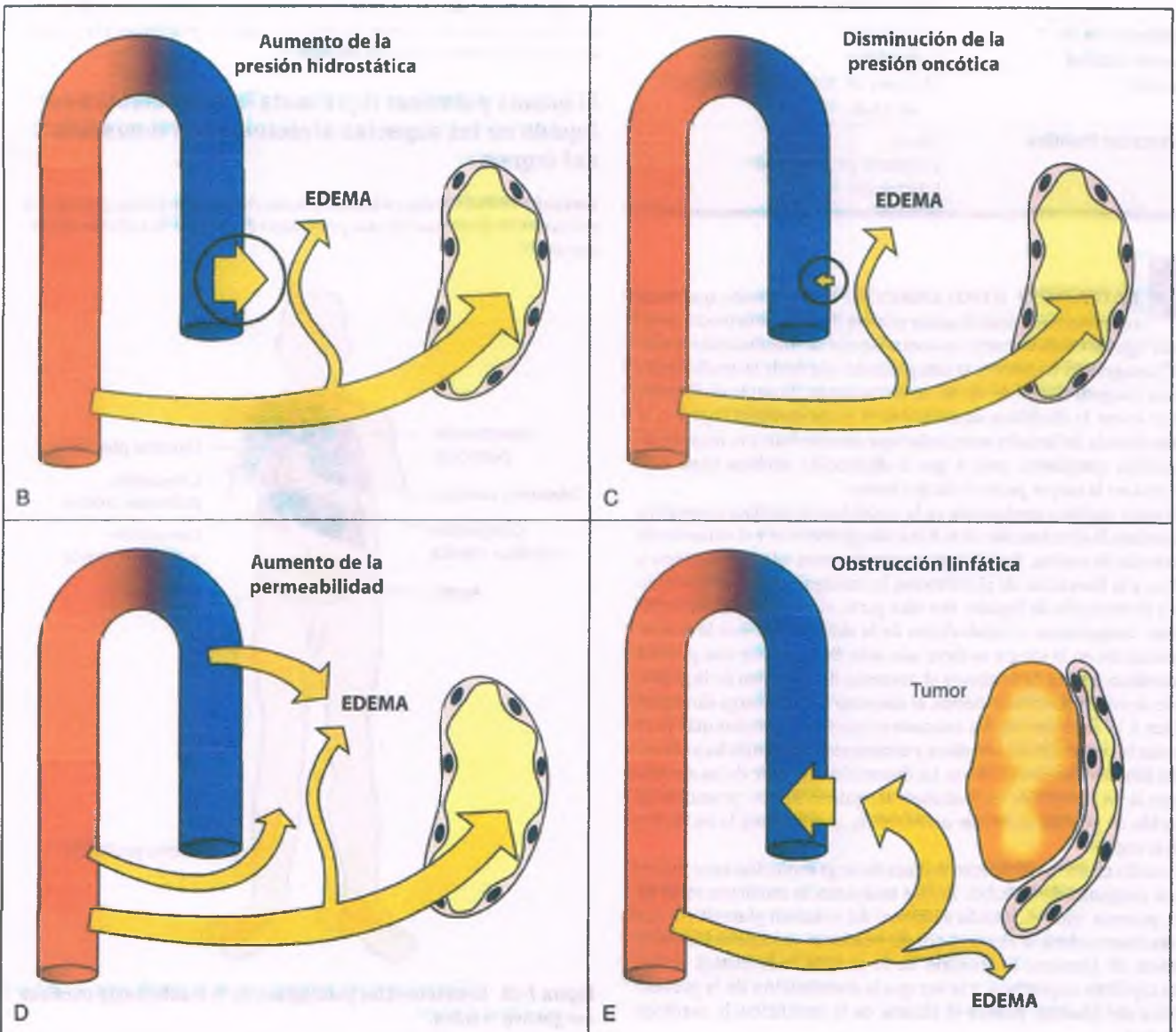


Tabla 7-1

Trastornos relacionados con edema

Aumento de la presión hidrostática

Dilatación arteriolar	Inflamación Calor
Aumento de la presión venosa	Trombosis venosa Insuficiencia cardíaca congestiva Cirrosis (ascitis) Inactividad en postura específica (p. ej., bipedestación prolongada)
Hipervolemia	Retención de sodio (p. ej., disminución de la función renal)

Disminución de la presión oncótica

Hipoproteinemia	Síndrome nefrótico Cirrosis Gastroenteropatía hipoproteinemante Desnutrición
-----------------	---

Incremento de la permeabilidad capilar

Inflamación Quemaduras Síndrome de dificultad respiratoria del adulto

Obstrucción linfática

Cáncer Linfedema posquirúrgico Inflamación
--



FACTORES ETIOLÓGICOS: el argumento que hace referencia a la contribución relativa de la “insuficiencia anterógrada” (gasto cardíaco bajo) en contraste con la “insuficiencia retrógrada” (congestión venosa) en la patogenia del edema de la insuficiencia cardíaca congestiva dejó de ser un tema candente. Tanto la disfunción sistólica como la diastólica contribuyen al gasto cardíaco bajo y a la presión elevada de llenado ventricular que caracterizan a la insuficiencia cardíaca congestiva, pese a que la disfunción sistólica tiene más relevancia en la mayor parte de los pacientes.

El gasto cardíaco inadecuado en la insuficiencia cardíaca congestiva desencadena la disminución de la filtración glomerular y el aumento de la secreción de renina. Esta última sustancia activa a la angiotensina y conduce a la liberación de aldosterona, la consiguiente reabsorción de sodio y la retención de líquido. Por otra parte, el flujo sanguíneo hepático bajo compromete el catabolismo de la aldosterona, con lo que su concentración en la sangre se eleva aún más. Se mantiene una presión intracardíaca adecuada mediante el aumento del volumen de líquidos, a modo de compensación. Además, el aumento de la descarga simpática conduce a la elevación de las concentraciones de catecolaminas para estimular la contractilidad cardíaca y contrarrestar aún más las anomalías del funcionamiento cardíaco. La distensión creciente de las aurículas ante la existencia de un volumen sanguíneo mayor promueve la liberación de péptido auricular natriurético, que estimula la excreción renal de sodio.

Cuando existe insuficiencia cardíaca de larga evolución estos mecanismos compensadores fallan. En ese momento, la retención renal de sodio provoca una expansión adicional del volumen plasmático, que a su vez desencadena la elevación de las presiones venosas pulmonar y sistémica. El aumento secundario de la presión hidrostática en los lechos capilares respectivos, a la vez que la disminución de la presión oncótica del plasma, genera el edema de la insuficiencia cardíaca congestiva.



PATOLOGÍA: la insuficiencia ventricular izquierda se relaciona ante todo con la congestión pasiva de los pulmones y el edema pulmonar (fig. 7-28). Cuando estas enfermedades son crónicas, conducen a la hipertensión pulmonar y finalmente a la insuficiencia del ventrículo derecho. La insuficiencia del ventrículo derecho se caracteriza por el desarrollo de edema subcutáneo generalizado (que es más prominente en las regiones declive del organismo), ascitis y derrames pleurales. El hígado, el bazo y otras vísceras muestran una congestión característica. En la autopsia, se encuentra cardiomegalia y dilatación de las cavidades cardíacas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: los efectos de la insuficiencia cardíaca dependen del ventrículo que falla, y debe tenerse en cuenta que ambos pueden fallar de manera simultánea. Los pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda refieren falta de aire (disnea) durante el ejercicio o al colocarse en decúbito dorsal (ortopnea). Pueden despertar por el desarrollo súbito de cuadros de disnea (disnea paroxística nocturna). La exploración física suele revelar ingurgitación de las venas yugulares. Las personas con insuficiencia cardíaca derecha muestran edema con formación de godete en las piernas, así como hepatomegalia y dolor a la palpación de la víscera. Si existe ascitis, se aprecia distensión abdominal. Los pacientes en la insuficiencia cardíaca congestiva con edema pulmonar desarrollan ruidos respiratorios crepitantes (estertores), que se generan por la expansión de los alvéolos llenos de líquido.

El edema pulmonar representa la acumulación de líquido en los espacios alveolares y el intersticio del órgano

Esta enfermedad conduce a la disminución del intercambio de gases en los pulmones, lo que causa hipoxia y retención de dióxido de carbono (hipercapnia).

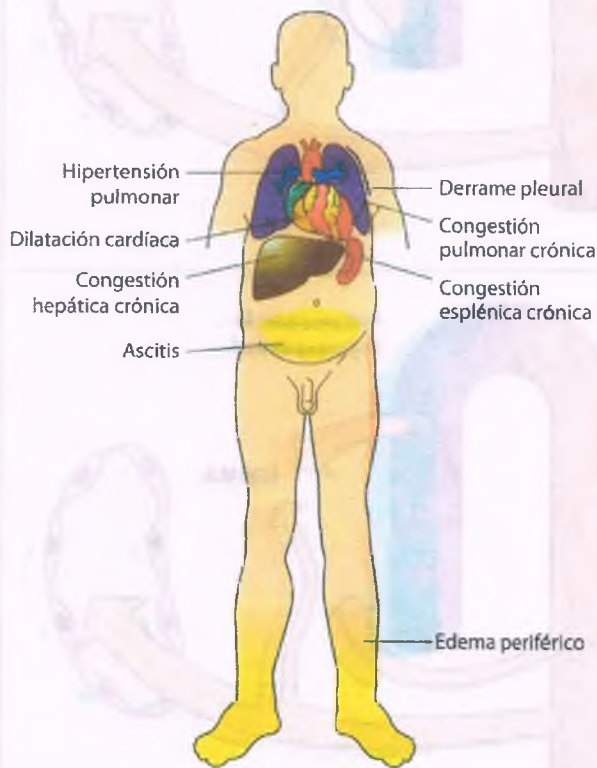


Figura 7-28. Consecuencias patológicas de la insuficiencia cardíaca congestiva crónica.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:

el pulmón es un tejido laxo que cuenta con tejido conjuntivo de soporte escaso, por lo que requiere ciertas condiciones para evitar el desarrollo de edema. Entre estas alternativas de protección se encuentran:

- La presión de perfusión baja en los capilares pulmonares, que depende de la presión baja en el ventrículo derecho
- El drenaje efectivo del espacio intersticial por medio del sistema pulmonares, que se hallan bajo una presión negativa discreta y pueden desplazar hasta 10 veces el flujo linfático ordinario
- Las uniones estrechas entre células endoteliales, que controlan la permeabilidad capilar

El edema pulmonar se forma si estos mecanismos protectores se trastocan. Las causas más frecuentes de edema pulmonar guardan relación con las alteraciones hemodinámicas cardíacas que aumentan la presión de perfusión en los capilares pulmonares e impiden el drenaje linfático efectivo. Entre estas enfermedades se encuentran la insuficiencia ventricular izquierda (la causa más frecuente), la estenosis mitral y la insuficiencia mitral. La alteración de la permeabilidad capilar es la causa del edema pulmonar en la lesión pulmonar aguda que se relaciona con el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, la inhalación de gases tóxicos, la aspiración del contenido gástrico, las infecciones virales y la uremia. La lesión pulmonar aguda implica la destrucción de las células endoteliales o la interrupción de sus uniones estrechas (v. cap. 12).

El edema pulmonar puede ser intersticial o alveolar. El edema intersticial corresponde a la fase más temprana y deriva de una filtración desmesurada de líquido. Los linfáticos se distienden y el líquido se acumula en el intersticio de los tabiques lobulillares, así como en torno a las venas y los haces broncovasculares. Los estudios radiológicos revelan un patrón de infiltración reticulonodular, con predominio en las bases pulmonares. Los tabiques lobulillares se edematizan y dan origen a opacidades lineales ("líneas B de Kerley") en la radiografía de tórax. El edema provoca la desviación del flujo sanguíneo de las bases hacia los lóbulos superiores. El edema del árbol broncovascular aumenta la resistencia al flujo del aire. Los pacientes suelen mantenerse asintomáticos en esta fase temprana.

Cuando el líquido ya no puede alojarse en el espacio intersticial, se derrama hacia los alvéolos, trastorno que se denomina **edema alveolar**. En esta fase se observa un patrón radiológico de tipo alveolar, por lo general más intenso en las regiones media e inferior del pulmón. El paciente desarrolla disnea, y pueden auscultarse estertores húmedos. En casos extremos se expectora líquido espumoso, o bien se puede drenar desde la tráquea.

El análisis microscópico del pulmón edematoso revela congestión intensa en los capilares alveolares y ocupación de los alvéolos por un líquido de aspecto homogéneo que se tiñe de tono rosado y que contiene gran cantidad de burbujas de aire (fig. 7-3). Si el edema pulmonar se debe al daño del alvéolo, los detritos celulares, la fibrina y las proteínas conforman películas de material proteináceo que se denominan **membranas hialinas**, dentro de esa misma estructura (fig. 7-29).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: la acumulación del líquido pulmonar podría no mostrarse al inicio, pero con el tiempo se vuelven prominentes la disnea y la tos. Si el edema es intenso, se expectoran grandes cantidades de esputo espumoso de tono rosado. La hipoxemia se manifiesta por cianosis.

La función pulmonar se compromete cuando existe congestión intensa, como en el edema pulmonar intersticial, toda vez que la acumulación del líquido en el espacio intersticial limita la distensibilidad pulmonar (es decir, hace más rígido al pulmón). De esa manera, se requiere un aumento del trabajo respiratorio para mantener la ventilación. Las paredes alveolares engrosadas representan una barrera mayor para el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono. Este último se ve

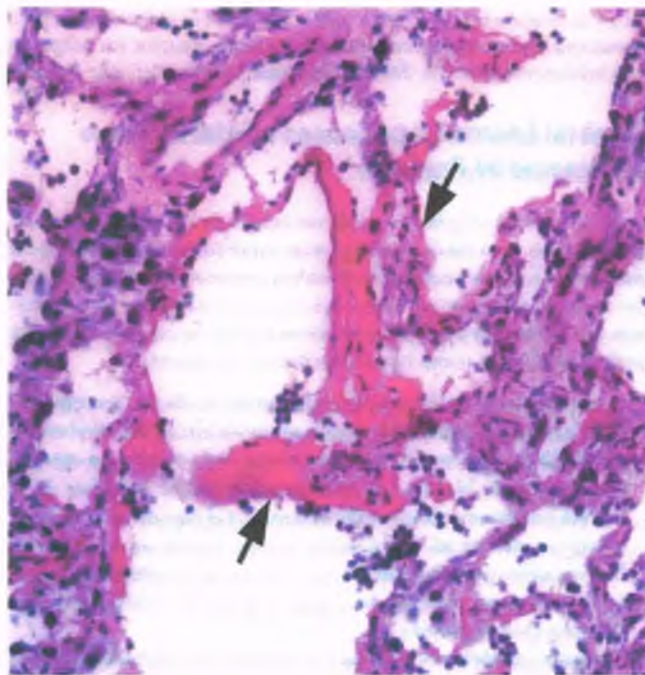


Figura 7-29. Edema pulmonar secundario al daño alveolar difuso. Corte pulmonar en el que se aprecian membranas hialinas (flechas) dentro de los alvéolos.

afectado en menor grado que el primero, lo que trae consigo hipoxia con concentraciones casi normales de dióxido de carbono. El desequilibrio entre la ventilación (que se reduce) y la perfusión (que se mantiene) desencadena hipoxemia en los pacientes con edema pulmonar.

El edema en la cirrosis hepática es con frecuencia una enfermedad de fase terminal

La cirrosis hepática suele acompañarse de ascitis y edema periférico (v. cap. 14). La cicatrización hepática impide el flujo sanguíneo porta y conduce al desarrollo de hipertensión en ese sistema venoso, simultáneamente al aumento de la presión hidrostática en la circulación esplácnica. Esta situación se complica por la disminución de la síntesis hepática de albúmina, como consecuencia de la disfunción del órgano. La acumulación secundaria de líquido peritoneal disminuye el volumen circulante efectivo, lo que conduce a la retención renal del sodio por mecanismos similares a los que operan en la insuficiencia cardíaca congestiva. De manera alternativa, la hepatopatía crónica misma induce la retención renal del sodio. La expansión subsecuente del volumen de líquido extracelular favorece aún más la ascitis y el edema, con lo que se establece un círculo vicioso. Además, la trasudación mayor de linfa a partir de la cápsula hepática contribuye a la acumulación de líquido dentro del abdomen.

En el síndrome nefrótico la velocidad de pérdida de proteínas en la orina supera la de restitución proteica hepática

La disminución de la concentración de proteínas plasmáticas que se genera, en particular de albúmina, disminuye la presión oncótica del plasma y promueve el edema. De esta manera, disminuye el volumen sanguíneo, lo que estimula el mecanismo renina-angiotensina-aldoste-

rona y conduce a la retención de sodio. El edema es generalizado, pero es más evidente en los tejidos conjuntivos laxos, los ojos, los párpados y los tejidos subcutáneos. También aparecen ascitis y derrame pleural.

Cerebral Edema Often Causes a Fatal Increase in Intracranial Pressure

El edema cerebral es peligroso a consecuencia de la rigidez del cráneo, que limita en gran medida la expansión cerebral. El incremento de la presión intracraneal secundario al edema compromete el flujo sanguíneo cerebral, distorsiona la estructura macroscópica del cerebro e interfiere con la función del sistema nervioso central (v. cap. 28). El edema cerebral se clasifica como vasógeno, citotóxico e intersticial.

- El **edema vasógeno**, la variedad más común de edema, corresponde a un exceso de líquido en el espacio extracelular del cerebro. Es resultado del incremento de la permeabilidad vascular, en especial en la sustancia blanca. Las uniones endoteliales estrechas de la barrera hematoencefálica se distorsionan, y el líquido se filtra hacia el espacio intersticial. Entre los trastornos que causan edema cerebral vasógeno pueden mencionarse traumatismos, neoplasias, encefalitis, abscesos, infartos, hemorragias y lesiones tóxicas (p. ej., intoxicación por plomo).
- El **edema citotóxico** es equivalente a la degeneración hidrópica de la célula (es decir, la acumulación intracelular de agua). Suele ocurrir en respuesta a la lesión celular, como la que se observa en la isquemia. El edema cerebral citotóxico afecta de manera predominante a la materia gris.
- El **edema intersticial** es una consecuencia de la hidrocefalia, en la cual el líquido se acumula dentro de los ventrículos cerebrales y la materia blanca periventricular.

En la autopsia, el cerebro edematoso es blando y pesado. Los giros se aplanan y los surcos se angostan. Como consecuencia de los trastornos de la función cerebral, los pacientes con edema cerebral desarrollan vómitos, desorientación y convulsiones. *El edema cerebral intenso provoca la hernia de las amígdalas cerebelosas, lo que de ordinario constituye un suceso letal.*

El líquido se acumula en las cavidades corporales, que funcionan como extensiones del espacio intersticial

El espacio pleural

Un derrame pleural (acumulación de líquido en el espacio pleural) es un trasudado de color pajizo con gravedad específica baja, que contiene células escasas (en especial, células mesoteliales exfoliadas). El líquido suele acumularse como consecuencia de una tendencia generalizada a la formación de edema en los trastornos como el síndrome nefrótico, la cirrosis hepática y la insuficiencia cardíaca congestiva. Los derrames pleurales muchas veces acompañan a los procesos inflamatorios, o a los tumores pulmonares o de la superficie pleural.

El pericardio

El líquido dentro del saco pericárdico puede derivar de una hemorragia (**hemopericardio**) o de una lesión en el pericardio (**derrame pericárdico**). Los derrames pericárdicos se presentan con las infecciones pericárdicas, las metástasis tumorales del pericardio, la uremia y las afecciones inflamatorias como el lupus eritematoso sistémico. El líquido pericárdico también puede acumularse después de las cirugías cardíacas (**síndrome pospericardiotomía**) o la radioterapia contra el cáncer.

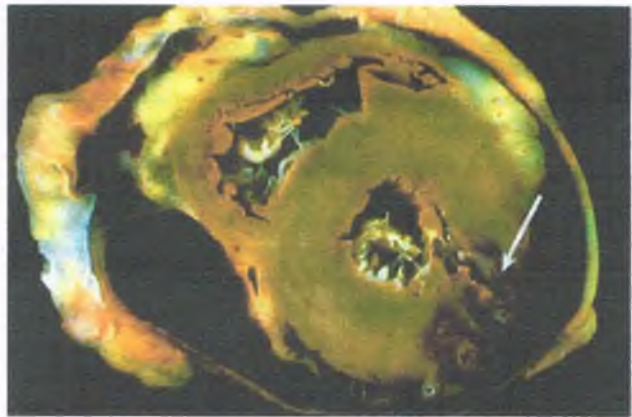


Figura 7-30. . Taponamiento cardíaco. Corte transversal del corazón que muestra la rotura de un infarto del miocardio (flecha) con acumulación de una gran cantidad de sangre en la cavidad pericárdica.

Si un líquido se acumula con rapidez en el pericardio (p. ej., por una hemorragia debida a la rotura de la pared tras un infarto del miocardio, un aneurisma aórtico disecante o un traumatismo), la presión en la cavidad pericárdica puede rebasar la presión de llenado del corazón. Esta enfermedad, que se denomina **taponamiento cardíaco** (fig. 7-30), conduce a una declinación precipitada del gasto cardíaco y muchas veces causa la muerte. Si el líquido se acumula con rapidez en el pericardio, el límite tolerable puede ser de tan solo 90 ml a 120 ml, pero es posible la retención de 1 l o más de líquido si el proceso es gradual.

Peritoneo

El derrame peritoneal, que también se denomina **ascitis**, se debe en especial a la cirrosis hepática, los tumores abdominales, la pancreatitis, la insuficiencia cardíaca, el síndrome nefrótico y la obstrucción venosa hepática (síndrome de Budd-Chiari). La obstrucción del conducto torácico por efecto del cáncer puede provocar **ascitis quílosa**, en la cual el líquido tiene un aspecto lechoso y un contenido alto de grasas. La patogenia de la ascitis en la cirrosis hepática se ha analizado anteriormente.

Los pacientes con ascitis intensa acumulan muchos litros de líquido y muestran gran distensión abdominal. Las complicaciones de la ascitis derivan del incremento de la presión abdominal; es el caso de la anorexia y el vómito, la esofagitis por reflujo, la disnea, la hernia abdominal y el escape de líquido hacia el espacio pleural.

Pérdida y sobrecarga hídrica

El desequilibrio hídrico, ya sea por pérdida excesiva (deshidratación) o sobrecarga, genera complicaciones que podrían ser graves. Desencadena trastornos hemodinámicos; las alteraciones de la osmolalidad y la cantidad del líquido en los espacios intravascular, intersticial y celular podrían afectar la provisión de nutrientes, electrolitos o líquidos.

La deshidratación es el resultado de un aporte insuficiente de líquidos, de la pérdida hídrica excesiva o de ambos procesos

La pérdida de líquidos puede exceder su consumo cuando existen vómitos, diarrea, quemaduras, sudoración excesiva y diabetes insípida. Cuando se presenta una pérdida hídrica excesiva, el líquido se extrae del espacio intersticial y se mantiene en el espacio plasmático. Los fluidos en las células y en los compartimentos intersticial y

vascular se concentran, en particular si existe una pérdida predominante de agua, como en el caso de la secreción inapropiada de la hormona antidiurética en la diabetes insípida. Los pacientes que sufren quemaduras, vómitos, sudoración excesiva o diarrea pierden líquidos y también muestran trastornos electrolíticos. El resultado es que existe una cantidad insuficiente de líquidos para rellenar los compartimentos hídricos del organismo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: desde el punto de vista clínico, al inicio sólo se observa sequedad de la piel y las membranas mucosas, pero al tiempo que avanza la deshidratación, se pierde la turgencia cutánea. Si la deshidratación persiste, se presenta **oliguria** (disminución del gasto urinario) a manera de compensación para la pérdida hídrica. La pérdida más intensa de líquidos se acompaña de un desplazamiento del agua a partir del espacio intracelular hacia el espacio extracelular, lo que desencadena disfunción celular intensa, en particular en el cerebro. La disminución del volumen del tejido cerebral puede traer consigo rotura de los vasos pequeños y la subsiguiente hemorragia. La presión arterial sistémica cae ante la deshidratación persistente; la reducción de la perfusión conduce finalmente a la muerte.

En la sobrecarga hídrica el aporte excesivo de líquidos rebasa la capacidad de excreción renal

La sobrecarga hídrica es rara, a menos que la lesión renal limite su función excretora o si se impide que los riñones establezcan una contrarregulación apropiada (p. ej., por medio de la secreción excesiva de hormona antidiurética). La sobrecarga hídrica se debe en la actualidad sobre todo a la administración de volúmenes excesivos de soluciones intravenosas. El efecto más grave de este tipo de sobrecarga de líquidos es la inducción del edema cerebral o la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con disfunción cardíaca.

PATOGENIA MOLECULAR:

Control de la presión arterial

Los estudios en gemelos y familias sugieren que las características genéticas determinan casi el 30% de los factores implicados en la regulación de la presión sanguínea (v. cap. 10). Esto también puede explicar la variación considerable de la respuesta de los pacientes a los medicamentos antihipertensivos. Los estudios de vinculación genética en humanos y los estudios de asociación en todo el genoma permitieron identificar mutaciones diversas que atañen a los procesos clave de regulación de la presión sanguínea. Destacan algunos genes relacionados con el sistema renina-angiotensina, y con el equilibrio del sodio y el agua. Los polimorfismos de un solo nucleótido en los genes que codifican a la angiotensina, la enzima convertidora de angiotensina, el receptor de la angiotensina II, la renina y la proteína de unión a la renina, se relacionan con alteraciones del control de la presión arterial. La hipertensión se asoció a varios polimorfismos de un solo nucleótido del vasoconstrictor endotelina y su receptor, del vasodilatador sintetasa del óxido nítrico y de las subunidades del canal del sodio del endotelio. Los polimorfismos de los receptores adrenérgicos β de los tipos 1 y 2 se relacionan con la hipertensión y una respuesta anómala a los agonistas β . La determinación de las bases genéticas de la regulación de la presión sanguínea permitirá refinar el conocimiento relativo al control de la presión sanguínea y la identificación de los pacientes con riesgo más alto de desarrollar hipertensión, y facilitará el desarrollo de terapias antihipertensivas.

Choque

El choque es un trastorno hemodinámico metabólico profundo que se caracteriza por una incapacidad para mantener una irrigación sanguínea adecuada en la microcirculación, que trae consigo la perfusión insuficiente de los órganos vitales. En esta situación muchas veces catastrófica, la perfusión hística y el aporte de oxígeno caen por debajo de los niveles que se requieren para cubrir las demandas normales, lo que incluye la incapacidad para eliminar de forma adecuada los metabolitos. El término choque hace referencia a todas las reacciones que se presentan en respuesta a estas alteraciones. En el choque descompensado, el colapso circulatorio rápido desencadena anomalías del metabolismo celular y muerte. Sin embargo, en muchos casos los mecanismos compensadores protegen al paciente, por lo menos durante algún tiempo. Cuando estas adaptaciones fallan, el choque se vuelve irreversible. El choque es una causa importante de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos. Desafortunadamente, la evolución del choque no se ha modificado de manera notoria durante los últimos 50 años.

Choque no es sinónimo de presión arterial baja, aunque la hipotensión con frecuencia forma parte del síndrome de choque. La hipotensión es de hecho un signo tardío en el choque y revela la incapacidad para la compensación. Al mismo tiempo que el flujo de sangre periférica disminuye más allá de los límites críticos, la vasoconstricción extrema puede resguardar la presión arterial. La distinción entre el choque y la hipotensión resulta importante en el ámbito clínico, puesto que la restauración rápida del flujo sanguíneo sistémico es la meta principal del tratamiento del choque. Si se eleva la presión arterial de forma aislada mediante el uso de vasopresores, el flujo sanguíneo sistémico puede de hecho disminuir.

FACTORES ETIOLÓGICOS: el compromiso de la perfusión en el choque deriva en la mayor parte de los casos de la disminución del gasto cardíaco, que puede deberse a la incapacidad de bombeo del corazón para permitir un retorno venoso normal o a una disminución del volumen sanguíneo efectivo que provoque la reducción del retorno venoso. Estos dos mecanismos subyacen a los dos tipos principales de choque: cardiogénico e hipovolémico. La vasodilatación sistémica, con o sin incremento de la permeabilidad vascular, es responsable de otros tipos de choque: séptico, anafiláctico y neurógeno (fig. 7-31).

- El **choque cardiogénico** se debe al fallo de la bomba miocárdica. Suele ocurrir después de un infarto masivo del miocardio, pero la miocarditis también puede ser responsable de las enfermedades que impiden el llenado cardíaco izquierdo o derecho y disminuyen el gasto cardíaco, lo que trae consigo un choque "obstructivo". Entre estas enfermedades se encuentran la embolia pulmonar, el taponamiento cardíaco (fig. 7-30) y (en raras ocasiones) el mixoma auricular.
- El **choque hipovolémico** se debe a una disminución intensa del volumen sanguíneo o plasmático, que deriva de la pérdida de líquido desde el compartimento vascular. La hemorragia, la pérdida hídrica por quemaduras graves, la diarrea, la formación excesiva de orina, la sudoración y el traumatismo son las causas principales de la pérdida de líquidos capaz de inducir choque hipovolémico. En el caso de las quemaduras o los traumatismos, el daño directo a la microcirculación aumenta la permeabilidad vascular.
- El **choque séptico** se debe a las infecciones microbianas sistémicas graves. La patogenia del choque séptico es compleja y se analiza en detalle más adelante.
- El **choque neurógeno** puede ocurrir tras una lesión aguda del cerebro o la médula espinal, que impide el control nervioso del tono vasomotor y trae consigo vasodilatación generalizada. En el caso

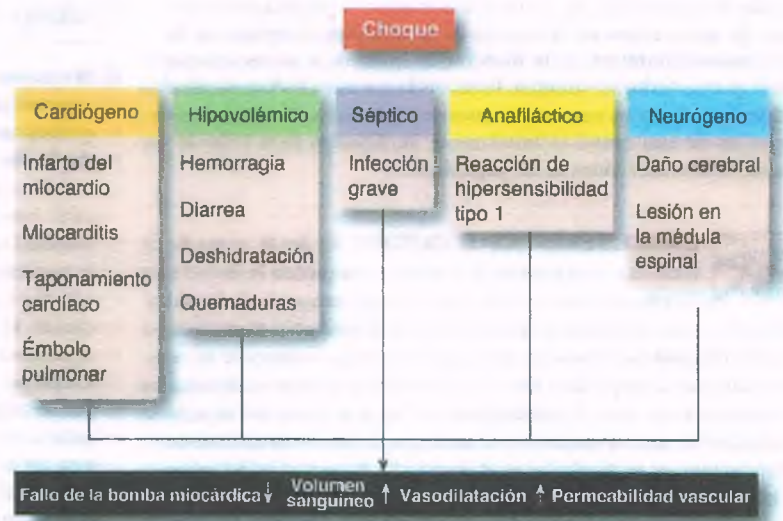


Figura 7-31. Clasificación del choque. El choque se produce por 1) la incapacidad del corazón para lograr un bombeo adecuado (choque cardiogénico); 2) disminución del volumen sanguíneo efectivo como consecuencia de la reducción intensa del volumen sanguíneo o plasmático (choque hipovolémico), o 3) vasodilatación diseminada (choque séptico, anafiláctico o neurógeno). El aumento de la permeabilidad vascular podría complicar la vasodilatación, al contribuir a la disminución del volumen circulante efectivo.

tanto del choque anafiláctico como del neurógeno, la redistribución subsiguiente de la sangre hacia la periferia, con o sin incremento de la permeabilidad vascular, disminuye el volumen circulante efectivo y el volumen plasmático. Esto tiene finalmente las mismas consecuencias que el choque hipovolémico.

En los choques hipovolémico y cardiogénico, el gasto cardíaco menor y la disminución secundaria de la perfusión hística son pasos clave en la evolución de un cuadro reversible a irreversible. La hipoxia celular es la consecuencia común de la disminución inicial de la perfusión de los tejidos. Si bien estos cambios al inicio no provocan una lesión irreversible, se perpetúa un círculo vicioso de disminución de la perfusión hística y daño celular agregado por medio de varios mecanismos:

- El daño en las células endoteliales, secundario a la hipoxia que causa la disminución de la perfusión hística y el aumento de la permeabilidad vascular, conduce a la fuga del líquido desde el compartimento vascular.
- El aumento del exudado del líquido desde la circulación reduce 1) el volumen sanguíneo; 2) el retorno venoso, y 3) el gasto cardíaco, con lo que agrava la lesión hipóxica a las células.
- La disminución de la perfusión renal y del músculo esquelético da lugar a la acidosis metabólica, que a su vez disminuye en mayor grado el gasto cardíaco y la perfusión hística.
- La disminución de la perfusión del corazón daña las células miocárdicas y limita su capacidad para bombear sangre, lo que compromete aún más el gasto cardíaco y la perfusión hística.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica caracteriza el choque séptico

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es una manifestación desmesurada y generalizada de una reacción inmunitaria o inflamatoria local, y con frecuencia resulta mortal. El SRIS es un estado hipermetabólico que se caracteriza por dos o más signos de inflamación sistémica —como fiebre, taquicardia, taquipnea, leucocitosis o leucopenia— cuando existe una causa conocida de inflamación. El choque séptico se define como un SRIS clínico tan grave que provoca disfunción orgánica e hipotensión. Los mecanismos responsables del desarrollo del choque séptico se ilustran en la figura 7-32. Estos procesos muchas veces se transforman en un **síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM)**, concepto que se utiliza para describir las

anomalías de la función orgánica en pacientes con enfermedad crítica que carecen de otro origen.

PATOGENIA MOLECULAR: la reacción inflamatoria masiva que define el SRIS deriva de la liberación sistémica de citocinas, las más importantes de las cuales son el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 1 (IL-1), la IL-6 y el factor activador de plaquetas (FAP). Se han identificado más de 30 mediadores endógenos del SRIS. Sus interacciones pueden ser importantes en la patogenia de este síndrome.

La septicemia por microorganismos gramnegativos es la causa más frecuente del choque séptico. Las bacterias invasoras liberan endotoxina, un lipopolisacárido (LPS), cuya actividad tóxica reside en el lípido A, uno de sus componentes. Al entrar en la circulación, el LPS se une a la proteína de unión al LPS, a través del lípido A. Este complejo se une a su vez al CD14 de la superficie de los monocitos y los macrófagos, que forma parte del complejo de reconocimiento que también incluye a la familia de proteínas de los receptores toll-like (TLR) y a las proteínas de reconocimiento de peptidoglicanos, de descubrimiento reciente. Los TLR son los sensores principales del sistema de inmunidad innata, que de manera colectiva reconocen las bacterias, los hongos y los protozoarios. En un punto funcional distal inmediato a la unión al TLR se encuentran la proteína 88 de diferenciación mieloide (MyD 88), la proteína adaptadora con dominio toll-interleucina 1 (TIR), la proteína adaptadora inductora de interferón β con dominio para el receptor TIR (TIRF) y la molécula adaptadora relacionada con la TIRF. Todas ellas median la señalización por efecto de la activación del factor de transcripción del factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), y provocan regulación positiva de la expresión del TNF. El LPS que se une al TLR-4 conmina a los fagocitos mononucleares a secretar gran cantidad de citocinas, como TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, factor inhibidor de macrófagos y otras, que definen distintas respuestas. Estas citocinas, a la vez que la síntesis subsiguiente de óxido nítrico (NO) y de eproteínas procoagulantes, provocan finalmente la crisis cardiovascular que caracteriza al choque séptico. En este contexto, la activación de la sintetasa inducible del NO (iNOS) por efecto del TNF produce una regulación positiva de la síntesis del NO a partir de la L-arginina, un efecto que es en especial responsable de la caída de la presión arterial

que tiene lugar en la sepsis. El TNF también es un elemento central en la patogenia del choque independiente de la endotoxemia (p. ej., choque cardiogénico). Mientras el LPS es el estímulo más potente, otros antígenos también pueden promover la liberación del TNF. Entre otros se encuentran la toxina 1 del síndrome de choque tóxico, las enterotoxinas, los antígenos de las micobacterias, los hongos, los parásitos y los virus y los productos de la activación del complemento.

Cuando los macrófagos se exponen al LPS en el choque séptico, se liberan de manera súbita grandes cantidades de TNF, que con frecuencia tienen consecuencias letales. La administración de anticuerpos contra TNF antes de exponer a un animal a la endotoxina o a las bacterias gramnegativas lo protege por completo del choque séptico. Desafortunadamente los estudios comparables en humanos no han tenido éxito.

El TNF que liberan los monocitos y los macrófagos ejerce un efecto tóxico directo sobre las células endoteliales, al comprometer la permeabilidad de la membrana e inducir la apoptosis en las células del endotelio. También actúa en forma indirecta al 1) iniciar una cascada de mediadores que amplifican sus efectos deletéreos; 2) favorecer la adhesión de los leucocitos polimorfonucleares a las superficies endoteliales, y 3) activar la vía extrínseca de la coagulación. El TNF estimula la liberación de IL-1 e IL-6, FAP y otros eicosanoides que pudieran participar en la lesión hística. Es interesante que en estudios animales las dosis no letales de TNF puedan causar la muerte si se administran junto con IL-1. El TNF también intensifica la expresión de las moléculas de adhesión, como las moléculas de adhesión intercelular, las moléculas de adhesión de las células vasculares, la selectina P y las moléculas de adhesión endoteliales a leucocitos en las superficies endoteliales, con lo que favorecen la adhesión leucocitaria y la leucostasis. Este mecanismo quizá desempeñe algún papel en el síndrome de dificultad respiratoria, en la cual los neutrófilos activados quedan secuestrados en la circulación pulmonar y dañan los alvéolos. Otros péptidos vasoactivos incluyen las prostacilinas vasodilatadoras y la endotelina 1, un vasoconstrictor potente (fig. 7-32). Hay que destacar que el concepto de **síndrome séptico** hace referencia a la respuesta fisiológica y metabólica que caracteriza a la sepsis en ausencia de infección.

El reconocimiento de los polimorfismos genéticos de los receptores toll-like y del factor de necrosis tumoral facilitó el esclarecimiento de la patogenia de la sepsis

Las mutaciones de los genes de varias citocinas, de receptores de superficie celular y otros marcadores circulantes se relacionan con las diferencias en cuanto a la susceptibilidad a la sepsis. Los receptores de reconocimiento de patrones TLR identifican secuencias microbianas vinculadas con patógenos específicos, por lo que resultan críticos para la activación de las respuestas inmunitarias innatas. El TLR-4 resulta indispensable para el reconocimiento del LPS o de las bacterias gramnegativas. Una mutación, que sustituye al ácido aspártico por glicina en el aminoácido 299 del TLR-4, determina una disminución de las respuestas inflamatorias en distintas situaciones clínicas. Así, el TLR-4 parece ser importante en la magnificación de las respuestas a la endotoxina y en la sepsis. Los polimorfismos de los TLR y otros receptores de reconocimiento de patrones podrían ayudar a explicar la razón por la cual los pacientes responden de forma tan diversa ante los agentes infecciosos específicos.

De manera semejante, algunas mutaciones recién descubiertas en el gen del TNF- α permitieron comprender con más detalle el papel de esta citocina en la sepsis. Por ejemplo, un cambio de la base G 308 por

A en el promotor del TNF- α determina la intensificación de la actividad del promotor y el incremento de la expresión de la citocina, y se relaciona con aumento del riesgo de sepsis y choque. Otras mutaciones genéticas relacionadas con un pronóstico más pobre en la sepsis atañen al agonista del receptor de IL-1, al CD14 y al inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno.

El síndrome de disfunción orgánica múltiple es la consecuencia final del choque

Los avances en el tratamiento temprano del choque y la sepsis han permitido a los individuos sobrevivir el tiempo suficiente para manifestar un problema nuevo, el deterioro progresivo de la función orgánica. Casi todos los pacientes con choque séptico desarrollan disfunción de por lo menos un órgano. Sin embargo, la disfunción orgánica múltiple afecta a una tercera parte de las personas con choque séptico, traumatismo o quemaduras, y a una cuarta parte de las que padecen pancreatitis aguda. Cualquiera que sea la causa, se sospecha que el deterioro clínico del SDOM deriva de los mecanismos comunes de lesión hística que engloba el concepto de SRIS. **La mortalidad por SRIS y SDOM supera el 50%, lo que los convierte en la causa de la mayor parte de las muertes en las unidades de cuidados intensivos (no coronarias) en Estados Unidos.** En la mayor parte de los casos, las reacciones inflamatorias y la evolución de la sepsis hacia la disfunción orgánica demuestran un equilibrio entre los factores proinflamatorios y los antiinflamatorios. Como se mencionó antes, TNF- α , IL-1 y NO $_2$ ejercen efectos sistémicos.

Asimismo, las especies reactivas de oxígeno son factores desencadenantes importantes de la disfunción del órgano terminal. La respuesta aguda a la sepsis se caracteriza por la liberación de corticotropina, cortisol, adrenalina y noradrenalina, vasopresina, glucagón y hormona del crecimiento. El resultado neto es el bloqueo de sistemas sin función crítica y un estado catabólico general. Si bien los mediadores proinflamatorios predominan en el SRIS, ciertos factores antiinflamatorios desempeñan un papel importante en algunos pacientes. El resultado es el síndrome de respuesta antiinflamatoria compensada (SRAC), en el cual la parálisis del sistema inmunitario determina una evolución negativa. En la actualidad se considera que tras la infección bacteriana tiene lugar una respuesta inicial de inflamación excesiva y choque séptico que caracteriza al SRIS. A esta inducción descontrolada de citocinas precede una fase de anergia y represión inmunitaria o SRAC. Los pacientes sépticos que oscilan entre el SRIS y el SRAC tienden a una mortalidad mayor. Se dice que las personas con una respuesta heterogénea cursan con un "síndrome de respuesta antiinflamatoria mixta" (SRAM).

Mecanismos vasculares compensadores

Las modificaciones de la circulación macrovascular y microvascular son en parte responsables de la lesión orgánica variable en el SRIS. Los mecanismos compensadores del choque desvían el flujo sanguíneo de la periferia, de tal manera que sea posible mantener la irrigación del corazón y el cerebro. Estas respuestas implican al sistema nervioso simpático, la liberación de vasoconstrictores endógenos y sustancias hormonales y la vasorregulación local. El resultado es el incremento del gasto cardíaco que se logra al aumentar la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, al tiempo que se constriñen las arterias y las arteriolas.

- El incremento de la descarga simpática promueve la liberación de catecolaminas a partir de la médula suprarrenal. El músculo esquelético, el lecho esplácnico y las arteriolas cutáneas responden al aumento de la descarga simpática; las arteriolas cardíacas y cerebrales son menos reactivas. De esta manera, el aumento del tono simpá-

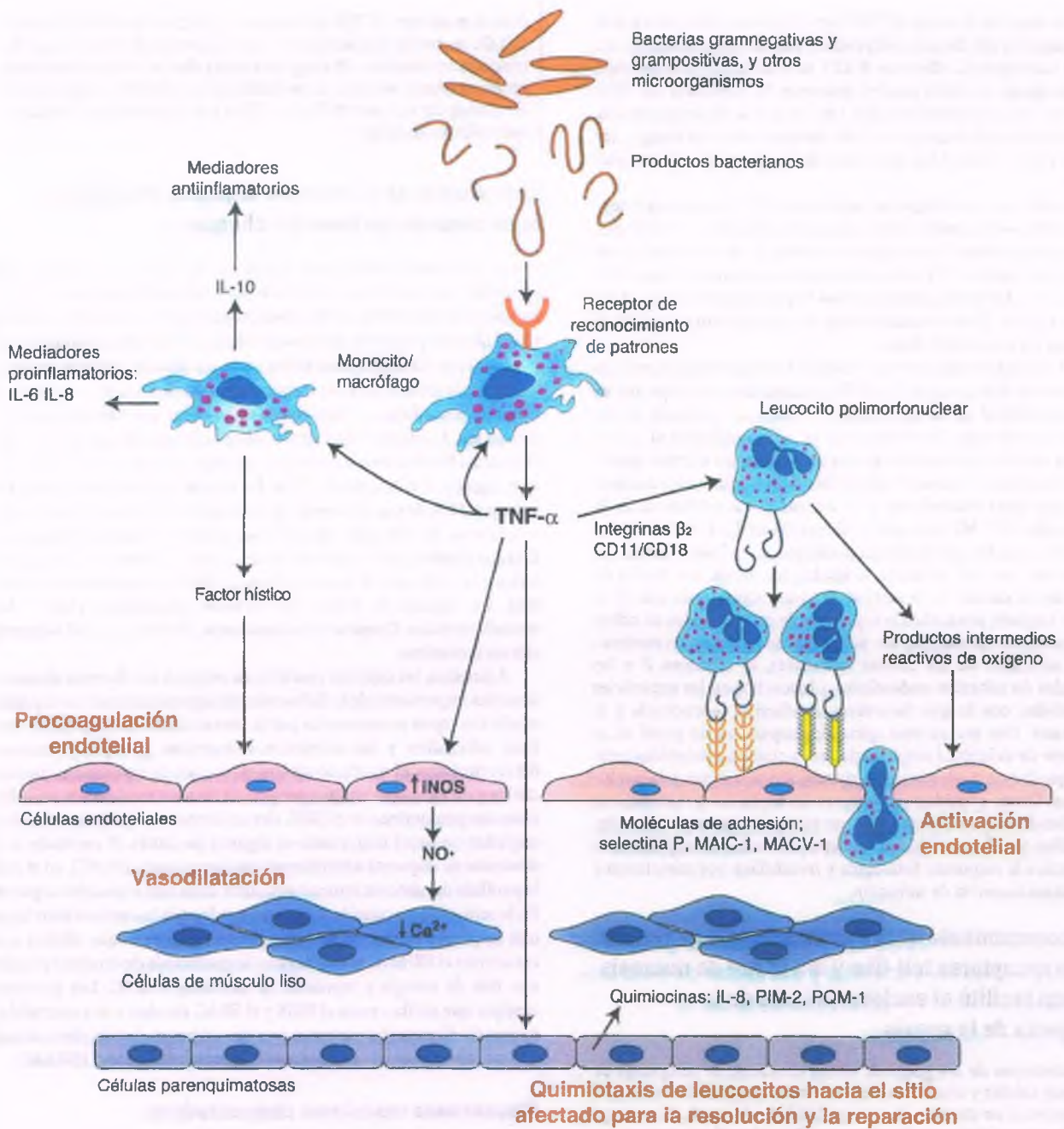


Figura 7-32. Patogenia del choque endotóxico. La sepsis se debe en particular a bacterias gramnegativas y productos bacterianos como la endotoxina (lipopolisacárido), que se libera hacia la circulación y se une a un receptor de reconocimiento de patrones en la superficie de los monocitos y los macrófagos. Esta unión estimula la secreción de cantidades sustanciales de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). El TNF-α facilita el choque séptico por varios mecanismos: 1) estimulación de la liberación de distintos mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios; 2) inducción de la actividad procoagulante endotelial por medio del factor histico, que induce trombosis e isquemia local; 3) daño citotóxico directo a las células endoteliales; 4) activación del endotelio, que favorece la adherencia de los leucocitos polimorfonucleares; 5) estímulo de la producción endotelial de óxido nítrico y vasodilatación, y 6) liberación de quimiocinas con el fin de atraer a los leucocitos para la resolución y reparación de la lesión hística. Ca²⁺ = ion calcio; MAIC = molécula de adhesión intercelular; IL = interleucina; iNOS = sintetasa inducible del óxido nítrico; PQM-1 = proteína 1 quimiotáctica de monocitos; PIM-2 = proteína 2 inflamatoria de macrófagos; NO• = óxido nítrico; MACV-1 = molécula 1 de adhesión de células vasculares.

tico desvía el flujo sanguíneo de la periferia hacia el corazón y el cerebro. La vasoconstricción arteriolar intensa restringe la presión hidrostática capilar y también el volumen de líquido que pasa hacia el intersticio, lo que facilita un desplazamiento osmótico de líquido desde el intersticio hasta el sistema vascular. Esta respuesta simpática-suprarrenal puede compensar por completo la pérdida del 10% del volumen sanguíneo intravascular. Si se pierde una cantidad mayor de líquido, el gasto cardíaco y la presión arterial se modifican, y el flujo sanguíneo hacia los tejidos se reduce.

- El sistema renina-angiotensina-aldosterona también favorece la compensación, al estimular la reabsorción de sodio y agua, con lo que ayuda a mantener el volumen intravascular. Un proceso similar de conservación de agua depende de la acción de la hormona anti-diurética de origen hipofisario.
- La autorregulación vascular mantiene el flujo sanguíneo regional hacia los órganos vitales, en particular el corazón y el cerebro, mediante la vasodilatación de las circulaciones coronaria y cerebral en respuesta a la hipoxia y la acidosis. La vasoconstricción en la que participan en gran medida los receptores adrenérgicos α en las vénulas y las venas ayuda a mantener el llenado cardíaco y la presión arterial. La circulación hacia órganos como la piel y los músculos esqueléticos, que son menos sensibles a la hipoxia, no muestra una autorregulación con control tan estrecho.



PATOLOGÍA: el choque se relaciona con cambios específicos en distintos órganos (fig. 7-33), entre los que se encuentran la necrosis tubular renal aguda, el síndrome de dificultad respiratoria agudo, la insuficiencia hepática, la depresión de los mecanismos de defensa del hospedero y la insuficiencia cardíaca. Es interesante que la interacción paracrina que deriva de un órgano dañado, como la que depende de los mediadores proinflamatorios del pulmón, pueda tener efecto sobre la lesión orgánica a distancia.

Corazón

La disfunción tanto de los circuitos sistólicos como diastólicos se relaciona con la sepsis, y lo más probable es que refleje una lesión paracrina y quizá la hipoperfusión. En la sepsis, el corazón muestra hemorragias petequiales en el epicardio y el endocardio. En el análisis microscópico los focos necróticos en el miocardio varían desde aquéllos con pérdida de fibras aisladas hasta las regiones grandes de necrosis. En la micros-

copia óptica puede apreciarse contracción prominente de las bandas, pero se identifica con más detalle mediante microscopía electrónica. Desde la perspectiva ultraestructural, el aplanamiento de las áreas de los discos intercalados constituye un signo de edema celular, y la invaginación de las células adyacentes se considera una lesión inducida por catecolaminas.

Riñón

La necrosis tubular aguda (insuficiencia renal aguda), una complicación importante del choque, tiene lugar en tres fases: 1) **inicial**, que va desde el comienzo de la lesión hasta la instauración de la insuficiencia renal; 2) **de mantenimiento**, a partir del inicio de la insuficiencia renal y hasta la estabilización de una función renal reducida, y 3) **de recuperación**. En quienes sobreviven a un episodio del choque, la fase de recuperación comienza alrededor de 10 días después de su inicio y puede durar hasta ocho semanas.

El flujo sanguíneo renal se restringe a una tercera parte del normal tras la fase isquémica aguda. Este efecto es incluso más intenso en la corteza externa. La constricción de las arteriolas reduce la presión de filtración, lo que disminuye el volumen del filtrado y contribuye a la oliguria. Se desarrolla edema intersticial, quizá por un proceso que se denomina **flujo retrógrado**. La vasoconstricción excesiva también guarda relación con la estimulación del sistema renina-angiotensina.

En la insuficiencia renal aguda, se ve cómo el riñón sufre aumento de volumen, edema y congestión, aunque la corteza podría presentar palidez. El corte revela la acumulación de sangre en la franja externa de la médula. En la observación microscópica, la necrosis tubular aguda establecida supone la dilatación de los túbulos proximales y la necrosis celular focal (fig. 7-34). Es frecuente que los cilindros pigmentados en la luz tubular deriven de la fuga de hemoglobina o mioglobina. En la nefrona distal y los túbulos contorneados distales se observan cilindros toscos, con aspecto de "cuerda". El edema intersticial es prominente en la corteza, y las células mononucleares se acumulan dentro de los túbulos y el intersticio circundante. La necrosis tubular aguda se analiza con más detalle en el capítulo 16.

Pulmón

Tras el inicio del choque grave y prolongado, la lesión a las paredes alveolares puede dar lugar al **pulmón de choque**, que es una causa del **síndrome de dificultad respiratoria aguda** (v. cap. 12). La secuencia de

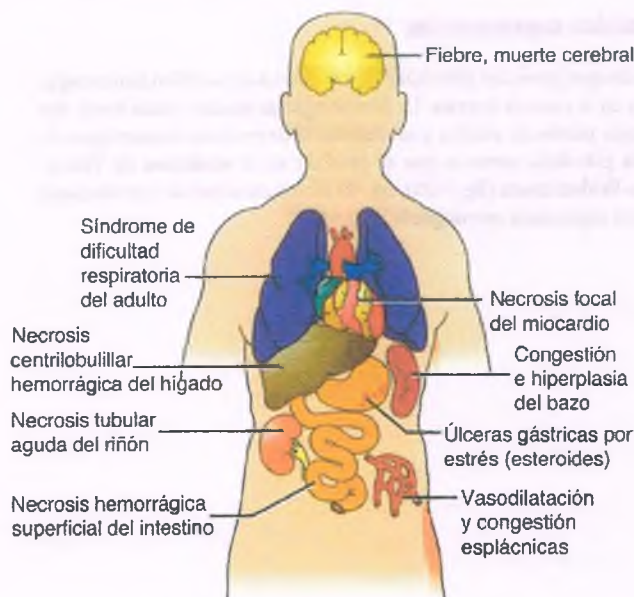


Figura 7-33. Complicaciones del choque.

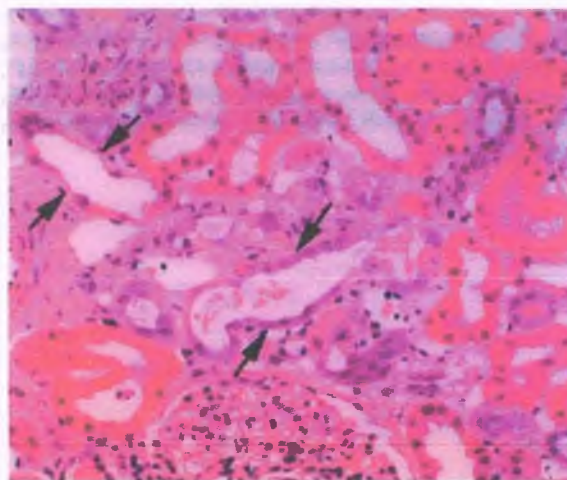


Figura 7-34. Necrosis tubular aguda. Corte del riñón que muestra edema y degeneración del epitelio tubular. Las flechas señalan el epitelio adelgazado y dañado.

cambios se encuentra mediada por leucocitos polimorfonucleares e incluye edema intersticial, necrosis de las células endoteliales y del epitelio alveolar, y formación de microtrombos intravasculares y membranas hialinas que recubre la superficie alveolar.

Desde la perspectiva macroscópica el pulmón muestra consistencia firme y congestión, y es frecuente que ocurra exudación de líquido espumoso a partir de la superficie de corte. El edema intersticial se identifica primero en torno al tejido conjuntivo peribronquial y los linfáticos, y de forma subsecuente llena el tejido conjuntivo intersticial. En este período inicial drena gran cantidad de líquido por los linfáticos pulmonares. El edema alveolar puede desarrollarse si el líquido no se elimina en forma adecuada o si se trastorna el equilibrio de las fuerzas que mantienen el fluido en el espacio intersticial.

La lesión pulmonar inducida por el choque conduce al desarrollo de las denominadas membranas hialinas alveolares (fig. 7-29), que en muchas ocasiones también recubren los conductos alveolares y los bronquíolos terminales. Estos cambios pueden resolverse en su totalidad, pero en la mitad de los pacientes los procesos de reparación inducen engrosamiento de la pared alveolar. Los neumocitos tipo II proliferan para reemplazar a los neumocitos tipo I dañados, y recubren los alvéolos. La proliferación del tejido fibroso puede inducir la organización del exudado alveolar. Estos cambios crónicos pueden traer consigo dificultad respiratoria persistente e incluso la muerte. El pulmón de choque y el síndrome de dificultad respiratoria aguda se analizan con más detalle en el capítulo 12.

Tubo digestivo

El choque muchas veces provoca hemorragia gastrointestinal difusa. Las erosiones de la mucosa gástrica y la necrosis isquémica superficial en el intestino constituyen las fuentes comunes de esta hemorragia. La pérdida de la función de barrera del intestino puede desencadenar septicemia. Lesiones necrosantes más graves contribuyen al deterioro en la fase final del choque.

Hígado

En los pacientes que mueren en choque el hígado muestra aumento de volumen y una superficie de corte moteada que revela la acumulación intensa de la sangre en la región centrilobulillar. Las lesiones hísticas más prominentes son la congestión y la necrosis centrilobulillar. La base del aumento aparente de la sensibilidad de los hepatocitos centrilobulillares al choque no corresponde tan sólo a la distancia mayor que existe entre ellos y la fuente de irrigación sanguínea a través de los vasos porta, sino que podría depender de una susceptibilidad metabólica distinta entre las diferentes zonas de lóbulo hepático, cuestión que no está bien definida (v. cap. 14).



Figura 7-35. Síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Glándula suprarrenal normal (izquierda), que se contrasta con otra que tiene aumento del volumen por efecto de una hemorragia extensa (derecha), obtenida de un paciente que murió por choque meningocócico.

Páncreas

El lecho vascular esplácnico, que irriga el páncreas, se ve particularmente afectado ante los trastornos de la circulación durante el choque. El daño isquémico secundario al páncreas exocrino permite la liberación de enzimas catalíticas activadas y provoca pancreatitis aguda, que complica aún más el choque.

Cerebro

Si bien es frecuente que los pacientes con sepsis desarrollen encefalopatía clínica, las lesiones cerebrales discretas son raras en el SRIS y el choque. Es posible observar hemorragias microscópicas, pero los individuos que se recuperan de ordinario no muestran déficit neurológico. En los casos graves, en especial en personas con aterosclerosis cerebral, podrían aparecer hemorragia y necrosis en las regiones que se ubican entre las áreas de irrigación terminal de las arterias principales, los denominados infartos en regiones limítrofe (v. cap. 28).

Glándulas suprarrenales

En el choque grave, las glándulas suprarrenales desarrollan hemorragia franca en la corteza interna. La hemorragia es muchas veces focal. Sin embargo, puede ser masiva y acompañarse de necrosis hemorrágica de toda la glándula, como lo que se produce en el síndrome de Waterhouse-Friderichsen (fig. 7-35), que de forma característica se relaciona con una septicemia meningocócica grave.

8

Patología ambiental y
nutricional

David S. Strayer • Emanuel Rubin

Tabaquismo

Enfermedad cardiovascular
Cáncer
Enfermedades distintas a las neoplásicas
Función reproductora femenina
Síndrome fetal por consumo de tabaco
Humo de tabaco ambiental

Alcoholismo

Efectos del alcohol sobre los órganos y los tejidos
Síndrome alcohólico fetal
Alcohol y cáncer
Mecanismos del daño relacionado con el alcohol

Consumo excesivo de drogas

Drogas ilegales
Uso de drogas intravenosas
Drogadicción durante el embarazo

Lesión iatrogénica por fármacos**Hormonas sexuales**

Anticonceptivos orales
Terapia de restitución hormonal posmenopáusica

Químicos ambientales

Toxicidad versus hipersensibilidad

Exposición laboral y ambiental
Toxinas biológicas

Disfunción de la regulación térmica

Hipotermia
Hipertermia

Trastornos relacionados con la altitud**Lesiones físicas**

Contusiones
Abrasiones
Laceraciones
Heridas

Luz ultravioleta**Radiación**

Irradiación corporal total
Irradiación localizada
Radiación y Cáncer
Radiación por microondas, campos
electromagnéticos y ultrasonido

Trastornos nutricionales

Desnutrición proteica-calórica
Deficiencias vitamínicas
Deficiencias de oligoelementos esenciales

La patología ambiental consiste en el estudio de las enfermedades que derivan de la exposición a agentes externos lesivos y de deficiencias de sustancias vitales. Ante el desarrollo de la conciencia sobre la capacidad de los agentes químicos de influir en cambios histicos y el reconocimiento de que muchos de estos agentes son contaminantes ambientales, se desarrolló el campo de la "patología laboral". Este capítulo se centra en enfermedades que se generan por 1) la exposición a agentes tóxicos; 2) el daño físico, y 3) las deficiencias nutricionales.

Tabaquismo

El consumo de tabaco es la causa prevenible más importante de muerte en Estados Unidos. *Cada año se producen alrededor de 400 000 muertes prematuras —cerca de una sexta parte de las muertes totales en Estados Unidos— por efecto del tabaquismo.* Los cálculos incriminan al tabaco en entre el 11 y el 30% de las muertes por cáncer, entre el 17 y el 30% de las muertes cardiovasculares, el 30% de las muertes por neumatopía, y del 20 al 30% de los casos de peso bajo al nacer. La esperanza de vida se acorta, mientras que la mortalidad general es proporcional a

la intensidad y la duración del tabaquismo, que con frecuencia se expresa como "cajetillas-año" (fig. 8-1). Por ejemplo, una persona que fuma dos cajetillas de cigarrillos por día a la edad de 30 años vivirá una media de ocho años menos que un individuo que no fuma.

La adopción antes creciente del tabaquismo por muchas mujeres determinó que se vieran afectadas por la misma epidemia de enfermedades relacionadas con el tabaquismo que se observaba con mayor frecuencia en los varones de la generación anterior. Las características de las enfermedades relacionadas con el tabaquismo son un reflejo del consumo, no del sexo del fumador. De hecho, la mortalidad por cáncer pulmonar, relacionada prácticamente en su totalidad con el tabaquismo, excede la de los cánceres de mama y próstata, que se encuentran entre los más comunes en Estados Unidos. La mortalidad excesiva vinculada al tabaquismo declina una vez que se abandona el hábito: tras 15 años de abstinencia, la mortalidad por todas las causas de los ex fumadores se aproxima a la de la gente que nunca fumó. La mortalidad por cáncer entre los que sólo fuman puros o pipa es un poco más alta de la que se observa en la población no fumadora. El consumo de tabaco en las variantes que no producen humo (rapé, mascado) conlleva, si es que lo hace, un incremento escaso del riesgo de cáncer.

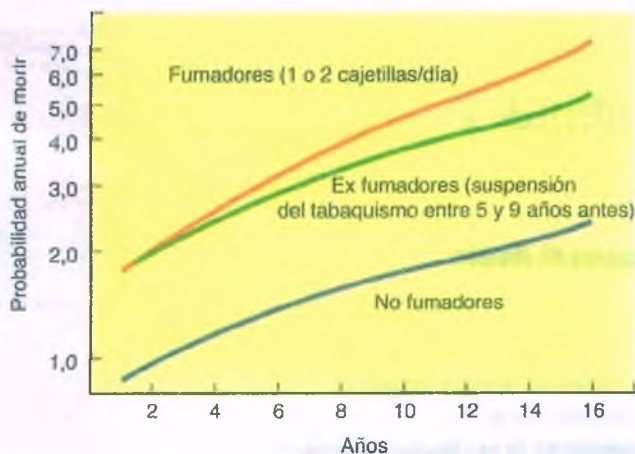


Figura 8-1. Riesgo de muerte en fumadores y no fumadores. Obsérvese que la probabilidad anual de fallecer, que se indica en el eje de las ordenadas, se muestra en escala de incremento exponencial. Los individuos que fumaron durante un año tienen una probabilidad dos veces mayor de morir que quienes no fuman, en tanto los que han fumado durante más de 15 años tienen una probabilidad de morir que supera el triple.

Las enfermedades más relevantes en cuanto a la mortalidad excesiva entre los fumadores de cigarrillos son, en orden de frecuencia, la enfermedad coronaria, el cáncer pulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los cánceres de la cavidad oral, la laringe, el esófago, el páncreas, la vejiga, el riñón, el colon y el cuello uterino son más comunes en fumadores que en no fumadores. Asimismo, los fumadores muestran un elevado grado de mortalidad por aneurismas aórticos ateroscleróticos y úlcera gastroduodenal.

La enfermedad cardiovascular es una complicación importante del tabaquismo

El consumo de cigarrillos es un factor de riesgo importante e independiente para el infarto del miocardio. Actúa sinérgicamente con otros factores de riesgo, como la elevación de la presión arterial y de las concentraciones de colesterol en la sangre (fig. 8-2). El tabaquismo precipita el primer cuadro de infarto del miocardio, aumenta el riesgo de un infarto subsiguiente y disminuye la supervivencia tras un infarto entre quienes persisten en el hábito. El tabaquismo también aumenta la incidencia de muerte súbita de origen cardíaco: contribuye al desarrollo de placas ateroscleróticas, y podría desencadenar isquemia y arritmias.

El consumo de cigarrillos es un factor de riesgo independiente para el accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo guarda correlación con el número de cigarrillos consumidos, y se reduce una vez que se suspende el tabaquismo. El consumo de tabaco también aumenta el riesgo de algunas formas de hemorragia intracranial. La combinación de tabaquismo y uso de anticonceptivos orales en mujeres mayores de 35 años eleva la posibilidad de que sufran un infarto del miocardio. De manera similar, el consumo de cigarrillos en mujeres que utilizan anticonceptivos orales aumenta significativamente su riesgo de accidentes cerebrovasculares.

La aterosclerosis de las arterias coronarias y la aorta es más grave e intensa entre los consumidores de cigarrillos que en los no fumadores, y el efecto guarda relación con la dosis. Como consecuencia, el consumo de cigarrillos constituye un factor de riesgo elevado para los aneurismas aórticos ateroscleróticos. La incidencia y la gravedad de la vasculopatía aterosclerótica periférica también se incrementa notoriamente con el tabaquismo. El consumo de tabaco constituye asimismo un factor de riesgo importante para el vasoespasmismo coronario. Altera el flujo sanguíneo coronario regional en los pacientes con arteriopatía coronaria y reduce el umbral para la fibrilación ventricular y el paro cardíaco en individuos con cardiopatía isquémica establecida. Las acciones farmacológicas propias de la nicotina, la inhalación de monóxido de carbono (CO), la disminución de las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de alta densidad, el aumento de la concentración plasmática del fibrinógeno y la elevación del recuento leucocítico son conse-

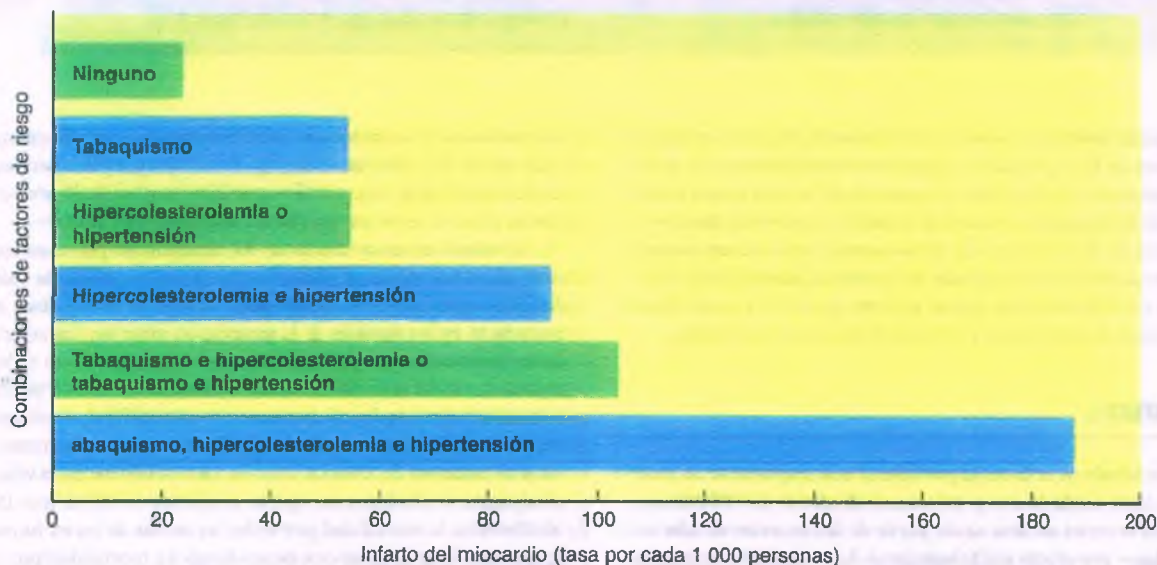


Figura 8-2. Riesgo de infarto del miocardio en fumadores de cigarrillos. El tabaquismo es un factor de riesgo independiente e incrementa el riesgo de infarto del miocardio en casi la misma medida que lo hacen la hipertensión y la hipercolesterolemia de manera independiente. Los efectos del tabaquismo se añaden a los de estos dos factores de riesgo.

cuencias del tabaquismo que podrían predisponer al infarto del miocardio.

La **enfermedad de Buerger**, una enfermedad inflamatoria y oclusiva peculiar que se observa en la vasculatura de la pierna, se identifica casi de manera exclusiva en grandes fumadores (v. cap. 10).

El cáncer del pulmón es en gran medida una enfermedad propia de los fumadores de cigarrillos

Más del 85% de las muertes por cáncer pulmonar, la causa de muerte por cáncer más común tanto en varones como en mujeres en Estados Unidos en la actualidad, se atribuyen al consumo de cigarrillos (fig. 8-3). Pese a que no se han identificado los agentes lesivos específicos del humo del cigarrillo, resulta claro que ese elemento es tóxico y carcinógeno para la mucosa bronquial. Cuando el humo del cigarrillo pasa a través un filtro, se separa en fases gaseosa y particulada. El alquitrán del cigarrillo, material que se deposita en el filtro, contiene más de 3 000 compuestos, muchos de los cuales se han identificado como carcinógenos, toxinas para la mucosa y agentes ciliotóxicos. Es posible encontrar en la fase gaseosa compuestos con propiedades dañinas similares, pero son menos abundantes. Entre los fumadores, el riesgo de desarrollar **cáncer pulmonar** guarda relación directa con el número de cigarrillos consumidos.

El consumo de cigarrillos también constituye un factor importante para la inducción del cáncer pulmonar que se relaciona con ciertas exposiciones laborales. Por ejemplo, los mineros de uranio sufren un aumento de la tasa de **cáncer pulmonar**, lo que se presume deriva de la inhalación de productos del radón. La tasa de cáncer pulmonar entre los mineros que fuman es considerablemente más alta que la de personas con hábitos tabáquicos similares que no se dedican a la minería. Otro ejemplo es el caso de los trabajadores del asbesto. Mientras los grandes fumadores de la población general tienen un riesgo de cáncer

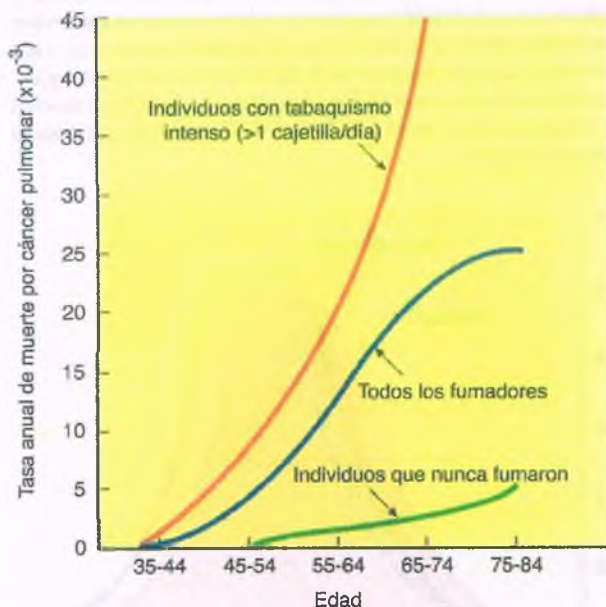


Figura 8-3. Tasa de muerte por cáncer pulmonar entre fumadores y no fumadores. Los no fumadores muestran un ligero aumento lineal de la tasa de muerte por cáncer pulmonar a partir de los 50 años. En contraste, los individuos que fuman más de una cajetilla por día muestran un incremento exponencial de la tasa de muerte anual por cáncer pulmonar, a partir de una edad aproximada de 35 años. Para los 70 años, quienes muestran tabaquismo intenso tienen una tasa de mortalidad casi 20 veces mayor por cáncer pulmonar que los no fumadores.

pulmonar cerca de 20 puntos más que el de los no fumadores, los trabajadores del asbesto que desarrollan fibrosis pulmonar y fuman con intensidad tienen un riesgo entre 40 y 60 veces superior al de los no fumadores.

- Los **cánceres de los labios, la lengua y la mucosa oral** se presentan en especial (>90%) en consumidores de tabaco. Todos los tipos de consumo de tabaco —cigarrillos, puro, pipa, y también mascado de tabaco— exponen a la cavidad oral a los compuestos que se encuentran tanto en el tabaco crudo como en el humo que produce.
- El **cáncer laríngeo** guarda una relación similar con el consumo de cigarrillos. En algunos grandes estudios, los varones fumadores de raza caucásica presentan una tasa de mortalidad por cáncer laríngeo entre 6 y 13 veces mayor que los no fumadores.
- Se calcula que el **cáncer esofágico** en Estados Unidos y Gran Bretaña deriva del tabaquismo en el 80% de los casos.
- El **cáncer vesical** es una causa de muerte dos veces más frecuente en fumadores que en no fumadores. De hecho, entre el 30 y el 40% de todos los cánceres de vejiga pueden atribuirse al tabaquismo. Al igual que en casi todos los trastornos relacionados con el tabaco, existe una relación clara dosis-respuesta entre la incidencia del cáncer vesical, el número de cigarrillos consumidos por día y la duración del tabaquismo.
- La incidencia del **carcinoma renal** muestra incremento de entre el 50 y el 100% entre los fumadores. También se documentó un modesto aumento del cáncer de la pelvis renal.
- Se observa un aumento constante de la incidencia del **cáncer de páncreas** que, por lo menos en parte, guarda relación con el tabaquismo. El índice de riesgo de adenocarcinoma pancreático en varones fumadores es de 2 a 3, y existe una relación dosis-respuesta. Los varones que fuman más de dos cajetillas diarias tienen un riesgo cinco veces mayor de desarrollar cáncer pancreático que los no fumadores.
- El **cáncer del cuello uterino** se incrementa en grado significativo en mujeres fumadoras. Se calcula que cerca del 30% de la mortalidad por cáncer cervicouterino se asocia con este hábito.
- La **leucemia mielógena aguda** se relaciona con el tabaquismo: en varones, el tabaquismo duplica el riesgo de leucemia mielógena aguda en comparación con varones no fumadores.

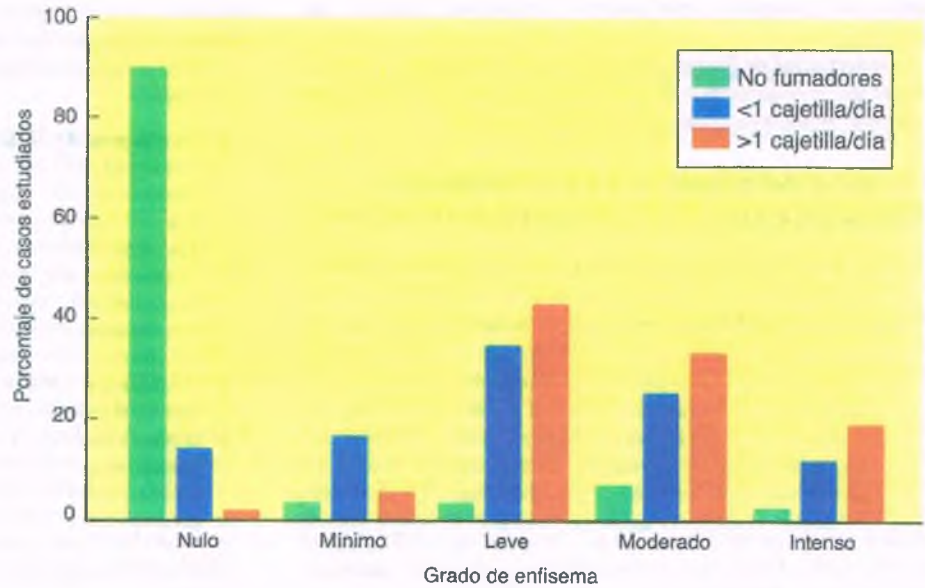
Los fumadores tienen un riesgo más alto de desarrollar ciertas afecciones no neoplásicas

- La **bronquitis crónica** y el **enfisema** afectan en particular a los fumadores. La incidencia de estas afecciones varía en función del número de cigarrillos consumidos (fig. 8-4; v. cap. 12).
- La **úlcera gastroduodenal** es 70 veces más común en varones fumadores que en no fumadores.
- La **osteoporosis** en las mujeres se exacerba con el consumo de tabaco. Aquellas mujeres que fuman una cajetilla de cigarrillos por día durante su período reproductor presentarán un déficit del 5 al 10% en la densidad ósea en el momento de la menopausia. Este déficit es suficiente para aumentar el riesgo de fracturas óseas.
- Las **tiroidopatías** se vinculan con el tabaquismo. La relación conspicua se identifica con la enfermedad de Graves, en especial cuando el hipertiroidismo se complica con exoftalmos.
- Se ha señalado que las **oftalmopatías**, en particular la degeneración macular y las cataratas, son más frecuentes en fumadores.

El tabaquismo compromete la función reproductora de la mujer

Las mujeres que fuman experimentan una **menopausia más precoz** que las no fumadoras, quizá debido a los efectos del tabaco sobre el metabolismo de los estrógenos.

Figura 8-4. Relación entre el consumo de cigarrillos y el enfisema pulmonar. Cerca del 90% de los no fumadores carece de enfisema en el momento de la autopsia. Por el contrario, casi todos los individuos que fuman más de una cajetilla por día muestran pruebas morfológicas de enfisema en el momento de la autopsia. El enfisema tiene una pequeña dependencia de la dosis (número de cigarrillos consumidos). Los que fuman menos de una cajetilla por día tienden a padecer enfisema menos grave, aunque entre el 85 y el 90% de este tipo de fumadores presenta algún grado de enfisema en el momento de la autopsia.



PATOGENIA MOLECULAR: en el hígado, el estradiol se hidroxila en estrona, que entra en una de dos posibles vías metabólicas irreversibles. En una de ellas, la 16-hidroxilación conduce a la producción de estriol, un estrógeno potente. En la otra, la 2-hidroxilación da origen a la metoxiestrona, que carece de actividad estrógena. En las fumadoras, esta última vía (es decir, la que conduce a la síntesis del metabolito inactivo) es estimulada. En consecuencia, las concentraciones circulantes de estriol, el estrógeno activo, se reducen. El aumento de la incidencia de osteoporosis posmenopáusicas en fumadoras se atribuye a la disminución de las concentraciones de estriol.

El síndrome fetal por consumo de tabaco determina el desarrollo de neonatos con menor tamaño

El consumo materno de cigarrillos afecta al desarrollo del feto. Los neonatos de mujeres que fuman durante el embarazo son una media de 200 g más ligeros que aquellos que nacen de mujeres no fumadoras con características comparables. *Estos neonatos no nacen antes del término, sino que más bien son pequeños para la edad gestacional en todas las fases del embarazo.* De hecho, entre el 20 y el 40% de la incidencia de peso bajo al nacer puede atribuirse al tabaquismo materno (fig. 8-5). Así pues, la acción del tabaquismo no es idiosincrásica, sino que refleja un efecto directo de retraso del crecimiento fetal.

Las consecuencias dañinas del tabaquismo materno en el feto se ilustran al analizar su actividad sobre la unidad uteroplacentaria. La mortalidad perinatal es mayor en los hijos de mujeres fumadoras, con incrementos que varían entre el 20% en la prole de mujeres que fuman menos de una cajetilla por día y casi el 40% entre los hijos de las que consumen más de una por día; la mortalidad excesiva pone en evidencia problemas que se vinculan con el sistema uteroplacentario. La incidencia de desprendimiento placentario, placenta previa, sangrado uterino y rotura prematura de membranas aumenta (fig. 8-6; v. cap. 18). Estas complicaciones del tabaquismo tienden a presentarse en períodos en los que el feto no es viable o tiene gran riesgo (es decir, entre las 20 y las 32 semanas de gestación).

Se ha señalado que los neonatos de mujeres fumadoras son más susceptibles a distintos trastornos respiratorios, entre los que se encuentran las infecciones respiratorias y la otitis media.

Existen pruebas sustanciales que indican que el consumo materno de cigarrillos inflige un daño permanente a sus hijos y altera su desarrollo físico, cognitivo y emocional. Así, estos niños muestran deficiencias cuantificables en el crecimiento físico, la maduración intelectual y el desarrollo emocional. Se ha demostrado que la exposición in utero al tabaquismo materno aumenta varias veces el riesgo de ciertos tipos de trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) en los niños. Las deficiencias de la función cognitiva y auditiva que se relacionan con el tabaquismo durante el embarazo pueden persistir durante años, y son detectables en una fase avanzada de la adolescencia. Los varones parecen ser en general más vulnerables que las niñas en relación con muchos de los problemas psicológicos que derivan de la exposición perinatal al tabaquismo materno.

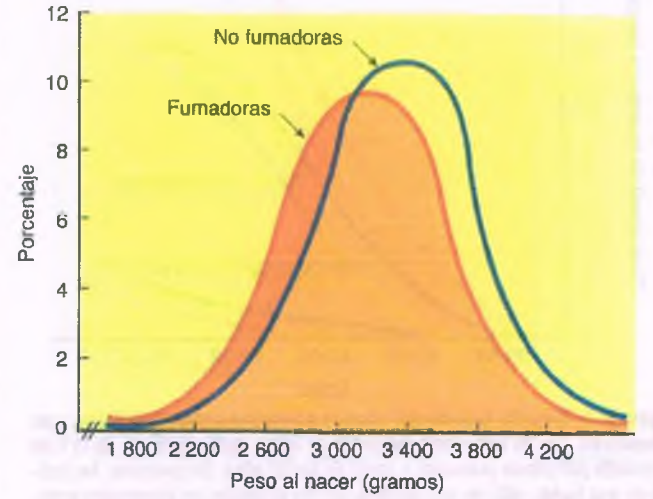


Figura 8-5. Efecto del tabaquismo sobre el peso al nacer. De las madres fumadoras salen neonatos más pequeños. En particular, la incidencia de peso menor de 3 000 g aumenta significativamente con el tabaquismo.

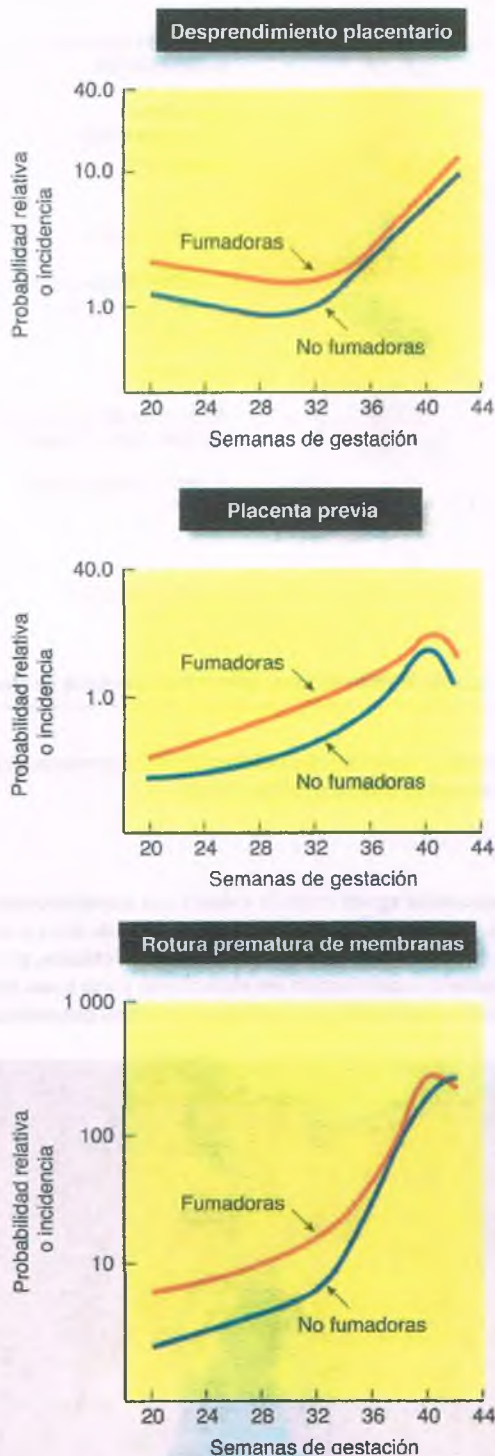


Figura 8-6. Efecto del tabaquismo sobre la incidencia de desprendimiento placentario (recuadro superior), placenta previa (medio) y rotura prematura de membranas (inferior). En cada uno de los casos, el eje de las ordenadas muestra la probabilidad de que se presente alguna de estas tres complicaciones durante el tercer trimestre del embarazo. Obsérvese que se trata de una escala de incremento exponencial. El tabaquismo aumenta el riesgo de desprendimiento placentario y rotura prematura de membranas antes de las 34 semanas de gestación, momento en el cual el feto aún es prematuro. El tabaquismo aumenta el riesgo de placenta previa hasta las 40 semanas de gestación.

Por otra parte, el tabaquismo materno durante el embarazo aumenta en gran medida (alrededor de cuatro veces según un estudio reciente) el riesgo de síndrome de muerte súbita infantil (SMSI; v. cap. 6). Se piensa que esto representa particularmente las consecuencias de la exposición prenatal al tabaquismo materno, puesto que es mucho menor (alrededor de 1.5 veces) la elevación del riesgo de SMSI si el padre fuma pero la madre no.

En el estudio más amplio que existe hasta la fecha, se investigó a 17 000 niños nacidos durante una semana determinada en Gran Bretaña, entre la edad de 7 y 11 años. Los hijos de mujeres que habían fumado 10 cigarrillos o más durante el embarazo eran, de medida, 1 cm más pequeños que los hijos de mujeres que no habían fumado, y presentaban un retraso de 3 a 5 meses en lectura, matemáticas y capacidad intelectual en general. Por otra parte, el grado de deficiencia fue proporcional al número de cigarrillos consumidos durante el embarazo.

El humo de tabaco ambiental puede provocar diversas enfermedades en los no fumadores

La exposición involuntaria al humo del tabaco en el ambiente —que también se conoce como humo de segunda mano, tabaquismo pasivo o humo de tabaco ambiental— parece ser un factor de riesgo para algunas enfermedades entre los no fumadores. *Existe un aumento del riesgo de entre el 20 y el 30% de cáncer pulmonar en las parejas no fumadoras de individuos fumadores.* El aumento del riesgo de cáncer pulmonar que se vincula con niveles de exposición menores es más difícil de cuantificar, pero en la orina de personas expuestas al humo de tabaco ambiental y en los neonatos que nacen de mujeres fumadoras se han observado los mismos tipos de alteraciones del ADN, genotoxicidad y metabolitos carcinógenos que en los individuos con tabaquismo activo.

Se ha demostrado una incidencia más alta de enfermedades respiratorias y hospitalización en los neonatos y lactantes de padres fumadores, y distintos estudios informan de una alteración discreta de la función pulmonar entre los hijos de los fumadores y la exacerbación del asma preexistente. También se observan índices menores de función pulmonar en los hijos de fumadores. El humo de tabaco ambiental también se asocia con aumento del riesgo de SMSI (v. anteriormente).

El humo de tabaco ambiental se vincula con el aumento del riesgo tanto de arteriopatía coronaria como de muerte súbita. La magnitud del riesgo depende de la dosis y es no proporcional al grado de exposición al humo, si se contrasta con el de los fumadores. Los no fumadores son muy sensibles a ciertos efectos del humo de tabaco ambiental, entre los que se encuentran el aumento de la agregación plaquetaria, el daño a las células endoteliales, los trastornos de la vasodilatación, las concentraciones sanguíneas más bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL), el estrés oxidativo y las anomalías de la capacidad de respuesta al estrés oxidativo. En un estudio realizado en la ciudad de Helena, Montana, se prohibió el consumo de cigarrillos en espacios laborales y públicos. Esta prohibición fue revocada por una orden del juzgado seis meses después. Durante el intervalo en que la prohibición estuvo en efecto, el número de episodios cardíacos agudos que implicaron hospitalización disminuyó alrededor del 50%. Cuando se eliminó la prohibición al consumo de tabaco, los ingresos hospitalarios por episodios cardíacos agudos casi recuperaron las cifras que se observaban antes del establecimiento de la prohibición. Distintos informes adicionales corroboran los hallazgos básicos de este estudio. La exposición al humo de tabaco ambiental se vincula con episodios cardíacos agudos, y la disminución de la misma reduce su incidencia.

Alcoholismo

El alcoholismo crónico se define como el consumo a intervalos regulares de una cantidad de alcohol suficiente como para causar daño a una persona en los ámbitos social, psicológico o físico. Es la adicción al etanol la que destaca por los síntomas de dependencia y

abstinencia, y tiene como consecuencia los efectos tóxicos agudos y crónicos del alcohol en el organismo. Existen alrededor de 15 a 18 millones de alcohólicos en Estados Unidos, cerca de una décima parte de la población en riesgo. Se calcula que esta proporción es incluso mayor en otros países. Ciertos grupos étnicos, como los nativos americanos y los esquimales, presentan tasas elevadas de alcoholismo, mientras que otros, como los chinos y los judíos, se ven menos afectados. A pesar de que el alcoholismo es más común en los varones, el número de mujeres alcohólicas va en aumento.

Si bien no existen reglas inamovibles, quizá deba desaconsejarse en casi toda la población el consumo diario de más de 45 g de alcohol, y el consumo de 100 g o más cada día puede resultar peligroso (10 g de alcohol = 1 onza o 30 ml, de bebidas de 86° [43%]).

Los efectos a corto plazo del alcohol en el cerebro resultan familiares a la mayor parte de las personas, pero el mecanismo por el que se produce la ebriedad se desconoce. Al igual que otros agentes anestésicos, el alcohol es un depresor del SNC. Sin embargo, es un anestésico tan débil que debe beberse todo un vaso para obtener algún efecto significativo. En una persona normal, pueden detectarse cambios característicos del comportamiento con concentraciones bajas de alcohol (menores de 50 mg/dl). Las concentraciones que superan los 80 mg/dl suelen relacionarse con tiempos de reacción prolongados y defectos de la coordinación general, y en la jurisdicción estadounidense se considera prueba legal de intoxicación mientras se conduce un vehículo motorizado. Con concentraciones mayores de 300 mg/dl la mayor parte de los individuos entra en coma, y cuando supera los 400 mg/dl, es frecuente la muerte por insuficiencia respiratoria. En el humano, la dosis letal 50 (mediana de la dosis letal) es de casi 5 g de alcohol por kilogramo de peso corporal.

La situación es un poco distinta en los alcohólicos crónicos, cuyo SNC desarrolla tolerancia al alcohol. Estas personas pueden tolerar con facilidad concentraciones de alcohol en sangre de 100 mg/dl a 200 mg/dl; en accidentes automovilísticos fatales, los médicos han detectado concentraciones sanguíneas de 500 mg/dl a 600 mg/dl o más. El mecanismo que subyace a la tolerancia no ha sido identificado.

Es difícil considerar la intoxicación aguda por alcohol como una enfermedad benigna. Alrededor del 40% de todos los casos de mortalidad por accidentes automovilísticos implica al alcohol —en la actualidad, son cerca de 14 000 muertes cada año en Estados Unidos—. El alcoholismo también es un factor que contribuye en grado elevado a los accidentes mortales en el hogar, la muerte en incendios y el suicidio.

Muchas enfermedades crónicas que se relacionan con el alcoholismo se atribuyeron en alguna época a la desnutrición, y algunos alcohólicos de hecho presentan deficiencias nutricionales, como la de tiamina (encefalopatía de Wernicke) o la de ácido fólico (anemia megaloblástica). *A pesar de esto, la mayor parte de los alcohólicos tienen dietas adecuadas y la gran mayoría de los trastornos relacionados con el alcohol deben atribuirse a los efectos tóxicos de esa sustancia.* Los trastornos relacionados con el alcoholismo se analizan en detalle en los capítulos en que se estudian los órganos específicos; el análisis en este apartado se limita al espectro de la enfermedad (fig. 8-7).

La ingestión de alcohol afecta a los órganos y los tejidos

Hígado

La hepatopatía alcohólica, la complicación médica más frecuente del alcoholismo, se conoce desde hace miles de años y es responsable de gran parte de los casos de cirrosis hepática (fig. 8-8) en los países industrializados. La naturaleza de la bebida alcohólica es en gran medida irrelevante; si se consumen en exceso, la cerveza, el vino, el whisky, la

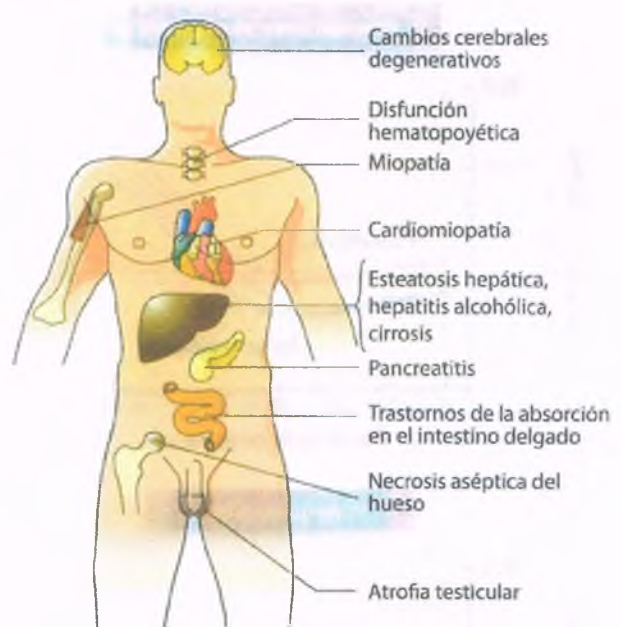


Figura 8-7. Complicaciones del consumo excesivo crónico de alcohol.

sidra fermentada y cualquier otra bebida alcohólica provocan cirrosis. Sólo resulta relevante la dosis total de alcohol.

Páncreas

Tanto la pancreatitis aguda como la crónica son complicaciones del alcoholismo, pero también pueden ser consecuencia de otros procesos patológicos (v. cap. 15). La **pancreatitis calcificante crónica**, por otra parte, es resultado incuestionable del alcoholismo y una causa importante de dolor incapacitante y de insuficiencia y litiasis pancreáticas.

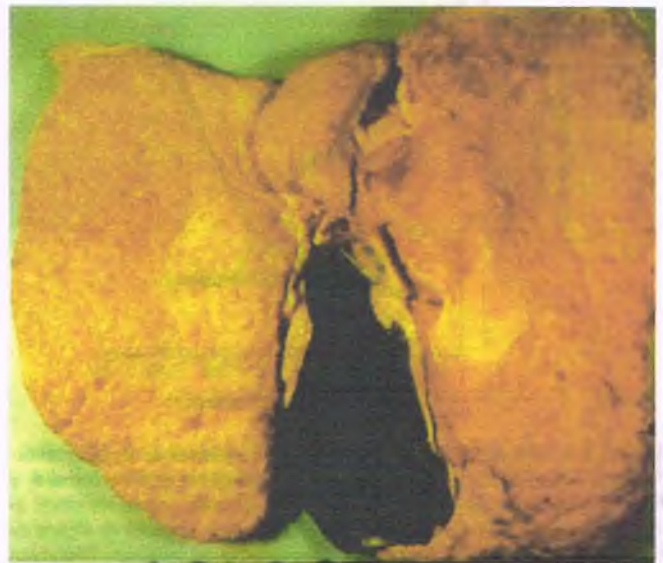


Figura 8-8. Cirrosis hepática en un alcohólico crónico. La superficie del hígado muestra innumerables nódulos pequeños constituidos por hepatocitos separados por bandas de tejido fibroso de interconexión. La estructura oscura es la vesícula biliar.

Corazón

La cardiopatía relacionada con el alcohol se reconoció hace más de 100 años en Alemania, donde se le denominaba “corazón del bebedor de cerveza”. Esta enfermedad degenerativa del miocardio es una variante de la **miocardiopatía dilatada**, y conduce a la insuficiencia cardiaca congestiva de bajo gasto (v. cap. 11). Esta miocardiopatía difiere claramente de la cardiopatía que se relaciona con la deficiencia de tiamina (beriberi), trastorno que se caracteriza por una insuficiencia con alto gasto. Los corazones de los alcohólicos también parecen ser más susceptibles a las arritmias. Muchos casos de muerte súbita en alcohólicos quizá deriven de arritmias súbitas y letales.

En este contexto, el consumo moderado de alcohol, o “consumo social” (una o dos bebidas por día) confiere protección significativa contra la arteriopatía coronaria (aterosclerosis) y su consecuencia, el infarto del miocardio. Asimismo, en comparación con los abstemios, los bebedores sociales tienen una incidencia menor de accidente cerebrovascular isquémico.

Músculo esquelético

La debilidad muscular, que se conoce como miopatía alcohólica, afecta en particular a los músculos proximales y es común en alcohólicos (v. cap. 27). En los alcohólicos crónicos se presenta una variedad amplia de cambios en el músculo esquelético, desde las ligeras alteraciones en las fibras musculares que sólo pueden comprobarse mediante microscopia electrónica hasta la miopatía crónica debilitante grave, con degeneración de las microfibrillas y fibrosis difusa. En raras ocasiones, se presenta **rabdomiólisis alcohólica aguda** —necrosis de las microfibrillas y liberación de mioglobina a la circulación sanguínea—. Este episodio súbito puede resultar letal si se desarrolla insuficiencia renal secundaria a la mioglobinuria.

Sistema endocrino

En los varones alcohólicos son comunes la feminización y la pérdida de la libido y la potencia sexual. Las mamas muestran hipertrofia (ginecomastia), se pierde el vello corporal, y el vello púbico adquiere una distribución femenina (triangular). Algunos de estos cambios pueden atribuirse a los trastornos del metabolismo de los estrógenos secundarios a la hepatopatía crónica, pero muchos de ellos —en particular la atrofia de los testículos— se presentan incluso si no existe hepatopatía. El alcoholismo crónico causa reducción de las concentraciones de testosterona circulante por efecto de su interferencia compleja con el eje hipófisis-gónadas, que quizá se complique por un metabolismo hepático acelerado de la misma hormona. El alcohol ejerce un efecto tóxico directo sobre los testículos; así, la disfunción sexual masculina es una de las consecuencias del alcoholismo.

Tubo digestivo

Puesto que el esófago y el estómago pueden exponerse a 10 M de etanol, no resulta sorprendente que el efecto tóxico directo sobre la mucosa de estos órganos sea frecuente. La lesión de la mucosa de los dos órganos se potencia ante la hipersecreción del ácido clorhídrico gástrico, que estimula el etanol. La **esofagitis por reflujo** puede ser en particular dolorosa, y las úlceras gastroduodenales también son más comunes en los alcohólicos. El arqueo violento podría provocar desgarros en la **unión gastroesofágica (síndrome de Mallory-Weiss)** que en ocasiones tienen gravedad suficiente como para inducir una hemorragia masiva (v. cap. 13). Las células mucosas del intestino delgado también se exponen al alcohol circulante y se han demostrado anomalías diversas de la absorción y cambios ultraestructurales en ellas. El alcohol inhibe el transporte activo de los aminoácidos, la tiamina y la vitamina B₁₂.

Sangre

La **anemia megaloblástica** es frecuente en alcohólicos, y es resultado de la combinación de la deficiencia dietética de ácido fólico y del hecho de que el alcohol sea un antagonista débil de esa sustancia en el humano. Por otra parte, la absorción de folato en el intestino delgado podría ser menor en los alcohólicos. Además, la intoxicación crónica con etanol desencadena de manera directa un **aumento del volumen corpuscular medio de los eritrocitos**. En presencia de cirrosis alcohólica, el volumen del bazo aumenta con frecuencia por la hipertensión portal; en estos casos el **hiperesplenismo** provoca muchas veces **anemia hemolítica**. La trombocitopenia transitoria es frecuente tras la intoxicación alcohólica aguda y puede permitir la hemorragia. El alcohol también interfiere con la agregación plaquetaria, lo que contribuye al sangrado.

Huesos

Los alcohólicos crónicos, en particular las mujeres posmenopáusicas, muestran aumento del riesgo de osteoporosis. Si bien se ha establecido que el alcohol inhibe la función de los osteoblastos por lo menos in vitro, el mecanismo preciso por el cual existe pérdida acelerada del hueso no se comprende. Es interesante señalar que el consumo moderado de alcohol parece ejercer un efecto protector contra la osteoporosis. Los varones alcohólicos muestran una incidencia elevada inusual de **necrosis aséptica de la cabeza del fémur**. El mecanismo de esta complicación también se desconoce.

Sistema inmunitario

Al parecer, los alcohólicos tienen susceptibilidad a muchas infecciones (en particular, neumonías) por microorganismos que son inusuales en la población general, como *Haemophilus influenzae*. A través de medios experimentales se han identificado diversos efectos del alcohol sobre la función inmunitaria.

Sistema nervioso

La atrofia cortical cerebral generalizada es frecuente en los alcohólicos y podría derivar de algún efecto tóxico del alcohol (v. cap. 28). En contraste, las afecciones cerebrales más características en los alcohólicos quizá se deban a alguna deficiencia nutricional.

- La **encefalopatía de Wernicke** se debe a la deficiencia de tiamina y se caracteriza por confusión, ataxia, anomalías de los movimientos oculares y polineuropatía, resultado de los cambios patológicos en el encéfalo y el tronco encefálico.
- La **psicosis de Korsakov** se caracteriza por amnesia retrógrada y síntomas de paramnesia. En alguna época se consideraba patognomónica del alcoholismo crónico, pero también se observa en distintos síndromes mentales orgánicos y se considera inespecífica.
- La **degeneración cerebelosa alcohólica** se diferencia de otras variantes de degeneración cerebelosa adquirida o familiar por la uniformidad de sus manifestaciones. Se presenta inestabilidad progresiva para la marcha, ataxia, falta de coordinación y depresión de los reflejos tendinosos profundos.
- La **mielinólisis pontina central** es otro cambio característico en el cerebro de los alcohólicos, que en apariencia es consecuencia de un desequilibrio electrolítico —por lo general, tras la terapia con electrolitos después un periodo de consumo agudo y durante la abstinencia—. Cuando existe esta complicación se desarrolla debilidad progresiva de los músculos cuya inervación deriva del bulbo raquídeo, y evoluciona hacia la parálisis respiratoria.
- La **ambliopía** (anomalías de la visión) se observa en ocasiones en alcohólicos. Podría depender de una disminución de la vitamina A hística relacionada con el alcohol, aunque también podrían participar otras deficiencias vitamínicas.

- La **polineuropatía** es frecuente en los alcohólicos. Suele relacionarse con deficiencias de la tiamina y otras vitaminas del complejo B, pero podría estar involucrado un efecto neurotóxico directo del etanol. Los síntomas más frecuentes incluyen hipoestesia, parestesias, dolor, debilidad y ataxia.

El síndrome alcohólico fetal es consecuencia del consumo excesivo de alcohol durante el embarazo

Los neonatos de madres que consumen alcohol en exceso durante el embarazo pueden mostrar una serie de anomalías que en conjunto constituyen el síndrome alcohólico fetal. Entre otras se encuentran retraso del crecimiento, microcefalia, dismorfia facial, disfunción neurológica y malformaciones congénitas diversas. Alrededor del 6% de los neonatos de mujeres alcohólicas desarrollan el síndrome completo. No obstante, es más frecuente que la exposición del feto a concentraciones altas de etanol conduzca al desarrollo de anomalías menos graves, entre las que resaltan el retraso mental, el retraso del crecimiento intrauterino y las características dismórficas menores. El alcohol actúa como un antagonista de los neurotransmisores similares al ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) y del ácido gammaaminobutírico (GABA), y puede provocar apoptosis neuronal. El síndrome alcohólico fetal se analiza con más detalle en el capítulo 6.

El alcohol aumenta el riesgo de algunos tipos de cáncer

Los cánceres de la cavidad oral, la laringe y el esófago se presentan con más frecuencia en alcohólicos que en la población general. Puesto que la mayoría de los alcohólicos también consumen tabaco, el grado de contribución específica del etanol y el humo del cigarrillo a estos incrementos observados no se encuentra bien definido. El riesgo de carcinoma hepatocelular es más alto en pacientes con cirrosis alcohólica. Diversos informes describen el aumento de la incidencia del cáncer mamario en mujeres alcohólicas, tema que requiere un estudio adicional.

Los mecanismos por los cuales el alcohol daña los tejidos se desconocen

La patogenia del daño orgánico que causa el etanol sigue siendo oscura. En distintas situaciones experimentales, se demostró que el etanol y sus metabolitos ejercen efectos dañinos sobre las células. Entre éstos se encuentran las modificaciones del potencial redox (proporción NAD/NADH). Además, el etanol puede desencadenar la formación de compuestos inusuales como el primer metabolito de su oxidación, el acetaldehído, derivados proteicos del alcohol, ésteres etilo de ácidos grasos y fosfatidiletanol. También aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO; v. cap. 1) y tiende a intercalarse entre los fosfolípidos de las membranas biológicas y trastornarlas. Por otra parte, el etanol muestra efectos pleotrópicos sobre la señalización celular y podría favorecer la apoptosis en ciertas circunstancias. El mecanismo por el cual las perturbaciones que provoca el alcohol en la señalización celular dañan las células sigue siendo desconocido.

Consumo excesivo de drogas

El consumo excesivo de drogas se define como “el uso de una sustancia de forma tal que se desvía de sus patrones aceptados de uso médico, social o legal, dentro de una sociedad determinada”. En su mayor parte, el consumo excesivo de drogas implica agentes que se utilizan para

modificar el estado de ánimo y la percepción. Entre éstos se encuentran 1) derivados del opio (heroína, morfina); 2) depresores (barbitúricos, tranquilizantes, alcohol); 3) estimulantes (cocaína, anfetaminas), marihuana y drogas psicodélicas (feniliclidina [PCP], dietilamida del ácido lisérgico [LSD]), y 4) sustancias inhalables (nitrito de amilo, disolventes orgánicos como los que contiene el pegamento). Se calcula que el uso de drogas ilegales causa alrededor de 17 000 muertes cada año en Estados Unidos.

Las drogas ilegales producen muchos síndromes patológicos

Heroína

La heroína es un opioide ilegal habitual que se utiliza para provocar euforia. Se administra con frecuencia por vía intravenosa y la dosis usual tiene actividad durante alrededor de 5 h. Las sobredosis se caracterizan por hipotermia, bradicardia y depresión respiratoria. Otros opioides de los que se abusa incluyen la morfina y el clorhidrato de hidromorfona, pero fueron sustituidos en gran medida con la oxiconona y el fentanilo. La oxiconona, casi siempre combinada con paracetamol, es un alcaloide opioide con propiedades tanto estimulantes como analgésicas. El efecto más intenso se logra mediante su administración intravenosa. El fentanilo es un opioide similar a la morfina, pero es hasta 100 veces más potente. Su uso ilegal implica la inyección o el consumo oral, y se relaciona con un riesgo intenso de adicción.

Cocaína

La cocaína es un alcaloide que deriva de las hojas de la coca sudamericana. La base libre de la cocaína es sólida y mucho más potente que las hojas de coca. Puede consumirse mediante inhalación, aspiración, inyección intravenosa o por vía oral. Una forma incluso más potente de la cocaína (“crack”) suele fumarse. Es sólida y se fragmenta (en inglés cracked) en trozos más pequeños, que se fuman. La semivida de la cocaína en la sangre se aproxima a 1 h.

Los usuarios de cocaína refieren euforia extrema e incremento de la sensibilidad a distintos estímulos. Sin embargo, cuando existe adicción se presentan estados paranoides y labilidad emocional franca. El mecanismo de acción de la cocaína guarda relación con su interferencia con la recaptación del neurotransmisor dopamina.

La sobredosis de cocaína desencadena ansiedad y delirio, y en ocasiones convulsiones. Las arritmias y otros efectos cardíacos pueden provocar la muerte súbita en personas en apariencia saludables. El consumo crónico de cocaína se relaciona con el desarrollo ocasional de una miocardiopatía dilatada característica, que puede llevar a la muerte.

Anfetaminas

Las anfetaminas, en especial la metanfetamina, son simpaticomiméticas y sus efectos se asemejan a los de la cocaína, no obstante tienen una duración mayor. Las metanfetaminas se utilizan la mayoría de las veces como “cristal”, que se produce con facilidad a partir de la hidrogenación de la efedrina o la pseudoefedrina. La metanfetamina se sintetiza con frecuencia en laboratorios caseros y constituye un problema importante de salud pública en Estados Unidos. Las complicaciones más graves del abuso de anfetaminas son las convulsiones, las arritmias y la hipertermia. Se ha comprobado que el uso de anfetaminas desencadena vasculitis en el SNC, y se describen tanto hemorragias subaracnoideas como intracerebrales.

Alucinógenos

Los alucinógenos son un grupo de drogas que no guarda relación química entre sí y modifican la percepción y la experiencia sensoria.

La PCP es un agente anestésico con efectos psicodélicos o alucinógenos. Es una droga de recreación y se conoce como “polvo de ángel”; se consume por vía oral, intranasal o por aspiración. Las propiedades anestésicas de la PCP provocan disminución de la capacidad para la percepción del dolor y, por ende, podrían permitir la autolesión y el traumatismo. Además de sus efectos conductuales, la PCP causa con frecuencia taquicardia e hipertensión. En dosis altas desencadena coma profundo, convulsiones e incluso postura de descerebración.

El LSD es una droga alucinógena cuya popularidad alcanzó su punto máximo al final de la década de 1960 y que se utiliza poco en la actualidad. Causa distorsión de la percepción sensorial, interferencia con el pensamiento lógico, alteración del tiempo de percepción y sensación de despersonalización. Los “malos viajes” se caracterizan por ansiedad y pánico, y de manera objetiva por efectos simpaticomiméticos que incluyen taquicardia, hipertensión e hipertermia. Las sobredosis graves cursan con coma, convulsiones y paro respiratorio.

Disolventes orgánicos

La inhalación de disolventes orgánicos con fines de recreación es común, en particular entre adolescentes. Distintas preparaciones comerciales, como esmalte de uñas, pegamentos, cementos plásticos y gasolina para encendedores son susceptibles de inhalación. Entre los ingredientes activos se encuentran el benceno, el tetracloruro de carbono, la acetona, el xileno y el tolueno. Sin embargo, muchos de ellos también son disolventes y reactivos industriales, de tal manera que es posible la exposición laboral crónica a concentraciones bajas. Todos estos compuestos son depresores del SNC, aunque sus efectos tempranos (p. ej., con el xileno) podrían ser excitatorios. La intoxicación aguda con disolventes orgánicos se asemeja a la ebriedad que se desarrolla con el alcohol. Las dosis altas provocan náusea y vómitos, alucinaciones y, finalmente, coma. La depresión respiratoria y la muerte pueden sobrevenir a continuación. La exposición crónica o el consumo de disolventes orgánicos son capaces de causar daño cerebral, renal, hepático, pulmonar y hematopoyético. Por ejemplo, el benceno es una toxina para la médula ósea, y se relaciona con el desarrollo de leucemia mielógena aguda.

El consumo de drogas intravenosas trae consigo muchas complicaciones médicas

De manera adicional a las reacciones que derivan de los efectos farmacológicos o fisiológicos de la sustancia de que se abusa, las com-

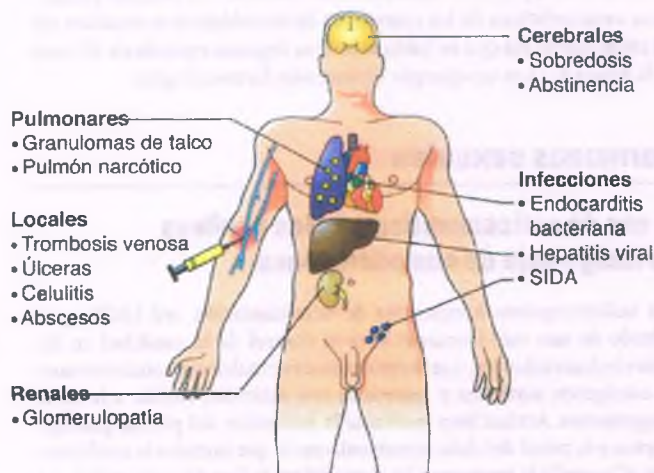


Figura 8-9. Complicaciones del consumo de drogas intravenosas.

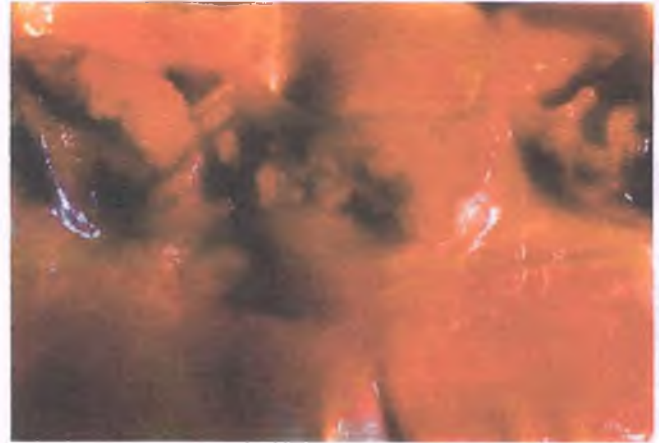


FIGURE 8-10. Endocarditis bacteriana. Válvula aórtica de un consumidor de drogas intravenosas, que muestra vegetaciones adherentes.

plicaciones más frecuentes (el 15% de las muertes con relación directa con las drogas) se deben a la introducción de microorganismos infecciosos por una vía parenteral. La mayoría de ellas se producen en el sitio de la inyección: abscesos cutáneos, celulitis y úlceras (fig. 8-9). Cuando cicatrizan dejan “marcas”, y estas áreas pueden desarrollar hipopigmentación o hiperpigmentación. La tromboflebitis en los vasos que drenan los sitios de la inyección es frecuente. La introducción intravenosa de las bacterias puede causar complicaciones sépticas en los órganos internos. La endocarditis bacteriana, en la que con frecuencia está implicado *Staphylococcus aureus*, afecta a ambos lados del corazón (fig. 8-10), y podría desencadenar la formación de abscesos pulmonares, renales e intracraneales, meningitis, osteomielitis y aneurismas micóticos (fig. 8-11).

Los usuarios de drogas intravenosas se encuentran en riesgo muy alto de infectarse con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como con los de las hepatitis B y C. Estos individuos también podrían desarrollar las complicaciones de la hepatitis viral, como hepatitis crónica activa, angitis necrosante y glomerulonefritis. Un tipo específico de glomeruloesclerosis focal (“nefropatía de la heroína”) se caracteriza por la existencia de complejos inmunitarios, y se achaca a una reacción inmunitaria contra las impurezas que contaminan las drogas ilegales.



Figura 8-11. Absceso cerebral. Corte transversal del cerebro de un consumidor de drogas intravenosas, que revela dos cavidades encapsuladas.

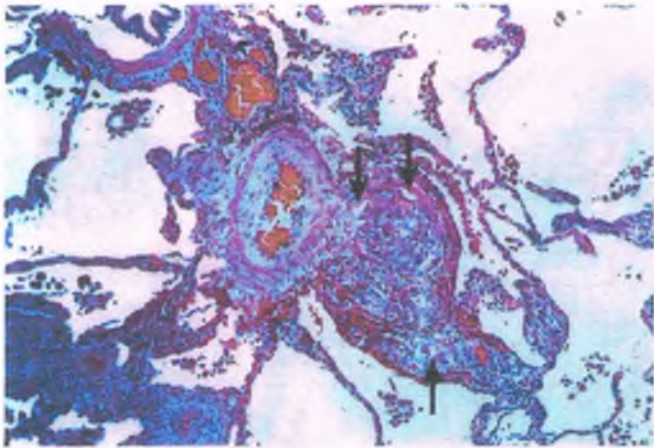


Figura 8-12. Granulomas de talco en el pulmón. Corte del pulmón de un consumidor de drogas intravenosas que se observa bajo luz polarizada y revela un granuloma adyacente a una arteria pulmonar. El material refractivo (flechas) es el talco que se utilizaba para rebajar la droga antes de su inyección intravenosa.

La inyección intravenosa de talco, que se utiliza para rebajar la droga pura, se relaciona con la aparición de granulomas contra cuerpo extraño en los pulmones (fig. 8-12). Pueden tener gravedad suficiente como para desencadenar fibrosis pulmonar intersticial.

La drogadicción en la mujer embarazada implica riesgos para el feto

El consumo materno de drogas puede desencadenar la adicción en el neonato, que con frecuencia muestra un síndrome de abstinencia completo. Además, la aparición del síndrome de abstinencia en el feto durante el parto puede provocar movimientos fetales exagerados e incrementar la demanda de oxígeno, situación que aumenta el riesgo de hipoxia durante el parto y aspiración de meconio. Si el parto tiene lugar cuando las concentraciones maternas de la droga son altas, el neonato suele nacer con depresión respiratoria. Las madres adictas a drogas experimentan tasas mayores de toxemia del embarazo y parto prematuro.

El consumo materno de drogas ilegales durante el embarazo puede generar otro tipo de lesiones al feto en desarrollo. De esta manera, la mujer embarazada que consume cocaína presenta con más frecuencia desprendimiento placentario y parto prematuro. Los neonatos de estas mujeres suelen tener peso bajo al nacer, alguna clase de anomalías del SNC o de otros tipos y alteraciones de la función cerebral tras el nacimiento. La adicción materna a la heroína conlleva riesgos diversos de anomalías del embarazo y parto prematuro. También se relaciona con un gran número de problemas posnatales (además del síndrome de abstinencia de heroína), entre los que se encuentran el SMSI, el síndrome de dificultad respiratoria del neonato y el retraso del desarrollo. El consumo materno de otras sustancias (p. ej., anfetaminas y alucinógenos) también causa trastornos fetales y posnatales de gravedad variable.

Lesión yatrógena por fármacos

La lesión yatrógena por fármacos hace referencia a los efectos colaterales involuntarios de los medicamentos de uso terapéutico o diagnóstico que prescriben los médicos. Las reacciones adversas a los fármacos son extremadamente comunes. Se observan en el 2 al 5% de



Figura 8-13. Eritema multiforme secundario a la terapia con sulfonamidas

los pacientes hospitalizados en servicios médicos; de estas reacciones, entre el 2 y el 12% son mortales. El paciente hospitalizado típico recibe alrededor de 10 medicamentos distintos, y algunos reciben hasta cinco veces esa cantidad. El riesgo de una reacción adversa se incrementa proporcionalmente al número de fármacos utilizados; por ejemplo, el riesgo de daño es del 40% o más cuando se administran más de 15 medicamentos. Puesto que se prescriben de manera tan amplia, los fármacos representan un riesgo ambiental relevante. Los efectos adversos de los medicamentos derivan de 1) su sobredosisificación; 2) respuestas fisiológicas exageradas; 3) alguna predisposición genética; 4) la hipersensibilidad; 5) las interacciones con otros medicamentos, y 6) otros factores desconocidos. Los cambios patológicos característicos de las reacciones farmacológicas se analizan en los capítulos en los que se habla sobre los órganos específicos. El caso de la figura 8-13 es un ejemplo de reacción farmacológica.

Hormonas sexuales

El uso de anticonceptivos orales conlleva un riesgo bajo de complicaciones

Los anticonceptivos hormonales de administración oral (AO) son el método de uso más frecuente para el control de la natalidad en los países industrializados. Las formulaciones actuales son combinaciones de estrógenos sintéticos y esteroides con actividad similar a la de la progesterona. Actúan bien mediante la inhibición del pico de gonadotropina a la mitad del ciclo menstrual, con lo que impiden la ovulación, bien al impedir la implantación al modificar la fase del endometrio. La mayor parte de las complicaciones por el uso de AO implica ya sea a la vasculatura o a los órganos reproductores (fig. 8-14).

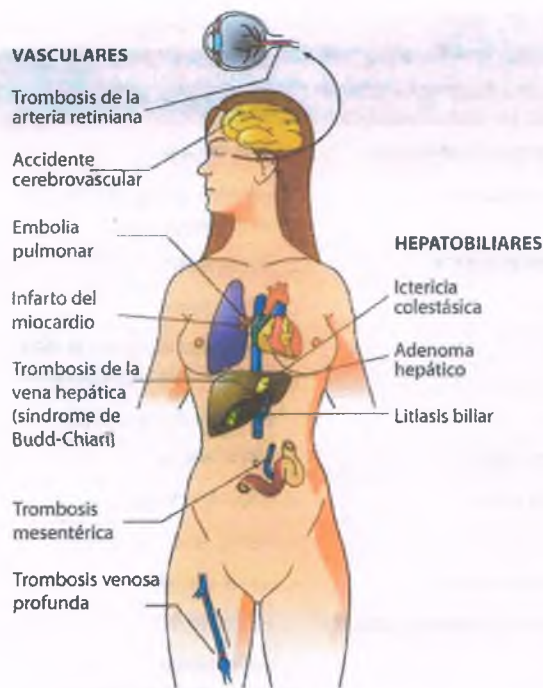


Figura 8-14. Complicaciones del uso de anticonceptivos orales.

Complicaciones vasculares

La trombosis venosa profunda es una complicación reconocida del uso de AO, cuyo riesgo se incrementa entre dos y tres puntos. En consecuencia, el riesgo de tromboembolia se incrementa. La obesidad y el tabaquismo magnifican el riesgo de trombosis venosa que se observa con los AO, al igual que los trastornos coexistentes que favorecen la coagulación (trombofilia).

El riesgo de episodios trombóticos arteriales en mujeres que utilizan anticonceptivos orales también aumenta. Así, algunos estudios refieren incremento de la incidencia tanto de infarto del miocardio como de accidente cerebrovascular trombótico.

Complicaciones neoplásicas

Las hormonas femeninas tienen una fuerte influencia sobre los tumores de varios de los órganos reproductores femeninos, en especial el ovario, el endometrio y la mama. Estudios epidemiológicos diversos indican que el uso de AO reduce el riesgo de cáncer ovárico y endometrial hasta más o menos la mitad, quizá debido a la inhibición de la síntesis de gonadotropinas hipofisarias.

Se detecta un ligero incremento de la frecuencia de cánceres mamarios en las usuarias de AO. Esta observación se aplica en particular a cánceres mamarios de origen distinto al familiar, y a mujeres con uso activo de AO. El aumento del riesgo parece persistir durante unos 10 años tras la suspensión del uso de esos fármacos.

El carcinoma escamoso del cuello uterino en mujeres con infección por virus del papiloma humano (VPH) podría incrementarse en algún grado en relación con el uso crónico (durante más de cinco años) de AO.

Los adenomas hepáticos benignos son neoplasias raras del hígado, cuya incidencia se incrementa significativamente en las mujeres que utilizan AO. El riesgo de padecer estos tumores aumenta de manera llamativa simultáneamente al período de uso de estos fármacos, en particular después de cinco años.

Varios pequeños estudios sugieren un ligero aumento del riesgo de carcinoma hepatocelular en las usuarias de AO. Por fortuna, este cáncer es infrecuente en mujeres jóvenes sin hepatitis viral crónica.

Otras complicaciones

Por razones que se desconocen, los AO generan un aumento de la pigmentación sobre las eminencias maxilares, que se denomina cloasma, el cual se acentúa con la luz solar y persiste durante un periodo prolongado tras la suspensión del uso de anticonceptivos.

La colelitiasis es más frecuente (aumento al doble) en las mujeres que han utilizado AO durante cuatro años o menos, pero su incidencia se reduce hasta alcanzar la ordinaria tras ese periodo. De esta manera, los AO aceleran el proceso de colelitiasis, pero no aumentan su incidencia general.

Beneficios de los anticonceptivos orales

Al analizar los efectos colaterales potenciales del uso de AO es importante reconocer que otorgan algunos beneficios. Además de una reducción significativa del riesgo de cánceres de ovario y endometrio, el uso de estos agentes disminuye el riesgo general de enfermedad pélvica inflamatoria, leiomiomas uterinos, endometriosis y enfermedad fibroquística mamaria.

Los riesgos que implica la terapia de restitución hormonal posmenopáusica dependen de la formulación, la edad al comienzo del tratamiento y la duración del mismo

Las formulaciones para la restitución hormonal son muy diversas, y las más comunes son las de uso oral que sólo contienen estrógenos o una combinación de estrógenos y progestágenos. Se administran a las mujeres por razones diversas, como el alivio de los síntomas molestos de la menopausia y la protección contra la osteoporosis y, en fecha más reciente, contra las afecciones cardiovasculares, cerebrovasculares y del SNC que afectan a las mujeres mayores. Existen pruebas de que estas formulaciones son efectivas para disminuir la incidencia de fracturas óseas y mitigar muchos de los problemas relacionados con las deficiencias hormonales.

A pesar de esto, existen riesgos importantes relacionados con la restitución hormonal tras la menopausia. Las formulaciones de estrógenos solos o en combinación con progestágenos se relacionan con un incremento ligero del riesgo de tromboembolia venosa. Este aumento del riesgo es más frecuente durante el primer año de la restitución hormonal y declina a partir de entonces, incluso si el tratamiento continúa. Una vez suspendido éste, el riesgo de trombosis venosa profunda y embolia declina hasta alcanzar el que presentan las mujeres que nunca han recibido restitución hormonal.

Puesto que muchos tumores son sensibles a las hormonas, parecería lógico que la restitución hormonal incrementara el riesgo de desarrollarlos, en particular los de mama, endometrio y ovarios. Los datos actuales respaldan la conclusión de que existe un aumento significativo del riesgo de cáncer mamario en mujeres que reciben formulaciones con combinaciones de estrógenos y progestágenos, mientras el riesgo se incrementa ligeramente o no lo hace en aquellas que reciben sólo estrógenos. Lo contrario parece válido para los cánceres de endometrio y ovario.

Al parecer el beneficio general que deriva del uso de cualquiera de estas preparaciones para la protección contra las muertes de origen cardiovascular o cerebrovascular es pequeño. Se ha descrito que las mujeres que comienzan a recibir la restitución hormonal más de seis años después de la menopausia muestran un riesgo un poco mayor de desarrollar enfermedad de Alzheimer, aunque las que inician el tratamiento durante ese periodo no parecen estar en riesgo.

Otras opciones para la restitución hormonal

Existen datos escasos en relación con los riesgos que implican otras variantes de terapia de restitución hormonal. La producción de andrógenos en varones declina junto con la edad y desencadena pérdida de la masa muscular, incremento de la proporción de tejido adiposo y otros problemas. Sin embargo, la terapia de restitución con testosterona para controlar la declinación de la fuerza muscular, la actividad sexual y otros parámetros vinculados con la edad sigue siendo objeto de controversia. Si bien el cáncer prostático en el varón suele ser sensible a hormonas, existen pocos estudios sobre la incidencia de los cánceres de próstata y de otros tipos en varones que reciben restitución de andrógenos.

La restitución de hormona del crecimiento (GH) se utiliza en individuos que carecen de una cantidad suficiente de la hormona. Si bien muchos tumores necesitan GH para desarrollarse, no existe evidencia de que las personas que reciben terapia de restitución con GH sean más susceptibles al desarrollo de tumores que otros individuos del mismo grupo de edad. Se sugiere que la GH determina ciertas ventajas en personas mayores que muestran disminución de la masa del músculo esquelético en relación con la edad. Hasta este momento, existen pocas pruebas de que genere efectos adversos, aunque persiste la incertidumbre en cuanto a la resistencia a la insulina que induce la GH.

Químicos ambientales

La conciencia respecto de los riesgos potenciales que implican las sustancias químicas dañinas en el ambiente no es reciente. En el siglo XII, Maimónides escribió:

Comparar el aire de las ciudades con el aire de los desiertos es como comparar las aguas contaminadas y turbias con las aguas que son buenas y puras. En la ciudad, por efecto de la altura de sus edificaciones, la estrechez de sus calles y los desechos de sus habitantes, el aire se estanca, se vuelve turbio, espeso, brumoso y con niebla... En cualquier sitio en que se altere el aire... el hombre desarrolla necesidad para el entendimiento, fallo de la inteligencia y defectos de la memoria.

Los humanos se encuentran rodeados por, inhalar y consumir muchos químicos que se agregan a alimentos, agua y aire, o aparecen como contaminantes de todos ellos. Varios mecanismos importantes gobiernan el efecto de los agentes tóxicos, que incluyen la absorción de toxinas, su distribución, metabolismo y excreción. La absorción (ya sea por vía pulmonar, gastrointestinal o cutánea) depende en gran medida del químico en cuestión. Por ejemplo, por su gran solubilidad en lípidos, los insecticidas clordano y heptacloro se absorben con rapidez y se concentran en la grasa corporal. En contraste, el herbicida hidrosoluble paraquat se elimina con facilidad.

El almacenamiento, la distribución y la excreción de químicos controlan sus concentraciones en el organismo en un momento dado. Los agentes que se depositan en el tejido adiposo podrían ejercer efectos

Tabla 8-1

Cánceres relacionados con la exposición a carcinógenos de origen laboral

Agente o actividad laboral	Tipo de cáncer
Alquitranes y aceites	Cánceres de pulmón, tubo gastrointestinal, vejiga y piel
Aminas aromáticas	Cáncer vesical
Arsénico	Cáncer pulmonar
Asbesto	Mesotelioma (pleura y peritoneo) Cáncer pulmonar (en fumadores)
Benceno	Leucemia, mieloma múltiple
Bis-clorometil-éter	Cáncer pulmonar
Cloruro de vinilo	Angiosarcoma hepático
Cromo	Cáncer pulmonar
Extracción de hematita	Cáncer pulmonar
Fabricación de mobiliario y calzado	Carcinoma nasal
Níquel	Cáncer pulmonar, cáncer de senos paranasales

prolongados en concentraciones bajas, mientras que los materiales con hidrosolubilidad mayor se excretan con facilidad a través del riñón y suelen tener un período de acción más limitado.

Entre los riesgos químicos más relevantes a los que los humanos se encuentran expuestos se identifican los polvos ambientales y los carcinógenos. La inhalación de polvos minerales y orgánicos se produce en especial en ambientes laborales (p. ej., minería, producción industrial, actividades agropecuarias) y en ocasiones son resultado de situaciones inhabituales (p. ej., cría de aves, inhalación de productos de hipofisis animal deshidratada). La inhalación de polvos minerales conduce al desarrollo de enfermedades pulmonares que se denominan **neumoconiosis**, mientras los polvos orgánicos pueden provocar **neumonitis por hipersensibilidad**. Las neumoconiosis eran antes frecuentes, pero el control de la exposición al polvo en el ambiente laboral mediante la modificación de las técnicas de manufactura, la mejora del manejo del aire y el uso de mascarillas redujo sustancialmente la incidencia de estas enfermedades. Debido a su relevancia, las neumoconiosis y la neumonitis por hipersensibilidad se analizan en detalle en el capítulo 12.

Los carcinógenos químicos tienen distribución amplia en el ambiente. Su potencial para causar enfermedad genera inquietud general. En particular, la exposición a los carcinógenos en el puesto de trabajo se ha relacionado por medios epidemiológicos con distintos cánceres (tabla 8-1), que se analizan en el capítulo 5.

Efectos tóxicos y respuestas de hipersensibilidad son fenómenos distintos

Muchas sustancias desencadenan predeciblemente enfermedad en especies animales diversas y en función de la dosis, con un desfase temporal regular y un patrón reiterado de respuestas en el órgano diana. Por otra parte, los cambios morfológicos en los tejidos dañados son constantes y reproducibles. En contraste, las acciones de otros agentes son impredecibles y muestran 1) gran variabilidad en cuanto a la capacidad de causar enfermedad; 2) irregularidad de los intervalos para la inducción de daño; 3) independencia de la dosis, y 4) imposibilidad para su reproducción. En general, las **reacciones predecibles que**

varían junto con la dosis corresponden a acciones directas de un compuesto o sus metabolitos en un tejido —un efecto “tóxico”—. Se piensa que la **reacción impredecible** del segundo tipo deriva de la “hipersensibilidad”, ya implique una respuesta inmunitaria o un efecto colateral idiosincrásico de algún otro tipo.

La toxicidad química puede presentarse tras la exposición laboral o ambiental

A partir de la revolución industrial, ha tenido lugar una elevación exponencial del número de químicos que se fabrican y un aumento correspondiente del riesgo de exposición humana. Para hacer cualquier análisis sobre este tema, es necesario diferenciar entre el envenenamiento agudo y la toxicidad crónica. También es necesario distinguir la exposición industrial y la accidental de aquella que tiene probabilidad de producirse en el entorno general. La carencia de datos cuantitativos adecuados sobre la exposición humana y las dificultades que implica identificar los riesgos a largo plazo de la exposición de grado bajo condujeron a la extrapolación de la información que deriva de estudios en animales para predecir las toxicidades y los riesgos para el humano. Este tipo de proyecciones pueden resultar arriesgadas toda vez que 1) existen diferencias de sensibilidad entre las especies; 2) las vías de administración difieren; 3) entre las especies existen variaciones de las vías metabólicas por medio de las cuales algunos compuestos se modifican, y 4) la extrapolación necesaria de niveles muy altos para inducir un efecto en animales en un período experimental corto similar al efecto de exposiciones de grado bajo que se producen a lo largo de los años en el humano. Estas consideraciones complican indefectiblemente la necesidad de comprender y cuantificar el potencial de toxicidad de una gran diversidad de químicos en el humano.

Excepto por ciertas reacciones de hipersensibilidad en personas susceptibles, el envenenamiento agudo por químicos ambientales no representa un riesgo significativo para la población general. Las concentraciones que se requieren para causar trastornos funcionales agudos o daño estructural de ordinario sólo se encuentran en un área laboral o son consecuencia de accidentes inusuales.

Los envenenamientos accidentales masivos por los pesticidas endrina y paratión han causado hasta 100 muertes en un solo episodio, pero las secuelas a largo plazo entre los supervivientes son difíciles de documentar. Las publicaciones experimentales que tratan sobre la toxicidad a corto y largo plazo de los químicos industriales son abundantes, complejas y, muchas veces, contradictorias. Por esta razón el análisis de este apartado se restringe en gran medida a los efectos comprobados en el humano.

Disolventes orgánicos volátiles y vapores

Los disolventes orgánicos volátiles y los vapores se utilizan ampliamente en muchas instalaciones industriales. Con unas cuantas excepciones, las exposiciones a estos compuestos son de tipo industrial o accidental, y representan riesgos a corto plazo más que toxicidad a largo plazo. En su mayoría, la exposición a disolventes se produce por inhalación y no por ingestión.

■ **Cloroformo (CHCl₃) y tetracloruro de carbono (CCl₄):** estos disolventes ejercen efectos anestésicos (depresores) sobre el SNC, así como sobre el corazón y los vasos sanguíneos, pero se conocen mejor como hepatotoxinas. En ambos casos, pero de manera clásica con el tetracloruro de carbono, las dosis altas desencadenan necrosis hepática aguda y también esteatosis e insuficiencia hepáticas. La exposición a largo plazo al tetracloruro de carbono no tiene lugar en el humano, puesto que cada exposición a la sustancia provoca lesión hepática clínica reconocible, de manera que no se permitiría una exposición persistente.

■ **Tricloroetileno (C₂HCl₃):** disolvente industrial de uso generalizado, el tricloroetileno en concentraciones altas deprime el SNC, pero su hepatotoxicidad es mínima. No existe evidencia de secuelas crónicas en el humano tras la exposición industrial ordinaria a largo plazo.

■ **Metanol (CH₃OH):** puesto que el metanol, a diferencia del etanol, no se encuentra sujeto al pago de impuestos, algunos alcohólicos empobrecidos lo usan como sustituto del etanol, al igual que algunos comerciantes sin escrúpulos, que lo utilizan como adulterante de bebidas alcohólicas, en especial en regiones pobres. En el envenenamiento por metanol, al estado de ebriedad similar al que genera el etanol le siguen síntomas gastrointestinales, disfunción visual, convulsiones, coma y muerte. Se piensa que la toxicidad principal del metanol deriva de su transformación metabólica, primero en formaldehído y luego en ácido fórmico. La acidosis metabólica es común tras la ingestión de metanol. La lesión más característica de la toxicidad por metanol es la necrosis de las células ganglionares de la retina y la degeneración subsiguiente del nervio óptico, que desencadena amaurosis. El envenenamiento grave puede lesionar el putamen y el globo pálido.

■ **Etilenglicol (HOCH₂CH₂OH):** debido a su presión baja como vapor, la toxicidad por etilenglicol se produce con rapidez tras su ingestión. Es frecuente su uso como anticongelante, y durante muchos años los alcohólicos crónicos han llegado a consumirlo como sustituto del etanol. El envenenamiento con este compuesto se comprobó cuando se utilizó para adulterar vinos, a causa de su sabor dulce y solubilidad. La toxicidad por etilenglicol se debe en general a sus metabolitos, en particular el ácido oxálico, y tiene lugar pocos minutos después de su ingestión. Se observan en ella acidosis metabólica, depresión del SNC, náuseas y vómitos, así como cardiotoxicidad relacionada con hipocalcemia. Se ven con frecuencia cristales de oxalato en los túbulos renales y oxaluria y podría desencadenar insuficiencia renal.

■ **Gasolina y queroseno:** estos combustibles son mezclas de hidrocarburos alifáticos e hidrocarburos ramificados, insaturados y aromáticos. La exposición crónica se produce mediante inhalación. Pese a la exposición prolongada a la gasolina de los trabajadores de las gasolineras, los mecánicos del automóvil y otros trabajadores, no existen pruebas de que la inhalación a largo plazo de gasolina resulte en particular lesiva. En una inhalación aguda, la gasolina es un irritante, pero en realidad sólo produce problemas sistémicos si se inhala en concentraciones muy altas. El aumento del uso del queroseno para calentar las casas ha tenido como consecuencia el envenenamiento accidental de niños.

■ **Benceno (C₆H₆):** el hidrocarburo aromático prototípico es el benceno, que debe distinguirse de la bencina, una mezcla de hidrocarburos alifáticos. El benceno es uno de los químicos de uso más amplio en los procesos industriales, al ser punto de inicio de síntesis innumerables, a la vez que un disolvente. También es un constituyente de los combustibles, y conforma hasta el 3% de la gasolina. Casi todos los casos de toxicidad aguda y crónica por benceno se producen por exposiciones industriales (p. ej., en zapateros autónomos y trabajadores de la industria del calzado, ocupaciones que en alguna época se relacionaron con una exposición intensa a pegamentos con base de benceno).

La intoxicación aguda por benceno afecta sobre todo al SNC, y la muerte se produce por insuficiencia respiratoria. Sin embargo, son los efectos a largo plazo de la exposición al benceno los que atraen la mayor parte de la atención. En estos casos, la médula ósea es el blanco principal. Los pacientes que desarrollan anomalías sanguíneas características muestran **hipoplasia o aplasia de la médula ósea y pancitopenia**. La **anemia aplásica** suele observarse cuando los trabajadores aún se encuentran expuestos a concentraciones altas de benceno. En una proporción sustancial de casos de anemias indu-

cidas por benceno, se desarrollan síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloblástica aguda, eritroleucemia o mieloma múltiple durante la exposición persistente a la sustancia o tras un período de latencia variable posterior a la retirada del trabajador del ambiente de riesgo. Algunos casos de leucemia aguda carecen del antecedente de anemia aplásica. Si bien se han comunicado casos de leucemias mielóide crónica y linfocítica crónica, resulta menos convincente una relación causa-efecto con la exposición al benceno frente a lo que ocurre en los casos de leucemia aguda. En general, el riesgo de leucemia se incrementa 60 veces en trabajadores expuestos a las concentraciones atmosféricas más altas de benceno. Vale la pena mencionar que tanto la gasolina como el humo del tabaco contienen benceno, y ambos contribuyen al aumento de las concentraciones de este último en la atmósfera urbana. La contribución de estas concentraciones de benceno al desarrollo de afecciones sanguíneas es especulativa.

Los efectos tóxicos del benceno guardan relación con sus metabolitos, que derivan de la degradación del compuesto original por el sistema citocromo P450. Los compuestos estrechamente relacionados tolueno y xilenos, que también tienen uso amplio como disolventes, no han sido implicados como causantes de anomalías sanguíneas, quizá debido a que se metabolizan por medio de vías distintas.

Químicos agrícolas

Pesticidas, fungicidas, herbicidas, fumigantes y fertilizantes orgánicos son cruciales para el éxito de la agricultura moderna. Sin pesticidas, la productividad agrícola se comprometería en gran medida. Sin embargo, muchos de estos químicos permanecen en la tierra y el agua y representan un riesgo potencial a largo plazo. El envenenamiento agudo por concentraciones muy altas de cualquiera de estos químicos se ha mencionado anteriormente. Resulta claro que la exposición a concentraciones industriales o alimentos contaminados de manera inadvertida es capaz de causar enfermedad aguda grave. Los niños son particularmente susceptibles y podrían ingerir productos domésticos para jardinería.

Los pesticidas organoclorados, como el diclorodifeniltricloroetano (DDT), el clordano y otros, provocan inquietud, puesto que se acumulan en los suelos y en los tejidos del humano, y se degradan muy lentamente. Las concentraciones altas de cualquier pesticida de este tipo pueden causar daño al humano cuando existe exposición aguda, pero los efectos colaterales del contacto crónico con los materiales y su acumulación son los que generan más interés. Muchos de estos compuestos tienen actividad estrógena débil, pero no se han documentado efectos dañinos relacionados con este efecto. Algunos de estas sustancias, como la aldrina y la dieldrina, se relacionan con el desarrollo de tumores, aunque la toxicidad aguda de la mayor parte de los insecticidas organoclorados se vincula con la inhibición de las respuestas centrales mediadas por GABA.

Los síntomas de la toxicidad aguda suelen vincularse con el mecanismo de acción de la toxina. Por ejemplo, los insecticidas organofosforados, que fueron sustituidos en gran medida por compuestos organoclorados, son inhibidores de la acetilcolinesterasa y se absorben con facilidad a través de la piel. De esta manera, la toxicidad aguda en el humano genera en particular trastornos neuromusculares, como alteraciones visuales, disnea, hipersecreción mucosa y broncoconstricción. La muerte puede sobrevenir por insuficiencia respiratoria. En Estados Unidos, entre 30 y 40 personas mueren cada año por envenenamiento agudo a causa de pesticidas. La exposición a largo plazo a concentraciones sustanciales provoca síntomas similares a los de la exposición aguda.

La exposición humana a herbicidas es frecuente. Entre los que se conocen mejor se encuentra el paraquat. La exposición laboral al paraquat suele producirse a través de la piel, aunque existen registros sobre su toxicidad por ingestión o inhalación. El compuesto es muy

corrosivo y produce quemaduras o ulceración de cualquier tejido con el que entra en contacto. Se transporta de manera activa hacia el pulmón, donde puede dañar el epitelio pulmonar, causar edema e incluso insuficiencia respiratoria. Las exposiciones a concentraciones altas pueden desencadenar la muerte por insuficiencia cardiovascular, mientras que cuando las dosis implicadas son más bajas la fibrosis pulmonar puede ser la causa de la muerte.

Hidrocarburos halogenados aromáticos

Los hidrocarburos halogenados aromáticos que han recibido considerable atención incluyen 1) los bifenilos policlorados (BPC); 2) los clorofenoles (pentaclorofenol, que se usa como conservador de la madera); 3) el hexaclorofeno, que se utilizaba como agente antibacteriano en los jabones, y 4) la dioxina TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina), un producto colateral de la síntesis de herbicidas y hexaclorofeno y, por ende, un contaminante de estas preparaciones que se genera de forma involuntaria. En 1976, un accidente industrial en Seveso, Italia, expuso a muchas personas a concentraciones extremadamente elevadas de TCDD. En 2009, se han comunicado incrementos discretos de la incidencia de cánceres mamario y linfóide/sanguíneo en la población expuesta, pero los resultados aún no son concluyentes. La exposición crónica a los BPC y la TCDD no parece causar toxicidad demostrable. Se han generado interrogantes serios en cuanto al riesgo de la exposición a largo plazo a la dioxina, y en la actualidad existe el consenso de que este compuesto es al menos mucho más carcinógeno en roedores que en humanos. El problema de la presencia de los BPC en el ambiente se asemeja al que deriva de los químicos agrícolas: la toxicidad a largo plazo en animales se encuentra bien documentada, pero no existen incrementos significativos de la incidencia de cáncer u otras enfermedades en trabajadores expuestos a BPC. Existe la misma situación con el hexaclorofeno y el pentaclorofenol.

Cianuro

El ácido prúsico (HCN) es el instrumento clásico del asesino en la ficción detectivesca, en la que el olor a almendras amargas (*Prunus amygdalus*) deja al descubierto el crimen. El cianuro bloquea la respiración celular al formar un enlace reversible con la oxidasa del citocromo de las mitocondrias, el aceptor terminal en la cadena de transporte de electrones, que es responsable de reducir el oxígeno molecular en agua. Las consecuencias patológicas son similares a las que provoca cualquier tipo de anoxia global aguda.

Contaminantes del aire

Es difícil dar una definición precisa para la contaminación del aire, puesto que el significado de "aire puro" no se encuentra establecido. Sin embargo, para los fines que persigue este texto, los contaminantes más importantes son los que se generan a partir de la combustión de combustibles fósiles, procesos industriales y agrícolas y otros. Los contaminantes del aire más importantes implicados como factores de enfermedad en el humano son los irritantes dióxido de sulfuro (SO₂), los óxidos de nitrógeno, el CO y el ozono, así como las partículas y los aerosoles ácidos suspendidos.

La mayor parte de los constituyentes químicos de la contaminación del aire son ante todo irritantes, y se sugiere que contribuyen al desarrollo de diversas enfermedades respiratorias o predisponen a ellas, aunque por lo general no están implicados directamente en el aumento de la mortalidad en los países desarrollados. Es difícil discernir los efectos específicos de estos químicos de los de otros contaminantes del aire, en especial las partículas (v. a continuación). El SO₂ es muy irritante y puede oxidarse para constituir ácido sulfúrico. El SO₂ deriva en especial de la combustión de combustibles fósiles. La exposición aguda desencadena broncoconstricción e inflamación de las vías respiratorias.

La exposición experimental crónica a concentraciones altas de SO_2 puede desencadenar un síndrome similar a la bronquitis crónica, pero no queda claro si existen secuelas importantes tras la exposición del humano a las concentraciones de SO_2 que de ordinario se encuentran en el smog.

Los **óxidos de nitrógeno** suelen representarse con la sigla NO_x , puesto que se trata de una mezcla de compuestos. De igual forma, derivan de la combustión de combustibles fósiles, en especial para la generación de electricidad. Estos gases son oxidantes e irritantes respiratorios que provocan hiperreactividad de la vía aérea en caso de exposición aguda. No se han demostrado efectos adversos atribuibles a las concentraciones atmosféricas persistentes de NO_x . El **ozono** de la tropósfera (es decir, el que se ubica cerca de la tierra, en contraste con aquel que se encuentra en la región superior de la atmósfera) se produce en gran medida por la acción de la luz solar sobre el NO_2 , en especial durante días cálidos y soleados. Es un oxidante fuerte que produce tanto síntomas respiratorios (tos, disnea) como de otros tipos (náuseas, cefalea) tras la exposición aguda. Se ha señalado que la exposición crónica al ozono del smog produce deterioro de la función pulmonar y se relaciona con un incremento ligero, aunque significativo, de la mortalidad.

El concepto **elementos particulados** del aire hace referencia a las partículas sólidas y las gotas de líquido. Varían en tamaño, composición y origen, y por lo general se clasifican como aquéllos con entre $2,5 \mu\text{m}$ y $10 \mu\text{m}$ de diámetro aerodinámico, y los menores de $2,5 \mu\text{m}$. Los primeros (partículas grandes) se depositan en su mayoría en el árbol traqueobronquial y derivan sobre todo de fuentes naturales (p. ej., tierra levantada por el viento, polvo). Los bioaerosoles (p. ej., esporas, pólenes) se incluyen en este grupo. Las partículas finas derivan en su mayor parte de procesos de combustión. A causa de su dimensión, penetran hasta una profundidad mayor en los pulmones. Partículas incluso menores ($<100 \text{nm}$) atrajeron en fecha reciente la atención puesto que penetran hasta niveles muy profundos, cuentan con un índice superficie corporal:masa alto (que determina un potencial mayor para transportar componentes nocivos) y se descubrió que atraviesan los capilares alveolares y entran en el torrente sanguíneo.

La mayoría de los estudios sobre los efectos de la contaminación del aire sobre la salud se concentran en elementos particulados. Estos estudios han resultado complejos, y resulta difícil extraer conclusiones precisas como consecuencia de los efectos potenciales de confusión que determinan los muchos factores implicados. Así, el grado al cual la exposición crónica a la contaminación urbana del aire genera efectos específicos sobre la morbilidad y la mortalidad está por definirse con certeza. No obstante, muchos estudios epidemiológicos a corto y largo plazo sugieren que la contaminación del aire por partículas se vincula con el aumento de la mortalidad, tanto general como por afecciones cardiovasculares y cáncer. Así, la American Cancer Society calculó que la mortalidad general, de origen cardiopulmonar y por tumores pulmonares aumenta el 4, el 6 y el 8%, respectivamente, por cada incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de exposición anual media a partículas finas. Los estudios a corto plazo demostraron aumento de la incidencia de infarto agudo del miocardio como consecuencia de la exposición a concentraciones mayores de partículas finas. Se sugiere que residir a una distancia de 100 m de una vía rápida intensifica en gran medida el riesgo de muerte de origen cardiovascular. Por otra parte, algunos estudios experimentales demostraron que la exposición a partículas podría inducir grados mayores de aterosclerosis, presión arterial, frecuencia cardíaca, tendencia a la coagulación y concentración de mediadores inflamatorios.

Existen pruebas experimentales que respaldan la sugerencia de que la inflamación y el estrés oxidativo son responsables de al menos una parte de los efectos dañinos de los contaminantes. Así, la frecuencia de las exacerbaciones del asma guarda relación con las concentraciones de partículas finas, en especial las que derivan del humo del diésel y el ozono en el aire. Se encontró que una cohorte de niños asmáticos en la Ciudad de México presentaba mutaciones de la S-transferasa del glutatión, enzima que metaboliza distintas toxinas y que puede degradar ERO. El tratamiento de estos niños con las vitaminas antioxidantes C y E permitió su mejoría clínica.

Monóxido de carbono

El CO es un gas inodoro que no produce irritación y se forma a partir de la combustión incompleta de sustancias orgánicas. Se combina con la hemoglobina con una afinidad 240 veces mayor que la del oxígeno, para formar carboxihemoglobina. La unión del CO a un lugar de la hemoglobina también aumenta la afinidad del resto de las entidades hemo por el oxígeno. En estas condiciones, el oxígeno no se disocia de la hemoglobina con la facilidad con la que debiera en los tejidos. La hipoxia que deriva de la intoxicación por CO es así mucho mayor que la que podría atribuirse a la pérdida aislada de capacidad de transporte de oxígeno.

El CO atmosférico deriva en especial de los gases de los automóviles y no genera un riesgo para la salud. Son frecuentes concentraciones de carboxihemoglobina menores al 10% en fumadores, y de ordinario no provocan síntomas. A pesar de esto, la combustión en interiores, en particular por calefactores ambientales, puede dar origen a concentraciones mucho más altas de CO, lo que podría resultar peligroso. Concentraciones hasta del 30% sólo suelen producir cefalea y una ligera disnea durante el ejercicio. Concentraciones mayores de carboxihemoglobina desencadenan confusión y letargo. Las que superan el 50% causan coma y convulsiones. Las concentraciones mayores del 60% suelen ser letales. En la intoxicación letal por CO, la piel adquiere una coloración característica rojo cereza, que imprime la carboxihemoglobina que transita por los capilares superficiales. La recuperación por envenenamiento grave con CO puede relacionarse con daño cerebral, que podría manifestarse por déficits intelectuales sutiles, pérdida de la memoria o síntomas extrapiramidales (p. ej., parkinsonismo). El tratamiento de la intoxicación aguda por CO, por ejemplo en las personas que intentan el suicidio o quedan atrapadas en incendios, consiste fundamentalmente en la administración de oxígeno al 100%.

Los efectos dañinos de la exposición a largo plazo a concentraciones bajas de CO han sido difíciles de sustanciar. Sin embargo, en los individuos con cardiopatía isquémica, las concentraciones de carboxihemoglobina menores del 5 al 8% (que con frecuencia se detectan en fumadores) podrían acelerar la velocidad de desarrollo de la angina de esfuerzo y generar cambios electrocardiográficos.

Metales

Los metales son un grupo importante de químicos ambientales, que han causado enfermedad en el humano desde tiempos ancestrales y hasta la actualidad.

Plomo

El plomo es un metal pesado de distribución amplia, frecuente en el ambiente de los países industrializados. Antes de que se despertara la conciencia general sobre la exposición crónica al plomo en las décadas de 1950 y 1960, los síntomas clásicos de intoxicación por plomo se identificaban con frecuencia en niños y adultos. En Estados Unidos, la intoxicación con plomo constituía primordialmente un problema pediátrico relacionado con la pica —hábito de masticar las cunas, los juguetes, los muebles y los productos de madera—, así como con el hecho de comer yeso pintado y hojuelas de pintura desprendidas. La mayor parte de las viviendas construidas antes de 1940 tenía pinturas que contenían plomo (hasta el 40% del peso seco) en sus paredes interiores y exteriores. Los niños que vivían en casas viejas descuidadas con capas de pintura que se desprendían tenían un riesgo significativo de sufrir una intoxicación crónica por plomo. A estas fuentes de plomo se agregaba la carga intensa de plomo atmosférico en forma de polvo, que provenía de la combustión de la gasolina con plomo. Los niños y los adultos que vivían cerca de fuentes de contaminación ambiental por plomo, como las fundiciones, se exponían a concentraciones incluso mayores de ese metal.

En los adultos, la exposición ocupacional al plomo ocurría en especial entre los que participaban en la fundición del metal, que libera vapores y deposita polvo de óxido de plomo en el área. El óxido de plomo es un constituyente de las rejillas de las baterías, y la exposición

laboral al metal es un riesgo de la fabricación y el reciclado de baterías para automóvil. Las intoxicaciones accidentales en ocasiones derivaban del uso de productos de barro que carecían del horneado apropiado y a los que se aplicaba barniz con plomo, la renovación de residencias antiguas con capas gruesas de pintura que contenía plomo, el consumo de whisky Moonshine, producido en destiladores de plomo, o la "inhala-ción" de gasolina que contenía plomo.



PATOGENIA MOLECULAR: el plomo se absorbe a través de los pulmones o, menos frecuentemente, del tubo digestivo. Una vez que se encuentra en la sangre su concentración en el plasma y los eritrocitos se equilibra con rapidez y se excreta a través de los riñones. Una parte del plomo sanguíneo permanece libre y es capaz de difundirse. El plomo atraviesa la barrera hematoencefálica con facilidad, y sus concentraciones en el cerebro, el hígado, los riñones y la médula ósea guardan relación directa con sus efectos tóxicos. Se une a los grupos sulfhidrido e interfiere con las actividades de las enzimas que dependen del cinc. De igual forma, trastorna la actividad de las enzimas que participan en la síntesis de esteroides y membranas celulares.

En contraste, los huesos, los dientes, las uñas y el pelo constituyen depósitos estables de plomo, que por lo general no se consideran dañados. Con la exposición crónica, el 90% de la carga corporal total de plomo se aloja en el hueso. Durante la formación del hueso metafisario en los niños, el plomo y el calcio se depositan y provocan aumento de la densidad ósea ("líneas de plomo"), que se observa a través de radiografías en las metafisis, lo que determina que se cuente con un método simple para detectar el incremento de las reservas corporales de plomo en los niños.



PATOLOGÍA: la exposición excesiva clásica al plomo, que rara vez se encuentra en Estados Unidos en la actualidad, afecta a muchos órganos, pero su toxicidad más importante implica la disfunción de 1) el sistema nervioso central; 2) los riñones, y 3) la hematopoyesis (fig. 8-15).

El cerebro es el blanco de la toxicidad por plomo en los niños; los adultos suelen manifestar neuropatía periférica. Los niños con encefalopatía por plomo se muestran característicamente irritables y atáxicos. Pueden presentar convulsiones o alteración del estado de conciencia, desde sopor hasta el coma franco. Los niños con concentra-

ciones sanguíneas de plomo superiores a 80 µg/dl, pero con concentraciones menores que las que se observan en los que tienen encefalopatía declarada (120 µg/dl), muestran síntomas centrales leves, como torpeza, irritabilidad e hiperactividad.

La **encefalopatía por plomo** es una enfermedad en la que el cerebro se observa edematoso y muestra aplanamiento de los giros y compresión de los ventrículos. Podría existir hernia del uncus y de las amígdalas cerebelosas. El análisis microscópico revela congestión, hemorragias petequiales y focos de necrosis neuronal. Estos cambios pueden acompañarse de una proliferación generalizada de los astrocitos, tanto en la materia gris como en la blanca. Las lesiones vasculares en el cerebro son particularmente prominentes, con dilatación y proliferación de los capilares.

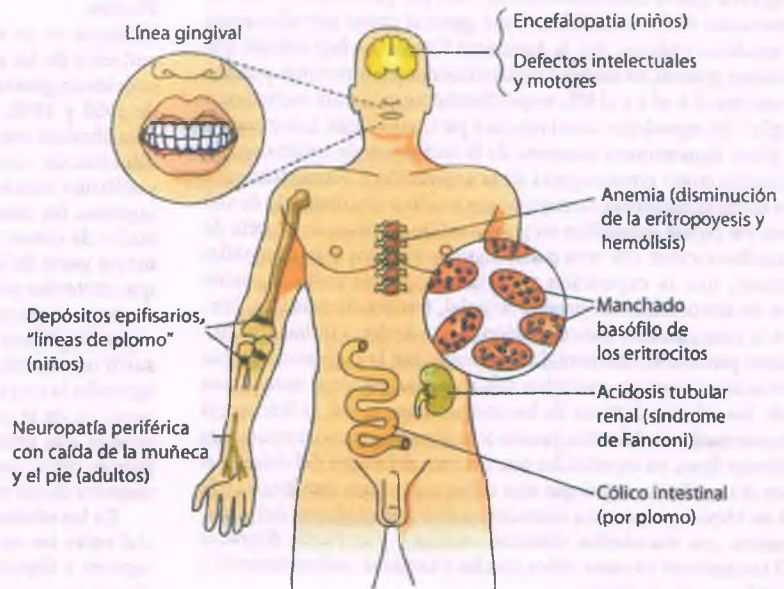
La **neuropatía motora periférica** es la manifestación más frecuente de la neurotoxicidad por plomo en el adulto, y es característico que afecte a los nervios radial y peroneo para desencadenar la caída de la **muñeca** y del **pie**, respectivamente. La neuropatía inducida por plomo quizá sea también la base de los paroxismos de dolor gastrointestinal que se conocen como **cólico por plomo**.



PATOGENIA MOLECULAR: la anemia es el signo principal de la intoxicación por plomo. El plomo interfiere con la síntesis del hemo en los eritroblastos de la médula ósea al inhibir a la deshidratasa del ácido δ-aminolevulínico, la segunda enzima para la síntesis de novo de la entidad en cuestión. También inhibe la ferroquelatasa, que cataliza la incorporación del hierro ferroso al anillo de porfirina. La incapacidad que genera para la producción adecuada del hemo se manifiesta por una anemia microcítica hipocrómica que se asemeja a la que aparece en la deficiencia de hierro, en la cual la síntesis del hemo también se ve trastornada. La anemia por intoxicación por plomo también se caracteriza por un punteado basófilo prominente de los eritrocitos, que se relaciona con la segregación de los ribosomas. La vida del eritrocito se reduce; de esta manera, la anemia por intoxicación por plomo se debe tanto al defecto de la hematopoyesis como al recambio de eritrocitos acelerado.

La **nefropatía por plomo** muestra el efecto tóxico del metal sobre las células del túbulo proximal del riñón. La disfunción que deriva de esto se caracteriza por aminoaciduria, glucosuria e hiperfosfatu-

Figura 8-15. Complicaciones de la intoxicación por plomo.



ria (síndrome de Fanconi). Estas alteraciones funcionales se acompañan de la formación de cuerpos de inclusión en los núcleos de las células del túbulo proximal. Tales inclusiones son características de la nefropatía por plomo y están compuestas de un complejo plomo-proteína que contiene más de 100 veces la concentración de plomo de todo el riñón.

La intoxicación por plomo se trata con agentes quelantes como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ya sea solo o combinado con dimercaprol. Tanto las manifestaciones sanguíneas como las renales de la intoxicación por plomo suelen ser reversibles; las anomalías del SNC suelen ser irreversibles.

El diagnóstico de laboratorio se establece al demostrar concentraciones sanguíneas altas de plomo e incremento de la protoporfirina eritrocítica libre. El diagnóstico lo confirman la elevación de la excreción urinaria de ácido δ -aminolevulínico y la disminución de las concentraciones de la deshidratasa del ácido aminolevulínico.

EFFECTOS DE LA EXPOSICIÓN CRÓNICA A CONCENTRACIONES BAJAS DE PLOMO: a consecuencia de la eliminación del plomo de la gasolina, la mejora de las características de la vivienda, la sustitución del plomo por titanio en las pinturas y el control industrial de las fuentes principales, las concentraciones ambientales de plomo han caído significativamente: las concentraciones sanguíneas en la población general de Estados Unidos disminuyeron desde una media de 16 $\mu\text{g}/\text{dl}$ en 1976 hasta 1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ en el año 2000. Se halló que la exposición acumulada al plomo puede cuantificarse con más precisión en el hueso y no en la sangre. Las concentraciones de plomo en el hueso coinciden con mayor precisión con la exposición precedente. Así, se identificó una correlación de las concentraciones altas de plomo en el hueso con la hipertensión en el adulto, mientras que no se ha podido establecer relación entre ésta y las concentraciones sanguíneas. La caída drástica de las concentraciones medias de plomo en la sangre se acompañó de una disminución casi total de los casos de mortalidad y encefalopatía relacionados con el plomo en niños. Sin embargo, la exposición a concentraciones bajas de plomo en los niños, si bien no produce síntomas reconocibles, podría disminuir de manera permanente la actividad cognitiva. El umbral seguro de regulación de las concentraciones en sangre de plomo en los niños se ha reducido de manera progresiva, y en la actualidad se piensa que es menor de 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$.

Los esfuerzos para reducir el plomo ambiental condujeron a la disminución del porcentaje de niños en Estados Unidos con concentraciones sanguíneas de plomo de 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ o más, desde el 88% durante la década de 1970 hasta el 4,4% en la de 1990. Sin embargo, las concentraciones altas de plomo en la sangre siguen siendo un problema en los niños pobres, sobre todo de regiones urbanas, y se encuentran justificadas las campañas intensivas para atender esta situación.

Mercurio

El mercurio inorgánico se ha utilizado desde la época prehistórica y se sabe que supone un riesgo laboral por lo menos desde la Edad Media, aunque en años recientes se reconoció que el mercurio orgánico implica un riesgo mayor para la salud humana. Si bien la intoxicación por mercurio aún se presenta en ciertos empleos, existe una inquietud creciente respecto de los riesgos potenciales para la salud que causa la contaminación de muchos ecosistemas tras distintos brotes bien conocidos de intoxicación por metilmercurio. Los episodios que tuvieron difusión más amplia ocurrieron en Japón, el primero en la bahía de Minamata en la década de 1950, y luego en Niigata. En los dos casos, los habitantes desarrollaron intoxicación crónica grave por mercurio orgánico. Esta intoxicación fue consecuencia del consumo de pescado contaminado con mercurio, que había llegado al ambiente por medio de las aguas descargadas de una fábrica de fertilizantes y plásticos. Los niños expuestos in utero mostraban retraso de las metas de desarrollo y reflejos

anormales, aunque se estimó que la exposición fetal era de una quinta a una décima parte de la calculada en adultos.

El mercurio que se libera al ambiente puede bioconcentrarse y entrar en la cadena alimenticia. Las bacterias en las bahías y los océanos pueden convertir los compuestos de mercurio inorgánico que derivan de los desechos industriales en mercuriales orgánicos con neurotoxicidad intensa. Estos compuestos se transfieren entonces a través de la cadena alimenticia y finalmente se concentran en los peces predadores de mayor tamaño (p. ej., atún, lucio), que constituyen una parte sustancial de la dieta en muchos países.

Si bien el mercurio inorgánico no se absorbe de manera eficiente en el tubo digestivo, los compuestos mercuriales orgánicos se captan con facilidad como consecuencia de su liposolubilidad. Tanto el mercurio inorgánico como el orgánico se concentran de manera preferencial en el riñón, y el metilmercurio también se distribuye en el cerebro. *El riñón es el blanco principal de toxicidad del mercurio inorgánico, pero los mercuriales orgánicos causan daño cerebral.* Las afirmaciones de que los conservadores de mercurio que contienen las vacunas provocan autismo u otro tipo de complicaciones neurológicas no han resistido el examen científico.

NEFROTOXICIDAD: durante algún tiempo, el cloruro de mercurio se utilizó ampliamente como antiséptico, y el envenenamiento agudo por ese compuesto era mucho más común; el producto se ingería por accidente o con fines de suicidio. En estas circunstancias, la **nerosis tubular proximal** se acompañaba de insuficiencia renal oligúrica. Los diuréticos mercuriales también se prescribían abundantemente en el pasado y la nefrotoxicidad crónica por mercurio no era una complicación rara de su uso a largo plazo. En la actualidad, la nefrotoxicidad crónica por mercurio es casi siempre consecuencia de la exposición crónica de tipo industrial. La proteinuria es común en la nefrotoxicidad crónica por mercurio y puede existir síndrome nefrótico cuando la intoxicación es más grave. Los cambios patológicos corresponden a una glomerulonefritis membranosa con depósitos subepiteliales electrodenso, que sugieren el alojamiento de complejos inmunitarios.

NEUROTOXICIDAD: los efectos neurológicos del mercurio se manifiestan por limitación de los campos visuales, parestesias, ataxia, disartria y pérdida auditiva. En términos patológicos, existe atrofia cerebral y cerebelosa. En la microscopia, el cerebelo muestra atrofia de la capa granulosa, sin pérdida de las células de Purkinje, así como zonas de reblandecimiento esponjoso de la corteza visual y otras regiones corticales.

Arsénico

Las propiedades tóxicas del arsénico se han reconocido durante siglos. Los compuestos que contienen arsénico se han utilizado con gran frecuencia como insecticidas, herbicidas y conservadores de la madera. Los arsenicales también pueden contaminar el suelo y alcanzar el manto freático, como consecuencia de la existencia de formaciones rocosas de origen natural ricas en arsénico, por la quema de carbón o por el uso de pesticidas arsenicales. Al igual que con el mercurio, existe evidencia de bioacumulación del arsénico a lo largo de la cadena alimenticia.

La intoxicación aguda por arsénico casi siempre deriva de su ingestión accidental u homicida. La muerte ocurre por toxicidad en el SNC. La intoxicación crónica por arsénico afecta a muchos sistemas orgánicos. Se caracteriza al inicio por síntomas inespecíficos como malestar general y fatiga. Finalmente, se hace evidente la disfunción gastrointestinal, cardiovascular y sanguínea. Se desarrollan tanto encefalopatía como neuropatía periférica. La última se caracteriza por parestesias, parálisis motoras y neuritis dolorosas. Con bases epidemiológicas, se han atribuido **cánceres cutáneos, de vías respiratorias y de tubo digestivo** a la exposición industrial y agrícola al arsénico. En algunas regiones del mundo, la exposición de los trabajadores al arsénico que contiene el agua de los arrozales se relacionó con cánceres cutáneos. Algunos casos raros de angiosarcomas hepáticos se vincularon con la exposición crónica al arsénico.

Cadmio

El cadmio se utiliza en cantidades crecientes para la producción de aleaciones, en la fabricación de materiales recargables, para el electroplateado de otros metales (p. ej., partes de automóviles e instrumentos musicales), como material para plastificar y como pigmento. Los humos del óxido de cadmio se liberan durante la soldadura de piezas de acero recubiertas antes con algún anticorrosivo de cadmio. Se acumula en el organismo humano, con una semivida mayor de 20 años, y como se recicla en muy pocas ocasiones, el incremento del uso industrial del metal está provocando inquietud. Las vías principales de exposición para la población general son la ingestión y la inhalación. Los alimentos que derivan de plantas y animales contaminados pueden contribuir al desarrollo de concentraciones sustanciales de cadmio.

La inhalación de cadmio a corto plazo irrita la vía respiratoria, y el edema pulmonar es su consecuencia más peligrosa. Los pulmones y los riñones, así como los sistemas esquelético y vascular en menor grado, son los órganos diana principales de la intoxicación crónica por cadmio. El enfisema ha sido el signo principal en los casos letales de neumonitis crónica por cadmio. Si bien los efectos del tabaquismo complican la interpretación de algunos de estos estudios, parece que la inhalación de cadmio desencadena cáncer pulmonar. La proteinuria, que es consecuencia de daño tubular más que de tipo glomerular, es el signo más constante en los trabajadores del cadmio que desarrollan lesión renal.

Cromo

El cromo (Cr) se utiliza extensamente en distintas industrias, entre las que se encuentran la del recubrimiento de metales y algunos tipos de manufactura. Si bien se encuentra en un gran número de estados de oxidación, sólo el Cr(III) y el Cr(VI) se utilizan con frecuencia en la industria. La toxicidad suele derivar de su inhalación, y las consecuencias de la exposición dependen de la solubilidad de la sal específica. Si bien se reconoce la intoxicación aguda, es la exposición crónica la que resulta más problemática.

El Cr(VI) genera genotoxicidad intensa. Las personas que inhalan sales de cromo hexavalente crónicamente muestran aumento del riesgo de cáncer pulmonar, y quizá también de otros tumores. Las sales de cromato menos solubles suelen ser carcinógenos pulmonares más potentes, en particular el cromato de cinc.

Níquel

El níquel es un metal de uso amplio en la electrónica, en la fabricación de monedas, aleaciones de acero y baterías y en el procesamiento de alimentos. La dermatitis ("prurito del níquel") es el efecto más frecuente de la exposición al níquel y puede derivar del contacto directo con metales que lo contienen, como las monedas y la joyería de fantasía. La dermatitis es una reacción de sensibilización; el cuerpo reacciona contra las proteínas que se conjugan en el níquel y se forman tras la penetración epidérmica de los iones de este metal. La exposición al níquel, al igual que al arsénico, eleva el riesgo de desarrollar tipos específicos de cáncer. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los trabajadores con exposición laboral a compuestos de níquel muestran aumento de la incidencia de cánceres pulmonar y de las fosas nasales.

Hierro

La anemia ferropénica es una afección frecuente, en particular en las mujeres premenopáusicas. Las formulaciones orales de hierro contienen sobre todo sulfato ferroso, la forma que absorbe la mucosa gastrointestinal para luego convertirla en la variante trivalente. Se presenta intoxicación aguda por sulfato ferroso por ingestión accidental, en especial en niños de entre 1 y 2 años. Incluso dosis tan bajas como de 1 g a 2 g de sulfato ferroso pueden resultar letales, pero la mayor parte de los casos de defunción ocurre tras la ingestión de entre 3 g y 10 g. La gastritis hemorrágica y la necrosis hepática aguda son los signos más prominentes de la autopsia.

El consumo dietético crónico de hierro en exceso no desencadena normalmente la acumulación anómala de esta sustancia. Los bantúes de Sudáfrica muestran una incidencia significativa de sobrecarga de hierro, que se atribuye a una dieta muy rica en hierro, que en gran medida deriva de los barriles de ese metal que se utilizan para preparar la cerveza casera. El pH ácido de estas bebidas solubiliza con facilidad el hierro, y su contenido bajo de alcohol permite que se consuman en abundancia. Gran parte del exceso de hierro se acumula en el hígado y existe correlación entre el grado de siderosis y la presencia de cirrosis. También existe incidencia elevada de diabetes y cardiopatía en esta "siderosis bantú".

A pesar de esto, algunos individuos de raza afroamericana muestran un síndrome similar, que en la actualidad se atribuye a una mutación del gen de la ferroporfina (SLC4A1), que podría predisponer a ciertas personas con ascendencia africana a la sobrecarga de hierro (v. cap. 14).

Cobalto

La inhalación laboral aguda de cobalto ha conducido al desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (v. cap. 12). Además, el consumo excesivo de cobalto en la cerveza que lo contenía para incrementar su capacidad de formación de espuma influyó en el desarrollo de un trastorno degenerativo del músculo cardíaco (cardiomiopatía; v. cap. 11). Cuando el cobalto se retiró de la cerveza, dejaron de comunicarse casos de cardiopatía.

Elementos radiactivos

Entre los elementos cuyos isótopos radiactivos tienen potencial peligroso se encuentran el radio, el estroncio, el uranio, el plutonio, el torio y el yodo. Su toxicidad crónica guarda relación sobre todo con la carcinogénesis inducida por la radiación. Los tumores específicos ponen en evidencia la distribución de cada elemento en el organismo y se analizan en los capítulos que tratan acerca de la patología específica de los órganos.

El concepto toxinas biológicas engloba a los microorganismos y a sus componentes no viables

Estas toxinas se originan en su mayoría a partir de microbios, algas, plantas, protozoarios, artrópodos y mamíferos. Incluyen los organismos completos o sus fragmentos, a la vez que productos particulados o solubles que sintetizan los primeros (p. ej., exotoxinas). Son capaces de causar reacciones adversas por inhalación, ingestión u otro tipo de contacto, y pueden corresponder a efectos infecciosos, de hipersensibilidad o tóxicos por esos materiales. En este apartado se analizan los últimos. Las reacciones infecciosas y de hipersensibilidad por material extraño se estudian en los capítulos 9 y 4, respectivamente, así como en los análisis de los órganos específicos (p. ej., se habla de la neumonitis por hipersensibilidad en el cap. 12).

Los efectos tóxicos de los productos microbianos pueden describirse con más precisión a partir de su toxicidad biológica. El **síndrome tóxico por polvos orgánicos** es una reacción sistémica a la toxicidad directa de muchas toxinas, fundamentalmente micóticas. Consiste en síntomas similares a la gripe (fiebre, malestar general, etc.), muchas veces con algún componente respiratorio (disnea, tos). A diferencia de la neumonitis por hipersensibilidad, este síndrome parece derivar de la muerte celular, así como de la reacción inflamatoria aguda que le sigue. Suele relacionarse con toxinas que sintetizan muchos hongos comunes.

Las especies de *Aspergillus*, *Stachybotrys*, *Penicillium* y *Fusarium* son las que se ven implicadas con más frecuencia. Estos hongos son en especial abundantes en los edificios dañados por el agua y en los ambientes cálidos y húmedos. Entre sus micotoxinas se encuentran tricotecenos y β -1,3-glucanos, capaces de causar enfermedad por ingestión e inhalación.

Una toxina específica producida por *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, denominada **afatoxina**, es muy hepatotóxica y se reconoce como un hepatocarcinógeno potente. Se reconocen distintas variedades de aflatoxina.

Las endotoxinas bacterianas son lipopolisacáridos que derivan de las paredes celulares de las bacterias gramnegativas. Es frecuente que se encuentren en complejos con proteínas y fosfolípidos. Las endotoxinas inyectadas se utilizan con fines experimentales para provocar respuestas inflamatorias y febriles que se caracterizan por la activación local o sistémica de los macrófagos. Si se inhalan, estos compuestos provocan respuestas inflamatorias pulmonares profundas, en las que se observa la liberación de mediadores inflamatorios (factor de necrosis tumoral [TNF]- α , interleucina [IL]-1, y otros), que desencadenan fiebre, neumonitis y edema pulmonar.

El campo de las toxinas biológicas tiene una importancia considerable por su uso potencial como armas para la guerra biológica (v. cap. 9).

Disfunción de la regulación térmica

La hipotermia es la disminución de la temperatura corporal más allá de 35°C

La hipotermia puede causar lesión sistémica o focal, esta última situación que ejemplificada en el **pie de las trincheras** o el **pie de inmersión**. En los casos de hipotermia localizada de estos tipos, en realidad no existe congelamiento del tejido. En contraste, la **lesión por congelamiento** implica la cristalización del agua hística.

Hipotermia generalizada

La hipotermia puede presentarse en distintas situaciones, que incluyen la inmersión en agua fría y la exposición al aire con temperaturas extremadamente bajas, en especial tras el consumo de sustancias que comprometen la termorregulación, como el alcohol, ciertas drogas y medicamentos. Quizá la etiología mejor estudiada de hipotermia sea la inmersión en agua fría. La inmersión aguda en agua entre 4°C y 10°C reduce el flujo sanguíneo central. Si se acopla a la disminución de la temperatura central del organismo y el enfriamiento de la sangre que perfunde el cerebro, provoca confusión mental. La tetania imposibilita la natación. Por otra parte, la intensificación de la descarga vagal desencadena contracciones ventriculares prematuras, arritmias ventriculares e incluso fibrilación.

Con la intención de aumentar la producción de calor, el organismo sumergido responde de inmediato con un aumento de la actividad muscular y el consumo de oxígeno. Sin embargo, las fuentes de energía de que se dispone para generar calentamiento tienen límites. En el transcurso de 30 min, la pérdida de calor excede su producción, como consecuencia de una combinación de la conducción intensa directa de calor a partir de toda la superficie cutánea y la alteración del tono muscular que deriva de la disminución del dióxido de carbono arterial, y el agotamiento. La temperatura central comienza a caer. La vasoconstricción periférica es otra respuesta para la conservación del calor. Además, existe intensificación de la descarga nerviosa simpática, que desencadena aumento de la frecuencia cardíaca y el metabolismo basal, así como tiritona. Cuando la temperatura corporal se aproxima a 35°C, esta actividad puede ser entre tres y seis veces mayor que la normal. Por debajo de 35°C, la frecuencia cardíaca y la presión arterial decaen, puesto que la reserva funcional se reduce.

En el enfriamiento prolongado, la diuresis "inducida por frío" causa aumento de la viscosidad de la sangre. Como resultado, el flujo sanguíneo disminuye, y la asociación del oxígeno y la hemoglobina es menos efectiva. El volumen sistólico baja y la resistencia vascular periférica se incrementa como consecuencia directa tanto del "espesamiento" de la

sangre como de la pérdida del plasma. El factor inductor de la muerte más relevante es la arritmia cardíaca o el paro cardíaco súbito. Estas observaciones se confirmaron y detallaron, en gran medida por la necesidad de inducir hipotermia en ciertos pacientes que se someten a cirugía a corazón abierto. De hecho, con un control farmacológico cuidadoso, es posible mantener una temperatura corporal baja durante períodos prolongados sin que exista daño secundario.

Si la hipotermia se prolonga, la disminución de la temperatura corporal afecta a la función cerebrovascular. Cuando la temperatura central alcanza 32°C, la persona desarrolla letargo, apatía y retraimiento. Una respuesta característica es el comportamiento inapropiado, como desvestirse incluso cuando hay frío. Si la temperatura se reduce aún más, sobreviene el "estupor" intermitente y, finalmente, el coma. Si la temperatura corporal baja más allá de 28°C, el pulso y la respiración se debilitan.

Si bien no existen cambios morfológicos específicos en las personas que mueren por hipotermia, la piel presenta una decoloración rojoviolácea, los pabellones auriculares y las manos se edematizan, y se observan vasoconstricción y vasodilatación irregulares. Se identifican regiones de miocitólisis cardíaca. Los pulmones pueden mostrar edema, a la vez que hemorragia intraalveolar, intrabronquial e intersticial.

Trastornos térmicos focales

Como se indica en apartados anteriores, la reducción local de la temperatura hística, en particular de la piel, se vincula con vasoconstricción local. El agua hística se cristaliza si la circulación sanguínea es insuficiente para contrarrestar la pérdida térmica persistente. Cuando el congelamiento es lento, se forman cristales de hielo dentro de las células del tejido y el espacio intersticial. De manera concomitante, se excluyen los geles ricos en electrolitos. El daño en los organelos celulares refleja los cambios drásticos de las concentraciones iónicas en el volumen excluido. A continuación se produce la desnaturalización de las macromoléculas y la ruptura física de las membranas celulares por el efecto del hielo. Cuando el congelamiento es rápido se forma una estructura similar a un gel dentro de la célula, que carece de cristaloides de agua. Este sólido de agua limita la extensión de la lesión mecánica y química. El daño celular más relevante se produce al parecer durante el descongelamiento, cuando tiene lugar la ruptura mecánica de las estructuras de la membrana, quizá como resultado de la transformación del gel en cristal.

La lesión celular de mayor importancia biológica se observa en la capa endotelial de los capilares y las vénulas, que trastoca la permeabilidad de los vasos pequeños. Esta lesión da origen a la extravasación del plasma, la formación de edema localizado y de lesiones ampollas, y a una reacción inflamatoria. Mientras que la lesión por congelamiento es consecuencia de la formación de hielo, el pie por inmersión (o pie de las trincheras) se debe a la reducción prolongada de la temperatura hística hasta un punto que no resulta suficiente para la congelación del tejido. Este enfriamiento produce disrupción celular. El daño a las células endoteliales desencadena trombosis local, y los cambios que derivan de la alteración de la permeabilidad son prominentes. La oclusión vascular muchas veces desencadena gangrena.

Hipertermia significa incremento de la temperatura corporal

Las respuestas hísticas a la hipertermia son semejantes en ciertos sentidos a las que derivan de las lesiones por congelamiento. En ambos casos, la lesión del endotelio vascular causa alteración de la permeabilidad de los vasos, edema y formación de ampollas. El grado de lesión depende de la intensidad de la elevación de la temperatura y de la rapidez con la cual se alcanza. Las pequeñas elevaciones de la temperatura corporal aumentan el metabolismo. Sin embargo, por encima de cierto límite las

enzimas se desnaturalizan y otras proteínas se precipitan, al tiempo que se produce el "derretimiento" de las bicapas lipídicas de las membranas celulares.

Hipertermia sistémica

La hipertermia sistémica o fiebre es una elevación de la temperatura central del organismo. Se produce por efecto de 1) el aumento de la producción de calor; 2) la disminución de la eliminación del calor a partir del organismo (que muestra una respuesta aberrante del centro termorregulador), o 3) un trastorno del centro termorregulador mismo. La hipertermia también puede derivar de la conducción de calor hacia el interior del cuerpo a una velocidad mayor de aquella con la que el sistema puede eliminarlo.

Una temperatura corporal superior a 42,5°C desencadena trastornos funcionales profundos, entre los que se encuentran vasodilatación general, deficiencia de la función cardíaca y anomalías de la respiración. Las preparaciones aisladas de corazón-pulmón desarrollan insuficiencia casi a la misma temperatura, lo que sugiere una limitación inherente del sistema cardiovascular y quizá de las mismas células miocárdicas. **En general, las elevaciones de la temperatura sistémica que superan los 41°C o 42°C son incompatibles con la vida.**

Cuando existen respuestas infecciosas e inflamatorias, distintas citoquinas, entre las que se encuentran IL-1, IL-6 y TNF- α , interactúan con una región del hipotálamo que se encuentra en el techo del tercer ventrículo, el organum vasculosum laminae terminalis, y al parecer restablecen el "termostato" corporal para permitir que exista una temperatura central más alta. No hay pruebas de que ante los pirógenos poco potentes se encuentre implicada la activación parasimpática.

Pocos son los cambios patológicos definidos, si es que en realidad existen, que se relacionan con la fiebre aislada. Los signos físicos incluyen aumento de las frecuencias cardíaca y respiratoria, vasodilatación periférica y diaforesis, todos los cuales se reconocen como mecanismos para la regulación térmica. El SNC podría responder con irritabilidad, inquietud y (sobre todo en niños) convulsiones. Las elevaciones nocturnas de la temperatura que coinciden con "sudación nocturna" son una característica de la infección granulomatosa pulmonar (en especial, la tuberculosis), y también se observan en los trastornos linfoproliferativos. La elevación prolongada de la temperatura puede provocar deterioro progresivo, en particular por aumento del metabolismo.

La **hipertermia maligna** es un trastorno térmico que se acompaña de un estado hipermetabólico, y con frecuencia de rabdomiólisis (necrosis muscular), que se presenta tras la anestesia en personas susceptibles. Este trastorno autosómico dominante se asocia con por lo menos 70 mutaciones distintas del gen del receptor de la rianodina del retículo sarcoplasmático (RYR1). Una mutación menos frecuente que determina la hipertermia maligna afecta al gen de la subunidad α del canal del calcio tipo L controlado por voltaje (CACNA1S). El daño muscular se debe a la concentración anómalamente alta de calcio que deriva de la liberación acelerada de ese ion a través del canal de liberación mutante. Tras la introducción del tratamiento con dantroleno, que se une al receptor de la rianodina, la mortalidad por hipertermia maligna cayó del 80% a menos del 10%.

El **golpe de calor** es una variante de hipertermia que se desarrolla en condiciones en que existen temperaturas ambientales muy elevadas, y en la que no intervienen pirógenos endógenos. Es una manifestación de la existencia de respuestas termorreguladoras de enfriamiento anómalas, y de manera característica afecta a neonatos, lactantes, niños pequeños y ancianos. Es frecuente que el trastorno se relacione con alguna enfermedad subyacente crónica y con el uso de diuréticos, tranquilizantes que podrían alterar el centro termorregulador hipotalámico o medicamentos que inhiban la sudación. Otra variante del golpe de calor se observa en varones saludables que llevan a cabo un ejercicio extenuante inusual. La acidosis láctica, la hipocalcemia y la rabdomiólisis pueden ser consecuencias graves, y casi una tercera parte de los pacientes que cursan con golpe de calor relacionado con el ejercicio

desarrollan insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. El golpe de calor no responde al tratamiento con antipiréticos ordinarios, y sólo el control térmico por medios físicos y la restitución hidroelectrolítica permiten su tratamiento efectivo.

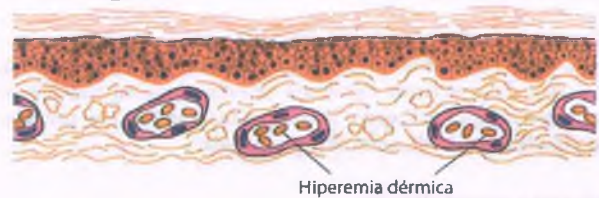
Quemaduras cutáneas

Las quemaduras cutáneas son la variante más frecuente de hipertermia localizada. Tanto la temperatura alta como la velocidad de cambio de la temperatura son importantes para determinar la respuesta histica. Una temperatura de 50°C podría soportarse durante 10 min o más sin muerte celular, mientras que una elevación a 70°C o más durante varios segundos causa necrosis de toda la epidermis.

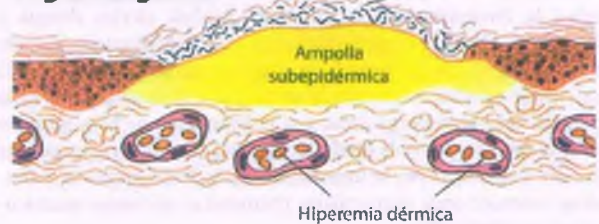
Las quemaduras cutáneas se clasifican en las de espesor total (antes conocidas como de tercer grado) y de espesor parcial (antes de primer y segundo grado; fig. 8-16).

- Las quemaduras de espesor parcial, como la quemadura solar leve, se reconocen por la congestión y el dolor, pero no se relacionan con necrosis. La lesión endotelial ligera provoca vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y edema leve. Las quemaduras de espe-

Primer grado



Segundo grado



Tercer grado

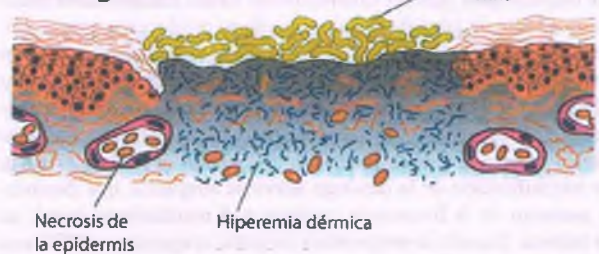


Figura 8-16. Patología de las quemaduras cutáneas. En una quemadura cutánea de primer grado sólo se aprecia dilatación de los vasos sanguíneos de la dermis. En una quemadura de segundo grado, existe necrosis de la epidermis y edema subepidérmico, que se acumula bajo la epidermis necrótica para constituir una ampolla. En una quemadura de tercer grado tanto la epidermis como la dermis se necrosan.

sor parcial más graves causan necrosis epidérmica, pero respetan la dermis. Desde la perspectiva clínica estas quemaduras se reconocen por la formación de ampollas, en las que el epitelio se separa de la dermis.

- Las quemaduras de espesor total afectan tanto a la epidermis como a la dermis. En el estudio histológico muestran carbonización y la estructura celular se pierde.

Entre las funciones más importantes de la piel se encuentran la conservación de los líquidos y la protección contra los agentes infecciosos. No resulta sorprendente de esta forma que cuando la piel sufre un daño intenso su capacidad para desempeñar estas funciones queda comprometida. Uno de los trastornos sistémicos más graves que inducen las quemaduras cutáneas extensas es la pérdida hídrica. Los pacientes con quemaduras de espesor total pueden perder alrededor de 0.3 ml de agua corporal/cm² de área quemada por día. La hemoconcentración que resulta y la perfusión vascular deficiente de la piel y otras vísceras complican la recuperación de estos pacientes. Muchas personas con quemaduras graves, en particular aquellas con afectación de más del 70% de la superficie corporal con quemaduras de espesor total, presentan choque y necrosis tubular aguda, a la vez que mortalidad muy alta. Los pacientes con quemaduras graves que sobreviven un periodo suficiente tienen más riesgo de desarrollar infecciones superficiales letales y sepsis. Incluso los saprofitos normales de la piel pueden causar infección del tejido quemado y determinan otro obstáculo para la cicatrización.

La cicatrización de las quemaduras cutáneas se relaciona con el grado de destrucción hística. Por definición, las quemaduras de espesor parcial leves se relacionan con pérdida celular escasa o nula, y para su cicatrización sólo se requiere la reparación o la restitución de las células endoteliales lesionadas. Las quemaduras más graves de espesor parcial también se resuelven sin dejar cicatriz, puesto que se conservan las células basales de la epidermis, que son fuente para la regeneración de células del epitelio. Las quemaduras de espesor total, en las cuales toda la epidermis se destruye, implican toda una serie independiente de problemas. Si se respetan las faneras, la reepitelización puede derivar de ellas. Al principio, crecen islas de proliferación a partir de los poros de estas glándulas, que coalescen para cubrir la superficie. Las quemaduras más profundas, que destruyen las faneras, hacen que se requiera el injerto de epidermis nueva en el área desbridada para establecer una cubierta funcional. La piel quemada que no se restituye por medio de un injerto sana dejando una cicatriz densa. Puesto que este tejido de cicatrización carece de la elasticidad de la piel normal, finalmente pueden generarse contracturas que limiten el movimiento.

Quemaduras por inhalación

Las personas que quedan atrapadas en edificaciones y vehículos incendiados se exponen al aire y a materiales inflamables aerosolizados que se encuentran a temperaturas muy altas. La inhalación de estos humos nocivos daña o destruye el epitelio de las vías respiratorias, desde la cavidad oral hasta los alvéolos. Si un paciente sobrevive al episodio agudo puede desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda, que puede causar por sí mismo la muerte (v. cap. 12).

Quemaduras eléctricas

La lesión eléctrica causa daño por 1) disfunción eléctrica de la conducción cardiovascular y del sistema nervioso, y 2) conversión de la energía eléctrica en energía calorífica cuando la corriente se enfrenta a la resistencia de los tejidos. Puesto que la energía eléctrica tiene el potencial de interrumpir la función del sistema de conducción del corazón, es frecuente que provoque la muerte por fibrilación ventricular. La can-



Figura 8-17. Quemadura eléctrica de la piel. La víctima se electrocutó tras tratar de evitar una caída de una escalera, al sostenerse de un cable eléctrico con alto voltaje.

tidad de corriente que se requiere para producir disfunción de este tipo depende en parte de la vía que sigue dentro del organismo, y la facilidad con la cual penetra la piel. Una persona que de manera inadvertida toca una línea de 120 V en una sala puede sufrir quemaduras de la mano porque la piel que entra en contacto con el alambre muestra una resistencia sustancial al flujo de la corriente eléctrica. Si esa resistencia disminuye, como cuando una persona toca la misma línea de manera inadvertida mientras se encuentra dentro de una tina de baño, la disminución de la resistencia aumenta la corriente que se conduce y permite el desarrollo de trastornos de la actividad eléctrica cardíaca.

Las quemaduras eléctricas de la piel dependen del voltaje, del área de conducción eléctrica y de la duración del flujo de corriente (fig. 8-17). La corriente con voltaje muy alto quema el tejido y produce una quemadura de tercer grado. Por otra parte, las superficies húmedas amplias que se exponen a un flujo idéntico muestran un cambio menos intenso. Cuando existe exposición a corrientes con voltaje muy elevado, la fuerza puede ser casi "explosiva", en cuyo caso la vaporización del agua del tejido causa daño extenso.

Trastornos relacionados con la altitud

La enfermedad relacionada con la altitud es rara, en gran medida porque los alpinistas tienden a aclimatarse antes de escalar altitudes extremas. Sin embargo, existe un límite de altitud más allá del cual la vida humana no puede mantenerse durante periodos prolongados. Las comunidades de los Andes sobreviven entre los 4 000 m y los 4 300 m. Los habitantes se adaptan a la disminución de la presión y la disponibilidad de oxígeno mediante el desarrollo de hematocritos altos, y tórax en tonel grandes, con aumento del volumen pulmonar. Incluso los que habitan en esas regiones no sobreviven a alturas superiores de 5500 m o 6000 m. Las estancias prolongadas a esa altitud desencadenan pérdida de peso, dificultad para dormir y letargo, quizá debido a la desviación de la energía celular para permitir la supervivencia. Por ejemplo, entre el 70% y el 90% del oxígeno disponible a 6000 m se utiliza únicamente para permitir el esfuerzo inspiratorio.

Las modificaciones a que dan lugar las grandes altitudes se relacionan con la disminución de la presión atmosférica y la disminución secundaria de la disponibilidad de oxígeno. A diferencia de lo que ocurre al nivel del mar, donde la actividad no altera la saturación de oxígeno, la actividad física a estas altitudes provoca disminución de la

presión parcial del oxígeno arterial. En el nivel del mar, el gasto cardíaco limita el ejercicio; a grandes altitudes, la capacidad de difusión pulmonar de oxígeno parece ser el determinante.

La adaptación a la hipoxia crónica de la gran altitud trae consigo una disminución del impulso ventilatorio. Las personas adaptadas muestran aumento de 1) los capilares por unidad de volumen de cerebro, músculo y miocardio; 2) la mioglobina hística; 3) el número de mitocondrias por célula, y 4) el hematocrito. El incremento de las concentraciones eritrocíticas de 2,3-difosfoglicerato, que facilita la entrega de oxígeno a los tejidos, se presenta en pocas horas, pero se requieren meses para el desarrollo de policitemia. Algunos de los efectos menores de las grandes altitudes son el edema sistémico, las hemorragias retinianas y la flatulencia. Los trastornos más graves que no resultan letales son el mal de montaña agudo y el crónico, así como el deterioro por gran altitud. Es posible que les sigan el **edema pulmonar por altitud elevada** y la **encefalopatía por altitud elevada**, con consecuencias letales.

- **Edema sistémico por altitud elevada:** esta enfermedad deriva de los incrementos asintomáticos de la permeabilidad vascular, en particular en manos, cara y pies, y es más frecuente a altitudes superiores a los 3000 m. Sólo se hace evidente por el incremento de peso; al retornar a una altitud menor, la diuresis hace que el edema desaparezca. Este trastorno puede ser en parte un reflejo de las respuestas de las células endoteliales a la hipoxia y es dos veces más común en las mujeres que en los varones. Se ha utilizado un bloqueador de los canales del calcio para su tratamiento.
- **Hemorragia retiniana por altitud elevada:** un análisis crítico realizado mediante exploración fundoscópica reveló que del 30 al 60% de los individuos que duermen a altitudes superiores a 5000 m presentan hemorragia retiniana. El efecto inicial incluye la ingurgitación y el incremento de la tortuosidad de la vasculatura retiniana. También se observan hiperemia de la papila óptica y hemorragias en llama múltiples a continuación. Estos cambios son reversibles.
- **Flatulencia por altitud elevada:** los cambios de la presión externa y la producción de gas intestinal permiten la expansión de los contenidos de la luz intestinal y dan lugar a un incremento de la flatulencia en altitudes superiores a 3500 m. Estos cambios no se relacionan con trastorno médico alguno, pero pueden dar lugar a problemas sociales.
- **Mal de montaña agudo:** esta enfermedad rara vez ocurre por debajo de los 2500 m, pero afecta en algún grado a casi cualquier persona que se encuentra entre los 3000 m y los 3600 m. El cuadro clínico inicial incluye cefalea, laxitud, anorexia, debilidad y dificultad para dormir. La fisiopatología subyacente guarda relación parcial con la hipoxia y los desplazamientos de líquido plasmático hacia el espacio intersticial. La adaptación que ocurre por medio del aumento de la frecuencia respiratoria permite cierta mejoría. Existe indicación para el descenso a altitudes menores. La exacerbación crónica o subaguda de este trastorno también es posible, muchas veces a altitudes menores, y los síntomas pueden ser graves. La profilaxis con acetazolamida (un inhibidor de la anhidrasa carbónica) o dexametasona tiene buenos resultados en el mal de montaña agudo.
- **Deterioro por altitud elevada:** por lo general a una gran altura (5500 m o más), el deterioro por altitud elevada se manifiesta por disminución de la actividad física y mental. La combinación de hipoxia crónica, consumo inadecuado de líquidos, nutrición insuficiente, disminución del volumen plasmático y hemoconcentración constituyen factores agravantes.
- **Edema pulmonar y edema cerebral por altitud elevada:** los problemas graves por altitud elevada, entre los que se encuentran el edema pulmonar y el edema cerebral, pueden desencadenarse con el ascenso rápido a alturas mayores de 2500 m, en especial en personas susceptibles que muestran dificultad para dormir a gran altitud. Se presentan taquicardia, sobrecarga del ventrículo derecho y disminución intensa de la presión arterial de oxígeno, sin cambios del pH o reten-

ción de dióxido de carbono. En la radiografía se aprecia un característico infiltrado pulmonar en parches. La hipertensión pulmonar es común en los pacientes con edema pulmonar de las grandes altitudes. La vasoconstricción hipóxica y la trombosis intravascular se proponen como las causas de la hipertensión pulmonar. Finalmente, el gasto cardíaco disminuye y la presión arterial sistémica cae. Las arteriolas precapilares se dilatan, lo que aumenta la presión en el lecho capilar y causa edema intersticial y alveolar. Los signos en la autopsia incluyen edema pulmonar confluyente intenso, exudados proteináceos alveolares y formación de membranas hialinas. Se ha detectado obstrucción capilar por trombos. Es frecuente el signo de dilatación cardíaca y el aumento del diámetro de las arterias pulmonares.

- **Encefalopatía por altitud elevada** se caracteriza por confusión, estupor y coma. La autopsia revela edema cerebral y congestión vascular. Un mecanismo propuesto la vincula con hipoxia cerebral intensa, que genera inhibición de la bomba del sodio y edema intracelular secundario.

Lesiones físicas

El efecto del traumatismo mecánico guarda relación con 1) la fuerza que se transmite hacia el tejido; 2) la velocidad a la cual ocurre la transferencia; 3) el área de superficie a la cual se transfiere la fuerza, y 4) la región del cuerpo que se encuentra implicada. La sensibilidad a la compresión del tejido adyacente a la fuerza transmitida determina en parte este efecto. Sin embargo, la transmisión de la energía que se absorbe puede provocar alteraciones en cualquier zona del organismo. Los golpes que se producen sobre una víscera hueca pueden romper el órgano por efecto de la compresión del líquido o el gas que contiene; los órganos que se ubican bajo la piel, como el hígado, pueden romperse con facilidad. Un impacto directo sobre el corazón puede incluso trastornar sus sistemas eléctricos. Sin embargo, un golpe sobre una masa muscular grande, como el muslo o el brazo con frecuencia causan menos daño que un golpe directo sobre un hueso con protección deficiente, como la cara anterior de la tibia. Por otra parte, la distribución de la fuerza es importante.

Una contusión es una lesión mecánica localizada con hemorragia focal

Una fuerza con energía suficiente es capaz de romper los capilares y las vénulas dentro de un órgano únicamente con medios físicos. La consecuencia puede ser tan limitada que el único cambio histológico sea una hemorragia en los espacios histicos periféricos al compartimento vascular. Una acumulación extravascular ligera de sangre en el tejido se denomina **hematoma**. Al inicio, la sangre desoxigenada confiere al área una coloración azul o azul negruzca, como en el clásico "ojo morado". Los macrófagos ingieren los eritrocitos y transforman su hemoglobina en bilirrubina, de manera que el color pasa de ser azul a amarillo. Tanto la retirada del pigmento por los macrófagos como el metabolismo adicional de la bilirrubina hacen que el color amarillo se transforme en amarillo verdoso y luego desaparezca.

Una abrasión es un defecto cutáneo que deriva de roces o rasguños

La fuerza disruptiva puede generar un portal de entrada para los microorganismos. El impacto del agente y su configuración se imprimen con frecuencia en estas heridas y son de especial interés para el médico forense.

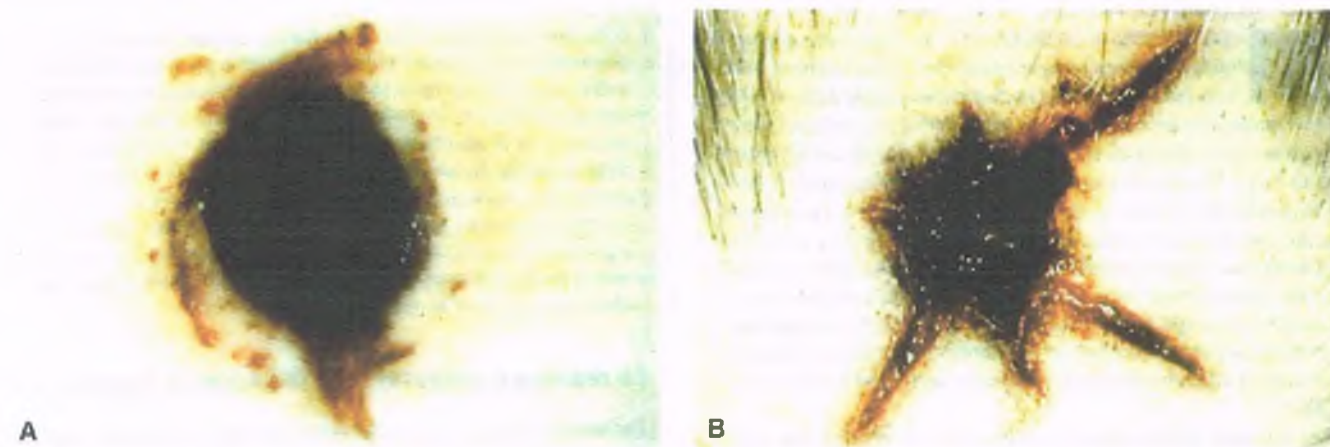


Figura 8-18. Heridas por arma de fuego. A. Heridas por arma de fuego. B. El orificio de salida es irregular, con laceraciones estrechadas características.

Una laceración es una abertura o un desgarró en la piel

Las laceraciones derivan de un impacto más intenso que el que produce una abrasión, y suelen derivar de un desplazamiento unidireccional. Cuando presenta trituración de los bordes, la herida se denomina laceración con abrasión.

Las heridas son rupturas mecánicas de la integridad hística

Una incisión es una división deliberada de la piel, que se logra mediante su corte con un instrumento (p. ej., un bisturí). Las incisiones presentan bordes bien definidos y, algo importante, no respetan tejido alguno en toda su profundidad. Las **heridas penetrantes profundas** que producen los proyectiles de alta velocidad, como las balas, son incisas con frecuencia, puesto que la energía del misil al tiempo que pasa a través del organismo puede liberarse en sitios distantes al de la entrada. Las balas, al rotar, producen una herida de entrada bien definida, y por lo general redonda (fig. 8-18). A pesar de esto, una vez que el proyectil entra en el tejido puede fragmentarse, chocar o incluso explotar, lo que genera un daño hístico considerable y origina una herida de salida grande y lacerada.

Luz ultravioleta

La luz ultravioleta (UV; 100 nm a 400 nm), una parte del gran espectro de radiación electromagnética que emite el sol, genera efectos distintos en el organismo humano. Puede dañar el ADN y es la causa principal de cáncer cutáneo (v. cap. 5).

Los fotorreceptores cutáneos también absorben la radiación UV, fenómeno tras el cual es posible que se liberen sustancias que inhiben la inmunidad mediada por células. La consecuencia podría ser la modulación de las funciones inmunitarias tanto locales como sistémicas. Pruebas recientes sugieren un efecto beneficioso de la luz UV sobre la intensidad de algunos trastornos autoinmunitarios, como la esclerosis múltiple. La exposición a la radiación UV también estimula la producción endógena de vitamina D en la piel (v. a continuación). Las longitudes de onda de luz UV que se encuentran entre los 270 nm y los

300 nm, denominadas UVB, desencadenan la producción de un precursor de la vitamina D a partir de un derivado del colesterol. Sin embargo, los efectos en apariencia favorables de la luz UVB sobre el grado de actividad de la esclerosis múltiple parecen ser independientes de la vitamina D, por lo menos en parte.

Radiación

Es posible definir la radiación únicamente como la emisión de energía a partir de un organismo, su transmisión a través de un medio interpuesto y su absorción por otro organismo. Según esta definición, la radiación hace referencia a todo el espectro electromagnético y a ciertas partículas cargadas que emiten los elementos radiactivos. Las partículas α y β de elementos como el tritio (^3H) y el carbono 14 (^{14}C) tienen una enorme utilidad científica e implican poco peligro para el humano. La radiación de alta energía, en forma de rayos gamma o X, interviene en la mayor parte de los efectos biológicos que se analizan en este apartado. No es el objetivo estudiar los efectos de la radiación ultravioleta en este punto; se discuten en los capítulos 5 y 24.

La radiación se cuantifica con distintas unidades:

- Un **roentgen** es una medida de la emisión de la energía radiante que deriva de una fuente. Esta unidad hace referencia a la cantidad de ionización que se produce en el aire.
- Un **rad** cuantifica la absorción de energía radiante, que desde la perspectiva biológica constituye un parámetro más importante. Un rad define la energía, que se expresa en ergios, que absorbe un tejido. Un rad equivale a 100 ergios por gramo de tejido.
- Un **gray (Gy)** corresponde a 100 rads (1 julio/kg de tejido) y un centigray (cGy) es equivalente a 1 rad.
- El **rem** se introdujo para describir el efecto biológico que produce 1 rad de radiación de energía alta, puesto que las partículas de energía baja generan más daño biológico que los rayos gamma o los X.
- Un **sievert (Sv)** es la dosis en gray multiplicada por un factor Q de calidad apropiada, de tal manera que 1 Sv de radiación es casi equivalente a 1 Gy de rayos gamma en términos de efectividad biológica.

Para los fines de esta discusión sobre las enfermedades que causa la radiación, el rad, el gray, el rem y el sievert se consideran comparables.



PATOGENIA MOLECULAR: en el plano celular, la radiación ejerce en esencia dos efectos: 1) un efecto somático, que se relaciona con la eliminación aguda de la célula, y 2) un daño genético. Se piensa que la muerte celular inducida por radiación deriva de los efectos agudos de la radiólisis del agua (v. cap. 1). La producción de especies activadas de oxígeno puede inducir peroxidación lipídica, lesión de la membrana y quizá una interacción con macromoléculas celulares. El daño genético a la célula que deriva de manera indirecta de una reacción del ADN con los radicales de oxígeno se expresa ya sea como alguna mutación o una incapacidad reproductora. Tanto la mutación como la incapacidad reproductora pueden provocar la muerte celular tardía, y se achaca a la primera el desarrollo de las neoplasias secundarias a la radiación.

Los distintos tejidos muestran diferencias de sensibilidad a la radiación. La vulnerabilidad de un tejido al daño que causa la radiación depende de su velocidad de proliferación, que a su vez se correlaciona con el período de vida natural de sus células constitutivas. Por ejemplo, el intestino y la médula ósea hematopoyética son mucho más vulnerables que tejidos como el hueso y el cerebro. El daño al ADN en una célula de vida prolongada que no se encuentra en proliferación no altera necesariamente su función o viabilidad, toda vez que sus funciones reproductoras y metabólicas suponen propiedades independientes. En contraste, las células de vida corta en proliferación, como las células de las criptas intestinales o los precursores hematopoyéticos, deben sustituirse con rapidez mediante la división de células precursoras. Si el daño al ADN inducido por radiación impide la mitosis de esas células, los elementos maduros no se reemplazan y el tejido ya no puede desempeñar su función.

Es importante distinguir entre la radiación de cuerpo entero y la localizada. Excepto en circunstancias inusuales, como en el caso de la radiación con dosis alta que precede al trasplante de la médula

ósea, los grados significativos de radiación corporal total sólo son consecuencia de accidentes industriales o de explosiones de armamento nuclear. En contraste, la radiación localizada es un producto colateral inevitable de cualquier procedimiento de radiología diagnóstica y es el resultado que se pretende con la radioterapia. La muerte rápida de las células somáticas se presenta sólo cuando las dosis de radiación son extremadamente altas y exceden con mucho los 10 Gy. Su morfología es indistinguible de la necrosis coagulativa que deriva de otras causas (v. cap. 1). En contraste, el daño irreversible a la capacidad de multiplicación de las células se produce con dosis mucho menores, quizá incluso de 50 cGy.

La radiación corporal total daña muchos órganos

Por fortuna, han existido pocos casos de enfermedad humana causada por radiación corporal total, y la mayor parte de la información que existe deriva de estudios realizados en supervivientes japoneses de la bomba atómica. En la actualidad se dispone de más datos a partir del estudio de los supervivientes de una muestra mucho más pequeña de personas expuestas al accidente de la planta de energía nuclear de Chernobyl, ocurrido en Ucrania en 1986.

Puesto que en la radiación corporal total se transmiten dosis comparables de energía radiante a todos los órganos, el desarrollo de distintos síndromes agudos por radiación es un reflejo de la vulnerabilidad variable de los tejidos diana (fig. 8-19).

- **300 cGy:** con esta dosis se desarrolla un síndrome que se caracteriza por **insuficiencia hematopoyética** en el transcurso de dos semanas. Tras la depleción inicial de linfocitos circulantes, la disminución progresiva de los elementos formes de la sangre desencadena finalmente hemorragia, anemia e infección. Esto último constituye con frecuencia la causa de la muerte.
- **10 Gy:** cuando la dosis se acerca a esta cifra, la causa principal de muerte guarda relación con el sistema gastrointestinal. Si bien los

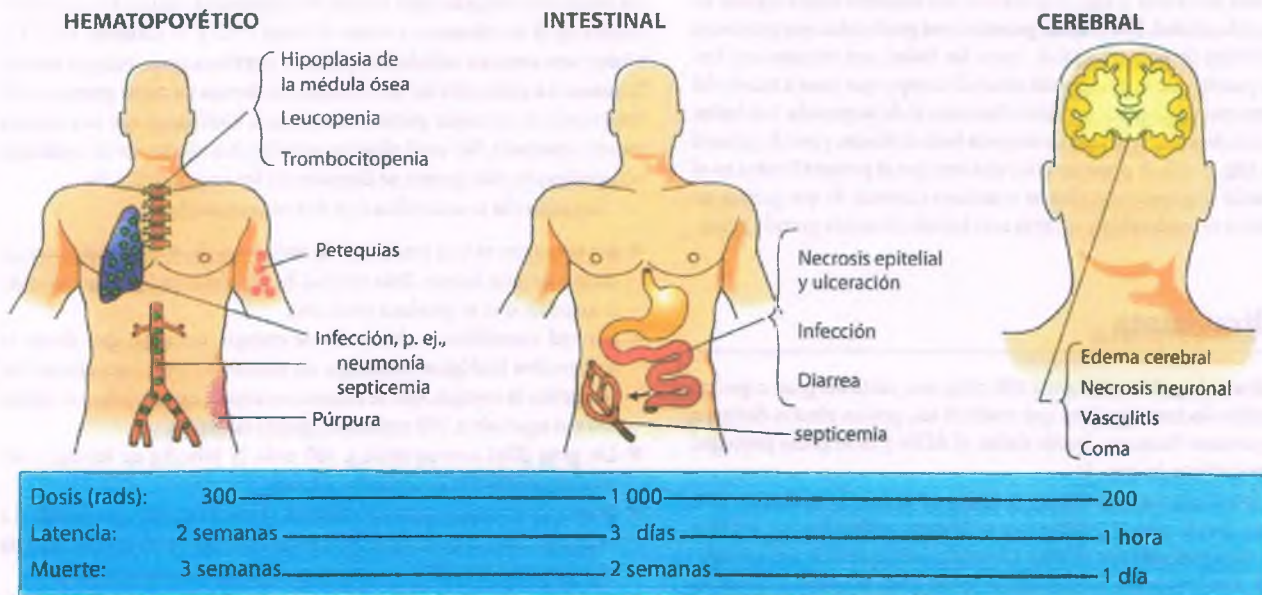


Figura 8-19. Síndromes por irradiación aguda. Con una dosis aproximada de 300 rads (cGy) de radiación de cuerpo entero, se desarrolla en el transcurso de dos semanas un síndrome que se caracteriza por insuficiencia hematopoyética. En torno a los 1 000 rads se observa un síndrome gastrointestinal con latencia de tan sólo tres días. Con dosis de 2 000 rads o más, aparece un cuadro neurológico central en el transcurso de 1 h, al que sigue con rapidez la muerte.

síntomas gastrointestinales se producen con cualquier valor del intervalo de dosificación en la exposición corporal total, cuando los niveles de exposición son más altos todo el epitelio del tubo digestivo se destruye en el transcurso de tres días (es decir, el período de vida normal de las células de las vellosidades y las criptas). La consecuencia es que la homeostasis hídrica en el intestino se altera, y le siguen diarrea y deshidratación intensas. Por otra parte, se interrumpe la barrera epitelial para las bacterias intestinales; los microorganismos entéricos producen invasión y se diseminan por todo el organismo. La septicemia y el choque provocan la muerte a la víctima.

- **20 Gy:** cuando las dosis corporales totales son de 20 Gy y superiores, el daño al SNC produce la muerte en el transcurso de algunas horas. En la mayor parte de los casos predominan el edema cerebral y la pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica, como consecuencia de la lesión endotelial. Con dosis extremas, es posible esperar necrosis neuronal por radiación. A continuación se presentan convulsiones, coma y muerte.

EFFECTOS EN EL FETO: los efectos de la radiación corporal total en el feto humano se documentaron en distintos estudios realizados en supervivientes de la bomba nuclear de Hiroshima. Las mujeres embarazadas expuestas a 25 cGy o más tuvieron neonatos con reducción de la circunferencia cefálica, disminución del crecimiento general y retraso mental.

En estudios sobre la condición clínica de los niños expuestos a dosis terapéuticas de radiación entre las semanas 3 y 20 de la gestación, se observaron retraso del crecimiento y microcefalia. Otros efectos de la radiación in utero incluyen hidrocefalia, microftalmía, coriorretinitis, amaurosis, espina bífida, paladar hendido, pie equino varo aducto y anomalías genitales. Los datos obtenidos de estudios experimentales y en humanos sugieren manifiestamente que las malformaciones congénitas principales tienen poca probabilidad de producirse con dosis inferiores a 20 cGy después del día 14 del embarazo. Sin embargo, las dosis menores podrían causar efectos más sutiles, como disminución de la capacidad intelectual. *Como protección contra ese riesgo, la dosis máxima permisible establecida de radiación para el feto por exposición de la madre embarazada es mucho más baja que la dosis teratogénica reconocida.*

EFFECTOS GENÉTICOS: la mayor parte de la información sobre la cual se basan las predicciones sobre los efectos genéticos en el humano deriva de datos experimentales y análisis realizados en supervivientes de explosiones nucleares. *Tras el seguimiento a largo plazo, los supervivientes de las detonaciones nucleares en Hiroshima y Nagasaki no presentaron pruebas de daño genético ya fuera a modo de anomalías congénitas o trastornos hereditarios en hijos sucesivos o sus descendientes.* En animales experimentales, el riesgo de mutación inducida por 1 cGy es casi del 0.5 al 5% del riesgo de presentar una mutación espontánea (se calcula que el riesgo de que exista una mutación espontánea en el humano se observa en el 10% de los nacidos vivos). En consecuencia, se requiere una radiación de 20 cGy a 200 cGy para duplicar la tasa de mutación espontánea. Así pues, el riesgo de daño genético por radiación a generaciones sucesivas parece ser bajo.

ENVEJECIMIENTO: no existe hasta el momento evidencia de que la exposición a la radiación provoque el envejecimiento prematuro. Un estudio sobre mortalidad en los supervivientes de las explosiones nucleares en Japón no reveló ningún exceso de mortalidad, excepto por la atribuible a las neoplasias. Tampoco existe prueba alguna de que tenga lugar una aceleración de las enfermedades entre los supervivientes de algún grupo de edad.

La lesión localizada por radiación complica la radioterapia antineoplásica

En el curso de la terapia con radiación contra las neoplasias malignas, resulta inevitable la radiación de cierta cantidad de tejido normal. Si

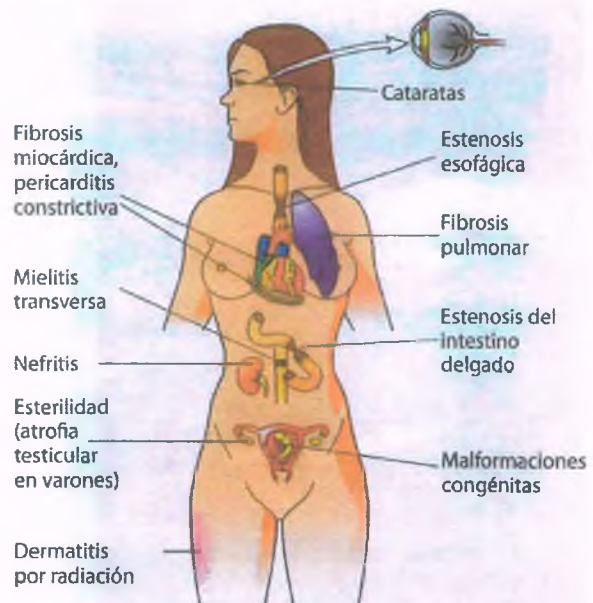


Figura 8-20. Complicaciones no neoplásicas de la irradiación.

bien casi cualquier órgano puede dañarse por la radiación, la piel, los pulmones, el corazón, los riñones, la vejiga y el intestino son susceptibles y difíciles de proteger (fig. 8-20). Está claro que el daño localizado en la médula ósea tiene pocas consecuencias funcionales, debido a la inmensa capacidad de reserva del sistema hematopoyético.



PATOLOGÍA: el daño persistente en el tejido expuesto a la radiación puede atribuirse a 1) el compromiso de la vasculatura, y 2) una reacción fibrótica de reparación ante la necrosis aguda y la isquemia crónica. La lesión hística causada por radiación afecta de manera predominante a las arterias pequeñas y a las arteriolas. Las células endoteliales son los elementos más sensibles en los vasos sanguíneos, y a corto plazo muestran edema y necrosis. Con el paso del tiempo, las paredes vasculares aumentan de tamaño por la proliferación de las células endoteliales, así como por el depósito de colágeno y otros elementos de tejido conjuntivo bajo la íntima. Una vacuolización impactante de las células de la íntima, las denominadas células espumosas, es característica. La fragmentación de la lámina elástica interna, la pérdida de las células de músculo liso, la cicatrización de la media y la fibrosis de la adventicia se observan en las arterias pequeñas. Son comunes los fibroblastos extraños con núcleos hiper cromáticos grandes, y quizá demuestren el daño provocado por la radiación al ADN.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: la necrosis aguda por radiación se manifiesta por trastornos como la **neumonitis**, la **cistitis** y la **dermatitis por radiación** y la **diarrea secundaria a enteritis**. La enfermedad crónica se caracteriza por **fibrosis intersticial** cardíaca y pulmonar, **estenosis esofágica** y del **intestino delgado**, así como **pericarditis constrictiva**. La **nefritis crónica** por radiación, que se asemeja a la **nefroesclerosis maligna**, es predominantemente una **vasculopatía** que conduce a la hipertensión grave y a la insuficiencia renal progresiva.

Puesto que la radioterapia atraviesa inevitablemente la piel, es frecuente que cause **dermatitis por radiación**. El daño inicial se comprueba por la dilatación de los vasos sanguíneos, que se reconoce por el **eritema**. A continuación puede sobrevenir necrosis cutánea y prevalecer a manera de **úlceras indoloras** que no cicatrizan, porque el epitelio es incapaz de regenerarse. La cicatrización anómala de las heridas en los tejidos irradiados podría implicar problemas graves para los ciruja-



Figura 8-21. Dermatitis crónica por radiación. La epidermis presenta atrofia. La dermis muestra fibrosis densa y sus vasos sanguíneos superficiales están dilatados.

nos que intervienen esas regiones. Con frecuencia las **heridas con cicatrización deficiente o dehiscencia**, o bien las **úlceras persistentes**, hacen necesarios los injertos cutáneos de espesor total. La **dermatitis crónica por radiación** deriva de la reparación y la revascularización de la piel, y se caracteriza por atrofia, hiperqueratosis, telangiectasias e hiperpigmentación (fig. 8-21).

Las **gónadas**, tanto testículos como ovarios, son similares a otros tejidos en su dependencia del reciclaje continuo de las células, y muestran radiosensibilidad extrema. La inhibición aguda de la mitosis en el testículo da lugar a la necrosis de las células madre germinales, las espermatogonias. La combinación de lesión vascular causada por radiación y daño directo a las células germinales desencadena atrofia progresiva de los túbulos seminíferos, fibrosis peritubular y pérdida de la función reproductora. Las células intersticiales y de Sertoli no se multiplican con la misma rapidez, de manera que sobreviven y mantienen una producción hormonal normal. Se observa una lesión comparable en el ovario irradiado; los folículos se ven afectados por la atresia y el órgano finalmente se vuelve fibroso y atrófico.

Pueden producirse **cataratas** (opacidades del cristalino) si el ojo se ubica en el trayecto del rayo que emite la radiación. La **mielitis transversa** y la **paraplejía** se producen cuando la médula espinal se irradia de manera inevitable durante el tratamiento de ciertos tumores torácicos o abdominales. El **daño vascular en la médula espinal** puede traer consigo isquemia localizada.

Las dosis altas de radiación provocan cáncer

Las pruebas de que la radiación puede desencadenar cáncer son indiscutibles y derivan de muchas fuentes (fig. 8-22). En los primeros años del siglo XX, los científicos y los radiólogos probaban su equipo de rayos X colocando sus manos en el trayecto del rayo. El resultado es que desarrollaban carcinoma de células basales y escamosas en la piel

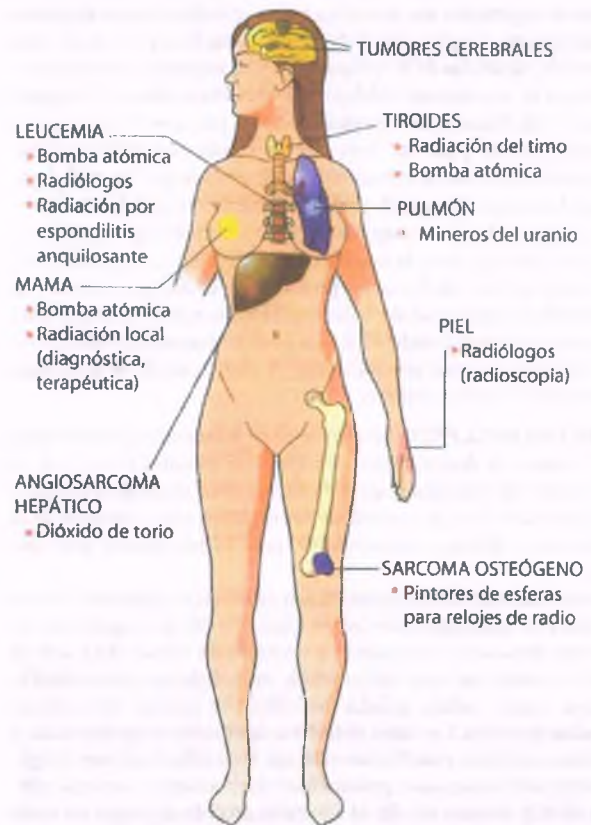


Figura 8-22. Cánceres secundarios a radiación.

expuesta. Además, los primeros instrumentos no se protegían de manera apropiada y los riesgos relacionados con la radioscopia no se apreciaban. Los radiólogos de la época sufrían una incidencia inusualmente elevada de leucemia. Esta situación se corrigió con el uso de equipos modernos de protección.

Entre los trabajadores que pintaban relojes de pulsera con material que contenía radio para crear esferas luminosas, tuvo lugar una exposición laboral inusual a la radiación. Estos trabajadores tenían el hábito de lamer sus pinceles de pintura para moldear la punta, lo que propiciaba la ingestión del radio. Puesto que el organismo dispone del radio de la misma manera que el calcio, éste se alojaba acto seguido en sus huesos, de manera que se encontraban expuestos a un isótopo de vida prolongada que persistía en sus huesos por tiempo indefinido. Estos individuos experimentaron una incidencia alta de cáncer óseo y de los senos paranasales. Otro ejemplo de exposición laboral a un elemento radiactivo corresponde a la alta tasa de cáncer pulmonar en mineros de uranio que inhalaban polvo radiactivo. La mayoría de estos trabajadores también fumaban, y las pruebas sugieren especialmente una sinergia para la carcinogénesis pulmonar.

El **yodo** se concentra en la tiroides. Si los isótopos de yodo radiactivo se inhalan o ingieren, la glándula experimenta una exposición concentrada muy intensa a la radiactividad. Un incremento explosivo en la incidencia de cáncer tiroideo entre niños que vivían en regiones geográficas contaminadas por la catástrofe nuclear de Chernobil, sucedida en Ucrania en 1986, se vinculó con la liberación de isótopos de yodo radiactivo en ese incidente.

El riesgo de **tumores sólidos**, en especial cáncer mamario, es particularmente elevado en mujeres adultas que recibieron radiación torácica para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin durante la niñez. Los supervivientes a largo plazo de la enfermedad de Hodgkin infantil que recibieron radioterapia presentan un aumento de casi 20 veces del riesgo de desarrollar una segunda neoplasia por efecto de la radiación. Otro ejemplo de cáncer yatrógeno proviene de Gran Bretaña y surgió del uso generalizado de radiación en dosis bajas para el tratamiento de la espondilitis anquilosante. Esos pacientes desarrollaron posteriormente con gran frecuencia anemia aplásica, leucemia mielógena y otros tumores. Se encontró elevación de la incidencia de tumores cerebrales en personas que habían recibido radiación craneal para el tratamiento de la infección por tina de la cabeza durante la niñez. El dióxido de torio, un material que ingieren con gran avidéz las células fagocíticas, se utilizó hace algunas décadas para el diagnóstico de imagen con radionúclidos. La persistencia a largo plazo del radioisótopo en el hígado provocó el desarrollo de angiosarcomas hepáticos.

Los supervivientes de las explosiones de bombas nucleares en Japón sufrieron distintos cánceres. Mostraron un aumento de 10 puntos en la incidencia de leucemia, que alcanzaba su máximo entre 5 y 10 años después de la exposición, y luego declinaba hasta las cifras originales. Dos terceras partes fueron casos de leucemia aguda; el resto correspondió a leucemia mielógena crónica. La leucemia linfocítica crónica, un trastorno infrecuente en Japón, no mostró aumento de la incidencia. El riesgo de mieloma múltiple se multiplicó por cinco, y existió un ligero aumento de la incidencia de linfoma. La frecuencia con que se presentaban los tumores sólidos, aunque no tan alta como la propia de la leucemia, mostró una elevación clara para los de mama, pulmón, tiroides, tubo digestivo y vías urinarias. El desarrollo de tumores malignos, entre los que se cuenta la leucemia, mostró una relación dosis-respuesta.

RADIACIÓN DE GRADO BAJO Y CÁNCER: pocos debates han generado tanta intensidad y han arrojado tan poca luz como el relativo al efecto carcinógeno potencial de la radiación de grado bajo. Todas las hipótesis se basan en la extrapolación hasta cero del riesgo de cáncer con dosis mayores o en los estudios epidemiológicos a partir de los cuales podría tomarse una excepción válida. La cuestión clave a responder es si existe un umbral de radiación bajo el cual no exista aumento de la incidencia del cáncer, o en cambio cualquier exposición implica un riesgo significativo.

Los datos disponibles en la actualidad a partir de los estudios de inducción de cáncer en animales, daño cromosómico en cultivos de células humanas, transformación maligna de células de mamífero in vitro y poblaciones expuestas a radiación demuestran que los cálculos de riesgo con dosis de radiación bajas generan cifras muy pequeñas. Los datos no muestran que el riesgo de cáncer por radiación de grado bajo sea nulo. Existe inquietud por la relación de la radiación gamma con un aumento del cáncer con dosis de entre 5 cGy y 10 cGy. Si bien el daño al ADN parece ser proporcional a la dosis de radiación gamma, existen considerables dudas en cuanto al grado en el cual los mecanismos de reparación del ADN podrían proteger contra dosis de radiación o tasas de dosificación bajas.

RADÓN: el hallazgo de que algunas viviendas en Estados Unidos se encuentran contaminadas con radón causó una preocupación pública considerable. El radón es un gas noble radiactivo que se forma a partir de la degradación del uranio 238 (^{238}U), que se encuentra en el suelo y en las formaciones rocosas. En sí mismo, el radón es inerte. La inquietud en cuanto a los riesgos ambientales relacionados con el radón se enfocan en sus productos de degradación radiactiva, que se denominan hijos del radón. Entre éstos se encuentran los isótopos radiactivos del bismuto, el plomo y el polonio, que tienen actividad química y se unen a las partículas y los tejidos pulmonares. La semivida del isótopo de emisión α , ^{218}Po , es de 103 años.

En mineros del uranio se habían realizado algunos estudios sobre el riesgo del gas radón, que no habían sido bien controlados para el tabaquismo como factor de riesgo independiente. Estudios más recientes a gran escala revelan que las personas que residen en viviendas que contienen concentraciones altas de gas radón muestran un aumento del riesgo de desarrollar cáncer pulmonar. El riesgo relativo es mucho mayor en los fumadores y los individuos con antecedentes de tabaquismo. Sin embargo, otros estudios recientes también revelan que las personas que nunca fumaron presentan asimismo aumento del riesgo de cáncer pulmonar.

La radiación por microondas, campos electromagnéticos y ultrasonidos no es ionizante

Las microondas que producen los hornos, los radares y la diatermia son ondas electromagnéticas que penetran en el tejido pero no causan ionización. A diferencia de la radiación X y la gamma, la absorción de la energía de microondas sólo produce calor. La energía de activación de la radiación por radiofrecuencia y microondas es demasiado baja para modificar los enlaces químicos o alterar el ADN. Así, la exposición a la radiación por microondas bajo circunstancias normales tiene poca probabilidad de causar alguna lesión. Por otra parte, un estudio realizado en 20 000 técnicos de radares de la Marina estadounidense que presentaban exposición crónica a niveles altos de radiación por microondas no pudo detectar incremento alguno de la incidencia del cáncer.

También existe controversia en torno a los efectos carcinógenos potenciales —en particular, leucemógenos— de la exposición a los campos electromagnéticos no ionizantes, como los que se encuentran en las proximidades de las líneas eléctricas de alto voltaje. Las pruebas epidemiológicas recientes condujeron a un consenso que indica que la exposición a los campos electromagnéticos no aumenta la incidencia de leucemia o de otros cánceres.

El ultrasonido, las ondas de vibración aéreas que superan el intervalo auditivo, causan compresión mecánica pero, una vez más, no producen ionización. Se utilizan instrumentos de ultrasonido con gran capacidad de concentración y energía para desintegrar el tejido in vitro con el objetivo de realizar análisis químicos y para la limpieza de distintas superficies, entre las que se encuentran los dientes. Sin embargo, no existe razón para creer que la ecografía diagnóstica o la exposición accidental a algún instrumento industrial generen algún daño mensurable.

Trastornos nutricionales

La desnutrición proteica-calórica deriva de la inanición o de deficiencias específicas

Marasmo es el término que se utiliza para señalar una deficiencia de calorías de todas las fuentes. **Kwashiorkor** es una variante de desnutrición que se observa en los niños y que genera una dieta con deficiencia aislada de proteínas.

Marasmo

La inanición global —es decir, la deficiencia de todos los elementos de la dieta— conduce al marasmo. La enfermedad es común en todo el mundo no industrializado, en particular cuando la lactancia materna se suspende y un niño debe subsistir con una dieta con calorías insuficientes. Los cambios que se observan se asemejan a los que se identifican en adultos emaciados, e incluyen disminución del peso corporal, pérdida de la grasa subcutánea, aumento de la circunferencia abdominal, atrofia muscular progresiva y desarrollo de arrugas faciales. En general, el niño se asemeja a un “individuo viejo con arrugas”. El desgaste y el incre-

mento del pigmento lipofuscina se observa en casi todas las vísceras, en especial en el corazón y el hígado. No existe edema. El pulso, la presión arterial y la temperatura son bajos; es habitual la diarrea. Puesto que las respuestas inmunitarias se encuentran alteradas, el niño sufre numerosas infecciones. Una consecuencia importante del marasmo es la **interrupción del crecimiento**. Si no se provee a estos niños una alimentación adecuada durante la infancia, no alcanzan su talla final potencial al llegar a la edad adulta. La desnutrición marásimica grave que se acompaña de anemia ferropénica durante la niñez temprana, cuando el desarrollo cerebral es más intenso, puede provocar deficiencia intelectual permanente.

Kwashiorkor

El kwashiorkor (fig. 8-23) deriva de una **deficiencia de proteínas** en dietas con un contenido relativo alto en carbohidratos. Es una de las enfermedades más comunes durante la lactancia y la niñez en el mundo no industrializado. Al igual que el marasmo, suele producirse una vez que se desteta al lactante, momento en el cual una dieta deficiente en proteínas, que se compone principalmente por carbohidratos, sustituye a la leche materna. Se presenta un fallo generalizado del crecimiento y atrofia muscular progresiva, como en el marasmo, pero la grasa subcutánea es normal, puesto que el consumo calórico es suficiente. Resulta notable la apatía extrema, en comparación con los niños con marasmo, que podrían encontrarse alerta. De igual manera, en contraste con el marasmo, son usuales el edema intenso, la hepatomegalia, la despigmentación cutánea y las dermatosis. Las lesiones en "pintura descascarillada" en la piel y de la cara, las extremidades y el periné muestran sequedad e hiperqueratosis. El cabello adquiere una coloración arenosa o rojiza; una despigmentación lineal característica del pelo ("signo de la bandera") proporciona muestras de períodos con deficiencia, en particular intensa, de proteínas. El abdomen se distiende por la flacidez de los músculos abdominales, la hepatomegalia y la ascitis secundaria a hipoalbuminemia. Junto con la atrofia general de las vísceras, la atrofia

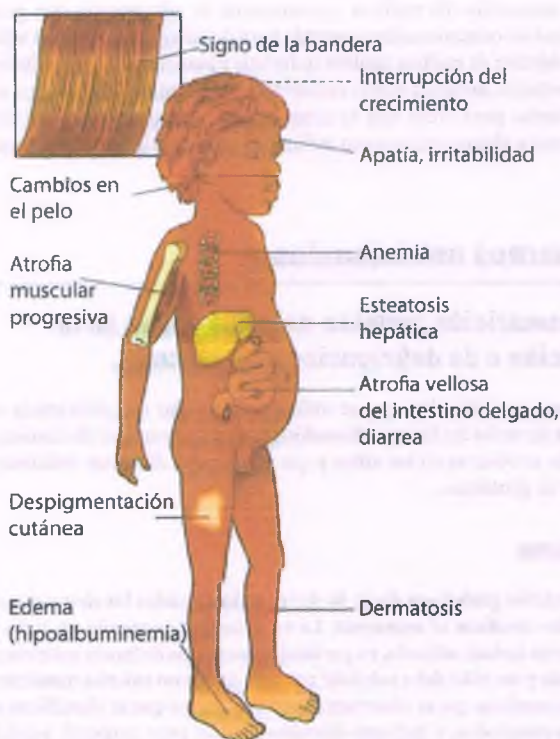


Figura 8-23. Complicaciones del kwashiorkor.

vellosa intestinal podría interferir con la absorción de los nutrientes. La diarrea es frecuente. La anemia es la regla, pero por lo general no pone en riesgo la supervivencia. Los efectos inespecíficos sobre el crecimiento, el pulso, la temperatura y el sistema inmunitario son similares a los del marasmo. En algunos estudios se indica que el kwashiorkor no sólo impide el desarrollo físico sino que compromete el desarrollo intelectual posterior.



PATOLOGÍA: cuando se realiza un análisis microscópico, en el kwashiorkor el hígado muestra acumulación de grasa. La acumulación de lípidos en el citoplasma de los hepatocitos desplaza al núcleo hacia la periferia de la célula. El aporte suficiente de carbohidratos en la dieta proporciona lípidos al hepatocito, pero las reservas escasas de proteínas no permiten la síntesis de una cantidad apropiada de la apoproteína portadora, capaz de movilizar el lípido a partir de la célula hepática. Los cambios, con la posible excepción del retraso mental, son del todo reversibles una vez se ingiere una cantidad suficiente de proteínas. De hecho, la esteatosis hepática se revierte tras la niñez temprana, incluso si la dieta continúa aportando una cantidad insuficiente de proteínas. En cualquier caso, los cambios hepáticos no son progresivos y no conducen a la hepatopatía crónica.

Las vitaminas son catalizadores orgánicos que se precisan para el metabolismo normal y sólo se encuentran disponibles a partir de fuentes dietéticas

Así pues, las vitaminas para una especie no son necesariamente las mismas que para otra. Por ejemplo, los humanos no pueden sintetizar ácido ascórbico (vitamina C), de manera que necesitan ascorbato en la dieta para prevenir el escorbuto, aunque la mayor parte de los animales inferiores pueden sintetizar su propia vitamina C y no requieren su aporte en la dieta.

Vitamina A

La vitamina A es una sustancia liposoluble con importancia para la maduración esquelética y el mantenimiento de los recubrimientos epiteliales especializados y la estructura de la membrana celular. Además, es un constituyente central de los pigmentos fotosensibles en la retina. La vitamina A se presenta de manera natural como **retinoides** o como un precursor, el **betacaroteno**. La fuente del precursor —el caroteno— la constituyen las plantas, en especial los vegetales de hojas verdes. El hígado de los peces es una fuente particularmente rica de vitamina A (retinoides).

La vitamina A es, al parecer, importante para la función inmunitaria y los mecanismos de defensa de otros tipos. Durante mucho tiempo se ha reconocido que la deficiencia de vitamina A se relaciona con una resistencia deficiente contra las infecciones. Sin embargo, los efectos de la vitamina A sobre las enfermedades infecciosas específicas son variables, aunque la opinión general es que la administración de vitamina A a los individuos con deficiencia reduce su mortalidad por cualquier causa. Además, en los países subdesarrollados, la administración de complementos de vitamina A a las mujeres embarazadas y sus hijos ha reducido la mortalidad infantil.

Metabolismo

El betacaroteno se modifica en la mucosa intestinal para obtener retinoides, que se absorben con los quilomicrones. Se almacena en el hígado, donde se ubica el 90% de esta vitamina en el organismo. En los períodos en los que se altera la absorción de grasas (p. ej., diarrea), la absorción de la vitamina A disminuye.

Deficiencia de vitamina A

Si bien la deficiencia de vitamina A es rara en los países desarrollados, constituye un problema de salud importante en regiones más pobres del mundo, entre las que se encuentran en gran parte de África, China y el sureste asiático.

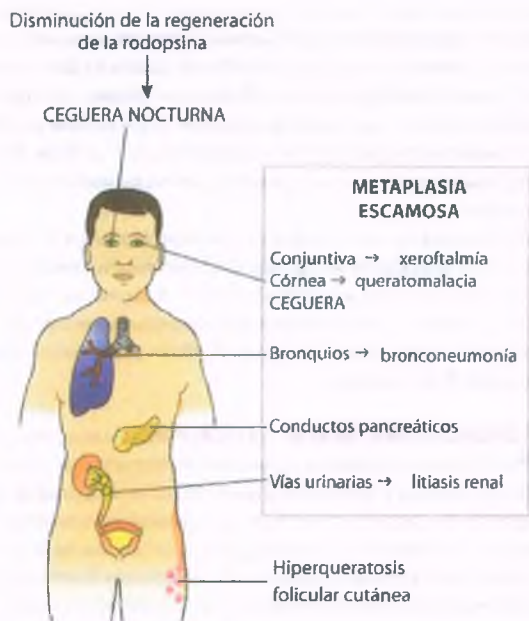


Figura 8-24. Complicaciones de la deficiencia de vitamina A.

PATOLOGÍA: la deficiencia de vitamina A genera sobre todo metaplasia escamosa, que predomina en el epitelio glandular (fig. 8-24). Así, los detritos de queratina bloquean las glándulas sudoríparas y lagrimales. La metaplasia escamosa es habitual en la tráquea y los bronquios, y la bronconeumonía es una causa frecuente de muerte. El recubrimiento epitelial de la pelvis renal, los conductos pancreáticos, el útero y las glándulas salivales también se ven afectados con frecuencia. Los cambios epiteliales en la pelvis renal pueden relacionarse con cálculos renales. Con una disminución adicional de las reservas de vitamina A, se produce metaplasia escamosa de las células epiteliales de los conductos conjuntivos y lagrimales, lo que conduce al desarrollo de xeroftalmia, la sequedad de la córnea y la conjuntiva. La córnea se reblandece (queratomalacia, fig. 8-25) y queda vulnerable a la ulceración y a la infección bacteriana, que podrían desencadenar amaurosis. La hiperqueratosis folicular, un trastorno cutáneo secundario a la oclusión de las glándulas sebáceas, también es una característica de esta afección.



Figura 8-25. Queratomalacia en la deficiencia de vitamina A.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: el signo más temprano de deficiencia de vitamina A es con frecuencia la disminución de la visión en condiciones de iluminación limitada. La vitamina A es un componente básico del pigmento de los bastones de la retina y participa en la transducción de la luz. Puesto que el aldehído de la vitamina A, el retinol, se degrada de manera constante al generar la señal de luz, se requiere una provisión continua de vitamina A para la visión nocturna.

Toxicidad por vitamina A

La intoxicación por vitamina A suele deberse a la administración excesiva de complementos vitamínicos a los niños. Se dice que los primeros exploradores del Ártico experimentaron toxicidad por vitamina A porque comieron hígado de oso polar, que es particularmente rico en esa vitamina. Son frecuentes la hepatomegalia y la esplenomegalia; en el análisis microscópico estos órganos muestran macrófagos cargados con lípidos. En el hígado, la vitamina A también se encuentra en los hepatocitos, y la hipervitaminosis A prolongada está implicada en casos infrecuentes de cirrosis. Los síntomas de presentación podrían ser el dolor óseo y los síntomas neurológicos, como la hiperexcitabilidad y la cefalea. La suspensión del consumo excesivo de vitamina A revierte todas o casi todas las lesiones. El consumo excesivo de caroteno es benigno, y tan sólo tiñe de amarillo la piel, situación que podría confundirse con ictericia.

Los derivados sintéticos del ácido retinoico se utilizan en la actualidad con fines farmacológicos para el alivio del acné grave. Tanto el ácido retinoico como el consumo dietético intenso de vitamina A preformada son especialmente peligrosos durante el embarazo, puesto que son teratógenos potentes. Diversos estudios clínicos señalan que el consumo excesivo de vitamina A conduce a la disminución de la densidad mineral ósea, y en consecuencia aumentan la incidencia de fracturas.

Complejo vitamínico B

Las vitaminas hidrosolubles del grupo B se numeran del 1 al 12, pero sólo ocho de ellas son vitaminas en sí mismas (tabla 8-2).

Tiamina (B₁)

La tiamina era el compuesto activo de la descripción original de la vitamina D, que se definía como un extracto hidrosoluble de los refinados del arroz con capacidad para curar el beriberi (deficiencia clínica de tiamina). La vitamina es un cofactor esencial para la actividad de varias enzimas cruciales del metabolismo energético, en especial del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs). La deficiencia de tiamina se observaba característicamente en el Oriente, donde la alimentación básica consistía en arroz refinado, del que se había eliminado el contenido de tiamina durante el procesamiento. Ante el reconoci-

Tabla 8-2

Vitaminas del complejo B

Vitamina	Nombre bioquímico
B ₁	Tiamina
B ₂	Riboflavina
B ₃	Niacina
B ₅	Ácido pantoténico
B ₆	Piridoxina
B ₇	Biotina
B ₉	Ácido fólico
B ₁₂	Cianocobalamina

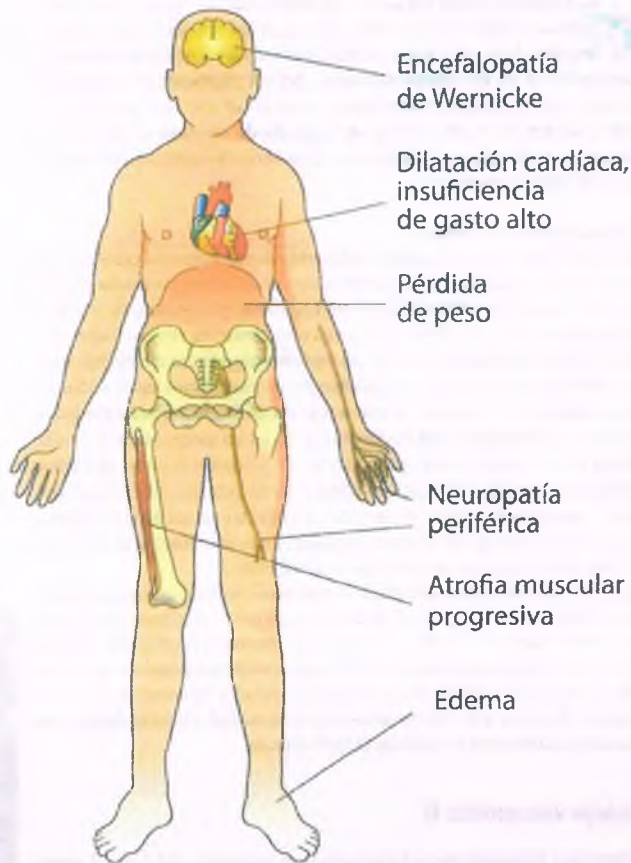


Figura 8-26. Complicaciones de la deficiencia de tiamina (beriberi).

miento creciente de la enfermedad y la mejora de la nutrición en algunas regiones de Asia, el trastorno es ahora menos frecuente que en las generaciones previas. En los países occidentales, la enfermedad se desencadena en alcohólicos, personas abandonadas con nutrición general deficiente e individuos que recurren a dietas desequilibradas. **Los síntomas principales de la deficiencia de tiamina son la polineuropatía, el edema y la insuficiencia cardíaca** (fig. 8-26). Tradicionalmente, el síndrome por deficiencia se ha clasificado como beriberi seco, con síntomas presentes en el sistema neuromuscular, y beriberi húmedo, en el que predominan las manifestaciones de insuficiencia cardíaca.

La deficiencia de tiamina en alcohólicos crónicos puede manifestarse por afectación del SNC, que toma la forma del síndrome de Wernicke, en el cual son prominentes la **demencia progresiva, la ataxia y la oftalmoplejía** (parálisis de los músculos extraoculares). El síndrome de Korsakov, en el que resulta evidente un trastorno del pensamiento, se atribuyó durante algún tiempo exclusivamente a la deficiencia de tiamina, pero en la actualidad se sabe que se observa tanto en alcohólicos crónicos como en individuos con otros síndromes orgánicos.



PATOLOGÍA: el análisis patológico del sistema nervioso en la deficiencia de tiamina no ha permitido identificar un cambio patognomónico en los nervios periféricos, puesto que es posible observar cambios similares o idénticos en otras neuropatías periféricas. Una anomalía característica es la degeneración de la capa de mielina, que con frecuencia empieza en el nervio ciático y afecta luego a otros nervios periféricos y en ocasiones a la médula espinal misma. En casos avanzados, es posible observar fragmentación axónica.

Las lesiones más impresionantes en la encefalopatía de Wernicke se sitúan en los cuerpos mamilares y las áreas circundantes que colindan con el tercer ventrículo (v. cap. 28). De hecho, la atrofia de los cuerpos mamilares puede identificarse en alcohólicos mediante tomografía computarizada y resonancia magnética nuclear. En el análisis microscópico se observa dentro del cerebro degeneración y pérdida de las células ganglionares, rotura de los vasos sanguíneos pequeños y hemorragias en anillo.

Los cambios en el corazón también son inespecíficos. En el estudio macroscópico, el corazón se encuentra reblandecido, dilatado y con aumento de peso. El proceso puede afectar al lado derecho o al izquierdo del corazón, o a ambos. Los cambios microscópicos son inespecíficos, e incluyen edema, hipertrofia inconstante de fibras y focos ocasionales de degeneración de las mismas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: los pacientes con beriberi seco manifiestan parestesias, disminución de los reflejos, y debilidad y atrofia de los músculos de las extremidades. El beriberi húmedo se caracteriza por edema generalizado, manifestación de la insuficiencia cardíaca congestiva grave. La anomalía básica es la vasodilatación descontrolada y generalizada, así como la intensificación de la anastomosis arteriovenosa periférica. Esta combinación conduce a un aumento compensatorio del gasto cardíaco, y finalmente a una gran dilatación cardíaca y a la insuficiencia cardíaca congestiva. En un paciente con metabopatía comprobada (p. ej., hipertiroidismo), la insuficiencia cardíaca de gasto alto y el edema generalizado sugieren con fuerza una deficiencia de tiamina.

La prueba diagnóstica más confiable para identificar la deficiencia de tiamina es la respuesta inmediata y dramática a la administración parenteral de esa vitamina. La cuantificación de la tiamina en la sangre y de la actividad de la transcetolasa también resulta útil.

Riboflavina (B₂)

La riboflavina, una vitamina que deriva de muchas fuentes vegetales y animales, es importante para la síntesis de los nucleótidos de flavina, relevantes para el transporte de electrones y otras reacciones en las cuales la transferencia de energía es crucial. La riboflavina se convierte en el organismo en mononucleótidos y dinucleótidos de flavina. Los síntomas clínicos de la deficiencia de riboflavina son raros; suelen observarse sólo en pacientes debilitados por distintas afecciones y en alcohólicos con alimentación deficiente.

Las deficiencias de tiamina, riboflavina y niacina son inhabituales en los países industrializados, puesto que el pan y los cereales se fortifican con esas vitaminas. En ocasiones se observa una ligera deficiencia de riboflavina durante el embarazo y la lactancia, o en alguna fase de crecimiento rápido en la niñez y la adolescencia, cuando el incremento de las demandas se combina con alguna privación nutricional moderada.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: cuando se produce, la deficiencia de riboflavina se presenta casi siempre junto con otras deficiencias de vitaminas hidrosolubles. Se manifiesta en particular por lesiones en la piel de la cara y el epitelio corneal. La **queilosis**, el término que se utiliza para hacer referencia a las fisuras cutáneas en los ángulos de la boca, es una lesión característica (fig. 8-27). Estas fisuras cutáneas pueden ser dolorosas y se infectan con frecuencia.

Se observan hiperqueratosis e infiltrado mononuclear discreto en la piel. La **dermatitis seborreica**, una inflamación cutánea con aspecto graso y descamativo, afecta característicamente a las mejillas y las regiones retroauriculares. La lengua adquiere un aspecto liso y violáceo (magenta) por efecto de la atrofia mucosa. La lesión más problemática podría ser la **queratitis intersticial**, a la que sigue la opacificación cor-

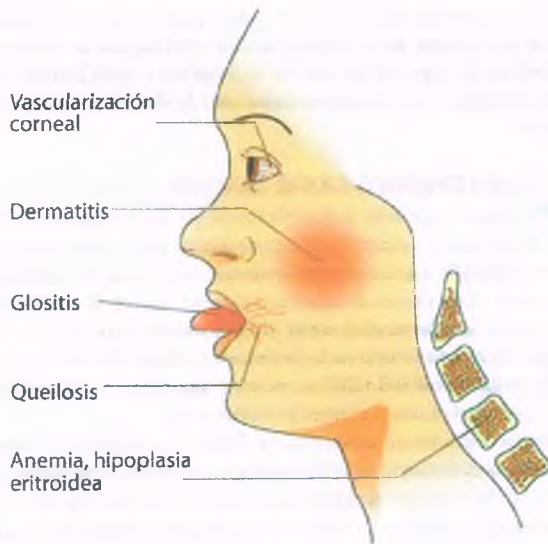


Figura 8-27. Complicaciones de la deficiencia de riboflavina.

neal y, finalmente, la ulceración. La localización de las lesiones en la deficiencia de riboflavina carece de explicación bioquímica. No existe toxicidad reconocida por la ingestión de dosis altas de riboflavina.

Niacina (B₃)

El término niacina hace referencia al ácido nicotínico. El ácido nicotínico deriva de fuentes dietéticas o se sintetiza a partir del triptófano. En el organismo, el ácido nicotínico se convierte en nicotinamida, que desempeña un papel importante en la síntesis del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD). Este compuesto y su derivado fosforilado, NADP, son importantes para el metabolismo intermedio y un gran número de reacciones de oxidorreducción. La proteína animal, que se encuentra en la carne, los huevos y la leche es rica en triptófano y por ende constituye una fuente de niacina de síntesis endógena. La niacina misma se encuentra disponible en muchos tipos de grano. La **pelagra** es el término que hace referencia a la deficiencia clínica de niacina. Es rara en la actualidad.

FACTORES ETIOLÓGICOS: la pelagra se observa en especial en individuos debilitados por otros trastornos, así como en alcohólicos desnutridos. Las personas que consumen dietas desequilibradas y que no adquieren cantidades suficientes de proteínas pueden sufrir una deficiencia de triptófano, que en combinación con la carencia de niacina exógena podría desencadenar pelagra leve. La malabsorción del triptófano, como la que tiene lugar en la enfermedad de Hartnup, o el consumo excesivo de triptófano para la síntesis de serotonina en el síndrome carcinoide podrían también desencadenar síntomas leves de pelagra. Las deficiencias de piridoxina y riboflavina aumentan el requerimiento de niacina en la dieta, puesto que estos dos cofactores son necesarios para la biosíntesis de niacina a partir del triptófano. La pelagra tiene singular prevalencia en regiones en las que el maíz es el alimento básico, puesto que la niacina que contiene esa planta se encuentra en enlace químico y tiene disponibilidad baja. El maíz también es una fuente pobre de triptófano.

PATOLOGÍA: la pelagra (del italiano, 'piel áspera') se caracteriza por las tres "D" de la deficiencia de niacina: **dermatitis, diarrea y demencia** (fig. 8-28). Las zonas expuestas a la luz, como la cara y las manos, y las que están sujetas a presión, como las rodillas y los codos, muestran una dermatitis descamativa áspera (fig.

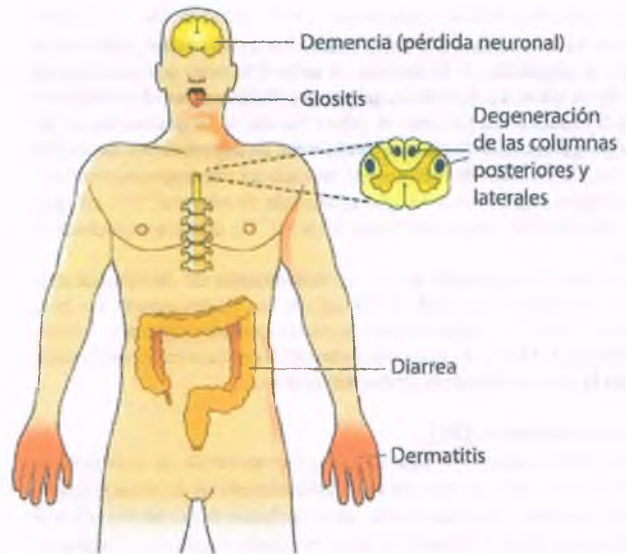


Figura 8-28. Complicaciones de la deficiencia de niacina (pelagra).

8-29). La afectación de las manos desencadena la llamada dermatitis en guante. Las lesiones son pequeñas y muestran áreas de pigmentación y despigmentación. En el análisis microscópico, son características la hiperqueratosis, la vascularización y la inflamación crónica de la piel. Es posible observar fibrosis subcutánea y cicatrización en las fases tardías. Se encuentran lesiones similares en las membranas mucosas de la boca y la vagina. En la boca, la inflamación y el edema determinan el aumento de volumen y el enrojecimiento de la lengua, la cual en la fase crónica



Figura 8-29. Pelagra. Se muestra la dermatitis en las áreas expuestas al sol de los brazos y en torno al cuello en una mujer anciana.

muestra fisuras y podría compararse con la carne cruda. La diarrea acuosa crónica es típica de la enfermedad, y se presume que deriva de la atrofia y la ulceración de la mucosa de todo el tubo gastrointestinal, en particular el colon. La demencia, que se caracteriza por las ideas aberrantes que limitan con la psicosis, se relaciona con la degeneración de las células ganglionares en la corteza cerebral. La degeneración de la mielina en los tractos de la médula espinal se asemeja a la degeneración combinada subaguda que provoca la deficiencia de vitamina B¹². La pelagra grave crónica determina una cuarta letra "D" de manera específica: el deceso.

En dosis farmacológicas, los complementos de niacina disminuyen la concentración del colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) e incrementan sus concentraciones en las de alta densidad (HDL), lo que convierte esta vitamina en un adyuvante útil para la prevención de la aterosclerosis.

Ácido pantoténico (B₅)

El ácido pantoténico funciona como componente de la coenzima A (CoA), y es un cofactor esencial para la biosíntesis de los ácidos grasos y ciertos péptidos. Entre las fuentes principales de ácido pantoténico se encuentran la carne de vacuno, el pollo, el hígado, los huevos, los granos y distintos vegetales.

La deficiencia de ácido pantoténico es muy infrecuente, excepto en caso de desnutrición grave. El síndrome se caracteriza por trastornos conductuales, neurológicos y gastrointestinales.

No existen efectos adversos conocidos relacionados con el consumo excesivo de ácido pantoténico.

Piridoxina (B₆)

Existen tres compuestos de origen natural que presentan actividad de vitamina B₆: piridoxina, piridoxal y piridoxamina. Por razones prácticas, se agrupan bajo el término piridoxina. Estos compuestos muestran distribución amplia en los alimentos de origen vegetal y animal. La vitamina B₆ funciona como coenzima en gran cantidad de vías metabólicas, entre las que se encuentran las relacionadas con aminoácidos, lípidos, metilación y descarboxilación, gluconeogénesis, y metabolismo del hemo y los neurotransmisores. Algunos estudios también sugieren que la vitamina B₆ desempeña algún papel en el mantenimiento de la función inmunitaria normal de las células B y T.



EPIDEMIOLOGÍA: los estudios poblacionales achacaron a las concentraciones bajas de piridoxina el aumento del riesgo de aterosclerosis, pero los mecanismos de este efecto siguen sin definirse. Las concentraciones sanguíneas bajas de vitamina B₆ también se correlacionan con distintas afecciones, como el envejecimiento, la disfunción renal y los trastornos inflamatorios. La relevancia de estas correlaciones incentiva un estudio adicional.

Un análisis reciente de estudios prospectivos sugiere una disminución del 20% del riesgo de cáncer colorrectal en personas con consumo elevado de vitamina B₆, en comparación con individuos con consumo bajo. El informe encontró que las concentraciones sanguíneas bajas de la variante activa de la vitamina B₆, en concreto el piridoxal-5-fosfato, tienen correlación con el aumento del riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal.

En Estados Unidos se calcula que el consumo de vitamina B₆ es inadecuado en alrededor del 20% de los varones mayores de 50 años y en el 40% de las mujeres en ese mismo grupo de edad.



FACTORES ETIOLÓGICOS: la piridoxina se convierte en fosfato de piridoxal, una coenzima de muchas enzimas, entre las que se encuentran transaminasas y carboxilasas. La deficiencia de piridoxina rara vez se debe a una dieta inadecuada, aunque los lactantes que reciben alimentación con una fórmula con reconstitución inadecuada, durante la cual se destruye la piridoxina, sufren convulsiones. Una demanda mayor de la vitamina, como la que podría observarse durante el embarazo, es capaz de desencadenar un estado de

deficiencia secundario. Especialmente preocupante es la deficiencia de piridoxina que deriva de la administración prolongada de distintos medicamentos, en especial isoniacida, cicloserina y penicilamina. En ocasiones también se ha comunicado un estado de deficiencia en los alcohólicos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: no existen manifestaciones clínicas de la deficiencia de piridoxina que pudieran considerarse características o patognomónicas. Las complicaciones dermatológicas usuales de las deficiencias de otras vitaminas del complejo B se observan en la deficiencia de piridoxina. *La expresión principal de la enfermedad atañe al SNC, característica que coincide con el papel de esta vitamina en la síntesis de la descarboxilasa dependiente de piridoxal del GABA, un neurotransmisor.* En lactantes y niños se presentan diarrea, anemia y convulsiones.

Existen situaciones en las que no se identifican pruebas clínicas o bioquímicas de deficiencia de piridoxina, aunque las dosis altas (farmacológicas) de la vitamina resultan útiles para el tratamiento del trastorno. Estas afecciones se denominan síndromes de dependencia de piridoxina, e incluyen anemia, convulsiones y homocistinuria secundaria a la deficiencia de la sintetasa de la cistationina.

La anemia sensible a piridoxina es hipocrómica y microcítica, por lo que podría confundirse con la anemia por deficiencia de hierro. Sin embargo, a diferencia de esta última, la anemia sensible a piridoxina se caracteriza por la saturación de las reservas de hierro y el aumento de la saturación de la transferrina. Así, la administración de hierro únicamente podría agravar la anemia sensible a piridoxina. Por definición, la anemia responde bien a dosis masivas de piridoxina.

Biotina (B₇)

La mayor parte de la biotina se encuentra en las carnes y los cereales, en los cuales se halla en gran medida unida a las proteínas. La biotina es un cofactor obligado de cinco carboxilasas que participan en el metabolismo intermedio, lo que incluye el ciclo de Krebs.



FACTORES ETIOLÓGICOS: la deficiencia de biotina se da en individuos que consumen grandes cantidades de huevo crudo, en los que cursan con algún síndrome de malabsorción prolongado y en niños con desnutrición proteica-calórica intensa. La administración crónica de fármacos anticonvulsivos también puede provocar depleción de biotina.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: los síntomas de la deficiencia de biotina incluyen un exantema seborreico y eccematoso. En los adultos, entre los síntomas neurológicos se encuentran letargo, alucinaciones y parestesias. En los lactantes se han observado hipotonía y retraso del desarrollo.

No existen consecuencias adversas conocidas de la administración de dosis altas de biotina.

Ácido fólico (B₉)

El ácido fólico es un derivado heterocíclico del ácido glutámico y funciona como donante de grupos metilo, en especial para la síntesis de nucleótidos. El folato, junto con la vitamina B₁₂ (v. a continuación), es un cofactor clave en las reacciones de metilación. Una de las reacciones clave en cuestión es la conversión de la homocisteína en metionina, necesaria para generar S-adenosilmetionina (SAM). La SAM es un donante clave de metilos para la síntesis de neurotransmisores (noradrenalina en adrenalina), fosfolípidos (fosfatidiletanolamina en fosfatidilcolina), nucleótidos metilados e histonas. El folato también es crítico para la generación de nucleótidos purínicos y para la conversión del uracilo en timidina. Esta última reacción resulta elemental para comprender las consecuencias de la deficiencia de folato en el desarrollo de la anemia megaloblástica.

DEFICIENCIA DE FOLATO: el ácido fólico y la vitamina B₁₂ (v. a continuación) participan en la vía metabólica en que se sintetiza la metionina (v. anteriormente), y la importancia que tiene la SAM en las distintas reacciones bioquímicas explica el grado de superposición entre las manifestaciones de las deficiencias de estas dos vitaminas (es decir, la anemia megaloblástica; v. cap. 20). La distinción entre ambas deficiencias fue dilucidada por Herbert, quien en 1962 desarrolló anemia megaloblástica tras seguir una dieta experimental autoimpuesta que sólo carecía de folato.

El folato se encuentra en casi todos los alimentos, como las carnes, los productos lácteos, los pescados y mariscos, los cereales y los vegetales. Su carencia es así pues consecuencia de una dieta por lo general deficiente, como la que se observa en algunos alcohólicos, más que por una dieta con deficiencia de un solo componente. Los síndromes de malabsorción pueden causar deficiencia de folato. Puesto que las situaciones en las que se produce deficiencia de folato afectan a muchos nutrientes, la deficiencia aislada de folato es rara.

Se demostró que los complementos de folato que se administran durante la fase temprana del embarazo disminuyen la incidencia de defectos del tubo neural en el feto. Sin embargo, la deficiencia materna de folato rara vez provoca defectos del tubo neural, y la disminución de la incidencia de estas malformaciones podría corresponder a un efecto farmacológico del folato sobre algún trastorno que provoquen otros factores, más que a la corrección de un estado de deficiencia en sí mismo. Puesto que la formación del tubo neural se produce antes de que muchas mujeres sepan que están embarazadas, el enriquecimiento de los cereales y los productos de granos con ácido fólico se convirtió en un mandato legal en Estados Unidos desde 1998.

Cianocobalamina (B₁₂)

La deficiencia de vitamina B₁₂ casi siempre se observa en caso de anemia perniciosa, y deriva de la falta de secreción de factor intrínseco en el estómago (v. cap. 15), lo que impide la absorción de la vitamina en el ileon.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Spuesto que la vitamina B₁₂ se encuentra en casi todas las proteínas animales, como la carne, la leche y los huevos, la deficiencia dietética sólo se observa en casos raros de vegetarianismo extremo, y sólo tras muchos años de dieta restringida. La infestación del intestino delgado por el parásito plano de los peces *Diphyllobothrium latum* (que se encuentra en el pescado mal cocido) puede desencadenar deficiencia de vitamina B₁₂, puesto que el parásito absorbe la vitamina en la luz intestinal.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: la deficiencia de vitamina B₁₂ se relaciona con anemia megaloblástica. Además, la anemia perniciosa se complica por una enfermedad neurológica que se denomina degeneración combinada subaguda de la médula espinal. En los capítulos 20 y 28 se pueden consultar análisis detallados sobre la deficiencia de vitamina B₁₂.

Colina

La colina es una amina que se encuentra en muchos alimentos, en especial productos del trigo, cacahuete, frijol de soja, pescado y carne. Se incorpora en especial a los fosfolípidos de la membrana y es la fuente dietética principal de grupos metilo. La colina es necesaria para la señalización, el transporte y el metabolismo de los lípidos, y para la neurotransmisión colinérgica. También es importante en las reacciones que implican la transferencia de grupos metilo. Puesto que existe una vía endógena para la biosíntesis de la colina, no se consideraba un nutriente esencial en el humano. En fecha reciente, sin embargo, se identificaron síndromes por deficiencia de colina y en la actualidad se tiene en cuenta en la definición de niveles de consumo dietético adecuado.

En condiciones experimentales, una dieta deficiente en colina permitió obtener muestras de daño hepático y muscular. Los pacientes que se mantienen con nutrición parenteral total por síndrome del intestino corto desarrollan con frecuencia hepatopatía, y algunos de estos casos pueden prevenirse mediante la administración complementaria de colina.

Vitamina C (ácido ascórbico)

Los efectos de la deficiencia de la vitamina C, específicamente el escorbuto, se describieron hace 5000 años en jeroglíficos egipcios y fueron mencionados por Hipócrates en el año 500 a. C.



PATOGENIA MOLECULAR: el ácido ascórbico es una vitamina hidrosoluble que actúa como un potente agente reductor biológico que participa en muchas reacciones de oxidorreducción y de transferencia de protones. Es importante para la síntesis del sulfato de condroitina y la hidroxilación de la prolina a partir de la hidroxiprolina del colágeno. El ácido ascórbico tiene muchas otras funciones importantes: impide la oxidación del tetrahidrofolato e intensifica la absorción del hierro partir del intestino. Sin la vitamina C, la biosíntesis de ciertos neurotransmisores se trastoca, lo que conduce, por ejemplo, a limitar la actividad de la hidroxilasa β de la dopamina. El ácido ascórbico también interviene en la cicatrización de las heridas y las funciones inmunitarias. Las mejores fuentes dietéticas de vitamina C son las frutas cítricas, los vegetales verdes y el jitomate (también llamado tomate).

El escorbuto es el estado de deficiencia clínico de vitamina C. La primera demostración de que esta vitamina era necesaria fue el efecto notorio que tuvo la lima para prevenir el escorbuto en los marinos británicos del siglo XVIII. La distribución de limas (en inglés, limes) a la marina británica llevó a que se utilizara el término "limey" para designar a los marinos. El escorbuto es raro en el mundo occidental, pero se observa con frecuencia en países no industrializados en los cuales prevalecen otras variantes de desnutrición. En los países industrializados el escorbuto es ahora una enfermedad de personas afectadas por trastornos crónicos que no se alimentan bien, de los ancianos abandonados y los alcohólicos desnutridos. La tensión que generan el frío, el calor, la fiebre o el traumatismo (accidental o quirúrgico) desencadena un aumento de los requerimientos de vitamina C. Los niños que se alimentan sólo con leche durante el primer año de vida desarrollan escorbuto, al igual que los alcohólicos. La disminución leve de las concentraciones de ácido ascórbico también se presenta en otras enfermedades, por ejemplo el tabaquismo, la tuberculosis, la fiebre reumática y muchos trastornos debilitantes. Algunas mujeres que utilizan AO pueden presentar una ligera disminución de la concentración sérica de vitamina C. Cada día se cataboliza alrededor del 3% del ácido ascórbico del organismo.



PATOLOGÍA: casi todos los episodios que se relacionan con la deficiencia de la vitamina C se deben a la síntesis de un colágeno anómalo que carece de fuerza tensil (Fig. 8-30). En el transcurso de 1 a 3 meses, las hemorragias subperiósticas desencadenan dolor en los huesos y las articulaciones. Las hemorragias petequiales, las equimosis y la púrpura son comunes, sobre todo tras los traumatismos pequeños o en las zonas de presión. Las hemorragias perifoliculares cutáneas son especialmente típicas del escorbuto. En casos avanzados, el edema y la hemorragia de las encías constituyen un signo clásico. La reabsorción del hueso alveolar desencadena la pérdida de los dientes. La cicatrización de las heridas es deficiente y se observa dehiscencia de las ya cicatrizadas. Puede presentarse anemia por hemorragia prolongada, anomalías de la absorción del hierro o deficiencia concomitante de ácido fólico.

La deficiencia de vitamina C en los niños desencadena interrupción del crecimiento, y las estructuras ricas en colágeno, como los dientes, los huesos y los vasos sanguíneos, desarrollan anomalías. Los efectos sobre el

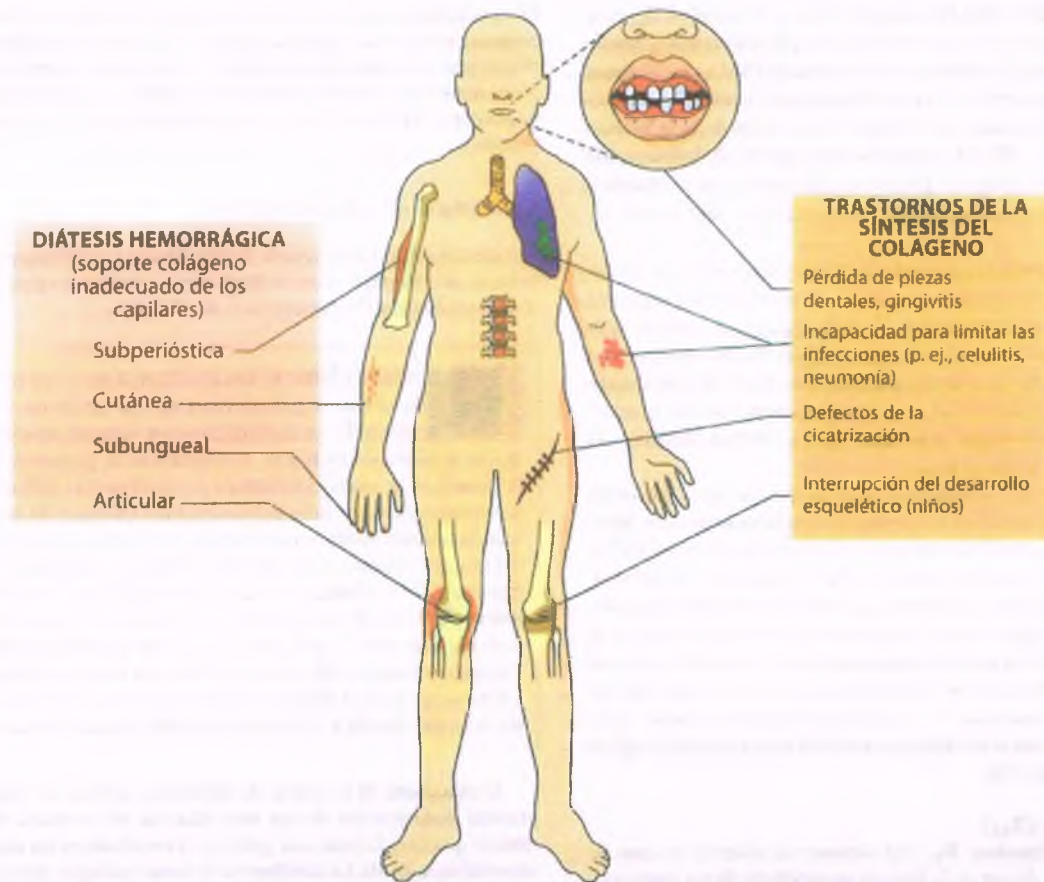


Figura 8-30. Complicaciones de la deficiencia de vitamina C (escorbuto).

hueso en desarrollo son evidentes y guardan una peculiar relación con los trastornos de la función de los osteoblastos (v. cap. 26). Además de la cicatrización deficiente de las heridas, los pacientes con escorbuto muestran dificultad para limitar las infecciones mediante la formación de abscesos, de manera que aquéllas se diseminan con más facilidad. El diagnóstico del escorbuto se confirma con el hallazgo de concentraciones séricas bajas de ácido ascórbico.

Mientras que las afirmaciones de que el ácido ascórbico podría ayudar a prevenir las infecciones de las vías respiratorias superiores carecen de una base sustancial, la ingestión de grandes cantidades de vitamina C no parece tener efectos dañinos.

Vitamina D

Hace alrededor de 500 millones de años, la vitamina D apareció por vez primera en la tierra en el fitoplancton del océano, en el cual podría haber tenido como función la absorción de la radiación ultravioleta o constituir una señal fotoquímica. A lo largo de la evolución, los vertebrados terrestres desarrollaron dependencia de la vitamina D para el mantenimiento de sus esqueletos óseos.

La vitamina D es una hormona esteroide liposoluble que se encuentra en dos formas: vitamina D₃ (colecalfiferol) y vitamina D₂ (ergocalciferol), que cuentan con una potencia biológica idéntica en el humano. La vitamina D₃ se produce en la piel, mientras que la vitamina D₂ deriva del ergosterol de las plantas. La vitamina se absorbe en el yeyuno junto con las grasas, y se transporta hacia la sangre unida a una globulina α (proteína de unión a la vitamina D). *Para adquirir potencia biológica, la vitamina D debe hidroxilarse y constituir metabolitos activos en el hígado y los riñones. La forma activa de la vitamina favorece la absorción del calcio y el fosfato a partir del intestino delgado, y podría ejercer influencia directa sobre la mineralización del hueso.*

El descubrimiento de los receptores para la 1,25-dihidroxitamina D en el núcleo celular de varios tejidos que no guardan relación con el metabolismo del calcio condujo a la búsqueda de aplicaciones farmacológicas para esta vitamina. Podría tener utilidad en el tratamiento de la psoriasis, la hipertensión, y quizá ciertos tipos de cáncer y la esclerosis múltiple.

Deficiencia vitamina D

FACTORES ETIOLÓGICOS: *en los niños, la deficiencia de vitamina D provoca raquitismo; en el adulto, se desarrolla osteomalacia.* La deficiencia de vitamina D deriva de 1) el consumo dietético insuficiente de la vitamina; 2) la producción insuficiente de vitamina D en la piel como consecuencia de una exposición limitada a la luz solar; 3) la absorción inadecuada de vitamina D a partir de la dieta (como ocurre en los síndromes de malabsorción de grasas), o 4) la conversión anómala de la vitamina D en sus metabolitos con actividad biológica. Esto último tiene lugar en la hepatopatía y en la insuficiencia renal crónica.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: las lesiones óseas por deficiencia de vitamina D en niños (raquitismo) se han reconocido durante siglos y eran frecuentes en el mundo industrializado occidental hasta una época reciente. Se trataba de una enfermedad que afectaba a los pobres de las ciudades en un grado mucho mayor que a sus iguales rurales. Una explicación parcial de esta diferencia está en la mayor exposición de los residentes de zonas rurales a la luz solar. La adición de la vitamina D a la leche y a muchos alimentos procesados, la administración de formulaciones vitamínicas a niños pequeños y la mejora general de los niveles de nutrición han hecho del raquitismo un caso curioso en los países industrializados. Consúltense más detalles en el capítulo 26.

Hipervitaminosis D

La causa más frecuente de exceso de vitamina D es el consumo extraordinario de formulaciones vitamínicas. La conversión anómala de vitamina D en metabolitos con actividad biológica se observa en ocasiones en los trastornos granulomatosos como la sarcoidosis. Cuando existe malabsorción de calcio, la sensibilidad de los tejidos blanco a la vitamina D puede intensificarse una vez que el trastorno de base se corrige.



PATOLOGÍA: la respuesta inicial al exceso de vitamina D es la **hipercalcemia**, que conduce al desarrollo de síntomas inespecíficos como debilidad y cefalea. El incremento de la excreción renal de calcio induce **nefrolitiasis** o **nefrocalcinosis**. Es posible observar **calcificación heterotópica** en otros tejidos, como los vasos sanguíneos, el corazón y los pulmones. Los lactantes son especialmente susceptibles al exceso de vitamina D, y si la situación no se corrige, podrían desarrollar arterioesclerosis prematura, estenosis supraválvular aórtica y acidosis renal.

Vitamina E

La vitamina E es un antioxidante que (por lo menos en situaciones experimentales) protege los fosfolípidos de la membrana contra la peroxidación lipídica que causan los radicales libres que derivan del metabolismo celular. La actividad de esta vitamina liposoluble puede identificarse en distintos constituyentes de la dieta, en especial el tocoferol α . El maíz y el frijol de soja son en especial ricos en vitamina E.

La deficiencia dietética de vitamina E puede presentarse en niños como consecuencia de ciertas mutaciones de la proteína de transferencia del tocoferol α , y en adultos con distintos síndromes de malabsorción. La deficiencia puede manifestarse como ataxia espinoocerebelosa, miopatía esquelética y retinopatía pigmentada.

En neonatos prematuros, la deficiencia de vitamina E se relaciona con anemia hemolítica, trombocitosis y edema. Se ha comunicado que la terapia con vitamina E mejora la anemia hemolítica en neonatos prematuros y podría limitar la gravedad, mas no la incidencia, de la fibrodisplasia retrolenticular. Se ha señalado que la vitamina E retrasa el desarrollo de cirrosis en los lactantes con atresia biliar congénita. Con la vitamina E se obtienen diversos efectos experimentales interesantes, como la inhibición de 1) la agregación plaquetaria; 2) la conversión de los nitrilos de la dieta en nitrosaminas carcinógenas, y 3) la síntesis de prostaglandinas. También se ha demostrado que protege contra las toxinas que actúan por medio de la síntesis de radicales libres de oxígeno. La posibilidad de que estos efectos se aprovechen para el humano requiere un estudio adicional.

Los esfuerzos por utilizar la vitamina E como un medicamento para la prevención del cáncer y la arteriopatía coronaria no han tenido éxito.

Vitamina K

La vitamina K, un material liposoluble, se encuentra en dos formas: la vitamina K₁, que deriva de las plantas, y la vitamina K₂, a la cual sintetizan en particular las bacterias intestinales ordinarias. Los vegetales de hoja verde son ricos en vitamina K, mientras el hígado y los productos lácteos contienen cantidades menores.



PATOGENIA MOLECULAR: la deficiencia dietética es muy infrecuente en Estados Unidos; la mayor parte de los casos se relacionan con otros trastornos. Sin embargo, el consumo dietético inadecuado de vitamina K puede coincidir en ocasiones con la enfermedad crónica que se vincula a la anorexia.

La deficiencia de vitamina K es común en la malabsorción intensa de grasas, como la que se observa en el *esprúe* y en la obstrucción del árbol biliar. La destrucción de la flora intestinal por los

antibióticos también puede causar deficiencia de vitamina K. Los neonatos muestran con frecuencia deficiencia de vitamina K porque la sustancia no se transporta de manera adecuada a través de la placenta, y el intestino estéril del recién nacido no cuenta con bacterias que la sinteticen. La vitamina K confiere propiedades de unión al calcio a ciertas proteínas, y es relevante para la actividad de cuatro factores de coagulación: protrombina, factor VII, factor IX y factor X. La deficiencia de vitamina K puede ser grave, puesto que podría permitir una hemorragia extremadamente grave. La terapia parenteral con vitamina K resuelve el problema con rapidez.

Aminoácidos

De los aminoácidos que se encuentran en las proteínas del humano, no existe vía metabólica alguna para la síntesis de ocho, y quizá nueve (el aminoácido adicional es la histidina). Se requiere el aporte de estos aminoácidos en la dieta, y se les considera aminoácidos esenciales. Otros nueve aminoácidos pueden sintetizarse en el organismo humano a partir de precursores simples o de otros aminoácidos. Éstos se denominan aminoácidos no esenciales. Por último, dos aminoácidos (cisteína y tirosina) son indispensables de manera condicional, puesto que su síntesis se limita en ciertas situaciones o cuando no se dispone de una cantidad suficiente de precursores. La tabla 8-3 ofrece una lista de los 20 aminoácidos y sus características de dependencia de la dieta.

La deficiencia de aminoácidos esenciales se manifiesta como deficiencia de proteínas (*kwashiorkor*, v. anteriormente).

Tabla 8-3

Aminoácidos

Aminoácido	Naturaleza del requerimiento
Ácido aspártico	No esencial
Ácido glutámico	No esencial
Alanina	No esencial
Arginina	No esencial
Asparagina	No esencial
Cisteína	Esencial condicionado
Fenilalanina	Esencial
Glicina	No esencial
Glutamina	No esencial
Histidina	Esencial condicionado
Isoleucina	Esencial
Leucina	Esencial
Lisina	Essential
Metionina	Esencial
Prolina	No esencial
Serina	No esencial
Tirosina	Esencial condicionado
Treonina	Esencial
Triptófano	Esencial
Valina	Esencial

Consumo creciente de vitaminas

En los últimos años se ha atestiguado una explosión del interés en las aplicaciones farmacológicas potenciales de las vitaminas que no guarda relación con el tratamiento de las deficiencias dietéticas o de otros tipos. En consecuencia, muchas personas consumen ciertas vitaminas en dosis que exceden con mucho los requerimientos para la prevención de las enfermedades por deficiencia. Es probable que los estudios en esos individuos aporten información en relación con los efectos tanto beneficiosos como tóxicos potenciales de las dosis altas de vitaminas.

Los oligoelementos esenciales son en su mayoría componentes de enzimas y cofactores

Entre los oligoelementos esenciales se encuentran el hierro, el cobre, el yodo, el cinc, el cobalto, el selenio, el manganeso, el níquel, el cromo, el aluminio, el molibdeno, el vanadio, el silicio y el flúor. Las deficiencias dietéticas de estos minerales tienen importancia clínica en el caso del hierro y el yodo. Éstas se analizan en los capítulos 20 y 21, que tratan acerca de los trastornos hemáticos y endocrinos, respectivamente.

En Irán y Egipto se ha informado de que la **deficiencia crónica de cinc** provoca enanismo hipogonádico en varones. Los pacientes suelen ser niños que comen yeso, sustancia capaz de quelar el cinc, pero muchas veces coincide con una deficiencia dietética de proteínas. Un trastorno hereditario del metabolismo del cinc, la acrodermatitis enteropática, que es una variante crónica de la deficiencia de cinc, se caracteriza por diarrea, exantema, pérdida del pelo, atrofia muscular progresiva e irritabilidad. Se observan síntomas similares en la deficiencia aguda de cinc que se vincula con la nutrición parenteral total. La deficiencia de cinc también se observa en trastornos que desencadenan malabsorción, como la enfermedad de Crohn, el esprúe celíaco, la cirrosis y el alcoholismo.

La **deficiencia dietética de cobre** es rara, pero puede detectarse en ciertos trastornos hereditarios, en los síndromes de malabsorción y durante la nutrición parenteral total. Su consecuencia más frecuente es la anemia microcítica, aunque también se describen cambios megaloblásticos.

Se ha descrito además la **deficiencia de manganeso**, que causa defectos del crecimiento, anomalías esqueléticas, disfunción reproductora, ataxia y convulsiones. La **exposición industrial al manganeso** provoca síntomas que guardan una estrecha relación con los del parkinsonismo.

[The text in this section is extremely faint and illegible, appearing to be bleed-through from the reverse side of the page.]

9

Enfermedades infecciosas y parasitarias

David A. Schwartz

LA CUOTA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Daño hístico

Capacidad infecciosa y virulencia

Mecanismos de defensa del hospedero

Diferencias hereditarias

Edad

Comportamiento

Inhibición de las defensas del hospedero

INFECCIONES VIRALES: INTRODUCCIÓN

INFECCIONES VIRALES: VIRUS DE ARN

Virus respiratorios

Resfriado común

Gripe

Virus paragripal

Virus sincicial respiratorio

Coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo grave

Exantemas virales

Sarampión

Rubéola

Parotiditis

Infecciones virales intestinales

Infección por rotavirus

Virus Norwalk y otras diarreas virales

Fiebres hemorrágicas virales

Fiebre amarilla

Fiebre hemorrágica de Ébola

Virus del Nilo Occidental

INFECCIONES VIRALES: VIRUS DE ADN

Adenovirus

Parvovirus humano B19

Viruela

Viruela de los monos

Virus del herpes

Virus varicela-zóster

Virus del herpes simple

Virus de Epstein-Barr

Citomegalovirus

Virus del papiloma humano

ENFERMEDADES POR PRIONES

INFECCIONES BACTERIANAS

Cocos piógenos grampositivos

Staphylococcus aureus

Estafilococos coagulasa negativos

Streptococcus pyogenes

Streptococcus pneumoniae

Estreptococos del grupo B

Infecciones bacterianas durante la niñez

Difteria

Tosferina

Haemophilus influenzae

Neisseria meningitidis

Enfermedades bacterianas de transmisión sexual

Gonorrea

Chancroide

Granuloma inguinal

Infecciones por bacterias enteropatógenas

Escherichia coli

Salmonella

Shigelosis

Cólera

Campylobacter jejuni

Yersinia

Infecciones pulmonares por bacterias

gramnegativas

Klebsiella y *Enterobacter*

Legionella

Pseudomonas aeruginosa

Melioidosis

Enfermedades por clostridios

Intoxicación alimentaria por clostridios

Enteritis necrosante

Gangrena gaseosa

Tétanos

Botulismo

Clostridium difficile

Infecciones por bacterias con reservorios

animales o insectos vectores

Brucelosis

Peste

Tularemia

Ántrax

Listeriosis

Enfermedad por arañazo de gato

Muermo

Bartonelosis

Infecciones producidas por microorganismos filamentosos ramificados

- Actinomicosis
- Nocardiosis

INFECCIONES POR ESPIROQUETAS

Sífilis

- Sífilis primaria
- Sífilis secundaria
- Sífilis terciaria
- Sífilis congénita

Treponematosis distintas a las venéreas

- Frambesia
- Bejel
- Pinta

Enfermedad de Lyme

LEPTOSPIROSIS

Fiebre recurrente

Infecciones por fusospiroquetas

- Impétigo gangrenoso
- Estomatitis gangrenosa (noma)

INFECCIONES POR CLAMIDIAS

Infecciones por *Chlamydia trachomatis*

- Infecciones genitales y neonatales
- Linfogranuloma venéreo
- Tracoma

Psitacosis (ornitosis)

Chlamydia pneumoniae

INFECCIONES POR RICKETTSIAS

Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas

Tifus epidémico (transmitido por piojos)

Tifus endémico (murino)

Fiebre tsutsugamushi

Fiebre Q

INFECCIONES POR MICOPLASMAS

INFECCIONES MICOBACTERIANAS

Tuberculosis

- Tuberculosis primaria
- Tuberculosis secundaria (cavitada)

Lepra

Complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*

- Neumopatía granulomatosa
- Infección diseminada en el SIDA

Micobacterias atípicas

INFECCIONES MICÓTICAS

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

Candida

Aspergilosis

- Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- Aspergiloma
- Aspergilosis invasora

Mucormicosis (zigomicosis)

Criptococosis

Histoplasmosis

Coccidioidomicosis

Blastomicosis

Paracoccidioidomicosis (blastomicosis sudamericana)

Esporotricosis

Cromomicosis

Dermatofitosis

Micetoma

INFECCIONES POR PROTOZOARIOS

Paludismo

Babesiosis

Toxoplasmosis

- Síndrome linfadenopático por *Toxoplasma*
- Infección congénita por *Toxoplasma*
- Toxoplasmosis en hospederos inmunodeprimidos

Entamebiosis o amebiasis

- Amebiasis intestinal
- Absceso hepático amebiano

Criptosporidiosis

Giardiasis

Leishmaniosis

- Leishmaniosis cutánea localizada
- Leishmaniosis mucocutánea
- Leishmaniosis visceral (kala-azar)

Enfermedad de Chagas

- Enfermedad de Chagas aguda
- Enfermedad de Chagas crónica

Tripanosomiasis africana

Meningoencefalitis amebiana primaria

HELMINTOSIS

Nematodos del tipo de las filarias

- Filariasis linfática
- Oncocercosis
- Loiasis

Nematodos intestinales

- Ascariosis
- Tricocefalosis
- Uncinariosis
- Estrongiloidosis
- Infestación por oxiuros (enterobiosis)

Nematodos hísticos

- Triquinosis
- Larva migratoria visceral (toxocariasis)
- Larva migratoria cutánea
- Dracunculosis

Trematodos (duelas)

- Esquistosomiasis
- Clonorquiosis
- Paragonimosis
- Fasciolosis
- Fasciolopsiosis

Cestodos: tenias intestinales

- Cisticercosis
- Hidatidosis

INFECCIONES EMERGENTES Y REEMERGENTES

Agentes usados en la guerra biológica

Organismos microbianos extraterrestres

LA CUOTA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Quizá el peor azote de la humanidad, el grupo de afecciones diversas que se conocen como enfermedades infecciosas, ha causado más dolor, sufrimiento, discapacidad y muerte prematura que cualquier otro tipo de padecimientos en la historia. Las diarreas bacterianas y virales, las neumonías bacterianas, la tuberculosis, el sarampión, el paludismo, la hepatitis B, la tosferina y el tétanos matan a más personas cada año que el cáncer y las enfermedades cardiovasculares (tabla 9-1). El impacto de las enfermedades infecciosas es mayor en los países menos desarrollados, donde millones de personas, en particular niños menores de 5 años, mueren por afecciones infecciosas susceptibles de tratamiento o prevención. Incluso en los países desarrollados de Europa y Norteamérica, la mortalidad, la morbilidad y la pérdida de productividad económica por enfermedades infecciosas son cuantiosas. En Estados Unidos las enfermedades infecciosas causan cada año más de 200 000 muertes, dan lugar a más de 50 millones de días de hospitalización y a casi 2000 millones de jornadas laborales o escolares perdidas. Se calcula que la viruela arrebató entre 300 y 500 millones de vidas humanas tan sólo durante el siglo XX. Aunque la viruela se ha erradicado del ambiente, una multitud de agentes infecciosos continúan cobrándose millones de vidas cada año. Las enfermedades infecciosas

como la tuberculosis, el paludismo, la diarrea infantil y la infección por el VIH/SIDA siguen arrasando al mundo en desarrollo y acaban con millones de vidas cada año. Incluso en las naciones industrializadas, la morbilidad y la mortalidad por enfermedades infecciosas son todavía notables. En Estados Unidos, tan sólo la sepsis es responsable de alrededor de 200 000 muertes cada año.

Pese a la miseria inenarrable pasada y presente (y, sin duda, futura) de la que estos trastornos son responsables, los logros de individuos ilustres o anónimos ejemplifican las contribuciones que pueden hacerse en esta área para el alivio del sufrimiento humano: el uso que dio Edward Jenner al virus de la viruela de la vaca (vacuna) en 1798 para inmunizar contra la viruela humana; la acción de John Snow al retirar la manivela de la bomba de agua de Broad Street, que dio fin al brote de cólera en Londres en 1854; el descubrimiento realizado en 1843 por Oliver Wendell Holmes, Sr., de que el simple lavado de manos entre la exploración física de una paciente y otra podía reducir drásticamente la incidencia de la fiebre puerperal. Todos estos descubrimientos se hicieron antes de que existiera una teoría inteligible sobre la causa de estas enfermedades. Esa teoría sólo se integraría tras los trabajos de Koch, Pasteur y Lister, quienes inauguraron el campo de la microbiología, que condujo directamente a la identificación de los agentes responsables de muchas enfermedades infecciosas, el establecimiento de estándares efectivos de antisepsia y, finalmente, al descubrimiento y el desarrollo de antibióticos para el tratamiento de las enfermedades bacterianas, micóticas, helmínticas y protozoarias frecuentes.

En la década de 1970 parecía que las enfermedades infecciosas se convertirían en curiosidades médicas como consecuencia del desarrollo de antibióticos avanzados, la mejora de las medidas de sanidad y la vacunación. Esto queda demostrado por el hecho de que en 1970 el director general de Sanidad de Estados Unidos declaró: "ha llegado el momento de que cerremos el libro sobre las enfermedades infecciosas". El hecho de que no se haya conquistado a las enfermedades infecciosas, y que en realidad habían aún de surgir problemas tremendos, se puede ilustrar con el descubrimiento de la enfermedad de los legionarios en 1976. El final de las expectativas inocentes de que se había dominado a las enfermedades infecciosas tuvo lugar en 1981, junto con los primeros informes sobre el VIH-1/SIDA. A partir de entonces emergieron muchas otras infecciones, para las cuales se cuenta con tratamiento limitado o se carece de estrategias curativas: la provocada por el virus del Ébola, el síndrome respiratorio agudo grave, la tuberculosis farmacorresistente, las cepas pandémicas del virus de la gripe, y varias más. La inquietud reciente en torno a estas y otras enfermedades infecciosas pone de relieve que el potencial de amenazas infecciosas futuras para el humano es una realidad,

que los reservorios animales de microbios que pueden transmitirse a los humanos no tienen fin y que la nunca debe bajarse la guardia. Por último, la posibilidad de que las personas pretendan utilizar los agentes infecciosos a manera de armas para la guerra debe eliminar cualquier idea complaciente que se haya desarrollado sobre el hecho de que la humanidad pueda estar segura ante estos patógenos.

Daño histórico

Muchas de las familias taxonómicas causan enfermedades infecciosas: bacterias, hongos, protozoarios y distintos gusanos parásitos. Aun así, muchos agentes infecciosos no pueden considerarse microorganismos del todo independientes. Los virus no pueden multiplicarse por sí mismos y son parásitos intracelulares estrictos que toman en sus manos la maquinaria de replicación de las células susceptibles. De igual manera, los priones, la clase de agentes infecciosos proteínicos, carecen de ácidos nucleicos y representan sin duda un paradigma distinto de enfermedad infecciosa.

Existe un gran número de mecanismos para la transmisión de las distintas enfermedades infecciosas. Muchos de estos trastornos, como

Tabla 9-1

Causas de muerte a nivel mundial

Enfermedad	Número de muertes anuales
Enfermedad cardiovascular	12×10^6
Enfermedades diarreicas (rotavirus, virus similares al Norwalk, <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Escherichia coli</i> productora de diarrea)	5×10^6
Cáncer	4.8×10^6
Neumonía	4.8×10^6
Tuberculosis	3×10^6
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2.7×10^6
Sarampión	1.5×10^6
Paludismo	$1-2 \times 10^6$
Hepatitis B	$1-2 \times 10^6$
Tétanos (neonatal)	775×10^3
Tosferina	500×10^3
Mortalidad materna	500×10^3
SIDA (toda la población)	200×10^3
SIDA (niños)	28×10^3
Esquistosomosis	200×10^3
Entamoebosis (amibiasis)	$40-110 \times 10^3$
Uncinariosis	$50-60 \times 10^3$
Rabia	35×10^3
Tifoidea	25×10^3
Fiebre amarilla	25×10^3
Tripanosomosis africana (enfermedad del sueño)	20×10^3
Ascariosis	20×10^3

SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

la gripe, la sífilis y la tuberculosis, son contagiosos, es decir, pueden propagarse de una persona a otra. Aun así, muchas enfermedades infecciosas, como la legionela, la histoplasmosis y la toxoplasmosis, no son transmisibles y más bien se adquieren en el ambiente. Las bacterias de las especies *Legionella* normalmente se multiplican dentro de amebas acuáticas, pero pueden infectar a los humanos por medio de aerosoles de agua o tras la microaspiración de agua contaminada. Otros agentes infecciosos provienen de numerosas fuentes, entre las que se encuentran animales, insectos, tierra, aire, objetos inanimados y la flora microbiana endógena del humano.

Quizá la paradoja más relevante consista en que ciertos retrovirus se incorporaron de hecho al genoma humano y ahora se heredan de una generación a otra. Su función no se ha discernido, pero su posible activación durante la placentación indujo a especular con que esos retrovirus endógenos pudieran haber permitido la evolución de los mamíferos placentarios.

Capacidad infecciosa y virulencia

La virulencia es el conjunto de propiedades que permiten a un organismo establecer una infección y producir enfermedad o muerte. El organismo debe 1) acceder al cuerpo del hospedero; 2) evitar las defensas múltiples de éste; 3) adaptarse al crecimiento en el ambiente humano, y 4) parasitar los recursos del humano. La virulencia deriva tanto de las estructuras inherentes al microbio implicado como de la interacción entre estos factores y los mecanismos de defensa del hospedero.

Mecanismos de defensa del hospedero

Los medios por los cuales el organismo humano impide o contiene las infecciones se conocen como mecanismos de defensa (tabla 9-2). Existen barreras anatómicas importantes contra la infección —la piel y el sistema de filtración aerodinámico de las vías respiratorias superiores— que evitan que la mayoría de los microorganismos penetren en el cuerpo. La cubierta mucociliar de las vías respiratorias también es una defensa esencial, al proporcionar una estrategia para expeler los

Tabla 9-2

Defensas del hospedero contra la infección

Piel
Lágrimas
Flora bacteriana normal
Ácido gástrico
Bilis
Secreciones salivales y pancreáticas
Sistema de filtración de la nasofaringe
Cubierta mucociliar
Secreciones bronquiales, cervicouterinas, uretrales y prostáticas
Neutrófilos
Monocitos
Complemento
Sistema fagocítico mononuclear fijo
Inmunoglobulinas
Inmunidad mediada por células

microorganismos que logran entrar en el sistema respiratorio. La flora microbiana que normalmente reside en el tubo gastrointestinal y los distintos orificios corporales compite con los microorganismos exógenos y les impide acceder a nutrientes suficientes o a lugares de unión en el hospedero. Los orificios corporales también se encuentran protegidos por secreciones que poseen propiedades antimicrobianas, tanto inespecíficas (p. ej., lisozima e interferón) como específicas (por lo general, inmunoglobulina [Ig] A). Además, el ácido gástrico y la bilis destruyen por medios químicos muchos organismos ingeridos.

Las diferencias hereditarias de las moléculas de membrana de la célula del hospedero podrían determinar el desarrollo de una infección

El primer paso para la infección es en muchas ocasiones una interacción muy específica de una molécula de unión del organismo infeccioso con una molécula receptora del hospedero. Si el hospedero carece de un receptor apropiado, el organismo no puede adherirse al blanco. Así, *Plasmodium vivax*, uno de los microorganismos que causan el paludismo en el humano, infecta los eritrocitos al utilizar los determinantes del grupo sanguíneo Duffy de la superficie celular a manera de receptores. Muchas personas, en particular de raza negra, carecen de estos determinantes y no son susceptibles a la infección por *P. vivax*. El resultado es que el paludismo por *P. vivax* no existe en gran parte de África. Diferencias raciales o geográficas similares en cuanto a susceptibilidad son demostrables para muchos agentes infecciosos, entre los que se encuentran *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*, que son, respectivamente, 14 y 175 veces más frecuentes en personas negras y en individuos con ascendencia filipina que en sujetos caucásicos.

La edad es un determinante importante de susceptibilidad a muchas infecciones, así como de su evolución

El efecto de la edad sobre la evolución tras la exposición a muchos agentes infecciosos se ilustra convenientemente a partir de las infecciones en el feto. Algunos microorganismos causan enfermedad más grave in utero que en niños o en adultos. Las infecciones por citomegalovirus (CMV), virus de la rubéola, parvovirus B19 y *Toxoplasma gondii* en el feto interfieren su desarrollo. De ordinario, el feto se encuentra protegido por la IgG materna (sintetizada tras una infección específica previa), que atraviesa pasivamente la placenta. En la infección aguda en una mujer embarazada que carece de anticuerpos neutralizantes, ciertos patógenos logran atravesar la placenta. Estas infecciones suelen ser subclínicas y generan una enfermedad mínima en la madre. Según el microorganismo y el momento de la exposición, la infección puede generar en el feto daño mínimo, anomalías congénitas importantes o la muerte.

La edad también modifica la evolución de las enfermedades comunes, como las distintas diarreas virales y bacterianas. En niños mayores y adultos estas infecciones producen malestar y son inconvenientes, pero rara vez constituyen una enfermedad grave. La evolución puede ser distinta en niños menores de 3 años, que son incapaces de compensar la pérdida rápida de volumen que deriva de la diarrea profusa. En el año 2000, la Organización Mundial de la Salud (OMS) calculó que las enfermedades diarreicas agudas matan a 2.2 millones de niños cada año.

Otros ejemplos incluyen la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, que causa tuberculosis grave diseminada en niños menores de 3 años, quizá como consecuencia de la inmadurez de su sistema inmunitario mediado por células. En contraste, las personas mayores tienen una evolución menos adversa.

No obstante, la madurez no siempre resulta una ventaja en las infecciones. El virus de Epstein-Barr (VEB) tiene más probabilidad de inducir infecciones sintomáticas en adolescentes y adultos que en niños menores. El virus varicela-zóster, que causa la varicela, causa una enfermedad más grave en el adulto, que tiene más probabilidades de desarrollar neumonía viral.

Los ancianos tienen una evolución más negativa en casi todas las infecciones que los jóvenes. Las enfermedades respiratorias comunes, como la gripe y la neumonía por neumococo, son con más frecuencia letales en individuos mayores de 65 años.

El comportamiento humano desempeña un papel importante en la exposición a los agentes infecciosos

El vínculo entre el comportamiento y la infección quizá resulte más evidente en relación con las enfermedades de transmisión sexual. Sífilis, gonorrea, infecciones urogenitales por clamidia, SIDA y varias enfermedades infecciosas más se transmiten principalmente mediante el contacto sexual. El tipo y el número de encuentros sexuales influyen intensamente sobre el riesgo de adquirir enfermedades de transmisión sexual.

Otros aspectos de la conducta también modifican el riesgo de contraer infecciones. Los humanos contraen la brucelosis y la fiebre Q, que son fundamentalmente enfermedades bacterianas de animales que se crían en granjas, mediante el contacto estrecho con los especímenes infectados o sus secreciones. Estas infecciones afectan a granjeros, agricultores, pastores, procesadores de carne y, en el caso de la brucelosis, individuos que beben leche sin pasteurizar. La transmisión de distintas enfermedades parasitarias se modifica en gran medida por el comportamiento. La esquistosomiasis, que se adquiere cuando las larvas parasitarias infecciosas que se encuentran en el agua penetran en la piel de un hospedero susceptible, es predominantemente una enfermedad de los agricultores que trabajan en campos que se irrigan con agua infectada. Además, los niños que beben agua de lagos y lagunas que contienen estos organismos se infectan. Las larvas de la uncinaria y de *Strongyloides stercoralis* viven en la tierra y penetran en la piel de los pies en personas que caminan descalzas. La introducción del calzado quizá ha sido el factor independiente más importante para limitar la prevalencia de la infección por nematodos que se transmiten a través del suelo. La anisakirosis y la difilobotriosis son enfermedades helmínticas que se adquieren a partir del consumo de pescado con cocimiento insuficiente. La toxoplasmosis es una infección por protozoarios que se transmite de los animales a los humanos mediante la ingestión de carne infectada con cocimiento insuficiente o por la exposición a las heces infectadas de un gato. El botulismo, una intoxicación alimentaria provocada por una toxina bacteriana, se adquiere a partir de la ingestión de alimentos enlatados inapropiadamente que contienen la toxina, por la ingestión de esporas muchas veces contenidas en la miel —en los lactantes—, o por la inoculación en las heridas de esporas, que luego germinan en el tejido desvitalizado.

Puesto que los humanos modifican su comportamiento, constantemente determinan posibilidades nuevas para las enfermedades infecciosas. Si bien el agente de la enfermedad de los legionarios es común en el ambiente, los aerosoles que liberan los sistemas de aire acondicionado, las regaderas y los humidificadores constituyen medios para provocar la infección en el humano. Las conductas tradicionales no necesariamente promueven la salud. Cientos de miles de casos de tétanos neonatal en los países menos desarrollados se vinculan con la curación de los muñones umbilicales utilizando tierra, estiércol o queso de elaboración casera para detener el sangrado. Estos materiales efectivamente detienen la hemorragia, pero en muchas ocasiones contienen esporas de *Clostridium tetani*, que germinan y liberan la toxina que produce el tétanos. En algunas regiones de África muchos casos de cisticercosis derivan de la ingestión de pociones de preparación local que contienen, entre otros ingredientes, heces de personas parasitadas por *Taenia solium*.

Los individuos con inhibición de las defensas tienen más probabilidad de contraer infecciones y desarrollar cuadros más graves

Los trastornos o la ausencia de cualquiera de las defensas complejas del hospedero traen consigo un aumento del número y la gravedad de las infecciones. La interrupción de las superficies epiteliales por el traumatismo o las quemaduras conduce al desarrollo de infecciones invasoras bacterianas o micóticas. La lesión del aparato mucociliar de las vías respiratorias, que puede producirse por ejemplo con el tabaquismo o la gripe, afecta a la eliminación de los microorganismos inhalados y conduce al aumento de la incidencia de neumonía bacteriana. La carencia congénita de los componentes C5, C6, C7 y C8 del complemento impide la formación de un complejo de ataque a la membrana funcional completo, y permite las infecciones diseminadas y muchas veces recurrentes por *Neisseria* (v. cap. 2). Trastornos como la diabetes mellitus y la administración de fármacos quimioterápicos podrían interferir la producción o la función de los neutrófilos e intensifican el riesgo y la gravedad de las enfermedades bacterianas o las infecciones micóticas invasoras (v. cap. 20).

Los estados de inmunodepresión implican retos diagnósticos y terapéuticos, y derivan de la administración de terapias citotóxicas e inmunodepresoras, del aumento de la longevidad en las personas debilitadas y de la explosión de la epidemia del SIDA. Además, en las unidades de quemaduras y traumatismos, los centros de trasplante y las unidades de cuidados intensivos médicos y quirúrgicos abundan los pacientes en los cuales trastornos primarios desencadenaron defectos en la protección contra las infecciones, y que muestran incapacidad para establecer una respuesta inflamatoria o inmunitaria. Los hospederos afectados se infectan con más facilidad y es frecuente que les ataquen organismos que resultan inocuos para los individuos normales. Por ejemplo, las personas con deficiencia de neutrófilos desarrollan muchas veces infecciones del torrente sanguíneo que ponen en riesgo su vida y se deben a microorganismos huéspedes que habitualmente pueblan la piel y el tubo digestivo.

Estos organismos, que producen enfermedad sobre todo en hospederos con anomalías de las defensas, se denominan **patógenos oportunistas**. Muchos forman parte de la flora microbiana normal endógena del humano o del ambiente, y aprovechan las defensas inadecuadas para atacar de manera más violenta y concertada.

INFECCIONES VIRALES: INTRODUCCIÓN

Los virus miden entre 20 y 300 nm, y están conformados por ARN o ADN, contenidos dentro de una cubierta proteica. Algunos también se encuentran rodeados por membranas lipídicas. **Los virus no llevan a cabo actividades metabólicas o de reproducción de manera independiente, por lo que resultan parásitos intracelulares estrictos: necesitan a las células vivas para multiplicarse.** Tras invadirlas, reorientan la capacidad de biosíntesis y metabolismo de la célula para la síntesis de los ácidos nucleicos y las proteínas codificadas en el material genético viral.

Los virus producen con frecuencia enfermedad al aniquilar a las células infectadas, pero muchos no lo hacen. Por ejemplo, el rotavirus, un agente etiológico común de diarrea, interfiere con la función de los enterocitos infectados sin aniquilarlos de inmediato. Impide que los enterocitos sinteticen proteínas que transportan moléculas a partir de la luz intestinal y de esa manera desencadenan la diarrea.

Los virus también pueden facilitar la liberación de mediadores químicos que inducen respuestas inflamatorias o inmunitarias. Los síntomas del resfriado común se deben a la liberación de bradicinina desde las células infectadas. Otros virus hacen que las células proliferen y

constituyan tumores. Por ejemplo, los virus del papiloma humano (VPH) originan lesiones proliferativas de células escamosas, entre las que se encuentran las verrugas comunes y las anogenitales.

Algunos virus infectan las células y permanecen en ellas sin interferir las funciones celulares, proceso que se conoce como latencia. Los virus en estado de latencia pueden emerger para producir enfermedad años después de la infección primaria. Las infecciones oportunistas muchas veces se deben a virus que establecieron infecciones latentes. El CMV y el virus del herpes simple se encuentran entre los patógenos oportunistas más frecuentes, puesto que es habitual que permanezcan en estado de latencia y se activen en personas con alteración de la inmunidad celular.

Por último, ciertos virus pueden residir dentro de las células, ya sea mediante la integración en su genoma o su conservación episómica, y hacen que esas células generen tumores. Algunos ejemplos de este fenómeno son los virus de Epstein-Barr, que causa el linfoma de Burkitt, endémico en África, y otros tumores en situaciones distintas, y el virus humano tipo 1 de la leucemia de células T (VHLT-1; v. cap. 5), que provoca una variedad de linfoma de células T.

En este apartado, las enfermedades se clasifican en dos grupos: las que causan los virus de ARN y las que causan los virus de ADN. Esta división refleja diferencias fundamentales en la biología de estos agentes. Algunos virus con tropismo orgánico muy específico no se describen aquí detalladamente, sino que se analizan en los capítulos que hablan sobre los órganos a los que afectan principalmente: VIH (v. cap. 4) y hepatitis B y C (cap. 14), entre otros.

INFECCIONES VIRALES: VIRUS DE ARN

Los virus de ARN por lo general cuentan con mecanismos patológicos que difieren de aquellos a los que recurren los virus de ADN: las enzimas que necesitan para completar sus ciclos de infección pueden ser muy distintas, y ciertos aspectos importantes de su biología no tienen punto de comparación con los virus de ADN. Por ende, los virus de ARN se analizan como una categoría independiente de agentes productores de enfermedad.

Una de las diferencias clave con muchos virus de ADN es que las polimerasas de ciertos virus de ARN con importancia patógena (p. ej., VIH-1, virus de la hepatitis C [VHC]) no llevan a cabo una lectura de prueba de la cadena que se sintetiza. Esto tiene dos consecuencias importantes. En primer lugar, la tasa de mutación —y, por ende, la plasticidad de estos virus ante las terapias asociadas— es muy alta. Segundo, un porcentaje más alto de los viriones que se producen son inactivos.

Virus respiratorios

El resfriado común es la enfermedad viral más frecuente

El resfriado común (gripe) es un trastorno de las vías respiratorias superiores autolimitado, que deriva de la infección por diversos virus de ARN, entre los que se encuentran más de 100 rinovirus distintos y varios coronavirus. Los resfriados son frecuentes y tienen distribución mundial. Se diseminan de persona a persona por medio de secreciones infectadas. La infección es más probable durante los meses de invierno en áreas templadas, y durante las temporadas de lluvia en los trópicos, cuando la diseminación se facilita por efecto del hacinamiento en interiores. En Estados Unidos, los niños suelen cursar con entre seis y ocho cuadros de resfriado por año, y los adultos con entre dos y tres.

Los virus infectan las células del epitelio respiratorio nasal y generan aumento de la producción de moco y edema. Los rinovirus y los coronavirus tienen tropismo por el epitelio respiratorio y su reproducción es óptima a temperaturas inferiores a 37°C. Así, la infección se mantiene

confinada a las vías respiratorias más frescas, en el tracto respiratorio superior. Las células infectadas liberan mediadores químicos, como bradicinina, que causa la mayor parte de los síntomas que se vinculan con el resfriado: aumento de la producción de moco, congestión nasal y obstrucción de la trompa de Eustaquio. La estasis que deriva puede predisponer a la infección bacteriana secundaria, y desencadenar sinusitis y otitis media bacterianas. Los rinovirus y los coronavirus no destruyen el epitelio respiratorio y no causan alteraciones visibles. Desde la perspectiva clínica, el resfriado común se caracteriza por rinorrea, faringitis, tos y febrícula. Los síntomas persisten alrededor de una semana.

La gripe puede predisponer a la neumonía bacteriana

La gripe es una infección aguda, por lo general autolimitada, de las vías respiratorias superior e inferior, causada por el virus de la gripe. Estos virus cuentan con envoltura y ARN de una sola cadena.



EPIDEMIOLOGÍA: existen tres tipos diferentes de virus de la gripe —A, B y C— que causan enfermedad en el humano, aunque el de la gripe tipo A es con mucho el más común y produce la enfermedad más grave. Cada año se registran entre 10 y 40 millones de casos de gripe en Estados Unidos, que generan más de 35 000 muertes. La gripe es muy contagiosa y es frecuente que las epidemias se diseminen por todo el mundo. A intervalos regulares surgen cepas nuevas, muchas veces de hospederos animales; infectan al humano en distintas regiones del mundo en los que éstos viven en contacto estrecho con animales y luego se diseminan con rapidez. Las cepas de gripe se identifican en función de su tipo (A, B y C), así como de los serotipos de su hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). De esta manera, la cepa del virus de la gripe aviar, que emergió en 2003 y sigue diseminándose por todo el mundo se ha denominado A(H5N1). En 2009 surgió en Veracruz, México, un virus nuevo de gripe tipo A, que se denominó H1N1 (“gripe porcina”) y se diseminó con rapidez por todo el mundo a modo de pandemia. Las 10 000 muertes que se produjeron tan sólo en Estados Unidos en el transcurso de 7 meses tras su identificación inicial pusieron en evidencia la gravedad potencial y la rapidez con que se propagó la cepa H1N1. Esta cepa de virus de la gripe tipo A generó una tasa de mortalidad alta en los niños y las mujeres embarazadas infectados. Puesto que los antígenos de los virus de la gripe epidémica cambian con gran frecuencia, la inmunidad que el hospedero desarrolla durante una epidemia rara vez lo protege contra la siguiente.



PATOGENIA MOLECULAR: La gripe se disemina de persona a persona por medio de gotas minúsculas y secreciones respiratorias que contienen el virus. Cuando éste alcanza la superficie de la célula del epitelio respiratorio, entra en la célula tras fusionarse con su membrana, proceso en el que influye una glucoproteína viral (hemaglutinina) que se une a los residuos de ácido siálico en el epitelio respiratorio del humano. Una vez dentro, el virus induce a la célula a producir una progenie viral, y causa la muerte celular. La infección suele afectar tanto a las vías respiratorias superiores como a las inferiores. La destrucción del epitelio ciliado inutiliza la cubierta mucociliar, situación que predispone a la neumonía bacteriana, en especial por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*.



PATOLOGÍA: El virus de la gripe produce necrosis y descamación del epitelio ciliado de las vías respiratorias, y se relaciona con un infiltrado inflamatorio con predominio

linfocítico. La extensión de la infección hacia los pulmones desencadena necrosis y desprendimiento de las células del recubrimiento de los alvéolos, a la vez que provoca cambios histiós propios de la neumonitis viral.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Fiebre, escalofríos, mialgia, cefalea, debilidad y tos seca de inicio agudo resultan característicos. Podrían predominar los síntomas de infección respiratoria superior o los de traqueítis, bronquitis y neumonía. En las epidemias se observa la muerte tanto por la misma gripe como por sus complicaciones, en particular en los ancianos y los individuos con enfermedad cardiopulmonar subyacente. Las vacunas de virus inactivados específicas para las cepas que producen la epidemia previenen la infección con una efectividad del 75%.

El virus paragripal se relaciona con la laringotraqueobronquitis

Los virus paragripales causan infecciones agudas de las vías respiratorias superior e inferior, en particular en niños pequeños. Estos virus con una sola cadena de ARN de sentido negativo y con envoltura son la causa más frecuente del crup (laringotraqueobronquitis), que se caracteriza por estridor inspiratorio y tos "perruna".



EPIDEMIOLOGÍA: Esta enfermedad es común en niños menores de 3 años, y se caracteriza por edema subglótico, compresión de la vía respiratoria y dificultad para respirar. Estos virus se transmiten de persona a persona por medio de aerosoles respiratorios y secreciones con capacidad infecciosa. La infección es muy contagiosa y se detecta en todo el mundo. Los virus paragripales pueden aislarse en el 10% de los niños con enfermedades agudas de las vías respiratorias.



PATOLOGÍA: Los virus paragripales infectan y matan las células ciliadas del epitelio respiratorio, e incitan una respuesta inflamatoria. En niños muy pequeños este proceso se extiende con frecuencia hacia las vías respiratorias inferiores, para producir bronquiolitis y neumonitis. En niños pequeños, en los que la tráquea tiene poco diámetro y la laringe es pequeña, el edema local de la laringotraqueítis comprime la vía respiratoria superior en grado suficiente como para obstaculizar la respiración y desencadenar crup. La infección por virus paragripal se relaciona con fiebre, disfonía y tos. Es característica una tos perruna, y también el estridor inspiratorio. En niños mayores y adultos los síntomas suelen ser leves.

El virus sincicial respiratorio produce bronquiolitis en el lactante



EPIDEMIOLOGÍA: El virus sincicial respiratorio (VSR) pertenece a la misma familia que el virus paragripal, la Paramyxoviridae. Se transmite con rapidez de un niño a otro en aerosoles y secreciones respiratorias, y se disemina en muchas ocasiones en guarderías, hospitales y otros ámbitos en los que se mantiene confinados a los niños pequeños. La enfermedad, que se encuentra en todo el mundo, es muy contagiosa, y la mayoría de los niños ha tenido alguna infección por VSR al alcanzar la edad escolar.



PATOLOGÍA: Las proteínas de la superficie viral interactúan con receptores específicos en el epitelio respiratorio del hospedero para provocar la unión y la fusión del virus. El VSR produce necrosis y descamación del epitelio bronquial, bronquiolar y alveolar, que se relacionan con un infiltrado inflamatorio con predominio linfocítico. En ocasiones se observan células sinciciales multinucleadas en los tejidos infectados.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los lactantes y los niños pequeños con bronquiolitis o neumonitis por VSR se presentan con sibilancias, tos y dificultad respiratoria, que en ocasiones están acompañadas de fiebre. La enfermedad suele ser autolimitada y se resuelve en 1 o 2 semanas. En niños mayores y adultos, el VSR genera un cuadro mucho más leve. Entre los niños pequeños saludables en otros aspectos, la mortalidad por la infección por VSR es muy baja, pero se eleva de manera dramática hasta alcanzar del 20 al 40% en niños hospitalizados con cardiopatía congénita o inmunodeficiencia.

El síndrome respiratorio agudo grave es una enfermedad viral emergente que provoca brotes de neumonía

Al inicio del año 2002 pudo identificarse la provincia de Guandong, en China, como lugar de origen de una epidemia de neumonía grave. Al tiempo que se presentaban brotes en Hong Kong, Vietnam y Singapur, la enfermedad se propagó a todo el mundo, a través de personas que viajaban, por la vía respiratoria. Esta enfermedad clínica emergente, que se denomina síndrome respiratorio agudo grave (SRAG [conocido también como SARS, por sus siglas en Inglés]), finalmente se diseminó a Estados Unidos, Canadá y Europa. El agente causal es un coronavirus nuevo, que se denomina coronavirus asociado al SRAG (SRAG-CoV), y que deriva de un hospedero no humano, el cual se sospecha en la actualidad que es el murciélago, aunque es probable que las civetas y otros animales funcionen como hospederos intermedios. El SRAG es una enfermedad respiratoria viral con potencial letal, con un período de incubación de 2 a 7 días, aunque existen casos en que es de hasta 10 días. Al tiempo que esa primera pandemia se diseminaba por todo el mundo entre noviembre de 2002 y julio de 2003, se identificaron más de 8000 casos y hasta 800 muertes, con una tasa de mortalidad del 9.6%. Si bien el último caso de infección en el humano se verificó a mitad de 2003, el coronavirus asociado al SRAG no se ha erradicado y tiene potencial para resurgir.



PATOLOGÍA: Los pulmones de los pacientes que mueren por SRAG muestran daño alveolar difuso (cap. 12). También se observan células sinciciales multinucleadas sin inclusiones virales.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El cuadro clínico del SRAG comienza con fiebre y cefalea, a las que sigue poco después el desarrollo de tos y disnea. Es frecuente que no exista cuadro gripal, mientras que la diarrea es bastante común. La incidencia de linfopenia es alta, y las concentraciones de aminotransferasa muestran una ligera elevación. Algunos pacientes desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA; v. cap. 12), y se encuentran en riesgo elevado de presentar complicaciones y muerte. La mayoría de los pacientes se recuperan, pero la mortalidad puede alcanzar hasta el 15% en ancianos y en individuos con otros trastornos respiratorios. No existe tratamiento específico, aunque los corticosteroides podrían aportar algún beneficio. Desafortunadamente, no se dispone de datos derivados de estudios clínicos.

Exantemas virales

El virus del sarampión es muy contagioso y puede producir una infección letal

El virus del sarampión es un virus de ARN de una sola cadena con envoltura, que produce una enfermedad aguda que se caracteriza por síntomas de vías respiratorias superiores, fiebre y exantema.



EPIDEMIOLOGÍA: El virus del sarampión se transmite al humano en aerosoles y secreciones respiratorias. Entre las poblaciones no vacunadas, el virus es ante todo una enfermedad

de los niños. Las vacunas de virus vivos atenuados de que se dispone en la actualidad son muy efectivas para la prevención del sarampión y para impedir la diseminación del virus. Las inmunizaciones a escala nacional permiten que el sarampión sea raro en Estados Unidos. Se están llevando a cabo esfuerzos similares en todo el mundo, con el fin de inmunizar a todos los niños.

El sarampión es una enfermedad especialmente grave en los individuos muy jóvenes, los enfermos o los desnutridos. En países empobrecidos tiene una tasa de mortalidad alta (del 10 al 25%). Se calcula que provoca la muerte de 1.5 millones de niños cada año y sigue siendo una causa importante de mortalidad prevenible mediante vacunación en todo el mundo. Cuando el sarampión se introdujo en poblaciones sin exposición previa (p. ej., americanos nativos, habitantes de las islas del Pacífico), las infecciones generalizadas que se produjeron trajeron consigo tasas de mortalidad devastadoras.



PATOGENIA MOLECULAR: El lugar inicial de la infección corresponde a las membranas mucosas de la nasofaringe y los bronquios. Dos glucoproteínas de superficie, denominadas proteínas "H" y "F", participan en la adhesión y la fusión del virus con el epitelio respiratorio. El virus se disemina entonces hacia los ganglios linfáticos regionales y la circulación sanguínea, lo que conduce a su distribución generalizada con afectación prominente de la piel y los tejidos linfoides. El exantema deriva de la acción de los linfocitos T sobre el endotelio vascular infectado por el virus.



PATOLOGÍA: El virus del sarampión desencadena la necrosis del epitelio respiratorio infectado, y se genera un infiltrado inflamatorio con predominio linfocítico. El virus provoca inflamación en los vasos pequeños de la piel (vasculitis). La hiperplasia linfoide suele ser prominente en los ganglios linfáticos cervicales y mesentéricos, en el bazo y el apéndice. En los tejidos linfoides el virus provoca en ocasiones la fusión de las células infectadas y da lugar a la formación de células gigantes multinucleadas que contienen hasta 100 núcleos, con inclusiones tanto intracitoplasmáticas como intranucleares. Estas células, las células gigantes de Warthin-Finkeldey (fig. 9-1), son patognomónicas del sarampión.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El sarampión se manifiesta primero por fiebre, rinorrea, tos y conjuntivitis, y evoluciona con la formación de las lesiones mucosas y cutá-

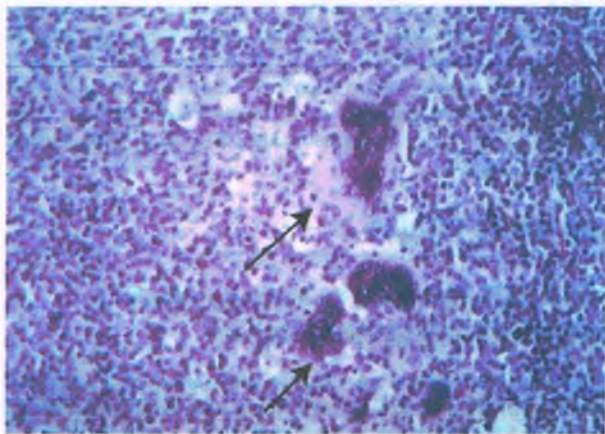


Figura 9-1. Células gigantes de Warthin-Finkeldey del sarampión. Un ganglio linfático hiperplásico de un paciente con sarampión muestra varias células gigantes multinucleadas (flechas).

neas características. Las lesiones mucosas, o "manchas de Koplik", son máculas diminutas de color gris blanquecino sobre una base eritematosa, que aparecen en la región posterior de la mucosa bucal. Las lesiones cutáneas aparecen primero en la cara, como un exantema maculopapular crítematoso que suele diseminarse hacia el tronco y las extremidades. El exantema desaparece en 3 a 5 días y los síntomas se resuelven de manera gradual. La evolución clínica del sarampión puede ser mucho más grave en niños pequeños, personas desnutridas y pacientes inmunodeprimidos. El sarampión suele predisponer a infecciones bacterianas secundarias, en especial otitis media y neumonía. La invasión del sistema nervioso central quizá sea un hecho frecuente, como sugieren los cambios electroencefalográficos. La encefalitis aguda es rara, pero podría presentarse. En raras ocasiones los pacientes desarrollan panencefalitis esclerosante subaguda, un trastorno neurodegenerativo crónico de evolución lenta, que se desencadena años después de la infección por sarampión. La fisiopatología precisa de la panencefalitis esclerosante subaguda es incierta, puesto que no se cuenta con experimentos con animales, aunque la vacunación profiláctica contra el sarampión redujo en gran medida su incidencia.

La infección in utero por el virus de la rubéola se relaciona con anomalías congénitas

El virus de la rubéola es un virus de ARN de una sola cadena con cubierta, que produce una enfermedad sistémica leve y autolimitada, por lo general en relación con un exantema (que también se conoce como "sarampión alemán"). Muchas infecciones son tan leves que pasan desapercibidas. Sin embargo, en la mujer embarazada la rubéola es un patógeno destructivo para el feto. La infección temprana durante la gestación puede generar la muerte fetal, el nacimiento prematuro y anomalías congénitas, entre las que se encuentran anacusia, cataratas, glaucoma, anomalías cardíacas y retraso mental.



EPIDEMIOLOGÍA: El virus de la rubéola se disemina de persona a persona, en especial por vía respiratoria. La infección se produce en todo el mundo. La rubéola no es muy contagiosa, y en poblaciones sin inmunización entre el 10 y el 15% de las mujeres jóvenes sigue siendo susceptible a la infección al alcanzar la edad reproductiva. La vacuna con virus vivos atenuados de que se dispone en la actualidad previene la rubéola y ha eliminado en gran medida la enfermedad en los países desarrollados.



FACTORES ETIOLÓGICOS: El virus de la rubéola infecta el epitelio respiratorio y luego se disemina en la sangre y el sistema linfático. Se piensa que el exantema por rubéola deriva de una respuesta inmunitaria contra el virus que se disemina. La infección fetal se produce a través de la placenta, durante la fase de viremia de la enfermedad materna. Un feto con infección congénita desarrolla infección persistente y elimina grandes cantidades de virus en los fluidos corporales, incluso después del nacimiento. La infección materna tras las 20 semanas de gestación no suele dar lugar a trastornos fetales significativos.



PATOLOGÍA: En la mayor parte de los pacientes la rubéola genera un cuadro febril agudo leve, con rinorrea, conjuntivitis, linfadenopatía retroauricular y un exantema que se disemina de la cara hacia el tronco y las extremidades. El exantema se resuelve en el transcurso de 3 días; las complicaciones son raras. Hasta el 30% de las infecciones son totalmente asintomáticas.

El feto, el corazón, el ojo y el cerebro son los órganos afectados con mayor frecuencia. Las lesiones cardíacas incluyen estenosis de la válvula pulmonar, hipoplasia de la arteria pulmonar, comunicación interventricular y conducto arterioso permeable. Pueden presentarse cataratas, glaucoma y anomalías retinianas. La anacusia es una complicación frecuente de la rubéola en el feto. La afectación cerebral grave puede desencadenar microcefalia y retraso mental.

Parotiditis

El virus de la parotiditis es un virus de ARN de una sola cadena con envoltura, que produce una enfermedad sistémica aguda autolimitada caracterizada por tumefacción de las glándulas parótidas y meningoencefalitis.



EPIDEMIOLOGÍA: La parotiditis existe en todo el mundo y predominantemente es una enfermedad de la niñez. Se transmite de persona a persona por vía respiratoria. La enfermedad se contagia con gran facilidad, y el 90% de las personas expuestas susceptibles se infectan, aunque sólo del 60 al 70% desarrollan síntomas. Una vacuna con virus vivos atenuados contra parotiditis previene la enfermedad, y ésta se ha eliminado en gran medida en casi todos los países desarrollados.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La parotiditis se inicia con la infección viral del epitelio de las vías respiratorias. El virus se distribuye entonces por medio de la sangre y el sistema linfático hacia otras estructuras, con más frecuencia las glándulas salivales (en especial, las parótidas), el SNC, el páncreas y los testículos. En más de la mitad de las infecciones se ve afectado el SNC, con enfermedad sintomática en el 10% de los casos. La epididimoorquitis se presenta en el 30% de los varones que se infectan tras la pubertad.



PATOLOGÍA: El virus de la parotiditis causa necrosis de las células infectadas, relacionada con un infiltrado inflamatorio con predominio linfocítico. Las glándulas salivales afectadas se edematizan, sus conductos quedan cubiertos por epitelio necrótico y su intersticio muestra infiltración linfocítica. En la epididimoorquitis por el virus de la parotiditis, los testículos pueden aumentar su volumen hasta alcanzar tres veces su tamaño normal. La inflamación del parénquima testicular, que se encuentra confinado a la túnica albugínea, desencadena infartos focales. La orquitis de la parotiditis suele ser unilateral y, por este motivo, rara vez causa esterilidad.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La parotiditis comienza con fiebre y malestar general, a los que sigue la inflamación dolorosa de las glándulas salivales, por lo general de una o ambas parótidas. La afectación meníngea sintomática se manifiesta las más de las veces por cefalea, rigidez de nuca y vómitos. Antes de que la práctica de la inmunización fuera común, la parotiditis era la causa principal de meningitis y encefalitis virales en Estados Unidos. Aunque en la parotiditis es rara la pancreopatía grave, la mayoría de los pacientes presentan aumento de la actividad de la amilasa sérica.

Infecciones virales intestinales

La infección por rotavirus es la causa más frecuente de diarrea grave en todo el mundo

El rotavirus causa diarrea acuosa abundante, que puede desencadenar deshidratación y muerte si no recibe tratamiento. Este virus de ARN con doble cadena infecta a niños de corta edad.



EPIDEMIOLOGÍA: La infección por rotavirus se transmite de una persona a otra por vía bucofecal. La infección es más frecuente en niños, que eliminan grandes cantidades de virus en las heces. Los hermanos, los compañeros de juego y los padres, así como los alimentos, el agua y las superficies ambientales, se contaminan con facilidad con el virus. El periodo de edad en el que la infección alcanza su incidencia máxima se ubica entre los 6 meses y los 2 años, y casi todos los niños han padecido la infección al llegar a los 4 años. En

Estados Unidos el rotavirus produce cerca de 100 muertes en niños pequeños, y más de un millón de muertes en todo el mundo.



PATOGENIA MOLECULAR: El rotavirus infecta los enterocitos del intestino delgado proximal, con lo que altera la absorción de azúcares, grasas y distintos iones. La carrera osmótica que deriva de esto provoca la salida del líquido hacia la luz intestinal, y causa diarrea y deshidratación. Las células infectadas de las vellosidades intestinales se desprenden, y el epitelio regenerado carece al inicio de capacidad de absorción completa.



PATOLOGÍA: Los cambios patológicos en la infección por rotavirus se limitan en gran medida al duodeno y el yeyuno, en los que existen acortamiento de las vellosidades intestinales y un infiltrado discreto de neutrófilos y linfocitos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La infección por rotavirus se manifiesta por vómitos, fiebre, dolor abdominal y diarrea acuosa grave. El vómito suele persistir durante 2 o 3 días, pero la diarrea continúa entre 5 y 8 días. Si no se lleva a cabo una restitución adecuada de líquidos, la diarrea puede desencadenar deshidratación letal en niños pequeños.

El virus Norwalk y otros virus gastrointestinales producen con frecuencia brotes de diarrea

Además del rotavirus, existen muchos otros virus que desencadenan diarrea. Los que se conocen mejor son los virus de ARN sin envoltura de la familia Norwalk, un grupo de calicivirus cuyos nombres derivan de las zonas geográficas en que ocurrieron brotes específicos (p. ej., virus Norwalk, virus de Snow Mountain, virus Sapporo). Los virus Norwalk son responsables de una tercera parte de todos los brotes de enfermedad diarreaica. Causan gastroenteritis en los niños y los adultos, con vómitos y diarrea autolimitados, síntomas similares a los que produce el rotavirus. Los virus Norwalk infectan las células del intestino delgado proximal y traen consigo cambios similares a los que genera el rotavirus.

Fiebres hemorrágicas virales

Las fiebres hemorrágicas virales son un grupo de al menos 20 infecciones de etiología viral que desencadenan hemorragia de grado variable, choque y, en ocasiones, la muerte. Existen muchas fiebres hemorrágicas virales similares en distintas partes del mundo, que por lo general se denominan según el área en el que se describieron primero. Las fiebres hemorrágicas virales incluyen a miembros de cuatro familias de virus —Bunyaviridae, Flaviviridae, Arenaviridae y Filoviridae—. En función de sus peculiaridades en cuanto a la vía de transmisión, los vectores y otras características epidemiológicas, las fiebres hemorrágicas virales se dividen en cuatro grupos epidemiológicos (tabla 9-3): las transmitidas por mosquitos, las transmitidas por garrapatas, las zoonóticas, y las producidas por filovirus, los virus de Marburg y Ébola, cuya vía de transmisión se desconoce.

La fiebre amarilla puede desencadenar insuficiencia hepática fulminante

La fiebre amarilla es una fiebre hemorrágica aguda que en ocasiones se asocia con necrosis hepática extensa e ictericia. La enfermedad la produce un flavivirus transmitido por insectos, un virus de ARN de una

Tabla 9-3

Fiebres hemorrágicas virales

Vector	Fiebre viral
Mosquitos	Fiebre amarilla Fiebre del valle de Rift Dengue hemorrágico Fiebre hemorrágica de Chikungunya
Garrapatas	Fiebre hemorrágica de Omsk Fiebre hemorrágica de Crimea Fiebre hemorrágica del bosque de Kyasanur
Roedores	Fiebre de Lassa Fiebre hemorrágica boliviana Fiebre hemorrágica argentina Fiebre hemorrágica coreana
Murciélagos de la fruta	Enfermedad por virus de Ébola

sola cadena con envoltura. Otros flavivirus patógenos desencadenan la fiebre hemorrágica de Omsk y la enfermedad del bosque de Kyasanur.



EPIDEMIOLOGÍA: La fiebre amarilla se identificó por vez primera como una entidad nosológica en el Nuevo Mundo en el siglo XVII, pero quizá haya tenido origen en África. En la actualidad el virus se limita a ciertas regiones de África y Sudamérica, que se distribuyen tanto en la jungla como en zonas urbanas. El reservorio usual del virus son los monos de vida arbórea, y el agente es transmitido por mosquitos en la enramada selvática. Estos monos funcionan como reservorio, puesto que el virus no los mata ni les causa enfermedad. El humano adquiere la fiebre amarilla de la jungla al entrar a la selva y sufrir la picadura de un mosquito *Aedes* infectado. La caída de los árboles incrementa el riesgo de infección, puesto que los mosquitos llegan a ras de suelo junto con el árbol. Al retornar a los pueblos o las ciudades, la víctima humana se convierte en un reservorio para la fiebre amarilla epidémica en el ambiente urbano, donde el vector es *Aedes aegypti*.

PATOGENIA MOLECULAR: Tras la inoculación que realiza el mosquito, el virus se multiplica en el tejido y el endotelio vascular, para luego diseminarse por el torrente sanguíneo. Muestra tropismo por las células del hígado, donde en ocasiones desencadena destrucción hepatocelular aguda. El daño extenso al endotelio de los vasos sanguíneos pequeños puede desencadenar pérdida de la integridad vascular, hemorragias y choque.



PATOLOGÍA: El virus de la fiebre amarilla causa necrosis coagulativa de los hepatocitos, que se inicia en las células que se distribuyen en el centro de los lobulillos hepáticos y se extiende hacia las venas centrales y las estructuras portaes. En ocasiones, la infección da lugar a áreas confluentes de necrosis en el centro de los lobulillos hepáticos (es decir, necrosis de la zona media). En los casos más graves puede tener lugar necrosis de todo un lobulillo. Algunos de los hepatocitos necróticos pierden su núcleo y desarrollan eosinofilia grave. Es frecuente que se separen de los hepatocitos adyacentes, en cuyo caso se conocen como cuerpos de Councilman (que en la actualidad se reconocen como cuerpos apoptóticos).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La fiebre amarilla se caracteriza por fiebre de inicio abrupto, escalofríos, cefalea, mialgias, náuseas y vómitos. Después de 3 a 5 días algunos pacientes desarrollan signos de insuficiencia hepática, con ictericia (de la que deriva el concepto de "fiebre amarilla"), deficiencia de factores de coagulación y hemorragias generalizadas. El vómito de coágulos de sangre ("vómito negro") constituye una característica clásica en los casos graves de fiebre amarilla. Los pacientes con insuficiencia hepática masiva desarrollan coma y mueren, por lo general en el transcurso de 10 días desde el inicio de la enfermedad. La mortalidad general por fiebre amarilla es del 5%, pero entre los individuos con ictericia se eleva hasta el 30%.

La fiebre hemorrágica de Ébola es una enfermedad mortal de África

El virus del Ébola es un virus de ARN que pertenece a la familia Filoviridae. Produce una enfermedad hemorrágica con una tasa de mortalidad elevada en humanos, en distintas regiones de África. El otro filovirus patógeno para el humano es el virus de Marburg, que causa la fiebre hemorrágica de Marburg.



EPIDEMIOLOGÍA: El virus del Ébola emergió por vez primera en África y generó dos brotes importantes de enfermedad que se presentaron casi de manera simultánea en Zaire y Sudán, en 1976. En África siguen presentándose brotes de fiebre hemorrágica de Ébola hasta hoy, y se deben en especial a las cepas Ébola Zaire y Ébola Sudán. Entre 2000 y 2003, se produjeron en Gabón, República del Congo y Uganda brotes de fiebre hemorrágica de Ébola causadas por la cepa Ébola Zaire. Las tasas de mortalidad variaron entre el 53 y el 89%. En enero de 2008 surgió en el oeste de Uganda una cepa nueva de virus del Ébola, la cepa Ébol Bundibugyo.

En condiciones naturales, el virus infecta a humanos, gorilas, chimpancés y monos. Muestras de campo recientes obtenidas en Gabón y el área de República del Congo en el África Occidental implican a varias especies de murciélagos de la fruta como reservorio natural del virus del Ébola. Los trabajadores sanitarios y los miembros de sus familias se han infectado como consecuencia de la exposición al virus durante la atención de pacientes con fiebre hemorrágica de Ébola o durante el embalsamamiento de los cadáveres de las víctimas. El virus puede transmitirse a través de las secreciones corporales, la sangre y las agujas contaminadas.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA: El virus del Ébola produce las lesiones histi-
cas más destructivas y generalizadas entre todos los agentes virales que causan fiebre hemorrágica. El virus se multiplica masivamente en las células endoteliales, los fagocitos mononucleares y los hepatocitos. La necrosis es más grave en el hígado, los riñones, las gónadas, el bazo y los ganglios linfáticos. De forma característica, el hígado muestra necrosis hepatocelular, hiperplasia de las células de Kupffer, cuerpos de Councilman y microesteatosis. Los pulmones suelen presentar hemorragia. Se identifican hemorragias petequiales en la piel, las membranas mucosas y los órganos internos. La lesión en la microvasculatura y el incremento de la permeabilidad endotelial son causas importantes del choque.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El virus del Ébola tiene un período de incubación de entre 2 y 21 días, después del cual se presentan síntomas como cefalea, debilidad y fiebre, seguidos por diarrea, náuseas y vómitos. Algunos pacientes desarrollan hemorragia franca, con sangrado desde los lugares de inyección, petequias y hemorragias gastrointestinal y gingival.

El virus del Nilo Occidental tiene como vectores a los mosquitos y las aves



EPIDEMIOLOGÍA: El área de distribución geográfica del virus, un miembro de la familia Flaviviridae, se está incrementando como consecuencia de su propagación en aves migratorias infectadas y en los artrópodos que son transportados de un continente a otro en el agua estancada en los barcos cargueros. El virus del Nilo Occidental (VNO) se aisló en 1937 a partir de la sangre de una mujer con un cuadro febril, en la región del Nilo Occidental, en Uganda. Desde entonces se diseminó con rapidez por todo el Mediterráneo y las regiones templadas de Europa. En 1999, el VNO se identificó por vez primera en el hemisferio occidental al producir un brote de meningoencefalitis (fiebre del Nilo Occidental) en la ciudad de Nueva York y en el área metropolitana circundante. En 2009, se comunicaron 663 casos de infección y 30 muertes por fiebre del Nilo Occidental en Estados Unidos. El VNO también emergió como riesgo potencial para la seguridad de los hemoderivados (109 donantes positivos en 2009).



PATOLOGÍA: El VNO puede extraerse de la sangre hasta durante 10 días en pacientes febriles inmunocompetentes, e incluso hasta 22 o 28 días después de la infección en individuos inmunodeprimidos. Los hallazgos de laboratorio incluyen un ligero aumento de la velocidad de sedimentación globular y leucocitosis leve; el líquido cefalorraquídeo en los individuos con afectación del SNC muestra aspecto claro, pleocitosis moderada e hiperproteinemia. En el cerebro se aprecian meningoencefalitis o encefalitis mononucleares. El tronco encefálico, en particular el bulbo raquídeo, puede mostrar afectación intensa, y en algunos casos las raíces de los nervios craneales presentan endoneuritis mononuclear. Existen grados diversos de necrosis neuronal en la materia gris, degeneración neuronal y neuronofagia.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayor parte de las infecciones por VNO son subclínicas, y la enfermedad franca sólo se desarrolla en 1 de cada 100 infecciones. El período de incubación varía entre 3 y 15 días. De presentarse síntomas, suelen consistir en fiebre, muchas veces acompañada de exantema, linfadenopatía y poliartropatía. Los pacientes con cuadros graves pueden desarrollar meningitis o encefalitis aséptica aguda, con convulsiones y coma. También podrían desarrollarse mielitis anterior, hepatoesplenomegalia, hepatitis, pancreatitis y miocarditis. La probabilidad de que exista enfermedad grave se incrementa con la edad. La infección del SNC se relaciona con una tasa de mortalidad del 4 al 13%, y alcanza su máximo en personas ancianas.

INFECCIONES VIRALES: VIRUS DE ADN

Adenovirus

Los adenovirus son virus de ADN sin envoltura que se aíslan a partir de las vías respiratorias y digestivas de los humanos y los animales. Ciertos serotipos son causas frecuentes de enfermedad respiratoria aguda y de neumonía adenoviral en reclutas del ejército. Ciertos adenovirus son agentes etiológicos importantes de neumopatía crónica en lactantes y niños pequeños.



PATOLOGÍA: Entre los cambios patológicos se encuentran bronquitis y bronquiolitis necrosantes, en las que las células epiteliales descamadas y el infiltrado inflamatorio se acumulan en los bronquiolos dañados. La neumonitis intersticial se caracteriza por regiones de consolidación con necrosis extensa, hemorragia e infiltrado inflamatorio mononuclear. Dos tipos distintivos de inclusiones

intranucleares —las células de frotis y las inclusiones de Cowdry tipo A— se observan en las células del epitelio bronquiolar y las del recubrimiento alveolar. Los adenovirus de los tipos 40 y 41 infectan las células epiteliales del colon y el intestino delgado y pueden provocar diarrea tanto en hospederos inmunocompetentes como inmunodeprimidos. Los individuos con SIDA son particularmente susceptibles a las infecciones de las vías urinarias que causa el adenovirus tipo 35.

Parvovirus humano B19

El parvovirus humano B19 es un virus de ADN de una sola cadena que produce una enfermedad febril benigna autolimitada en niños, conocida como **eritema infeccioso**. También causa infecciones sistémicas que se caracterizan por exantema, artralgias e interrupción transitoria de la eritropoyesis en adultos que no son inmunes.



FACTORES ETIOLÓGICOS: El parvovirus humano B19 se transmite de una persona a otra por vía respiratoria. La infección es frecuente y se presenta en brotes, en su mayoría entre niños. Se desconoce qué células, excepto las precursoras eritroides, respaldan la multiplicación del virus, pero es probable que este último se multiplique en las vías respiratorias antes de distribuirse hacia las células eritropoyéticas.



PATOLOGÍA: El parvovirus humano B19 entra en las células precursoras eritroides por mediación del antígeno eritrocítico P, y causa efectos citopáticos característicos en ellas. Los núcleos de las células afectadas aumentan de tamaño y muestran desplazamiento periférico de la cromatina por efecto de la existencia de cuerpos de inclusión nucleares de material eosinófilo con aspecto vidrioso (pronormoblastos gigantes).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de las personas padecen una enfermedad exantemática leve, que se conoce como **eritema infeccioso** (“quinta enfermedad”) y se acompaña de la interrupción asintomática de la eritropoyesis. No obstante, en personas con anemias hemolíticas crónicas la interrupción de la eritropoyesis causa una anemia grave con potencial letal, que se conoce como **crisis aplásica transitoria** (v. cap. 20). Cuando el parvovirus humano B19 infecta al feto, la suspensión transitoria de la eritropoyesis puede desencadenar anemia grave, hidropesía fetal y muerte *in utero*, evolución que se observa en cerca del 10% de las infecciones obstétricas.

Viruela

La viruela es una infección viral exantemática muy contagiosa cuya etiología es el virus de la viruela, miembro de la familia Poxviridae.



EPIDEMIOLOGÍA: La viruela es una enfermedad ancestral: un exantema que se asemeja a esta enfermedad se encontró en los restos momificados del faraón egipcio Ramsés V, que murió en el 1160 a. C. En el siglo VI, un obispo suizo asignó al agente etiológico de la viruela la denominación “variola”, a partir del vocablo latino *varius*, que significa ‘grano’ o ‘mancha’. La infección era frecuente en Europa. Llegó al Nuevo Mundo con los soldados colonizadores, y con frecuencia diezmo a poblaciones nativas. En 1796, Edward Jenner llevó a cabo la primera vacunación exitosa al inocular a un niño con linfa obtenida de la mano de una ordeñadora infectada con vacuna (viruela de la vaca). Una vez que la pústula de la vacuna involucionó, Jenner expuso al niño al virus de la viruela y demostró que se encontraba protegido contra la enfermedad. En 1967, la OMS comenzó su campaña exitosa única para la erradicación de la viruela. El último caso

de viruela endémica se registró en Somalia en 1977, y los últimos casos informados en humanos fueron infecciones adquiridas en el laboratorio, en 1978. El 8 de mayo de 1980, la OMS declaró la erradicación de la viruela. Existen dos depósitos conocidos para el virus de la viruela: uno se ubica en los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en Estados Unidos y otro en el Institute for Virus Preparation en Rusia. Se ha mantenido una vigilancia considerable para detectar su resurgimiento, ya sea por medios naturales o por su uso como arma biológica.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La viruela se transmite entre las víctimas y personas susceptibles a través de gotas minúsculas o aerosoles de saliva infectada. Los valores virales en la saliva alcanzan su concentración más alta durante la primera semana de la infección. El virus es muy estable y retiene infectividad durante períodos prolongados fuera del hospedero humano. Se reconocen dos tipos de viruela. La *viruela grave*, que prevalecía en Asia y partes de África, representaba la variante prototípica de la infección. La *viruela leve* (o viruela modificada) se encontraba en África, Sudamérica y Europa, y se distinguía por su toxicidad sistémica más leve y las lesiones de menor dimensión.

PATOLOGÍA: En el análisis microscópico las vesículas cutáneas de la viruela muestran degeneración reticular y áreas escasas de degeneración hidrópica. Se observan cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos eosinófilos (cuerpos de Guarneri), pero son inespecíficos puesto que se identifican en la mayor parte de las infecciones por poxvirus. También se desarrollan vesículas en el paladar, la faringe, la tráquea y el esófago. En los casos graves de viruela existe afectación gástrica e intestinal, hepatitis y nefritis intersticial.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El período de incubación de la viruela se aproxima a 12 días (intervalo, de 7 a 17 días) tras la exposición. Una vez que entra en el sistema respiratorio, el virus de la viruela viaja hacia los ganglios linfáticos regionales, donde se produce la multiplicación de la que deriva la viremia. Las manifestaciones clínicas tienen inicio abrupto, con malestar general, fiebre, vómitos y cefalea. En 2 o 3 días se presenta el exantema característico, que tiene mayor prominencia en la cara, pero que afecta también a manos y antebrazos. Tras erupciones sucesivas en las extremidades inferiores, el exantema muestra diseminación centripeta durante la semana siguiente, para abarcar el tronco. Las lesiones evolucionan con rapidez y las máculas se transforman en pápulas y luego en vesículas pustulosas (fig. 9-2); por lo general mantienen sincronía en cuanto a su fase de desarrollo. Entre 8 y 14 días tras el inicio del cuadro, las pústulas forman costras, que dejan cicatrices deprimidas una vez que se resuelven después de 3 o 4 semanas. La tasa de mortalidad es del 30% en personas sin vacunación.

Viruela de los monos

La viruela de los monos, una enfermedad viral rara que se produce sobre todo en África Central y Occidental, es la única infección con potencial letal que aún causa un miembro de la familia Poxviridae en el humano.

EPIDEMIOLOGÍA: El virus se identificó por vez primera en simios, lo que confirió al agente su denominación, pero en la actualidad tiene una prevalencia mayor en roedores de áreas endémicas. Es ante todo una zoonosis que se identifica en las regiones centrales y occidentales de África. En Estados Unidos se presentó un



Figura 9-2. Niño con viruela. Este del Congo, 1968.

brote en 2003, entre propietarios de tuzas, una especie de roedores, que se habían expuesto a una rata de Gambia infectada. También se ha implicado a los lirones y las ardillas como reservorios naturales del virus. La infección en el humano puede desarrollarse tras la picadura de un hospedero infectado o el contacto con sus fluidos corporales. La transmisión entre humanos es infrecuente.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El período de incubación en el humano se aproxima a 12 días. Su presentación clínica es similar a la de la viruela, pero más leve. La enfermedad comienza con fiebre, cefalea, linfadenopatía, malestar general, mialgias y dorsalgia. En el transcurso de 1 a 3 días tras el inicio de la fiebre se presenta un exantema papular en la cara u otras regiones corporales, que por último forma una costra que se desprende. La enfermedad suele durar 2 semanas. En África alcanza una mortalidad de hasta el 10%.

Virus del herpes

La familia *Herpesviridae* incluye un gran número de virus de ADN con envoltura, muchos de los cuales infectan a los humanos. Casi todos los herpesvirus expresan algunos determinantes antigénicos comunes, y pueden dar origen a inclusiones nucleares tipo A (cuerpos acidófilos circundados por un halo). Los herpesvirus humanos patógenos más importantes son el de la varicela-zóster, el herpes simple, el VEB, el herpes virus humano 6 (HVH-6, que causa la roséola) y el CMV. En fecha reciente, se implicó al herpesvirus humano 8 (VHH-8) en la patogenia del sarcoma de Kaposi en pacientes con infección por VIH. *Estos virus se distinguen por su capacidad para permanecer en estado de latencia durante períodos prolongados.*

La infección por el virus de la varicela-zóster causa varicela y herpes zóster

La primera exposición al virus de la varicela-zóster (VZV) da origen a la varicela, una enfermedad sistémica aguda que se caracteriza por un exantema vesiculoso generalizado (fig. 9-3). Tras esto, el virus entra en estado de latencia y su reactivación causa herpes zóster, una erupción cutánea vesiculosa localizada.

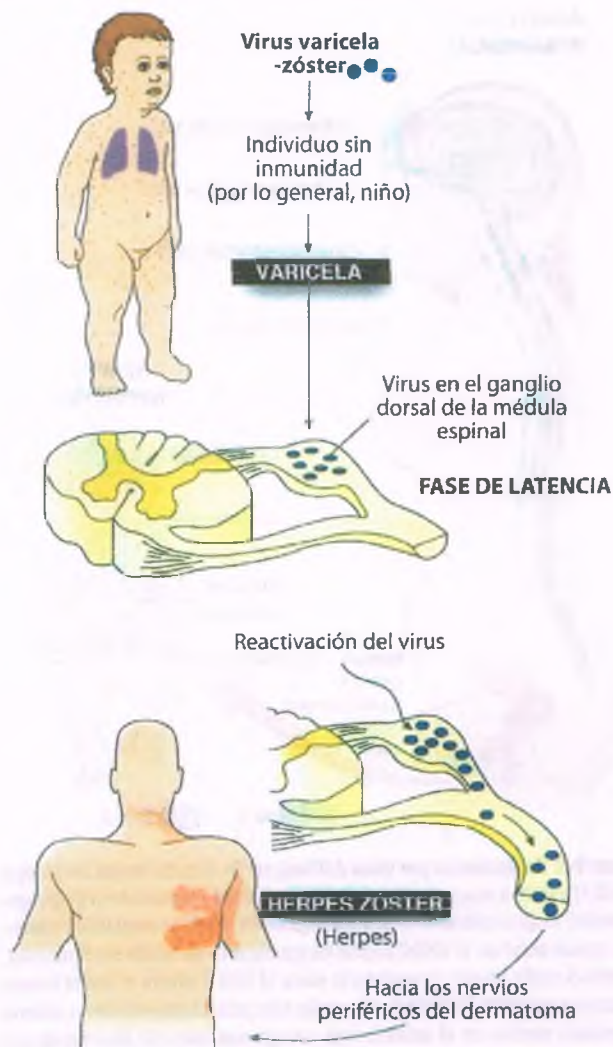


Figura 9-3. Varicela y herpes zóster. El virus varicela-zóster (VVZ) que se encuentra dentro de gotas minúsculas es inhalado por una persona que carece de inmunidad (por lo general, un niño) y produce al inicio una infección "silente" en la nasofaringe. Ésta evoluciona y genera viremia, siembra en los macrófagos fijos y diseminación del VVZ hacia la piel (varicela) y las vísceras. El VVZ se aloja en el ganglio dorsal de la médula espinal, donde permanece en estado latente durante muchos años. El VVZ latente se reactiva y disemina a partir de los ganglios siguiendo los nervios sensitivos, hasta llegar a los nervios periféricos de los dermatomas correspondientes para producir herpes zóster.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y EPIDEMIOLOGÍA: El VVZ se encuentra restringido a los hospederos humanos y se transmite de una persona a otra, en especial por vía respiratoria. También puede propagarse mediante el contacto con las secreciones de las lesiones cutáneas. La mayoría de los niños en Estados Unidos se infecta durante los primeros años de la etapa escolar, aunque la vacunación efectiva redujo esta incidencia.

El VVZ infecta al principio las células de las vías respiratorias o el epitelio conjuntivo. En esa zona se reproduce y disemina por medio de la sangre y el sistema linfático. Muchos órganos se infectan durante esta

fase de viremia, pero la afectación cutánea suele dominar el cuadro clínico. El virus pasa desde el endotelio capilar a la epidermis, donde su multiplicación destruye las células basales. La consecuencia es que las capas superficiales de la epidermis se separan de la capa basal y se forman vesículas.

Durante la infección primaria, el VVZ establece una infección latente en las células satélite perineuronales de los ganglios de la raíz dorsal de los nervios espinales. La transcripción de los genes virales continúa durante el período de latencia y el ADN del virus puede identificarse años después de la infección inicial.

El herpes zóster se desarrolla cuando se produce la multiplicación viral completa en las células ganglionares y el agente se transporta en dirección distal al interior del nervio sensitivo que inerva un dermatoma. Infecta entonces la epidermis inervada y genera una erupción vesiculosa localizada y dolorosa. El riesgo de que se desarrolle herpes zóster en una persona infectada se incrementa con la edad, y la mayor parte de los casos se verifican en los ancianos. Las anomalías de la inmunidad celular también intensifican el riesgo de reactivación del herpes zóster.

PATOLOGÍA: Las lesiones cutáneas de la varicela y el herpes zóster son idénticas, y también se asemejan a las lesiones por el virus del herpes simple (VHS). Las vesículas se llenan de neutrófilos y se erosionan con rapidez, para convertirse en úlceras superficiales. En las células infectadas, el VVZ genera un efecto citopático característico, con homogeneización del material nuclear y formación de inclusiones intranucleares (Cowdry tipo A). Las inclusiones son grandes y de tipo eosinófilo, y se encuentran separadas de la membrana nuclear por una zona clara (halo). Las células multinucleadas son frecuentes (fig. 9-4). En el transcurso de algunos días las vesículas se convierten en pústulas, para luego romperse y cicatrizar.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La varicela produce fiebre, malestar general y un exantema pruriginoso distintivo, que comienza en la cabeza y se disemina hacia el tronco y las extremidades. Las lesiones cutáneas iniciales son maculopápulas que se transforman en poco tiempo en vesículas y luego en pústulas, que se ulceran con rapidez y forman costra. Las vesículas también pueden aparecer en las membranas mucosas, en especial en la bucal. La fiebre y los síntomas sistémicos se resuelven en 3 a 5 días; las lesiones cutáneas cicatrizan tras varias semanas.



El herpes zóster consiste en una erupción vesiculosa unilateral dolorosa, que tiene un aspecto similar al de la varicela, pero su distribución suele limitarse a un solo dermatoma. El dolor puede persistir varios meses tras la resolución de las lesiones cutáneas.

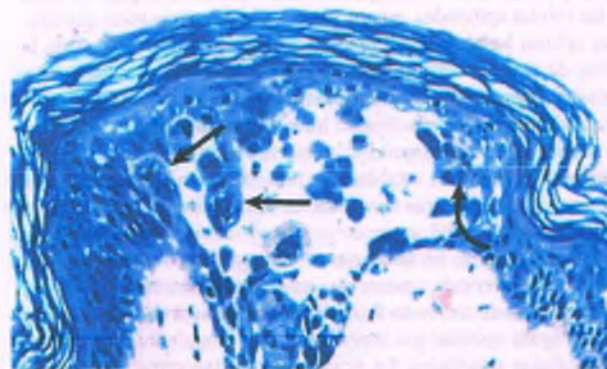


Figura 9-4. Varicela. Microfotografía de la piel de un paciente con varicela, que muestra una vesícula intraepidérmica. Se observan células gigantes multinucleadas (flechas rectas) e inclusiones nucleares (flecha curva).

Tabla 9-4

Enfermedades producidas por los virus del herpes simple

Tipo de virus	Presentaciones frecuentes	Presentaciones infrecuentes
VHS-1	Herpes oral-labial	Conjuntivitis, queratitis Encefalitis Panadizo herpético Esofagitis* Neumonía* Infección diseminada*
HSV-2	Herpes genital	Infección perinatal Infección diseminada*

*Estas afecciones suelen ocurrir en individuos inmunocomprometidos.

Los virus del herpes simple causan erupciones vesiculosas dolorosas y recurrentes en la piel y las membranas mucosas

Los VHS son patógenos virales comunes en el humano (tabla 9-4). Existen dos VHS con diferencias antigénicas y epidemiológicas que pueden producir enfermedad humana (fig. 9-5):

- El VHS-1 se transmite en las secreciones orales y de manera característica causa una enfermedad "por encima de la cintura", que genera lesiones bucales, faciales y oculares.
- El VHS-2 se disemina por medio de las secreciones genitales y típicamente produce enfermedad "por debajo de la cintura", lo que incluye úlceras genitales e infección neonatal por herpes.

EPIDEMIOLOGÍA: El VHS se transmite de persona a persona, principalmente por contacto directo con las secreciones infectadas o las lesiones abiertas. El VHS-1 se disemina en las secreciones orales, y la infección se produce con frecuencia durante la niñez, de manera que la mayoría de las personas (del 50 al 90%) se encuentran infectadas al alcanzar la edad adulta. El VHS-2 se propaga por el contacto con las lesiones genitales y es ante todo un patógeno de transmisión venérea. El herpes neonatal se adquiere durante el nacimiento, cuando el bebé pasa a través del canal del parto infectado.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ETIOLÓGICOS: La enfermedad por VHS se manifiesta sobre todo en el área de la inoculación inicial del virus, por ejemplo la bucofaringe, la mucosa genital o la piel. El virus infecta las células epiteliales, que producen una progenie viral que destruye las células basales del epitelio escamoso, lo que trae consigo la formación de vesículas. La necrosis celular también desencadena una respuesta inflamatoria, que al principio muestra predominio de neutrófilos y a continuación de linfocitos. La infección primaria se resuelve una vez que se desarrollan la inmunidad humoral y la celular contra el virus.

La infección latente se establece en una forma análoga a la que se produce con el VVZ. El virus invade las terminales del nervio sensitivo en la mucosa oral o genital, asciende por los axones y se establece como una infección latente en las neuronas sensitivas, dentro de los ganglios correspondientes. Periódicamente esta infección latente se reactiva, y el VHS se transporta de nuevo en dirección distal a través del nervio hasta alcanzar la región epitelial que inerva el ganglio, donde infecta una vez más a las células epiteliales. En ocasiones esta infección secundaria genera lesiones vesiculosas ulcerativas. En otras, la infección secundaria no produce destrucción hística visible, pero se libera una progenie de virus contagiosos a partir del lugar de la infección. Existen varios factores, característicamente exclusivos de cada individuo, que son capaces

ADULTO SIN INMUNIDAD

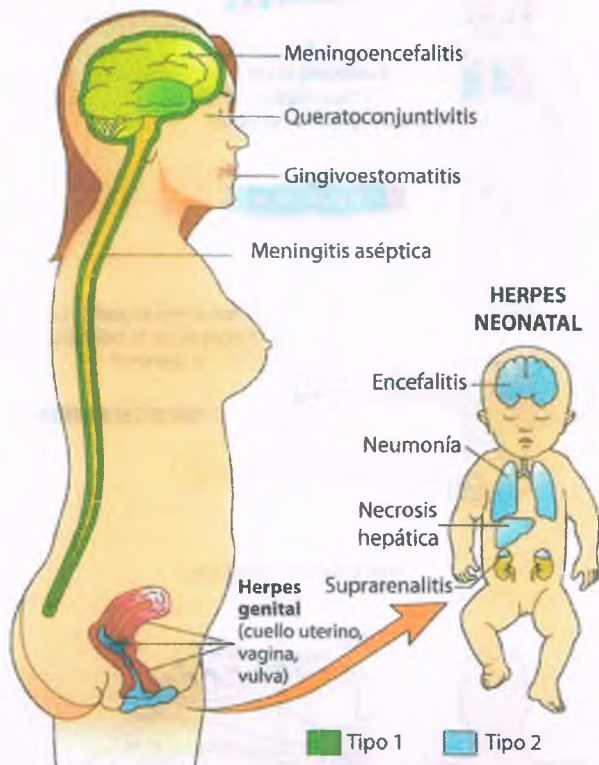


Figura 9-5. Infecciones por virus del herpes. El virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) infecta a un adulto que carece de inmunidad y desencadena gingivostomatitis ("fuego o calentura"), queratoconjuntivitis, meningoencefalitis y meningitis espinal aséptica. El VHS-2 infecta los genitales de un adulto sin inmunidad, y afecta el cuello uterino, la vagina y la vulva. El VHS-2 infecta al feto al tiempo que pasa por el canal del parto en una madre infectada. La carencia de un sistema inmunitario maduro en el neonato trae consigo una infección diseminada por VHS-2. La infección suele ser mortal, y afectar pulmones, hígado, glándulas suprarrenales y sistema nervioso central.

de provocar la reactivación de la infección latente por VHS. Entre otros, se encuentran la luz solar intensa, el estrés emocional, la enfermedad febril y, en las mujeres, la menstruación. Tanto el VHS-1 como el VHS-2 pueden causar enfermedad prolongada y generalizada en personas con inmunodepresión.

La **encefalitis herpética** es una manifestación rara (1 caso por cada 100 000 infecciones por VHS), pero devastadora, de la infección por VHS-1. En algunos casos se desarrolla cuando el virus, que se mantenía latente en el ganglio del trigémino, se reactiva y se transporta en sentido retrógrado hacia el cerebro. Sin embargo, la encefalitis herpética también se presenta en individuos que no tienen antecedentes de desarrollar "calenturas" o "fuegos", y la patogenia de la encefalitis en estos casos no se conoce de forma precisa (v. cap. 28). Con una idéntica baja frecuencia se detecta la **hepatitis herpética**, que puede tener lugar en pacientes inmunodeprimidos, pero que también se observa en mujeres embarazadas antes saludables.

El **herpes neonatal** es una complicación grave del herpes genital materno. El virus se transmite al feto partir del canal del parto infectado, muchas veces en el cuello uterino, y se disemina con facilidad en el neonato sin defensas.

La **meningitis aséptica** sin afectación genital puede constituir una manifestación de la infección por VHS-2.

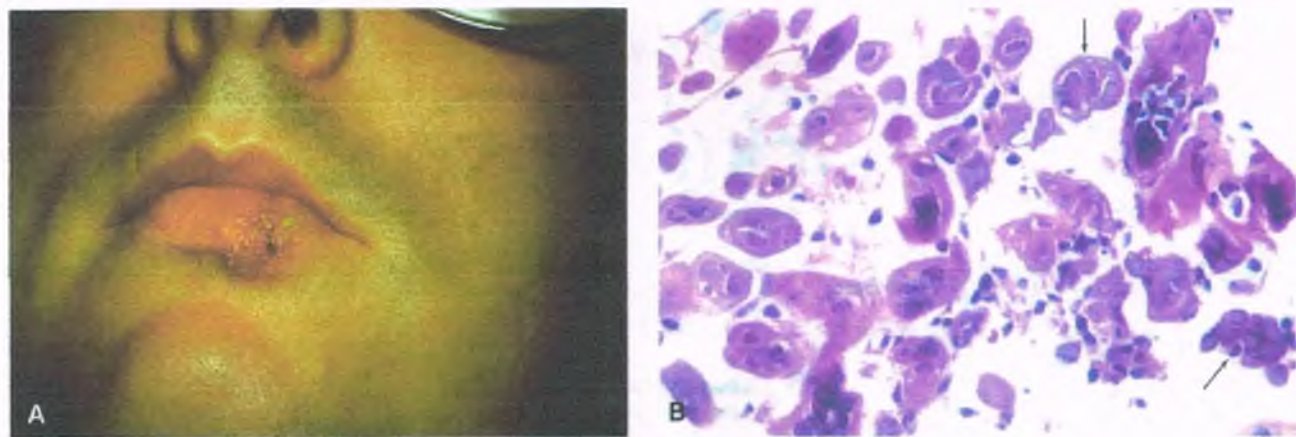


Figura 9-6. Virus del herpes simple tipo 1. A. Se observan vesículas herpéticas en la superficie del labio inferior. B. Células epiteliales infectadas por VHS-1, en las que se aprecian inclusiones intranucleares de Cowdry tipo A (flechas) y células gigantes multinucleadas.



PATOLOGÍA: La piel y las membranas mucosas son los lugares habituales para la infección por VHS, pero la enfermedad en ocasiones afecta al cerebro, el ojo, el hígado, el pulmón y otros órganos. En cualquier ubicación, tanto el VHS-1 como el VHS-2 producen necrosis de las células infectadas, lo que se acompaña de una respuesta inflamatoria fuerte. La manifestación más frecuente de la infección por VHS son los cúmulos de lesiones vesiculosas ulcerativas dolorosas en la piel o las membranas mucosas (fig. 9-6 A). Estas lesiones persisten durante 1 o 2 semanas y luego se resuelven. Entre las alteraciones celulares se encuentra 1) homogeneización del núcleo; 2) inclusiones intranucleares Cowdry tipo A, y 3) células gigantes multinucleadas (fig. 9-6 B).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las características clínicas de las infecciones por VHS varían de acuerdo con la susceptibilidad del hospedero (p. ej., neonato, hospedero normal, hospedero inmunodeprimido), el tipo de virus y el lugar de la infección. Es frecuente que a la aparición de las lesiones cutáneas anteceda una sensación prodromática de “cosquilleo” local. Las lesiones recurrentes aparecen semanas, meses o años después, en el lugar de la infección inicial o en otro al que inerva el mismo ganglio nervioso. Las lesiones herpéticas recurrentes en la boca o los labios, que con frecuencia se denominan “fuegos” o “calenturas”, aparecen en muchas ocasiones tras la exposición al sol, un traumatismo o alguna enfermedad febril.

Los pacientes con SIDA y otras personas con inmunodepresión tienden a desarrollar esofagitis por herpes. Las lesiones tempranas consisten en vesículas redondas de 1 mm a 3 mm, que se localizan predominantemente en el tercio medio o distal del esófago. Al tiempo que las células escamosas infectadas por VHS se desprenden de estas lesiones, se forman y coalescen úlceras bien delimitadas con bordes elevados. Este proceso puede dar origen al desollado de la mucosa esofágica. La superposición de la infección por *Candida* es frecuente en esta fase. En pacientes con inmunodepresión el VHS también podría infectar la mucosa anal, donde genera vesículas y úlceras dolorosas.

El herpes neonatal se manifiesta entre 5 y 7 días después del parto, con irritabilidad, letargo y la aparición de una erupción vesiculosa mucocutánea. La infección se disemina con rapidez para afectar distintos órganos, entre los que se encuentra el cerebro. El neonato infectado desarrolla ictericia, trastornos hemorrágicos, dificultad respiratoria, convulsiones y coma. El tratamiento de las infecciones graves por VHS con aciclovir suele ser efectivo, pero el herpes neonatal todavía genera una mortalidad elevada.

Virus de Epstein-Barr

La **mononucleosis infecciosa** es una enfermedad viral que se caracteriza por fiebre, faringitis, linfadenopatía y linfocitosis. Al alcanzar la edad adulta la mayor parte de las personas ha cursado la infección por VEB. Casi todas las infecciones por VEB son asintomáticas, pero el virus puede inducir mononucleosis infecciosa. También se relaciona con varios tipos de cáncer, como el linfoma de Burkitt africano, el linfoma de células B en pacientes inmunodeprimidos y el carcinoma nasofaríngeo. Estas complicaciones neoplásicas se analizan en los capítulos 20 y 25.



EPIDEMIOLOGÍA: En regiones del mundo en las que los niños viven con frecuencia en condiciones de hacinamiento, la infección por VEB suele presentarse antes de los 3 años de edad, y no se detecta mononucleosis infecciosa. En los países desarrollados muchas personas siguen sin infectarse hasta llegar a la adolescencia o a los primeros años de la edad adulta. Dos tercios de los que adquieren la primoinfección después de la niñez desarrollan un cuadro clínico de mononucleosis infecciosa.

El VEB se transmite de persona a persona, por medio del contacto con secreciones orales infectadas (fig. 9-7). Una vez que se adquiere, el VEB permanece en el organismo el resto de la vida, de manera análoga a lo que se produce con las infecciones latentes por otros herpesvirus. Algunos individuos (del 10 al 20%) muestran una eliminación viral intermitente. Para la transmisión se requiere el contacto estrecho con las personas infectadas. De esta manera, el VEB se disemina con facilidad entre los niños jóvenes que viven en hacinamiento, situación en que se “comparten” en grado considerable las secreciones orales. El beso también constituye una modalidad efectiva de transmisión, situación de la que deriva el concepto de “enfermedad del beso”.



PATOGENIA MOLECULAR: El virus se adhiere primero a las células de la nasofaringe y las infecta, para luego pasar a los linfocitos B, que transportan por todo el cuerpo el microorganismo, el cual desencadena una infección generalizada en los tejidos linfoides.

El VEB es un activador policlonal de las células B. A su vez, las células B activadas estimulan la proliferación de linfocitos T citotóxicos específicos y células T inhibitorias. Los primeros destruyen las células B infectadas por el virus, mientras las células inhibitorias inhiben la síntesis de inmunoglobulinas en los linfocitos B. El virus también se encuentra implicado en el linfoma de Burkitt (caps. 5 y 20).

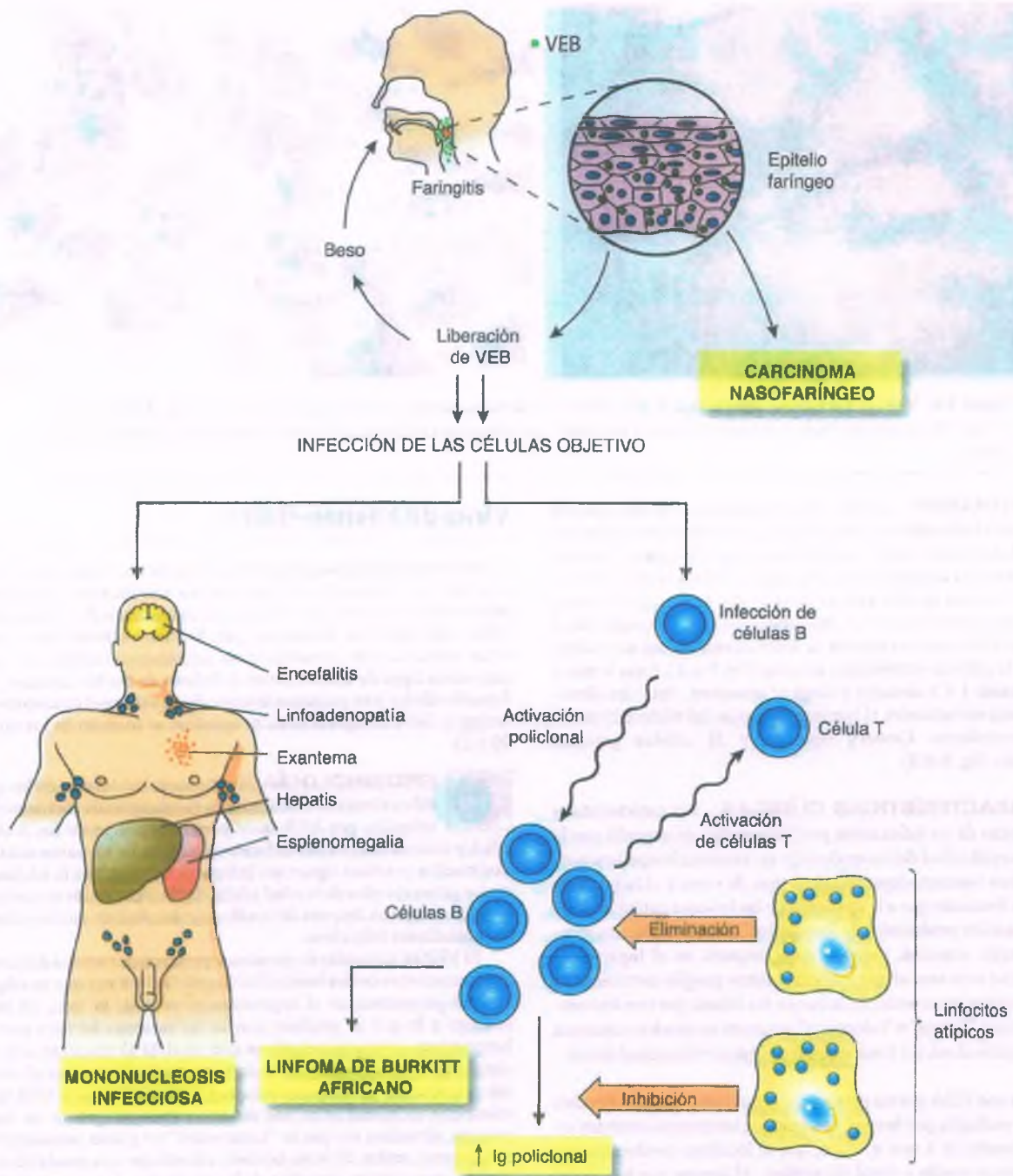


Figura 9-7. Papel del virus de Epstein-Barr (VEB) en la mononucleosis infecciosa, el carcinoma nasofaríngeo y el linfoma de Burkitt. El VEB invade las glándulas salivales o el epitelio faríngeo y se multiplica en ellos, para luego liberarse en la saliva y las secreciones respiratorias. En algunos individuos, el virus transforma las células del epitelio faríngeo y da origen a un carcinoma nasofaríngeo. En los individuos que carecen de inmunidad secundaria a la exposición durante la niñez, el VEB produce mononucleosis infecciosa. El VEB infecta los linfocitos B, que sufren entonces activación policlonal. Estas células B estimulan la producción de linfocitos atípicos, que eliminan a las células B infectadas por el virus y suprimen la producción de inmunoglobulinas. Algunas células B infectadas se transforman en linfocitos malignos inmaduros propios de linfoma de Burkitt.



PATOLOGÍA: La patología de la mononucleosis infecciosa involucra principalmente a los ganglios linfáticos y al bazo. En la mayoría de los individuos la linfadenopatía es simétrica y más grave en el cuello. Los ganglios linfáticos muestran movilidad normal, con un ligero aumento de su tamaño y dolor a la palpación. El análisis microscópico revela la conservación de su

arquitectura general. Los centros germinales muestran aumento de tamaño y sus bordes se encuentran mal definidos como consecuencia de la proliferación de los inmunoblastos. Los ganglios linfáticos contienen células hipercrómicas grandes escasas con núcleos multilobulados que se asemejan a las células de Reed-Sternberg de la enfermedad de Hodgkin. Podría resultar complicado diferenciar la

histología de los ganglios linfáticos de la enfermedad de Hodgkin o de otros linfomas (cap. 20).

El bazo muestra crecimiento y reblandecimiento como resultado de la hiperplasia de su pulpa roja y es susceptible de rotura. Los inmunoblastos son abundantes e infiltran las paredes de los vasos sanguíneos, las trabéculas y la cápsula. El hígado casi siempre se ve afectado y dentro de los sinusoides y las estructuras portales se observan linfocitos atípicos



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mononucleosis infecciosa se caracteriza por linfocitosis, con **linfocitos atípicos**. Se trata de células T activadas con núcleos excéntricos lobulados y citoplasma con vacuolación, que participan en la inhibición y la eliminación de los linfocitos B infectados por VEB. Los pacientes con mononucleosis infecciosa desarrollan un **anticuerpo heterófilo específico** —esto es, una inmunoglobulina que se sintetiza en una especie y reacciona contra antígenos de otra especie— conocido como anticuerpo de Paul-Bunnell. Estos anticuerpos de la mononucleosis infecciosa se detectan gracias a su afinidad por los eritrocitos de carnero. Esta reacción heterófila constituye una prueba diagnóstica estándar para la mononucleosis infecciosa. También se dispone de pruebas serológicas específicas para la detección de anticuerpos y antígenos de VEB.

La mononucleosis infecciosa se manifiesta por fiebre, malestar general, linfadenopatía, faringitis y esplenomegalia. Los pacientes suelen presentar elevación del recuento leucocítico, con predominio de linfocitos y monocitos. El tratamiento es de apoyo; los síntomas suelen resolverse en 3 o 4 semanas.

Citomegalovirus

El CMV es un patógeno que produce una enfermedad congénita y oportunista que en la mayoría de los casos causa infección asintomática. Sin embargo, el feto y los pacientes inmunodeprimidos son en particular vulnerables a sus efectos destructivos. El CMV infecta entre el 0.5 y el 2% a todos los fetos, y daña del 10 al 20% de los afectados, lo que lo convierte en el agente que provoca enfermedad congénita con más frecuencia.



EPIDEMIOLOGÍA: El CMV se transmite de persona a persona por contacto directo con las secreciones y los fluidos corporales infectados y pasa al feto a través de la placenta. Los niños lo expulsan en la saliva o la orina, mientras que la transmisión entre adolescentes y adultos se produce sobre todo por medio del contacto sexual.



FACTORES ETIOLÓGICOS: El CMV infecta distintas células en el humano, como las epiteliales, los linfocitos y los monocitos, y se establece en estado de latencia en los leucocitos. Las respuestas inmunitarias normales controlan con rapidez la infección y los efectos negativos son infrecuentes. Sin embargo, el virus se libera periódicamente en las secreciones corporales. Al igual que otros herpesvirus, el CMV podría permanecer latente toda la vida.

Cuando una mujer embarazada infectada transmite el CMV a su feto, éste no se encuentra protegido por anticuerpos de origen materno, de forma que el patógeno invade las células fetales con una escasa respuesta inmunitaria inicial, lo que genera necrosis e inflamación diseminadas. El virus produce lesiones similares en individuos con inhibición de la inmunidad celular.

La infección por CMV suele ser sintomática en personas inmunodeprimidas, como los receptores de trasplante de órganos. En esta situación, la infección por CMV suele representar la reactivación de la infección endógena latente, bien sea la fuente el injerto o el receptor. Su diseminación subsiguiente puede conducir al desarrollo de una enfermedad sistémica grave.

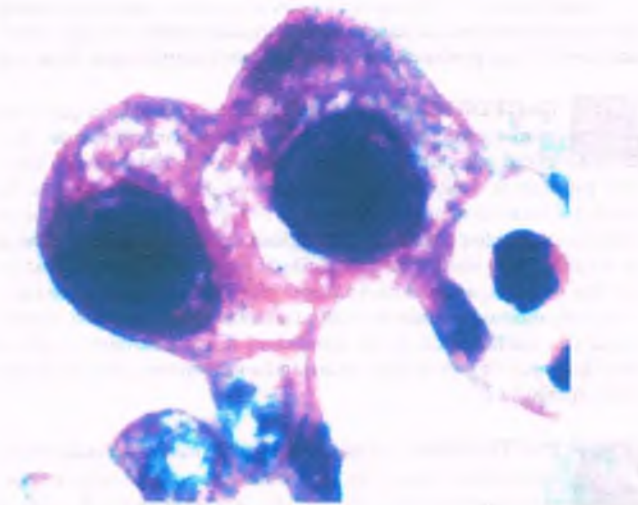


Figura 9-8. Neumonitis por citomegalovirus. Los neumocitos tipo II muestran núcleos grandes que contienen inclusiones solitarias circundadas por una zona clara.



PATOLOGÍA: La enfermedad por CMV en el feto afecta con más frecuencia al cerebro, el oído interno, los ojos, el hígado y la médula ósea. Los fetos con afectación grave pueden presentar microcefalia, hidrocefalia, calcificaciones cerebrales, hepatoesplenomegalia e ictericia. En el análisis microscópico, las lesiones de la enfermedad fetal por CMV muestran necrosis celular y un efecto citopático característico, que consiste en el crecimiento celular y nuclear intenso, con inclusiones nucleares y citoplasmáticas. El núcleo gigante, que suele ser único, contiene una inclusión central grande rodeada por una zona clara (fig. 9-8). Las inclusiones citoplasmáticas son menos prominentes.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La infección congénita por CMV determina manifestaciones clínicas diversas. La enfermedad grave causa la muerte fetal in utero, lesiones sobresalientes en el SNC, hepatopatía y problemas hemorrágicos. Sin embargo, la mayor parte de las infecciones congénitas por CMV no desencadenan anomalías macroscópicas, sino que se manifiestan por defectos neurológicos o auditivos sutiles, que podrían no detectarse hasta un período posterior.

La enfermedad por CMV en los pacientes con inmunodepresión origina cuadros clínicos diversos. Puede manifestarse por disminución de la agudeza visual (coriorretinitis), diarrea o hemorragia gastrointestinal (ulceraciones colónicas), alteración de la función mental (encefalitis), disnea (neumonitis) o muchos otros síntomas.

Virus del papiloma humano

Los VPH causan lesiones proliferativas en el epitelio escamoso, entre otras las verrugas comunes, planas, plantares y anogenitales (condiloma acuminado), así como papilomatosis laríngea. Algunos serotipos de VPH desencadenan displasia de las células escamosas y carcinomas de células escamosas en el aparato genital (v. cap. 18).

Los VPH son virus de ADN de doble cadena que carecen de envoltura. Se conocen más de 100 tipos de VPH, que producen lesiones distintas. Así, los VPH tipos 1, 2 y 4 generan verrugas comunes y plantares. Los tipos 6, 10, 11 y 40 a 45 originan verrugas anogenitales. Los tipos 16, 18 y 31 se relacionan con carcinomas escamosos del aparato genital femenino.

La infección por VPH es generalizada. Se transmite mediante contacto directo entre personas. La mayoría de los niños desarrollan verrugas comunes. Los virus que producen lesiones genitales se transmiten por vía sexual.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La infección por VPH comienza tras la inoculación del virus en el epitelio plano estratificado, por el que entra al núcleo de las células basales. La infección estimula la proliferación del epitelio plano, que da origen a las diferentes lesiones que se relacionan con el VPH. El epitelio plano de crecimiento rápido permite la multiplicación de una progenie abundante de virus, que se liberan de las células superficiales en degeneración. Muchas de las lesiones causadas por el VPH se resuelven espontáneamente, aunque la depresión de la inmunidad celular se asocia a la persistencia y la diseminación de las lesiones. El mecanismo por el cual las infecciones por VPH participan en la transformación neoplásica se analiza en el capítulo 5.

PATOLOGÍA: La infección por VPH incita la proliferación del epitelio plano, y las lesiones muestran aspecto y comportamiento biológico diverso. En la mayor parte de ellas se observa engrosamiento del epitelio afectado como consecuencia del incremento de la proliferación de las células planas. Algunas células infectadas por VPH muestran un efecto citopático peculiar, la **coilocitosis**, que se caracteriza por la existencia de células planas grandes con disminución del tamaño del núcleo, el mismo que se encuentra rodeado por vacuolas citoplasmáticas grandes (coilocitos).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las verrugas comunes (verrugas vulgares) son lesiones induradas, circunscritas, elevadas y rugosas, que suelen aparecer sobre superficies sujetas a traumatismos, en especial las manos (v. cap. 24). Las verrugas plantares son lesiones proliferativas planas similares que aparecen en las plantas de los pies, pero que se invaginan por efecto de la bipedestación y la marcha.

Las verrugas anogenitales (condiloma acuminado) son lesiones blandas, elevadas y carnosas que aparecen en el pene, la vulva, la pared de la vagina, el cuello uterino o la región perianal. Cuando derivan de ciertos tipos de VPH, las verrugas planas pueden convertirse en proliferaciones malignas de células planas. La relación entre el VPH, la neoplasia intraepitelial del cuello uterino y el carcinoma escamoso invasor del cuello uterino se analiza en el capítulo 18.

ENFERMEDADES POR PRIONES

En las últimas décadas ha quedado claro que la infección puede transmitirse y propagarse por medio de proteínas aisladas y sin necesidad de ácidos nucleótidos. Pese al rechazo considerable a este paradigma patológico, resulta patente la posibilidad de que partículas filtrables que carecen de ácidos nucleicos transmitan enfermedades. Hasta la fecha, sólo se sabe que estas partículas, los priones, producen enfermedad en el SNC. Los priones son en esencia proteínas con plegamiento anómalo que se acumulan en el SNC y producen una neurodegeneración progresiva, que conduce a la muerte. La proteína de los priones (PrP) existe en una isoforma normal y en una patógena, que podría ser transmisible. Estas isoformas patógenas se acumulan para constituir bastoncillos de priones, que son característicos en estos trastornos raros. De especial importancia es la persistencia infrecuente de estos agentes infecciosos con gran resistencia a los métodos ordinarios de esterilización y que puede transmitirse por medio de instrumentos quirúrgicos o electodos que se implantan en el tejido nervioso, a menos que se sigan protocolos especiales. Los mecanismos de las enfermedades asociadas con los priones se analizan con más detalle en el capítulo 28.

■ **Kuru:** La enfermedad prototípica por priones en el humano es el kuru, una enfermedad neurodegenerativa progresiva que sólo se identificaba en la tribu fore del sur en las tierras altas remotas

de Papúa Nueva Guinea. El kuru, palabra que en lengua fore significa "temblar", se transmitía por canibalismo. La transmisión experimental del kuru se logró mediante la utilización de tejido obtenido de víctimas de kuru para infectar a primates no humanos. Una vez que se eliminó el canibalismo funerario entre los fore, el kuru desapareció en una sola generación.

- **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) esporádica, familiar y yatrógena:** La ECJ es un trastorno neurodegenerativo de evolución rápida que se caracteriza por mioclonías, cambios del comportamiento y demencia (cap. 28). Con una frecuencia de un caso por cada millón de habitantes, la ECJ esporádica quizá sea la enfermedad por priones más común en el humano. En casos nada frecuentes, la ECJ deriva de la transmisión por medio del trasplante de tejidos como la córnea y la duramadre. Antes del advenimiento de las terapias con proteínas recombinantes, la ECJ también se transmitía a partir de la hormona del crecimiento obtenida de hipófisis cadavérica humana.
- **Variante nueva de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob:** Una de las enfermedades infecciosas más tristemente famosas surgidas durante las últimas décadas es la nueva variante de la ECJ, asociada a la encefalopatía espongiiforme bovina, también conocida como "enfermedad de las vacas locas", que ha puesto de relieve la interrelación de los agentes infecciosos animales y humanos. El uso de ciertos productos animales para la alimentación de los ungulados domésticos condujo al desarrollo y la intensificación de una enfermedad por priones epidémica en el ganado del Reino Unido. Se sabe que cerca de 150 personas se infectaron con esta enfermedad terminal intratable. Todos los pacientes hasta la fecha muestran una característica homocigótica genética infrecuente: metionina-metionina en el codón 129 del gen que codifica la proteína del prión (PRNP). Su presentación difiere en muchos sentidos de las manifestaciones antes reconocidas para la ECJ, y la edad de inicio es el cambio más notorio. Mientras la edad media al inicio para la ECJ era de 65 años, la variante nueva afecta sobre todo a adultos jóvenes, con una edad media de 26 años. Los signos y los síntomas psiquiátricos también predominan en la variante nueva de la ECJ. Los cambios patológicos en la variante nueva guardan una similitud impresionante con los que se observan en la encefalopatía espongiiforme bovina, y difieren en cierto grado de los propios de la variante esporádica.
- **Insomnio familiar letal:** Se trata de un trastorno hereditario infrecuente causado por priones, que tiene como marco clínico característico un insomnio progresivo que se intensifica hasta un grado tal que el paciente casi no duerme o no puede hacerlo. Genera también inestabilidad autonómica, que suele manifestarse por lo que parece ser un incremento del tono simpático. También puede presentarse la alteración del sensorio, a la que siguen signos de degeneración del sistema motor. En una fase avanzada de la enfermedad también se identifican cambios espongiiformes similares a los que se observan en otras encefalopatías espongiiformes transmisibles.
- **Síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker:** Se trata de otra encefalopatía espongiiforme transmisible rara que suele tener distribución familiar, aunque se describen algunos raros casos esporádicos. Los pacientes pueden presentarse con cuadros diversos, pero tienden a predominar los signos y los síntomas de degeneración cerebelosa. En una fase posterior de la evolución la demencia puede convertirse en una característica común, y con frecuencia lo hace.

INFECCIONES BACTERIANAS

Las bacterias, con un tamaño de 0.1 μm a 10 μm , son las células vivientes más pequeñas. Cuentan con tres componentes estructurales básicos: cuerpo nuclear, citosol y cubierta. El cuerpo nuclear consiste en una sola molécula circular enrollada de ADN de doble cadena, que

cuenta con ARN y proteínas asociados. No se encuentra separado del citoplasma por ninguna membrana especial, característica que identifica a las bacterias como procariotas y no como eucariotas. El citosol cuenta con gran cantidad de ribosomas, proteínas y carbohidratos, pero carece de los orgánulos estructurados de las células eucariotas, por ejemplo las mitocondrias y el aparato de Golgi. La cubierta bacteriana es una barrera de permeabilidad y también participa activamente en el transporte, la síntesis de proteínas, la generación de energía, la síntesis de ADN y la división celular.

Las bacterias se clasifican en función de las características estructurales de su cubierta. La cubierta más simple sólo corresponde a una bicapa de fosfolípidos y proteínas. Los micoplasmas cuentan con una cubierta de este tipo. Sin embargo, la mayor parte de las bacterias disponen de una pared celular rígida que rodea a la membrana celular. En función de sus propiedades de tinción con Gram, se identifican dos tipos de bacterias y paredes celulares bacterianas:

- Las bacterias grampositivas retienen los complejos de yodo-cristal violeta al decolorarlas, y adquieren un color azul oscuro. Sus paredes celulares contienen ácidos teicoicos y una capa gruesa de peptidoglucanos.
- Las bacterias gramnegativas pierden la tinción de yodo-cristal violeta al decolorarse, y se ven rojas tras aplicarles una contratinción. Las membranas externas de las bacterias gramnegativas contienen un componente lipopolisacárido, que se conoce como endotoxina, y es un mediador potente del choque que complica las infecciones por estos microorganismos.

Tanto las paredes de las bacterias grampositivas como las de las gramnegativas pueden encontrarse rodeadas de una capa adicional de polisacáridos o un gel proteico, una cápsula. Las cápsulas facilitan la adhesión bacteriana y la colonización, y podrían proteger a las bacterias de la fagocitosis. Puesto que las cápsulas son relevantes en muchas infecciones, las bacterias pueden clasificarse como encapsuladas o no encapsuladas.

La pared celular confiere rigidez a las bacterias y les permite distinguirse por su forma y su patrón de crecimiento en los cultivos. Las bacterias redondas u ovaladas se designan cocos. Las que crecen en racimos se denominan estafilococos, en tanto las que crecen en cadenas se llaman estreptococos. Las bacterias elongadas se conocen como bastoncillos o bacilos y aquéllas con forma curva son vibriones. Algunas bacterias con configuración en espiral se denominan espiroquetas.

Casi todas las bacterias pueden cultivarse en medios químicos, y también es posible describirlas a partir de sus requerimientos de desarrollo en esos medios. Las bacterias con un requerimiento elevado de oxígeno se denominan aerobias, mientras las que se desarrollan mejor sin oxígeno se consideran anaerobias y aquellas que pueden crecer con una cantidad limitada de oxígeno son microaerófilas. Las bacterias que evolucionan bien con o sin oxígeno se conocen como anaerobias facultativas.

EXOTOXINAS BACTERIANAS: Muchas bacterias secretan toxinas (exotoxinas) que dañan las células del humano ya sea en el punto en que se produce el crecimiento bacteriano o en lugares distantes. Estas toxinas con frecuencia se denominan en función del lugar en que actúan o por su mecanismo de acción. Así, las que actúan sobre el sistema nervioso central se conocen como neurotoxinas; las que afectan a las células intestinales se llaman enterotoxinas. Algunas toxinas que aniquilan las células objetivo, como la toxina diftérica o algunas de *Clostridium perfringens*, se denominan citotoxinas. Otras podrían interferir las funciones normales de sus células objetivo y dañarlas o matarlas, como la toxina productora de diarrea de *Vibrio cholerae* o la neurotoxina de *Clostridium botulinum*. *Clostridium perfringens* sintetiza más de 20 toxinas que dañan el cuerpo humano por mecanismos distintos.

ENDOTOXINAS BACTERIANAS: como se señaló anteriormente, las bacterias gramnegativas contienen un elemento estructural que se denomina lipopolisacárido, o endotoxina, en su membrana externa. El lipopolisacárido activa los sistemas de complemento, coagulación, fibrinólisis y bradicinina. También desencadena la liberación de mediadores inflamatorios primarios, entre otros el factor de necrosis tumoral

(TNF) y la interleucina 1 (IL-1), así como distintos factores estimuladores de colonias. La endotoxina puede provocar choque, depleción de los factores del complemento y coagulación intravascular diseminada.

Muchas bacterias dañan los tejidos al inducir respuestas inflamatorias o inmunitarias. La cápsula de *S. pneumoniae* lo protege de la fagocitosis al tiempo que activa la respuesta inflamatoria del hospedero. En el pulmón, el microorganismo encapsulado causa exudado de líquido y migración de células, que llenan el alvéolo. Esta inflamación afecta a la respiración pero, por lo menos al principio, no limita la proliferación del microorganismo. *Treponema pallidum*, la espiroqueta que causa la sífilis, permanece en el organismo durante años y da lugar a respuestas inflamatorias e inmunitarias que dañan persistentemente el tejido del hospedero.

Muchas infecciones bacterianas frecuentes (p. ej., las infecciones cutáneas por *Staphylococcus aureus*) se caracterizan por exudado purulento, aunque las respuestas histicas a las bacterias son muy variables. En algunos casos, como el cólera, el botulismo y el tétanos, no existe respuesta inflamatoria en las áreas críticas de lesión celular. Otras infecciones bacterianas, como la sífilis y la enfermedad de Lyme, desencadenan una respuesta celular con predominio de linfocitos y células plasmáticas. Otras más (p. ej., brucelosis) se caracterizan por la formación de granulomas.

Muchas enfermedades bacterianas se deben a microorganismos que normalmente habitan en el cuerpo humano. El tubo digestivo, las vías respiratorias superiores, la piel y la vagina son el hogar de bacterias diversas. Estos microorganismos normalmente son huéspedes y no producen daño. Sin embargo, si entran en lugares que en condiciones normales son estériles o si las defensas del hospedero se ven afectadas, son capaces de producir destrucción extensa. *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* y *Escherichia coli* son parte de la flora normal y también patógenos importantes en el humano.

Cocos piógenos grampositivos

Staphylococcus aureus causa infecciones supurativas

Staphylococcus aureus es un coco grampositivo que se desarrolla característicamente en racimos y se encuentra entre los patógenos bacterianos más frecuentes. En condiciones normales reside en la piel y se inocula con facilidad en los tejidos más profundos, donde causa infecciones supurativas. **De hecho, es la causa más frecuente de infecciones supurativas en la piel, las articulaciones y los huesos, y la etiología principal de endocarditis infecciosa.** *Staphylococcus aureus* se distingue a menudo de otros estafilococos menos virulentos por medio de la prueba de coagulasa. *Staphylococcus aureus* es positivo a coagulasa; los otros estafilococos son negativos a ella.

Staphylococcus aureus se disemina mediante el contacto directo con superficies colonizadas o personas. La mayoría de la gente es colonizada de manera intermitente con *S. aureus* y lo lleva en la piel, las narinas o la ropa. El microorganismo también sobrevive en superficies inertes durante períodos prolongados.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Muchos de los cuadros que causa *S. aureus* se inician a manera de infecciones localizadas a la piel y las faneras, donde produce celulitis y abscesos. El microorganismo, equipado con enzimas y toxinas destructivas, causa en ocasiones invasión más allá del lugar inicial y se distribuye por la sangre o el sistema linfático hacia casi cualquier lugar del organismo. Huesos, articulaciones y válvulas cardíacas son los puntos de infección metastásica más frecuente de *S. aureus*. *Staphylococcus aureus* también causa distintas afecciones al sintetizar toxinas que se transportan hasta estructuras distantes.



PATOLOGÍA: Cuando *S. aureus* entra a un lugar antes estéril, la infección suele producir supuración y abscesos, que pueden corresponder a focos microscópicos o lesiones de varios centímetros de diámetro ocupadas por pus y bacterias.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las manifestaciones clínicas de la enfermedad por *S. aureus* varían en función de su ubicación y el tipo de infección.

- **Forúnculos y orzuelo:** La infección profunda por *S. aureus* se produce dentro de los folículos pilosos y en torno a ellos, muchas veces en un individuo que lo lleva en la cavidad nasal. Estas lesiones se localizan en las superficies con pelo, como el cuello, los muslos y los glúteos de los varones, y en las axilas, el área púbica y los párpados en ambos sexos. Un forúnculo se origina como un nódulo en la base de un folículo piloso, que se transforma en un comedón en el que persiste el dolor y el eritema durante algunos días. Se diferencia un ápice amarillo, y el tejido central se necrosa y desarrolla fluctuación. La rotura o el drenaje del forúnculo alivia el dolor. El *orzuelo* es un forúnculo de las glándulas sebáceas del borde del párpado. La **paroniquia** o panadizo es una infección estafilocócica del lecho ungueal o de los pulpejos.
- **Carbunclos:** Estas lesiones, que se forman en su mayoría en el cuello, derivan de la coalescencia de infecciones por *S. aureus* en torno a los folículos pilosos, que producen senos de drenaje (fig. 9-9).
- **Síndrome de la piel escaldada:** Esta enfermedad afecta a los neonatos y a niños menores de 3 años, que se presentan con un exantema similar al de una quemadura solar, que comienza en la cara y se disemina al resto del cuerpo. Comienzan a formarse ampollas e incluso el frotamiento leve provoca esfacelación cutánea. La enfermedad comienza a resolverse en el transcurso de 1 o 2 semanas, al tiempo que la piel se regenera. La descamación se debe a los efectos sistémicos de una exotoxina específica, y el lugar en que prolifera *S. aureus* en muchas ocasiones no es evidente.
- **Osteomielitis:** La osteomielitis estafilocócica aguda, por lo general en los huesos de las piernas, afecta con más frecuencia a niños de entre 3 y 10 años de edad. Suele existir un antecedente de infección o traumatismo. La osteomielitis puede cronificarse si no se trata apropiadamente. Los adultos mayores de 50 años desarrollan con más frecuencia osteomielitis vertebral, que puede surgir tras infecciones estafilocócicas cutáneas o de las vías urinarias, alguna cirugía prostática o la fijación quirúrgica de una fractura.



Figura 9-9. Carbunclo estafilocócico. La región posterior del cuello muestra induración y abscesos foliculares múltiples que drenan material purulento.

- **Infección de quemaduras o heridas quirúrgicas:** Estos lugares suelen infectarse con *S. aureus* en el caso de los portadores nasales o adquirirse del personal médico. En los neonatos y los ancianos, y en las personas con desnutrición, diabetes y obesidad, la susceptibilidad se intensifica.
- **Infecciones de las vías respiratorias:** Las infecciones estafilocócicas afectan la mayoría de las veces a lactantes y neonatos, en especial a individuos menores de 2 meses de edad. La infección se caracteriza por úlceras en las vías respiratorias, focos diseminados de neumonía, derrame pleural, empiema y neumotórax. En el adulto, la neumonía estafilocócica puede desarrollarse tras un cuadro de gripe, que destruye la superficie ciliada del epitelio y deja al epitelio bronquial expuesto a una infección secundaria.
- **Artritis bacteriana:** *Staphylococcus aureus* es el microorganismo causal de la mitad de los casos de artritis séptica, en particular en pacientes de 50 a 70 años de edad. La artritis reumatoide y la terapia con corticosteroides son condiciones predisponentes habituales.
- **Septicemia:** La septicemia por *S. aureus* afecta a los individuos con debilitamiento del sistema de defensa que se encuentran hospitalizados por otras enfermedades. Algunos cursan con infecciones estafilocócicas subyacentes (p. ej., artritis séptica, osteomielitis), otros se sometieron a cirugía (p. ej., resección prostática transuretral) y algunos cuentan con algún catéter intravenoso permanente infectado. Los abscesos miliares y la endocarditis son complicaciones graves.
- **Endocarditis bacteriana:** La endocarditis bacteriana es una complicación frecuente de la septicemia por *S. aureus*. Puede desarrollarse espontáneamente en válvulas normales, o en aquellas dañadas por la fiebre reumática o de tipo protésico. El consumo de drogas intravenosas predispone a la endocarditis estafilocócica.
- **Síndrome de choque tóxico:** Este trastorno afecta con más frecuencia a las mujeres durante la menstruación, momento en que presentan fiebre elevada, náuseas, vómitos, diarrea y mialgias. De manera subsiguiente desarrollan choque y un exantema similar a una quemadura solar varios días después. El síndrome de choque tóxico se vincula con el uso de tampones, en particular aquéllos con alta capacidad de absorción, que proporcionan un lugar para la multiplicación de *S. aureus* y su síntesis de toxinas. El síndrome de choque tóxico se produce rara vez en niños y varones, y en esos casos suele relacionarse con alguna infección oculta por *S. aureus*.
- **Intoxicación alimentaria por *S. aureus*:** La intoxicación alimentaria estafilocócica comienza de forma característica menos de 6 h después de una comida. Las náuseas y vómitos son de inicio abrupto y por lo general se resuelven en el transcurso de 12 h. Esta afección se debe a una toxina preformada que se encuentra en el alimento en el momento en que se consume.
- ***Staphylococcus aureus* resistente a antibióticos.** Uno de los problemas clínicos más importantes en relación con *S. aureus* es el incremento incontenible de su resistencia contra antibióticos a partir de que se introdujo la penicilina al inicio de la década de 1940. *Staphylococcus aureus* fue uno de los primeros patógenos importantes que desarrolló resistencia completa a la penicilina y, al pasar el tiempo, a cada generación sucesiva de derivados de ese fármaco. En la actualidad, las infecciones por *S. aureus* resistente a metilicina (SARM) suelen adquirirse en el hospital, lugar en el cual se seleccionan las bacterias resistentes a antibióticos. El SARM es uno de los agentes más temidos en las infecciones nosocomiales. De acuerdo con los CDC, entre 1995 y 2004 el porcentaje de infecciones por cepas de SARM casi se duplicó en las unidades de cuidados intensivos, hasta ser responsables de casi dos tercios de los cuadros. Para 2007, alrededor del 0.8% de la población estadounidense se encontraba colonizada por SARM, y las infecciones graves por estas cepas se relacionan con alrededor de 19000 muertes cada año. La característica más inquietante de la infección por SARM es la dificultad para su tratamiento cuando se vuelve invasora y pone en peligro la salud. El incremento reciente de cepas de SARM adquiridas en la comunidad genera inquietud en cuanto a la propagación de la resistencia a

antibióticos entre los estafilococos y otras bacterias. El SARM adquirido en la comunidad parece ser una cepa diferente al SARM, que normalmente, se vincula con las infecciones que se adquieren en el medio hospitalario, y muestra características virulentas mayores a la vez que perfiles de sensibilidad distintos a los antibióticos. Puede diseminarse en las escuelas y los gimnasios, y en su mayoría produce infecciones cutáneas y de tejidos blandos.

Los estafilococos coagulasa negativos infectan los aparatos protésicos

Los estafilococos coagulasa negativos son la causa principal de infección en los equipos protésicos de uso médico, entre los que se encuentran los catéteres intravenosos, las válvulas cardíacas protésicas, los marcapasos cardíacos, las prótesis ortopédicas, las bombas de derivación cerebroespinales y los catéteres peritoneales.

Las afecciones por estafilococos coagulasa negativos suelen originarse a partir de la flora bacteriana normal. Entre las más de 20 especies de estafilococos negativos a coagulasa que se conocen, 10 son residentes normales de la piel y las superficies mucosas del humano. *Staphylococcus epidermidis* es el agente etiológico más frecuente en las infecciones relacionadas con materiales de uso médico. Otra especie, *Staphylococcus saprophyticus*, produce entre el 10 y el 20% de las infecciones urinarias agudas en mujeres jóvenes.

PATOGENIA MOLECULAR: Los estafilococos negativos a coagulasa contaminan con facilidad los cuerpos extraños, en los que proliferan con lentitud, e inducen respuestas inflamatorias que dañan el tejido adyacente. Las bacterias presentes en una superficie intravascular, como las que se ubican en la punta de un catéter intravascular, pueden diseminarse por medio de la circulación sanguínea y causar infecciones a distancia. Los estafilococos coagulasa negativos carecen de las enzimas y toxinas que permiten a *S. aureus* provocar una destrucción hística local amplia. Algunas cepas de estafilococos coagulasa negativos producen una biopelícula polisacárida en gel, que facilita su adherencia a los objetos extraños y las protege de las defensas antimicrobianas del hospedero y de muchos antibióticos.



PATOLOGÍA: Los utensilios médicos infectados por estafilococos coagulasa negativos suelen presentar una capa delgada formada por un material fibrinoide de coloración parda. A diferencia de las infecciones que genera *S. aureus*, las que derivan de los estafilococos coagulasa negativos no suelen causar necrosis hística local amplia o inducir la producción de gran cantidad de material purulento. El análisis microscópico de los instrumentos infectados revela la existencia de bacterias grampositivas en racimos, incluidas en fibrina y detritos celulares, en relación con un infiltrado inflamatorio agudo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las infecciones por estafilococos negativos a coagulasa suelen tener manifestaciones clínicas sutiles, y el único síntoma de infección podría ser la febrícula persistente. La infección de las prótesis ortopédicas causa con frecuencia su aflojamiento progresivo y disfunción. Estas infecciones suelen ser indoloras, aunque en hospederos afectados podrían resultar letales. El tratamiento suele requerir el reemplazo de cualquier cuerpo extraño infectado y una terapia antibiótica apropiada. Las cepas nosocomiales de estafilococos coagulasa negativos son con frecuencia resistentes a fármacos múltiples. Casi el 80% de este tipo de cepas adquiridas en el hospital cuenta con el gen *mecA*, que determina la resistencia a todas las clases de antibióticos β -lactámicos. De esta manera, el tratamiento debe integrarse con fármacos de otros tipos.

Streptococcus pyogenes causa reacciones supurativas, relacionadas con toxinas y de tipo inmunitario

Streptococcus pyogenes, que también se conoce como estreptococo del grupo A, es uno de los patógenos bacterianos más frecuentes en el humano y produce muchas enfermedades en distintos sistemas orgánicos, que varían desde la faringitis aguda autolimitada hasta afecciones graves como la fiebre reumática (fig. 9-10). Streptococcus pyogenes es un coco grampositivo que muchas veces forma parte de la flora endógena de la piel y la bucofaringe.

Las enfermedades que produce *S. pyogenes* pueden ser o no de tipo supurativo. Las primeras se presentan en los lugares de invasión bacteriana y necrosis hística secundaria, y por lo general implican una respuesta inflamatoria aguda. Las infecciones supurativas por *S. pyogenes* incluyen, entre otras, faringitis, impétigo, celulitis, miositis, neumonía y sepsis puerperal. En contraste, los cuadros no supurativos que provoca *S. pyogenes* se desarrollan en un lugar distante al de la invasión bacteriana. Dos complicaciones no supurativas importantes inducidas por *S. pyogenes* son la fiebre reumática y la glomerulonefritis postestreptocócica aguda. Implican 1) la afectación de órganos distantes a los lugares de invasión estreptocócica; 2) un desfase temporal respecto de la infección aguda, y 3) reacciones inmunitarias. La fiebre reumática se analiza en el capítulo 11 y la glomerulonefritis postestreptocócica en el capítulo 16.

Streptococcus pyogenes elabora varias exotoxinas, entre las que se encuentran la eritrógena y la citolítica (estreptolisinas S y O). Las toxinas eritrógenas originan el exantema de la escarlatina. La estreptolisina S lisa los protoplastos bacterianos (formas L) y destruye a los neutrófilos una vez que endocitan a *S. pyogenes*. La estreptolisina O provoca un valor de anticuerpos alto persistente, fenómeno que constituye un marcador útil para el diagnóstico de las infecciones por *S. pyogenes* y sus complicaciones no supurativas.

Faringitis estreptocócica

Streptococcus pyogenes, el agente bacteriano que causa con frecuencia la faringitis, se transmite de persona a persona por medio del contacto directo con secreciones orales o respiratorias. Este tipo de faringitis se produce en todo el mundo y predomina en niños y adolescentes.



PATOGENIA MOLECULAR: *Streptococcus pyogenes* se adhiere a las células epiteliales al enlazarse con la fibronectina de su superficie. La bacteria sintetiza hemolisinas, ADNasa, hialuronidasa y estreptocinasa, que le permiten dañar e invadir los tejidos humanos. *Streptococcus pyogenes* también cuenta con componentes de pared celular que lo protegen contra la respuesta inflamatoria. Uno de ellos, la proteína M, protruye a partir de las paredes celulares de las cepas virulentas e impide que se deposite el complemento, lo que protege la bacteria de la fagocitosis. Otra proteína de superficie destruye a la fracción C5a, con lo que bloquea su efecto opsonizante e inhibe la fagocitosis. El microorganismo invasor desencadena una inflamación aguda, de la que deriva con frecuencia un exudado de neutrófilos en las fosas amigdalinas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La faringitis estreptocócica es un cuadro de inflamación faríngea que se acompaña de fiebre, malestar general, cefalea y elevación del recuento leucocítico. Suele durar entre 3 y 5 días. *En algunos casos la faringitis estreptocócica causa fiebre reumática o glomerulonefritis postestreptocócica aguda.* El tratamiento con penicilina reduce el tiempo de evolución de la faringitis y, más importante aún, previene sus complicaciones no supurativas.

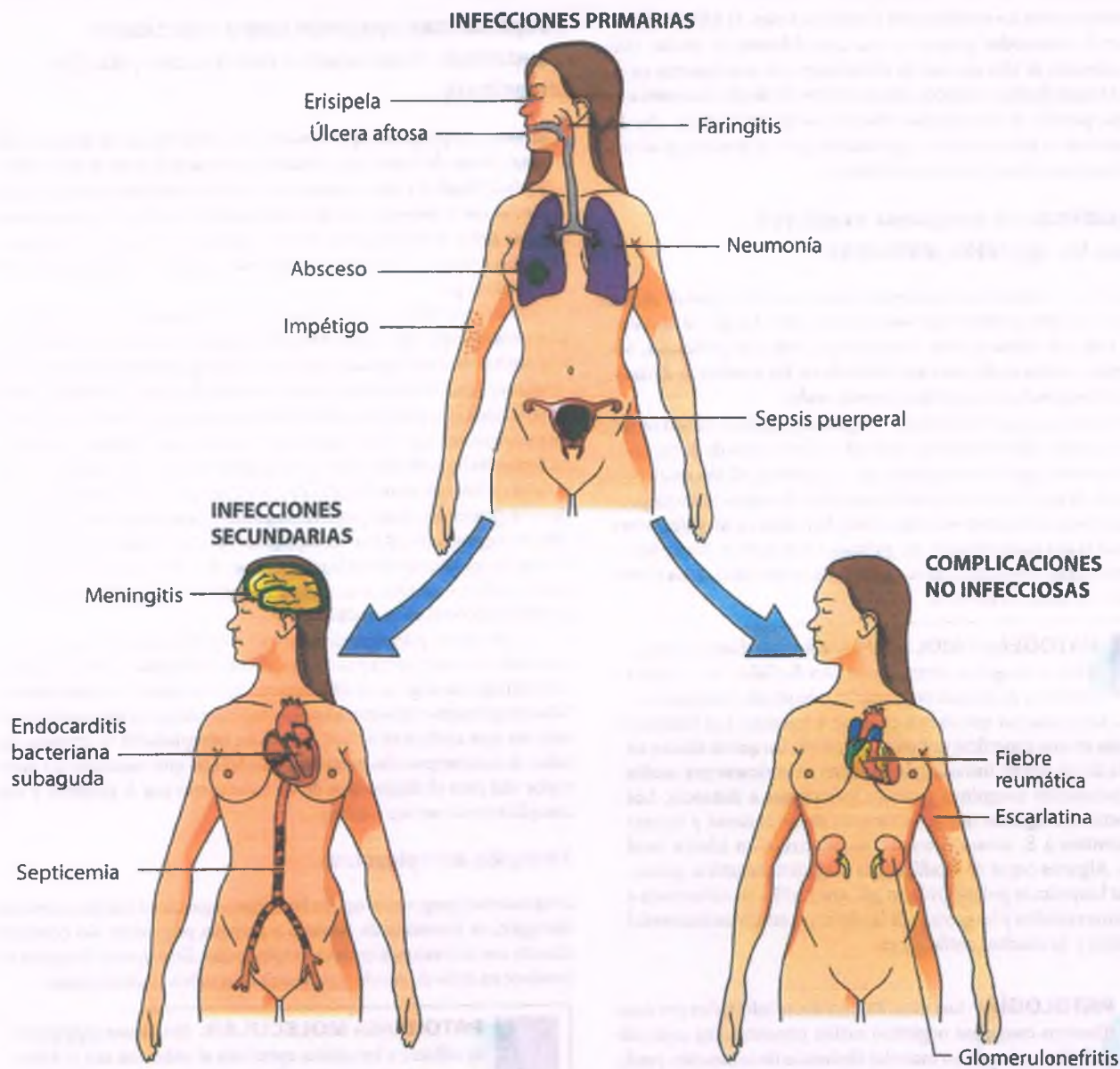


Figura 9-10. Enfermedades estreptocócicas.

Escarlatina

La fiebre escarlata (escarlatina) hace referencia a una erupción eritematosa puntiforme que afecta a la piel y las membranas mucosas que coincide con algunas infecciones supurativas por *S. pyogenes*, las mayoría de las veces faringitis. Suele comenzar en el tórax y se extiende a las extremidades. La lengua puede desarrollar un exudado amarillo blanquecino adherente, que se desprende para revelar una superficie "roja como carne". La escarlatina se debe a una toxina eritrógena.

Erisipela

La erisipela es una inflamación eritematosa de la piel que produce sobre todo *S. pyogenes* (fig. 9-11). La erisipela es común en climas cálidos, pero no se observa con frecuencia antes de los 20 años de edad. Suele iniciarse en la cara y generalizarse con rapidez. Se caracteriza por una reacción inflamatoria aguda edematosa y difusa en la epidermis y la

dermis, que se extiende hacia los tejidos subcutáneos. El infiltrado inflamatorio se compone especialmente de neutrófilos, y es intenso en torno a los vasos sanguíneos y los apéndices cutáneos. Los microabscesos cutáneos y los focos pequeños de necrosis son frecuentes.

Impétigo

El impétigo (piodermia) es una infección intraepidérmica localizada que causan *S. pyogenes* o *S. aureus*. Las cepas de *S. pyogenes* que provocan impétigo muestran diferencias antigénicas y epidemiológicas frente a las que producen faringitis.

El impétigo se transmite entre personas mediante contacto directo, y casi siempre afecta a niños de 2 a 5 años. La infección comienza tras la colonización de la piel por el microorganismo causal. Los traumatismos menores o las picaduras de insectos introducen entonces las bacterias en la piel, donde dan origen a una pústula intraepidérmica, que se rompe y permite el escape de un exudado purulento.



Figura 9-11. Erisipela. La infección estreptocócica de la piel causa inflamación y eritema en un dedo.

Las lesiones aparecen en las superficies expuestas del organismo a modo de pápulas eritematosas localizadas (fig. 9-12). Éstas se convierten en pústulas, que se erosionan después de algunos días y forman una costra gruesa de color miel. En ocasiones el impétigo desencadena glomerulonefritis postestreptocócica, pero no provoca fiebre reumática.

Celulitis estreptocócica

Streptococcus pyogenes produce una infección con diseminación aguda en el tejido conjuntivo laxo de las capas profundas de la epidermis. Esta infección supurativa deriva de la inoculación traumática de los microorganismos en el tejido cutáneo, y con frecuencia se produce en las extremidades en el contexto de un drenaje linfático anómalo. La celulitis suele comenzar en lugares que sufren traumatismos imperceptibles, en los que aparecen áreas con eritema, calor y tumefacción, que se extienden.

Sepsis puerperal

La sepsis puerperal es una infección de la cavidad uterina posterior al parto causada por *S. pyogenes*. La enfermedad fue frecuente en alguna época, pero en la actualidad es rara en los países desarrollados. Se transmite a través de las manos contaminadas de quienes atienden el parto.

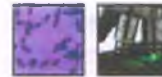


Figura 9-12. Impétigo estreptocócico. Las extremidades inferiores exhiben pápulas eritematosas numerosas, con ulceración central y formación de costras.

La infección por *Streptococcus pneumoniae* es una causa importante de neumonía lobular

Streptococcus pneumoniae que con frecuencia se denomina tan sólo neumococo, causa infecciones piógenas que afectan principalmente a los pulmones (neumonía), el oído medio (otitis media), los senos paranasales (sinusitis) y las meninges (meningitis). Es uno de los patógenos bacterianos más frecuentes en el humano. La mayor parte de los niños del mundo ha cursado por lo menos con un cuadro de enfermedad neumocócica (por lo general, otitis media) al llegar a los 5 años.

Streptococcus pneumoniae es un diplococo aerobio grampositivo. La mayor parte de las cepas que producen enfermedad clínica cuentan con una cápsula, aunque también se conocen cepas no serotificables que causan conjuntivitis epidémica. Existen más de 80 serotipos antigénicos identificables de neumococo; el anticuerpo contra uno no protege de la infección por otro. *Streptococcus pneumoniae* es un microorganismo huésped en la bucofaringe y coloniza a casi todas las personas en algún momento de su vida.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:

La enfermedad por neumococo comienza cuando el microorganismo entra en estructuras estériles, por lo general las que se ubican cerca de su lugar de residencia ordinario, en la bucofaringe. La sinusitis y la otitis media por neumococo suelen ir precedidas por una enfermedad viral, como el resfriado común, que daña el epitelio ciliado protector y llena los espacios respiratorios afectados con líquido. Los neumococos se desarrollan entonces con facilidad en el líquido hístico rico en nutrientes. La infección de los senos paranasales o del oído medio puede extenderse hacia las meninges adyacentes.

La neumonía neumocócica se origina de manera similar. Las vías respiratorias inferiores se encuentran protegidas por la cubierta mucociliar y el reflejo de tos, que de ordinario expulsa a los microorganismos que alcanzan esas estructuras. Los fenómenos que interfieren con las defensas respiratorias, entre los que se encuentra la gripe, otras enfermedades respiratorias virales, el tabaquismo y el alcoholismo, permiten que *S. pneumoniae* llegue a los alvéolos. De nuevo, los microorganismos proliferan e inducen una respuesta inflamatoria aguda. Al tiempo que las bacterias se multiplican y llenan los alvéolos, se distribuyen hacia otros alvéolos. Su cápsula polisacárida impide la activación de la vía alterna del complemento, lo que bloquea la producción de la opsonina C3b. En consecuencia, el microorganismo puede proliferar y diseminarse sin que interfieran los fagocitos, hasta que se sintetizan anticuerpos. En los pulmones, *S. pneumoniae* se disemina con rapidez hasta afectar todo un lóbulo o varios de ellos (neumonía lobular).

Los alvéolos quedan ocupados por líquido proteináceo, neutrófilos y bacterias. Las características clínicas de las infecciones neumocócicas se analizan en el capítulo 12. La neumonía que produce *S. pneumoniae* se resuelve en muchas ocasiones completamente, a diferencia de la que causa *S. aureus*, que es capaz de provocar daño pulmonar permanente. Si existe algún problema subyacente, como la aspiración crónica, la diabetes o el consumo excesivo de alcohol, o si se encuentra afectado el proceso de opsonización bacteriana, como en el mieloma múltiple, la hipogammaglobulinemia o la enfermedad drepanocítica, la infección neumocócica puede generalizarse. Los individuos esplenectomizados se encuentran en grave riesgo de desarrollar choque séptico rápido y fulminante, y morir.

Los estreptococos del grupo B son la etiología principal de la neumonía, la meningitis y la sepsis neonatales

Los estreptococos del grupo B son bacterias grampositivas que crecen en cadenas cortas. En Estados Unidos se producen cada año varios miles de infecciones neonatales por estreptococos del grupo B; alrededor del 30% de los neonatos infectados fallece. Los estreptococos del

grupo B son elementos normales de la flora vaginal en el 10% al 30% de las mujeres. La mayoría de los recién nacidos de las mujeres colonizadas adquieren los microorganismos al tiempo que pasan por el canal del parto. Los estreptococos del grupo B también pueden causar infecciones piógenas en los adultos, aunque es poca frecuente.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:

Entre los factores de riesgo específicos que se relacionan con el desarrollo de infecciones neonatales por estreptococos del grupo B se encuentran el nacimiento prematuro y las concentraciones bajas de anticuerpos IgG maternos contra el microorganismo. Los neonatos tienen una reserva funcional escasa para la producción de granulocitos, de manera que una vez que se establece la infección bacteriana, sobrepasa con rapidez las defensas de su organismo. La infección por estreptococos del grupo B podría limitarse a los pulmones o el SNC, o bien ser diseminada. En el análisis histopatológico, el tejido afectado muestra una respuesta piógena, muchas veces con un número muy alto de cocos grampositivos.

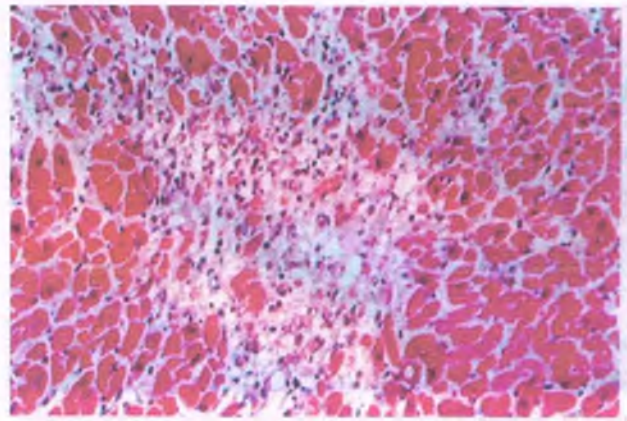


Figura 9-13. Miocarditis diftérica. Se aprecia la degeneración focal de los miocitos cardíacos.

Infecciones bacterianas durante la niñez

La difteria es una infección necrosante de las vías respiratorias superiores

La infección por *Corynebacterium diphtheriae* —un bacilo anaerobio pleomórfico grampositivo— puede desencadenar trastornos cardíacos y neurológicos por efecto de la producción de toxinas. La enfermedad puede prevenirse mediante vacunación con toxina inactivada de *C. diphtheriae* (toxoido).



EPIDEMIOLOGÍA: Los humanos son el único reservorio conocido para *C. diphtheriae*, y casi todas las personas son portadoras asintomáticas. El microorganismo se disemina de una persona a otra en gotas minúsculas de fluidos respiratorios o en las secreciones orales. La difteria fue en alguna época la causa principal de muerte en niños de 2 a 15 años de edad. Los programas de inmunización han eliminado en gran medida la enfermedad en el mundo occidental, aunque persiste como problema importante de salud en países menos desarrollados.

PATOGENIA MOLECULAR: *Corynebacterium diphtheriae* entra en la faringe y prolifera, con frecuencia sobre las amígdalas. La toxina diftérica entra en la circulación sistémica y actúa sobre muchos tejidos, siendo el corazón, los nervios y los riñones los más susceptibles al daño. La toxina diftérica tiene subunidades A y B. La subunidad B se une a los receptores de glucolípido en las células objetivo, en tanto la subunidad A actúa en el citoplasma sobre el factor 2 de elongación, para interrumpir la síntesis proteica. La toxina es una de las más potentes que se conocen: una molécula es suficiente para matar una célula. No todas las cepas de *C. diphtheriae* producen exotoxina. La exotoxina está codificada en un bacteriófago β lisógeno.



PATOLOGÍA: Las lesiones características de la difteria son membranas gruesas, de coloración gris y textura similar al cuero, que se componen de epitelio descamado, detritos necróticos, neutrófilos, fibrina y bacterias, que cubren las vías respiratorias afectadas (de ahí la palabra griega *diphtheria*, 'cuero'). La superficie epitelial bajo las membranas se encuentra desollada, y la submucosa muestra inflamación aguda y hemorragia. La inflamación causa con frecuencia tumefacción de los tejidos blandos circundantes, que puede tener intensidad suficiente para causar insuficiencia respiratoria. Cuando el corazón se ve afectado, en el miocardio se aprecian gotas de grasa dentro de los miocitos y necrosis focal (fig. 9-13). En caso de afectación nerviosa, los nervios periféricos lesionados muestran desmielinización.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La difteria comienza con fiebre, irritación faríngea y malestar general. La membrana gris de aspecto sucio suele desarrollarse primero sobre las amígdalas y extenderse luego por la pared posterior de la bucofaringe. La membrana es muy adherente, y si se intenta desprenderla de la mucosa subyacente causa sangrado. Los síntomas cardíacos y neurológicos se desarrollan en una minoría de pacientes, por lo general los individuos con afectación local más grave.

La difteria cutánea deriva de la inoculación del microorganismo en alguna herida cutánea y se manifiesta por una pústula o úlcera; rara vez genera complicaciones cardíacas o neurológicas. La difteria se trata mediante la administración rápida de antitoxina y antibióticos.

La tosferina se caracteriza por una tos paroxística debilitante

Al paroxismo le sigue una inspiración prolongada de tono alto, que en lengua inglesa se denomina "whoop" y confiere a la enfermedad su nombre, "whooping cough". El microorganismo causal es *Bordetella pertussis*, un cocobacilo gramnegativo pequeño.



EPIDEMIOLOGÍA: *Bordetella pertussis* se contagia con facilidad y se transmite de persona a persona, sobre todo en los aerosoles respiratorios. Los humanos son el único reservorio de la infección. En poblaciones susceptibles la tosferina es esencialmente una enfermedad en niños menores de 5 años, pese a que la incidencia de la infección va en aumento en los adultos. La vacunación es protectora, pero se presentan alrededor de 50 millones de casos de tosferina cada año en todo el mundo y casi un millón de muertes, en particular en lactantes y neonatos.



PATOGENIA MOLECULAR: *Bordetella pertussis* inicia la infección al adherirse a los cilios de las células del epitelio respiratorio. El microorganismo sintetiza entonces una citotoxina que mata a las células ciliadas. La destrucción progresiva del epitelio respiratorio ciliado y la respuesta inflamatoria que deriva de ella causan síntomas respiratorios focales. Entre otras toxinas se encuentra la "toxina pertussis", un agente que provoca la linfocitosis pronunciada que con frecuencia se relaciona con la tosferina. Otra toxina inhibe el adenilato ciclasa, fenómeno que impide la fagocitosis bacteriana.



PATOLOGÍA: *Bordetella pertussis* produce traqueobronquitis diseminada, con necrosis del epitelio respiratorio ciliado y una respuesta inflamatoria aguda. Con la pérdida de la cubierta mucociliar protectora, existe incremento del riesgo de neumonía por la aspiración de bacterias a partir de la cavidad bucal. Los paroxismos de tos y los vómitos hacen factible la aspiración. La neumonía bacteriana secundaria causa la muerte en muchas ocasiones.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La tosferina es una enfermedad prolongada de las vías respiratorias superiores, que dura entre 4 y 5 semanas, y que transcurre en tres fases:

- La fase **catarral** se asemeja a una enfermedad viral común de las vías respiratorias superiores, con febrícula, rinorrea, conjuntivitis y tos.
- La fase **paroxística** comienza 1 semana después de iniciada la infección. La tos se intensifica y se vuelve paroxística, con entre 5 y 15 tosidas consecutivas, a las que con frecuencia sigue un silbido inspiratorio. El paciente desarrolla linfocitosis grave: es frecuente que el recuento leucocítico total exceda las 40 000 células/ μ l. Los paroxismos persisten entre 2 y 3 semanas.
- La fase de **convalecencia** suele durar varias semanas.

Haemophilus influenzae causa infecciones piógenas en niños pequeños

Las infecciones por *Haemophilus influenzae* infectan al oído medio, los senos paranasales, la piel de la cara, la epiglotis, las meninges, los pulmones y las articulaciones. El microorganismo es un patógeno bacteriano importante en pediatría y una de las causas principales de meningitis bacteriana en todo el mundo. Es un cocobacilo aerobio pleomórfico gramnegativo, que puede ser o no encapsulado. Las cepas no encapsuladas (tipo a) suelen causar infecciones localizadas; las cepas encapsuladas (tipo b) son más virulentas y generan más del 95% de las infecciones bacteriémicas masivas.



EPIDEMIOLOGÍA: *Haemophilus influenzae* sólo infecta al humano y se disemina de una persona a otra, sobre todo en las gotas y las secreciones de origen respiratorio. De ordinario reside en la nasofaringe humana en el 20 al 50% de los adultos sanos. La mayor parte de las cepas colonizadoras no son encapsuladas, pero entre el 3% y el 5% corresponde a *H. influenzae* tipo b.

Las infecciones más graves por *H. influenzae* tipo b se presentan en niños menores de 6 años. La incidencia de enfermedad grave alcanza su máximo entre los 6 y 18 meses de edad y corresponde al período entre la pérdida de la inmunidad adquirida por vía materna y el desarrollo de la inmunidad innata. A la vacuna contra *H. influenzae* tipo b se le reconoce el haber reducido en gran medida las complicaciones secundarias a la enfermedad invasora por este patógeno, en particular la meningitis, en los niños. Sin embargo, puesto que la vacunación también reduce el número de portadores de *H. influenzae* tipo b y con ello el efecto de reforzamiento inmunitario repetido que su presencia tiene, se hace necesaria la vigilancia persistente.



PATOGENIA MOLECULAR: Las cepas no encapsuladas de *H. influenzae* causan enfermedad por su diseminación local a partir de sus áreas de residencia ordinarias hacia estructuras anexas estériles, como los senos paranasales o el oído medio. Esto lo facilita la inhibición de los mecanismos de defensa normales, como el que se produce durante una enfermedad viral de las vías respiratorias superiores. En estas áreas antes estériles los microorganismos no encapsulados proliferan y desencadenan respuestas inflamatorias agudas, que dañan el tejido local pero finalmente contienen la infección. Las cepas no encapsuladas no suelen producir bacteriemia.



PATOLOGÍA: *Haemophilus influenzae* desencadena una respuesta inflamatoria aguda grave. Las características patológicas específicas varían según el lugar afectado. La meningitis por *H. influenzae* se asemeja a otras meningitis bacterianas agudas, con predominio del infiltrado leptomeníngeo inflamatorio agudo, que en ocasiones afecta al espacio subaracnoideo.

La neumonía por *H. influenzae* suele complicar a la neumopatía crónica. En la mitad de los pacientes se desarrolla tras una infección viral de las vías respiratorias. Los alvéolos se encuentran ocupados por neutrófilos, macrófagos que contienen bacilos y fibrina. El epitelio bronquial muestra necrosis e infiltración de macrófagos.

La **epiglotitis** consiste en el edema y la inflamación aguda de la epiglotis, el pliegue aritenopiglotico y los senos piriformes. En ocasiones puede obstruir por completo la vía respiratoria superior. En la celulitis facial, la ubicación de la infección y la inflamación corresponde a la dermis y suele localizarse en las mejillas o la región periorbitaria.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayor parte de las infecciones por *H. influenzae* con bacteriemia afecta a niños pequeños. *Haemophilus influenzae* es la causa más frecuente de meningitis en lactantes, aunque la vacunación ha reducido su frecuencia. Su inicio es gradual y puede producirse tras alguna otra infección simple de las respiratorias superiores o una otitis media.

- La **bronconeumonía o neumonía lobular** se caracteriza por fiebre, tos, esputo purulento y disnea.
- La **epiglotitis** afecta en especial a niños de entre 2 y 7 años, pero también se identifica en adultos. Puede sobrevenir la muerte por la obstrucción de la vía respiratoria superior.
- La **artritis séptica** es secundaria a la contaminación bacteriémica de las articulaciones grandes que soportan el peso. Entre sus síntomas está la fiebre, y también en el lugar afectado el aumento de la temperatura, el eritema, la tumefacción y el dolor a la movilización.
- La **celulitis facial o periorbitaria** es otra infección de origen bacteriémico grave que afecta especialmente a niños pequeños. Los pacientes manifiestan fiebre, malestar general intenso y una lesión facial que se caracteriza por ser elevada, tener aumento de la temperatura y coloración rojiza-azulada, y que suele ubicarse sobre las mejillas o la región periorbitaria. En muchas ocasiones coincide con meningitis o artritis séptica.

Neisseria meningitidis causa meningitis piógena y choque incontrolable

Neisseria meningitidis, el **meningococo**, causa infecciones generalizadas de diseminación hemática, que con frecuencia se acompañan de choque y trastornos graves de la coagulación (fig. 9-14). El microorganismo es aerobio y se observa como un coco gramnegativo con forma de riñón, que se agrupa en pares. Existen 80 grupos principales, entre los cuales el A, el B y el C son los más importantes.



EPIDEMIOLOGÍA: Los meningococos se transmiten de persona a persona, en especial por medio de gotas minúsculas de origen respiratorio. Entre el 5 y el 15% de la población lo tiene como huésped en la nasofaringe. Los portadores sintetizan anticuerpos contra su cepa colonizadora de *N. meningitidis* y adquieren resistencia contra la enfermedad que pudiera producir.

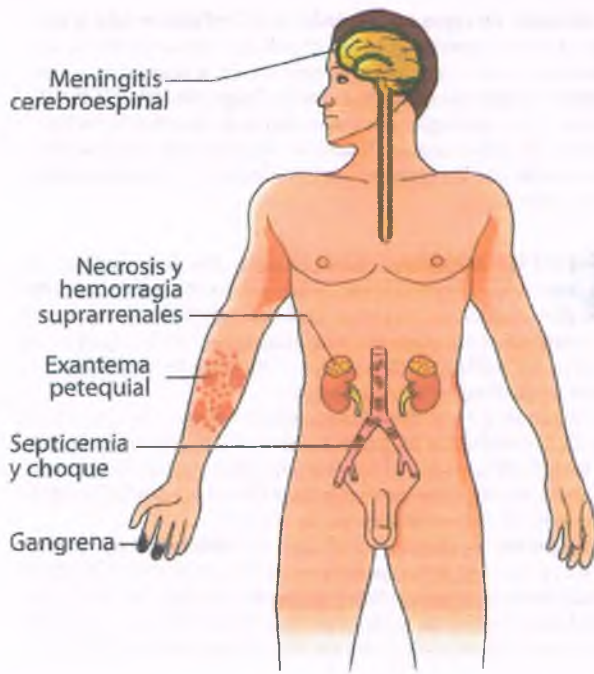


Figura 9-14. Meningococemia. Las infecciones meningocócicas tienen manifestaciones clínicas diversas, entre las que se encuentran meningitis, septicemia, choque y las complicaciones relacionadas.

Las enfermedades meningocócicas se identifican como casos esporádicos, en brotes y en epidemias. Casi todas las infecciones en los países industrializados son esporádicas y afectan a niños menores de 5 años. La enfermedad epidémica se verifica en especial en situaciones de hacinamiento, como entre los reclutas militares que viven en barracas. Cada año se verifican más de 6 000 casos de meningitis meningocócica en Estados Unidos y más de 600 muertes. La enfermedad meningocócica letal es más común en países menos desarrollados.

PATOGENIA MOLECULAR: Una vez que coloniza la vía respiratoria superior, *N. meningitidis* se adhiere al epitelio respiratorio no ciliado por medio de sus pili. Las personas con exposición más intensa desarrollan entonces anticuerpos bactericidas protectores en las semanas sucesivas, y algunas se convierten en portadores. Si el microorganismo se disemina hacia el torrente sanguíneo antes de que se desarrolle la inmunidad protectora, puede proliferar con rapidez y producir enfermedad meningocócica fulminante.

Muchos de los efectos sistémicos de la enfermedad meningocócica se deben al lipopolisacárido endotóxico de la membrana externa de la bacteria. La endotoxina promueve un incremento grave de la producción de TNF, así como la activación simultánea de las cascadas del complemento y la coagulación. Les siguen la coagulación intravascular diseminada, la fibrinólisis y el choque.

PATOLOGÍA: La enfermedad meningocócica puede limitarse al SNC o generalizarse como septicemia. En el primer caso, los neutrófilos infiltran las leptomeninges y el espacio subaracnoideo, al tiempo que el parénquima cerebral subyacente se edematiza y congestiona. La septicemia meningocócica se caracteriza por daño difuso al endotelio de los vasos sanguíneos pequeños, con formación generalizada de petequias y púrpura, tanto en la piel como en las vísceras.

En casos raros (del 3 al 4% de todos los casos), la vasculitis y la trombosis provocan la necrosis hemorrágica de las dos glándulas suprarrenales, lo que se denomina síndrome de Waterhouse-Friderichsen.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La meningitis se instala con fiebre de inicio rápido, rigidez de nuca y cefalea. En la sepsis meningocócica aparecen de forma abrupta fiebre, choque y hemorragias mucocutáneas. Los pacientes pueden entrar en choque en pocos minutos, y el tratamiento hace necesario el respaldo a la presión sanguínea y la administración de antibióticos. En alguna época la enfermedad meningocócica era letal casi invariablemente, pero el tratamiento antibiótico redujo la mortalidad hasta menos del 15%. Algunos individuos que sobreviven a la fase temprana de la meningococemia desarrollan complicaciones inmunitarias tardías, como poliartritis, vasculitis cutánea y pericarditis. La vasculitis grave puede relacionarse con ulceración cutánea extensa e incluso gangrena distal en las extremidades.

Enfermedades bacterianas de transmisión sexual

La gonorrea sigue siendo una infección frecuente que causa esterilidad

Neisseria gonorrhoeae, también conocida como **gonococo**, causa gonorrea, una infección supurativa aguda del aparato genital que se manifiesta por uretritis en el varón y endocervicitis en la mujer. Es una de las enfermedades de transmisión sexual más antiguas y sigue ubicándose entre las más comunes. *Neisseria gonorrhoeae* es un diplococo aerobio gramnegativo con forma de riñón.

La faringitis y la proctitis gonocócica son frecuentes, y también son de transmisión sexual. En la mujer, es común que la infección ascienda por el aparato genital y genere endometritis, salpingitis y enfermedad inflamatoria pélvica. La diseminación ascendente en el varón es menos frecuente, pero si se produce, trae consigo la epididimitis. La infección gonocócica puede producir bacteriemia en casos aislados, situación en la que se desarrollan artritis séptica y lesiones cutáneas. Las infecciones neonatales que derivan de la infección del canal del parto en la mujer con gonorrea suelen manifestarse por conjuntivitis, aunque en ocasiones se identifican infecciones diseminadas. La conjuntivitis gonocócica neonatal sigue siendo una causa importante de ceguera en gran parte de África y Asia, pero ha sido eliminada en gran medida en los países desarrollados gracias a la instilación rutinaria de antibióticos conjuntivales al nacer.



EPIDEMIOLOGÍA: Esta infección frecuente se transmite directamente entre personas. Excepto por la transmisión perinatal, su diseminación casi siempre se produce por medio del coito. Las personas infectadas que se mantienen asintomáticas constituyen un reservorio importante para el agente.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La gonorrea comienza en las membranas mucosas del aparato urogenital (fig. 9-15). Las bacterias se adhieren a las células superficiales, tras lo cual invaden el epitelio y causan inflamación aguda. El gonococo carece de una cápsula polisacárida verdadera, pero tiene extensiones similares a cabellos, que se denominan "pili" y se proyectan a partir de su pared celular. Los pili contienen una proteasa que digiere la IgA de la membrana mucosa, lo que facilita la adherencia bacteriana al epitelio cilíndrico y transicional del aparato urogenital.

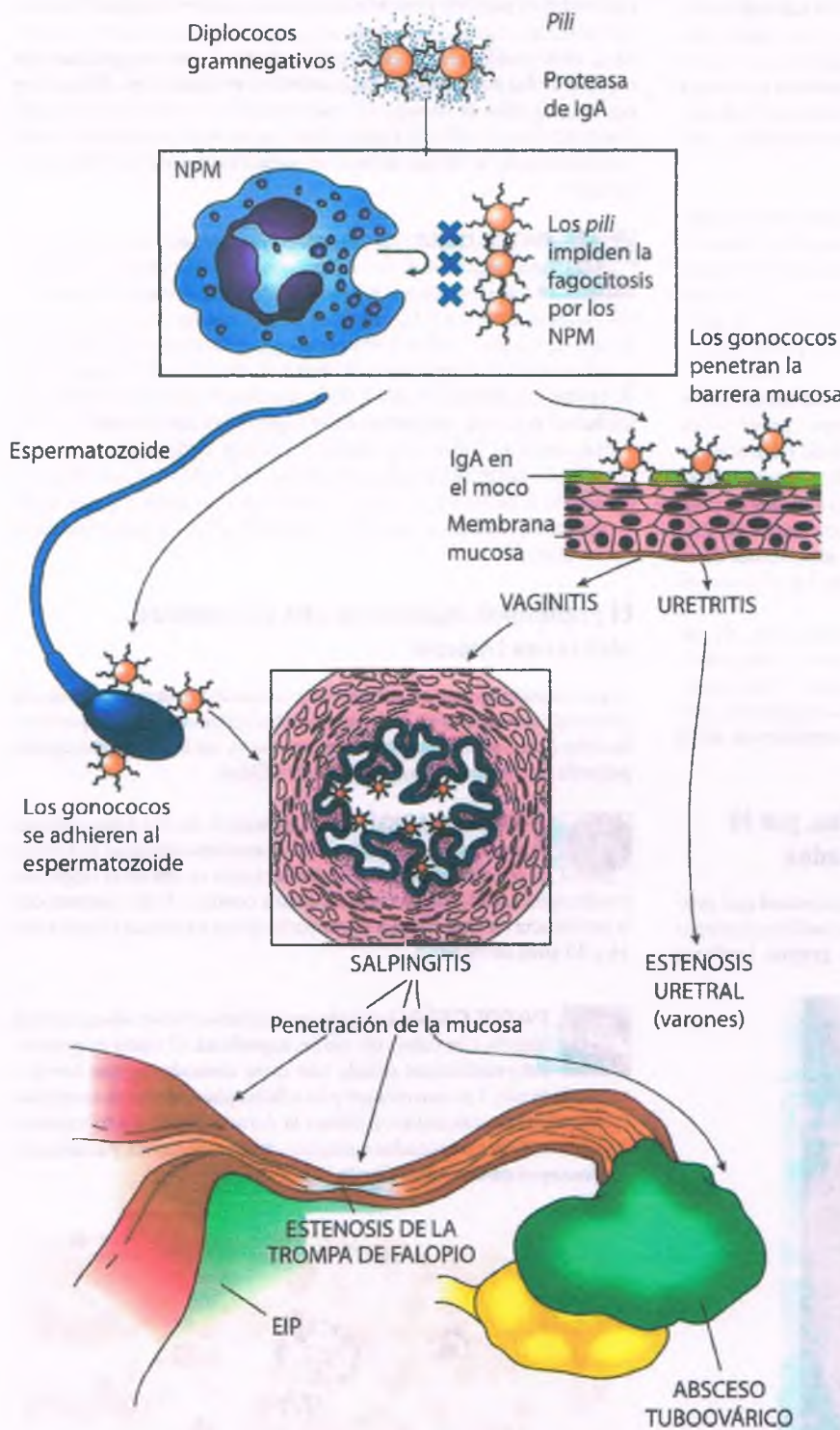


Figura 9-15. Patogenia de las infecciones gonocócicas. *Neisseria gonorrhoeae* es un diplococo gramnegativo cuyos pili superficiales forman una barrera que les impide ser fagocitados por los neutrófilos. Los pili contienen una proteasa para la inmunoglobulina A (IgA), que digiere esta última en la superficie luminal de las membranas mucosas de la uretra, el endocérvix y las trompas de Falopio, lo que facilita la adhesión de los gonococos. Los gonococos desencadenan endocervicitis, vaginitis y salpingitis. En el varón, los gonococos que se adhieren a la membrana mucosa de la uretra causan uretritis y, en ocasiones, estenosis uretral. Los gonococos también pueden adherirse a la cabeza de los espermatozoides y ser llevados hasta la trompa de Falopio. La penetración de los gonococos a la membrana mucosa local desencadena estenosis de la trompa de Falopio, enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) o la formación de un absceso tuboovárico. NPM, neutrófilos polimorfonucleares.



PATOLOGÍA: La gonorrea es una infección supurativa que incita una respuesta inflamatoria aguda grave, con producción abundante de material purulento y que con frecuencia da lugar a abscesos submucosos. Los frotis teñidos del material purulento revelan neutrófilos numerosos, que muchas veces contienen bacterias fagocitadas. Si no recibe tratamiento, la inflamación se cronifica, y en ella predominan los macrófagos y los linfocitos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los varones expuestos a *N. gonorrhoeae* muestran secreción uretral purulenta y disuria. Si el tratamiento no se administra con prontitud, una complicación frecuente es la estenosis uretral. Los microorganismos también pueden diseminarse hacia la próstata, el epidídimo y las glándulas accesorias, donde causan epididimitis y orquitis, y podrían generar esterilidad.

Alrededor de la mitad de las mujeres infectadas se mantiene asintomática. El resto de mujeres con infección manifiestan en primer lugar endocervicitis, con flujo vaginal o hemorragia. La uretritis se caracteriza por disuria, más que por secreción uretral. La infección suele extenderse hacia las trompas de Falopio, para producir salpingitis aguda y crónica, y finalmente enfermedad inflamatoria pélvica. Las trompas de Falopio se ingurgitan con el material purulento (fig. 9-16), lo que produce dolor abdominal agudo. La esterilidad se desarrolla cuando las adherencias inflamatorias bloquean las trompas.

Desde las trompas de Falopio la gonorrea se disemina hacia el peritoneo, que al cicatrizar genera la formación de adherencias delgadas en "cuerdas de violín" entre el hígado y el peritoneo parietal (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis). La endometritis crónica es una complicación persistente de la infección por gonococo y suele ser consecuencia de la salpingitis gonocócica crónica.

El chancroide produce úlceras genitales, por lo general en los países menos desarrollados

El chancroide es una infección aguda de transmisión sexual que produce *Haemophilus ducreyi*. El microorganismo es un bacilo gramnegativo pequeño, que se observa en los tejidos en grupos bacilares

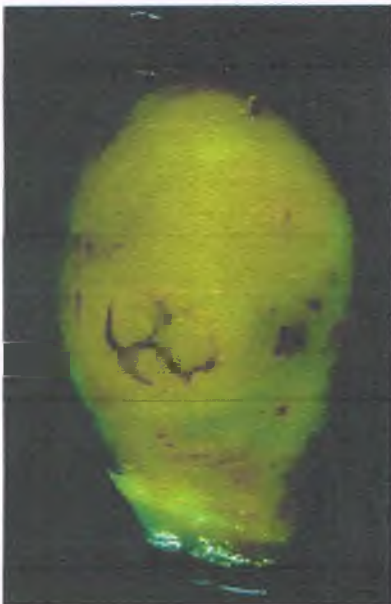


Figura 9-16. Salpingitis gonocócica. Corte transversal de una trompa en una salpingitis purulenta, que muestra el engrosamiento de la pared y el material purulento que distiende la luz.

ordenados en paralelo y en cadenas, que se asemejan a los cardúmenes. La infección desencadena ulceración genital dolorosa y linfadenopatía. *El chancroide es la etiología primordial de las úlceras genitales en muchos de los países menos desarrollados, en especial en África y en regiones de Asia.* Se ha sugerido que estas úlceras genitales facilitan la diseminación del VIH. En Estados Unidos, la incidencia de chancroide se elevó durante la última década: se detectan alrededor de 5000 casos cada año.



PATOLOGÍA: *Haemophilus ducreyi* entra a través de las heridas cutáneas, en las que se multiplica y genera una lesión elevada, que tiende luego a ulcerarse. El diámetro de las úlceras varía entre 0.1 cm y 2 cm. Los microorganismos son transportados dentro de los macrófagos hasta los ganglios linfáticos regionales, que pueden desarrollar supuración. Entre 7 y 10 días después de la aparición de la lesión primaria, la mitad de los pacientes desarrolla linfadenitis unilateral dolorosa supurativa en la región inguinal (bubón). La piel suprayacente se inflama, se rompe y permite el drenaje de material purulento a partir del ganglio subyacente. El diagnóstico se establece al identificar el bacilo en los cortes de tejido o en los frotis con tinción de Gram del material de las úlceras. La administración de neomicina suele ser curativa.

El granuloma inguinal es una enfermedad ulcerativa tropical

El granuloma inguinal consiste en una ulceración superficial crónica de transmisión sexual en los genitales, y en las regiones inguinal y perianal. Se debe a *Calymmatobacterium granulomatis*, un bacilo gramnegativo pequeño encapsulado que carece de movilidad.



EPIDEMIOLOGÍA: Los humanos son los únicos hospederos de *C. granulomatis*. El granuloma inguinal es raro en los climas templados, pero frecuente en las áreas tropicales y subtropicales. Nueva Guinea, Australia central e India cuentan con la incidencia más alta. La mayoría parte de los pacientes tienen entre 14 y 40 años de edad.



PATOLOGÍA: La lesión característica es una úlcera elevada blanda, con color rojo carne, superficial. El tejido de granulación exuberante simula una masa muscular que se hernia a través de la piel. Los macrófagos y las células plasmáticas, con neutrófilos y linfocitos ocasionales, infiltran la dermis y el tejido subcutáneo. Los macrófagos diseminados contienen muchas bacterias, y se denominan cuerpos de Donovan (fig. 9-17).

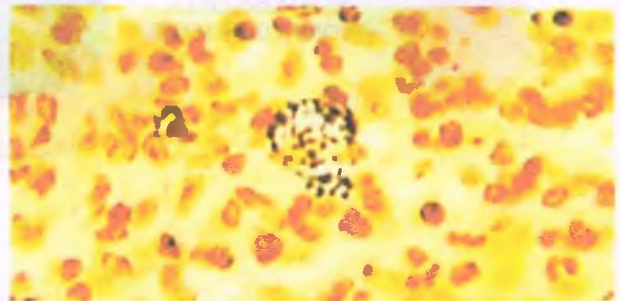


Figura 9-17. Granuloma inguinal. Microfotografía de una lesión cutánea que muestra la acumulación de *Calymmatobacterium granulomatis* (cuerpos de Donovan) dentro de un macrófago grande. La tinción intensa con plata que logra la técnica de Warthin-Starry aumenta el tamaño de los microorganismos, les confiere color negro y facilita su visualización.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El granuloma inguinal que no recibe tratamiento sigue un curso inactivo, con recaídas, que con frecuencia permite la cicatrización con atrofia local. La infección secundaria por fusospiroquetas podría causar ulceración, mutilación o amputación de los genitales. La cicatrización masiva de la dermis y el tejido subcutáneo puede desencadenar obstrucción linfática y generar elefantiasis genital. La terapia antibiótica es efectiva en los casos tempranos.

Infecciones bacterias enteropatógenas

Escherichia coli es una causa frecuente de diarrea e infección de las vías urinarias

Escherichia coli se encuentra entre los patógenos bacterianos más frecuentes e importantes en el humano, y produce más del 90% de todas las infecciones de las vías urinarias y muchos casos de enfermedad diarreaica en todo el mundo. También es un patógeno oportunista importante, que con frecuencia causa neumonía y sepsis en hospederos inmunodeprimidos, así como meningitis y sepsis en neonatos.

Con la denominación *E. coli* se hace referencia a un grupo de bacterias gramnegativas aerobias (anaerobias facultativas) con diversidad antigénica y biológica. La mayor parte de las cepas son huéspedes intestinales, bien adaptados para el crecimiento en el colon humano sin causar daño al hospedero. Sin embargo, *E. coli* puede ser agresiva cuando accede a lugares del organismo que de ordinario son estériles, como las vías urinarias, las meninges o el peritoneo. Las cepas de *E. coli* que causan diarrea poseen factores de virulencia especializados, que por lo general derivan de plásmidos, y causan enteropatía.

Diarrea por *Escherichia coli*

Existen cuatro cepas distintas de *E. coli* que producen diarrea:

ESCHERICHIA COLI ENTEROTOXIGENA: La *Escherichia coli* enterotoxigena es una causa importante de diarrea en las regiones tropicales pobres, y quizá produzca la mayor parte de los casos de "diarrea del viajero" entre quienes visitan esas zonas. Se adquiere a partir del agua y los alimentos contaminados. Muchos individuos en Latinoamérica, África y Asia son portadores asintomáticos de la infección.



PATOGENIA MOLECULAR: Las personas sin inmunidad (niños que viven en la localidad o viajeros) desarrollan diarrea cuando se enfrentan al microorganismo. Las cepas enterotoxígenas, al adherirse a la mucosa intestinal y producir una o más de por lo menos tres enterotoxinas, desencadenan disfunción secretora en el intestino delgado. Una de las enterotoxinas guarda similitud estructural y funcional con la toxina del cólera, y otra actúa sobre la guanilato ciclasa. La *Escherichia coli* enterotoxigena no produce alteraciones intestinales discernibles en el análisis macroscópico o con microscopía óptica.

La *Escherichia coli* enterotoxigena causa enfermedad diarreaica aguda autolimitada que se caracteriza por evacuaciones acuosas que carecen de neutrófilos y eritrocitos. En los casos graves, la pérdida hidroelectrolítica puede generar deshidratación extrema e incluso la muerte.

ESCHERICHIA COLI ENTEROPATÓGENA: desde la perspectiva histórica, la *E. coli* enteropatógena fue el primer grupo de este género que se identificó como agente causal de la diarrea. El microorganismo es una de las causas principales de enfermedad diarreaica en las regiones tropicales pobres, en especial en lactantes y niños pequeños. Aunque casi desapareció en los países desarrollados, aún produce brotes esporádicos de diarrea, en particular en lactantes y neonatos hospitalizados. La *Escherichia coli* enteropatógena se adquiere mediante la ingestión de alimentos o agua contaminados. El microorganismo no causa invasión, y produce enfermedad al adherirse y deformar las microvellosidades de las células del epitelio intestinal (fig. 9-18 A). La *E. coli* enteropatógena induce diarrea, vómitos, fiebre y malestar general.

ESCHERICHIA COLI ENTEROHEMORRÁGICA: La *Escherichia coli* enterohemorrágica (serotipo O157:H7) causa diarrea sanguinolenta, seguida en ocasiones por el síndrome hemolítico urémico (cap. 16). La fuente de infección suele ser la ingestión de carne o leche contaminadas. *Escherichia coli* enterohemorrágica se adhiere a la mucosa colónica y sintetiza una enterotoxina, casi idéntica a la toxina de *Shigella* (v. a continuación), que destruye a las células epiteliales. Los pacientes que se infectan con *E. coli* O157:H7 presentan dolor abdominal tipo cólico, febrícula y, en ocasiones, diarrea sanguinolenta. El análisis microscópico de las heces revela la presencia de leucocitos y eritrocitos.

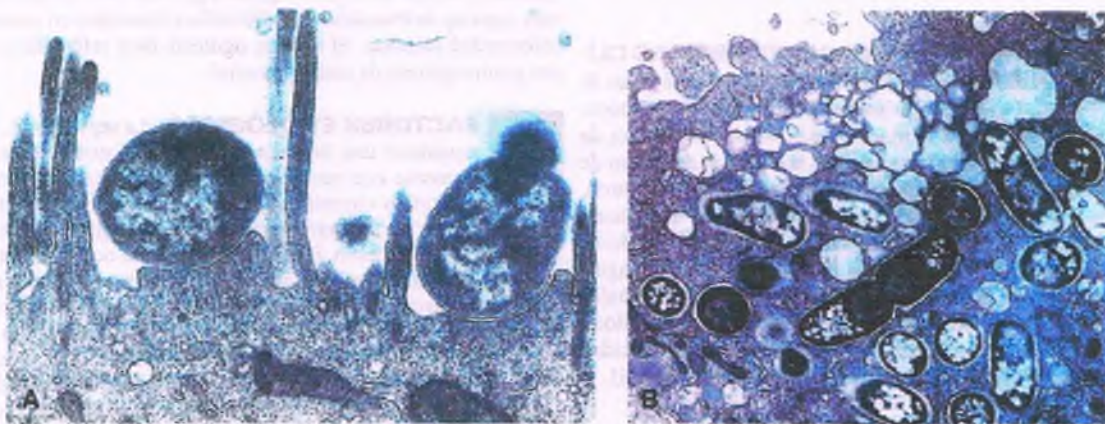


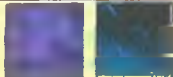
Figura 9-18. Infecciones entéricas por *Escherichia coli*. A. Infección por *E. coli* enteropatógena. Microfotografía electrónica que muestra la adherencia de la bacteria a las células de la mucosa intestinal y la destrucción localizada de las microvellosidades. B. Infección por *E. coli* enteroinvasora. Microfotografía electrónica que muestra los microorganismos dentro de una célula.

ESCHERICHIA COLI ENTEROINVASORA: La *E. coli* enteroinvasora produce disentería de origen alimentario, cuyas características clínicas y patológicas son indistinguibles de la que induce *Shigella*. El agente muestra homología intensa con el ADN de *Shigella* y comparte características antigénicas y bioquímicas con ella. Invade y destruye las células de la mucosa en el íleon distal y el colon (fig. 9-18 B). Al igual que en la shigelosis, las mucosas del íleon distal y el colon muestran inflamación aguda y erosión focal, y en ocasiones están cubiertas por una pseudomembrana inflamatoria. Los pacientes refieren dolor abdominal, fiebre, tenesmo y diarrea sanguinolenta, por lo general con duración de una semana. El tratamiento antibiótico es similar al que se utiliza en la shigelosis.

Infección de vías urinarias por *Escherichia coli*



EPIDEMIOLOGÍA: Las infecciones de las vías urinarias por *E. coli* alcanzan su frecuencia más alta en las mujeres con actividad sexual y en personas de ambos sexos con anomalías estructurales o funcionales de las vías urinarias. *Estas infecciones son extremadamente comunes y afectan a más del 10% de la población humana, con frecuencia de manera repetida.* La presencia de *E. coli* en las vías urinarias suele derivar de la flora que reside en el perineo o la región periureteral, lo que revela la contaminación fecal de esas regiones.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA MOLECULAR:

Escherichia coli entra en las estructuras estériles proximales de las vías urinarias al ascender por la uretra distal. Puesto que la uretra femenina más corta constituye una barrera mecánica menos efectiva contra la infección, las mujeres tienen una tendencia mayor a desarrollar infecciones de las vías urinarias. El coito puede ser suficiente para impulsar a los microorganismos hacia el interior de la uretra femenina. La *Escherichia coli* uropatógena cuenta con factores de adherencia especializados (Gal-Gal) en sus *pili*, que le permiten unirse a los residuos de galactopiranosil-galactopiranosido del uroepitelio. Las anomalías estructurales de las vías urinarias (p. ej., malformaciones congénitas, hiperplasia prostática, estenosis) y la instrumentación (sondaje) derriban las defensas normales del hospedero y facilitan el establecimiento de las infecciones de las vías urinarias. Estos elementos explican la mayor parte de las infecciones urinarias en los varones.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Las infecciones urinarias que causa *E. coli* provocan primero un infiltrado inflamatorio agudo local, por lo general en la mucosa vesical. Las infecciones de las vías urinarias que afectan a la vejiga o la uretra se acompañan de urgencia urinaria, ardor durante la micción (*disuria*) y leucocituria. Si la infección asciende y afecta al riñón (*pielonefritis*) el paciente desarrolla dolor lumbar agudo, fiebre y leucocitosis. El infiltrado de neutrófilos pasa a la orina a partir de la mucosa y los vasos sanguíneos de la submucosa se dilatan y congestionan. La infección crónica se acompaña de infiltrado inflamatorio constituido por neutrófilos y células mononucleares. La infección renal crónica tiene la capacidad de provocar pielonefritis crónica e insuficiencia renal (v. cap. 16)..

Neumonía por *Escherichia coli*

La neumonía que causan las bacterias gramnegativas entéricas se considera oportunista, y se verifica en su mayoría en personas debilitadas. *Escherichia coli* es la causa más frecuente, aunque otros géneros de la flora intestinal normal como *Klebsiella*, *Serratia* y *Enterobacter* provo-

can un cuadro similar. El análisis que se presenta a continuación hace referencia a todas las neumonías oportunistas por gramnegativos.



PATOGENIA MOLECULAR: Las bacterias entéricas gramnegativas se introducen transitoriamente en la cavidad oral de las personas saludables pero no pueden competir con éxito con la flora grampositiva predominante, que se adhiere a la fibronectina que recubre las superficies de las células de la mucosa. Los individuos con enfermedad crónica o estrés intenso secretan una proteasa salival que degrada la fibronectina y permite que las bacterias entéricas gramnegativas se superpongan a la flora grampositiva normal y colonicen la bucofaringe.

Inevitablemente, gotas minúsculas de la flora residente de la cavidad bucal se aspiran hacia las vías respiratorias. Los pacientes debilitados muchas veces cuentan con defensas locales insuficientes y son incapaces de destruir estos microorganismos. La disminución de los reflejos nauseosos y de tos, la quimiotaxia neutrófila anómala, la lesión del epitelio respiratorio y los cuerpos extraños, como las sondas endotraqueales, favorecen la entrada y la supervivencia de los microorganismos aspirados.



PATOLOGÍA: La neumonía por *E. coli* deriva de la proliferación de los microorganismos que se aspiran y alcanzan las vías respiratorias terminales, por lo general en puntos múltiples del pulmón. Esto origina áreas múltiples de consolidación, y las vías respiratorias terminales y los alvéolos quedan ocupados por fluido pro-teináceo, fibrina, neutrófilos y macrófagos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Puesto que la neumonía que producen *E. coli* y otros microorganismos gramnegativos entéricos afecta a los individuos que muchas veces ya padecen alguna enfermedad grave, los síntomas de neumonía podrían ser menos evidentes que en personas saludables. Es frecuente que los primeros signos de neumonía correspondan a la intensificación del malestar general, la fiebre y la dificultad respiratoria. Si la neumonía por *E. coli* no recibe tratamiento, los microorganismos invaden el torrente sanguíneo y causan septicemia mortal. Para su tratamiento se requieren antibióticos por vía parenteral.

Sepsis por *Escherichia coli* (sepsis por gramnegativos)

Escherichia coli es la causa más frecuente de sepsis por gramnegativos entéricos, aunque otros bacilos gramnegativos, entre los que se encuentran especies de *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Enterobacter*, provocan una enfermedad idéntica. El análisis siguiente hace referencia a la sepsis por gramnegativos de manera general.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La sepsis por *E. coli* suele constituir una infección oportunista, que se desarrolla en personas con condiciones predisponentes, como neutropenia, pielonefritis o cirrosis, así como en individuos hospitalizados. Junto con otros bacilos gramnegativos entéricos que de ordinario residen en el colon humano, *E. coli* se disemina en ocasiones a través del torrente sanguíneo. En los individuos saludables, los macrófagos y los neutrófilos circulantes fagocitan estas bacterias. Los pacientes con neutropenia o cirrosis desarrollan sepsis por *E. coli* debido a que su capacidad para eliminar incluso septicemias mínimas se encuentra afectada. Las personas con rotura de los órganos abdominales o pielonefritis aguda desarrollan sepsis por gramnegativos debido a que el número elevado de microorganismos que entran en la circulación rebasa la capacidad de defensa normal.

La presencia de *E. coli* en la circulación sanguínea desencadena choque séptico por efecto de las acciones del TNF (entre otros factores), cuya liberación a partir de los macrófagos estimula la endotoxina bacteriana. El choque séptico se analiza en los capítulos 7 y 20.

Meningitis y sepsis neonatales por *Escherichia coli*

Escherichia coli y los estreptococos del grupo B constituyen la etiología principal de la meningitis y la sepsis durante el primer mes de vida. Ambos colonizan la vagina y los neonatos se contaminan al pasar a través del canal del parto. *Escherichia coli* coloniza entonces el tubo gastrointestinal del neonato. Se postula que los microorganismos pasan hacia la sangre a partir del tubo digestivo y luego se establecen en las meninges. La patología de la meningitis por *E. coli* es idéntica a la de otras meningitis bacterianas. Si bien el tratamiento antibiótico para la meningitis neonatal y la sepsis por *E. coli* suele ser efectivo, la tasa de mortalidad todavía varía entre el 15 y el 50%. Casi la mitad de los supervivientes sufre secuelas neurológicas.

La enterocolitis por *Salmonella* y la fiebre tifoidea son infecciones intestinales

El género bacteriano *Salmonella* abarca más de 1 500 bacilos gramnegativos con diferencias antigénicas pero con relación bioquímica y genética, que producen dos enfermedades importantes en el humano: enterocolitis por *Salmonella* y fiebre tifoidea.

Enterocolitis por *Salmonella*

La enterocolitis por *Salmonella* es una enfermedad gastrointestinal aguda autolimitada (de 1 a 3 días), que se presenta con náuseas, vómitos, diarrea y fiebre. Habitualmente, la infección se adquiere mediante el consumo de alimentos que contienen cepas no tifoideas de *Salmonella*, y con frecuencia se denomina **intoxicación alimentaria por salmonella**.



EPIDEMIOLOGÍA: La *Salmonella* no tifoidea infecta distintas especies animales, entre las que se encuentran anfibios, reptiles, aves y mamíferos. También contamina con facilidad los alimentos que derivan de los animales infectados (p. ej., carne roja o de ave, huevos, productos lácteos). Si estos alimentos no se cocinan, se pasteurizan o se irradian, las bacterias persisten y proliferan, en particular en temperaturas cálidas. Una vez que una persona se infecta, el microorganismo puede transmitirse de persona a persona mediante la vía fecal-oral, infrecuente entre adultos pero común en niños pequeños que acuden a guarderías, o en sus familias. La enterocolitis por *Salmonella* sigue siendo una causa importante de mortalidad infantil en los países menos desarrollados.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:

La *Salmonella* prolifera en el intestino delgado e invade los enterocitos de su porción distal y del colon. Las especies no tifoideas de *Salmonella* sintetizan varias toxinas que dañan las células intestinales. Las mucosas del íleon y el colon muestran inflamación aguda y en ocasiones ulceración superficial.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

La enterocolitis por *Salmonella* se manifiesta típicamente por diarrea, en el transcurso de 12 a 48 h después del consumo de los alimentos contaminados. Esto contrasta con la intoxicación alimentaria por estafilococo, que se debe a una toxina preformada y comienza entre 1 h y 6 h tras su consumo. La diarrea por intoxicación alimentaria por *Salmonella* es autolimitada. Dura entre 1 y 3 días y suele acompañarse de náuseas, vómitos, dolor abdominal tipo cólico y fiebre. El tratamiento es de apoyo: es raro que los antibióticos propicien una evolución clínica favorable.

Fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea es una enfermedad sistémica aguda que deriva de la infección por *Salmonella typhi*. La **fiebre paratifoidea** guarda similitud clínica, pero se trata una enfermedad más leve que se debe a la infección por otras especies de *Salmonella*, entre las que se encuentra *Salmonella paratyphi*. El concepto de **fiebre entérica** incluye tanto la fiebre tifoidea como la paratifoidea.



EPIDEMIOLOGÍA: Los humanos son el único reservorio natural de *S. typhi*, y la fiebre tifoidea se adquiere a partir de individuos infectados o portadores crónicos. Estos últimos tienden a ser mujeres mayores con litiasis o cicatrices biliares: *S. typhi* coloniza la vesícula biliar o el árbol biliar. La enfermedad se propaga en especial por medio de la ingestión de agua y alimento contaminado, sobre todo productos lácteos y mariscos. Es menos frecuente que los microorganismos se diseminen por el contacto directo entre los dedos, contaminados con heces, orina u otras secreciones, y la boca. Los individuos que manejan alimentos y tienen prácticas deficientes de higiene personal se encuentran infectados, de igual modo que la orina de los pacientes con pielonefritis tifoidea pueden constituir una fuente importante de infección. La fiebre tifoidea genera más de 25 000 muertes anuales en todo el mundo, pero es infrecuente en Estados Unidos.



PATOGENIA MOLECULAR: *Salmonella typhi* se adhiere a la mucosa del intestino delgado y la invade, sin producir enterocolitis clínica. La invasión tiende a ser más prominente en las estructuras del íleon que se superponen a las placas de Peyer. Los macrófagos endocitan los microorganismos, que bloquean luego el estallido respiratorio de los fagocitos y se multiplican dentro de estas células. Las células infectadas se dirigen primero hacia los ganglios linfáticos regionales y luego al resto del organismo a través de los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo, con lo que infectan a los macrófagos mononucleares de los ganglios, la médula ósea, el hígado y el bazo. La infección de los macrófagos estimula la síntesis de IL-1 y TNF, lo que genera las características de fiebre prolongada, malestar general y deterioro progresivo de la fiebre tifoidea.



PATOLOGÍA: El cambio patológico más temprano en la fiebre tifoidea es la degeneración del borde en cepillo del epitelio intestinal. Al tiempo que las bacterias invaden, las placas de Peyer se hipertrofian. En algunos casos la hiperplasia linfoide intestinal avanza para dar lugar a trombosis capilar, lo que causa necrosis de la mucosa suprayacente y origina las úlceras características, que se orientan a lo largo del eje del intestino (fig. 9-19). Estas úlceras sangran



Figura 9-19. Úlceras en el íleon terminal en un caso mortal de fiebre tifoidea. La orientación longitudinal de las úlceras deriva de su localización sobre las placas de Peyer hipertrofiadas y necróticas.

con frecuencia, y en ocasiones se perforan, lo que da lugar a una peritonitis purulenta. La diseminación sistémica del microorganismo conduce a la formación de granulomas focales en el hígado, el bazo y otros órganos, que se denominan **nódulos tifoideos**. Estos se encuentran compuestos por cúmulos de macrófagos ("células tifoideas") que contienen bacterias, eritrocitos y linfocitos degenerados.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La historia natural de la fiebre tifoidea se divide clásicamente en cinco fases (fig. 9-20):

- **Incubación:** 10 a 14 días.
- **Invasión activa y septicemia:** Durante alrededor de una semana el paciente presenta distintos síntomas inespecíficos, como elevación diaria progresiva de la temperatura (hasta 41°C), malestar general, cefalea, artralgias y dolor abdominal.
- **Acmé:** La fiebre y el malestar general se intensifican en el transcurso de días, hasta que la persona infectada queda postrada. Los pacientes pueden desarrollar una toxemia por la liberación de endotoxinas a partir de las bacterias muertas. La hepatomegalia se acompaña de disfunción hepática. Se presenta esplenomegalia franca.
- **Lisis:** En los pacientes que sobrevivirán, la fiebre y los síntomas tóxicos ceden gradualmente. Pueden producirse hemorragia y perforación intestinales en los lugares de ulceración en cualquiera de las fases, pero son más frecuentes durante la de lisis, que de ordinario dura 1 semana.
- **Convalecencia:** La fiebre decae y los pacientes se recuperan gradualmente en el transcurso de semanas o meses. Algunos presentan recaída o desarrollan focos de infección metastásica.

El tratamiento de la fiebre tifoidea implica el uso de antibióticos y medidas de apoyo. Entre el 10 y el 20% de los pacientes que no reciben tratamiento mueren, por lo general por complicaciones secundarias como la neumonía. A pesar de esto, el tratamiento que se inicia en el transcurso de 3 días de la aparición de la fiebre suele tener efecto curativo.

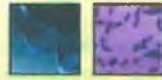
La shigelosis es una infección necrosante de la porción distal del intestino delgado y el colon

La shigelosis se debe a cualquiera de las cuatro especies de *Shigella* (*Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei*), que son bacilos aerobios gramnegativos. De estas especies, *S. dysenteriae* es la más virulenta. La shigelosis es una enfermedad autolimitada que característicamente se manifiesta por dolor abdominal y evacuaciones sanguinolentas y mucoides.



EPIDEMIOLOGÍA: La *Shigella* se transmite de persona a persona por vía bucofecal. Carece de reservorios animales y no sobrevive adecuadamente fuera de las heces. La infección suele ocurrir por la ingestión de alimentos o agua contaminados por heces, pero puede adquirirse mediante el contacto oral con cualquier superficie contaminada (p. ej., ropa, toallas o superficies cutáneas). Como consecuencia, la shigelosis endémica es más frecuente en regiones con higiene y medidas de saneamiento deficientes. También se disemina en comunidades cerradas, como hospitales, barracas y casas de una sola habitación. En los países desarrollados, *S. flexneri* y *S. sonnei* son más frecuentes, y la infección tiende a ser esporádica.

En Estados Unidos se producen cada año alrededor de 300000 casos, aunque la incidencia de la enfermedad es mucho más alta en países que se carecen de sistemas sanitarios para la evacuación de humanos. Al igual que otras enfermedades diarreicas, la shigelosis es una causa importante de mortalidad infantil en los países en desarrollo.



PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:

Los microorganismos del género *Shigella* se encuentran entre los enteropatógenos más virulentos. La enfermedad se desarrolla a partir de la ingestión de incluso entre 10 y 100 microorganismos y existen pocos portadores asintomáticos. El agente prolifera con rapidez en el intestino delgado y se adhiere a los enterocitos, en cuyo citoplasma se multiplica. La endocitosis es esencial para la virulencia y el factor que la determina se encuadra codificado en un plásmido. La *Shigella* en replicación mata las células infectadas y luego se disemina a las células adyacentes y hacia la lámina propia.

Shigella también sintetiza una exotoxina potente, que se conoce como **toxina de Shiga**, similar a la verotoxina de *E. coli* O157:H7. Esta toxina interfiere con el funcionamiento de las subunidades ribosómicas 60S e inhibe la síntesis proteica. También desencadena diarrea acuosa, quizá al interferir con la absorción del líquido a partir del colon. Si bien la *Shigella* produce daño extenso en el epitelio del íleon y el colon, rara vez la invasión rebasa la lámina propia, y la bacteriemia es rara.



PATOLOGÍA: El colon distal casi siempre se ve afectado,

aunque podría existir daño en todo el colon y el íleon distal. La mucosa enferma está edematosa, con inflamación aguda y erosión focal. Las úlceras aparecen primero en los bordes de los pliegues de la mucosa, en disposición perpendicular al eje longitudinal del colon. Es frecuente encontrar una **seudomembrana** inflamatoria en parches, compuesta de neutrófilos, fibrina y epitelio necrótico, en las regiones con afectación más grave. La regeneración del epitelio colónico infectado se produce con rapidez, y las lesiones suelen resolverse en el transcurso de 10 a 14 días.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La shigelosis comienza

con frecuencia con diarrea acuosa, que modifica sus características en 1 o 2 días, para dar paso a las evacuaciones disenteriformes clásicas. Se trata de evacuaciones escasas con sangre macroscópica, pseudomembranas desprendidas y moco. Típicamente, el dolor abdominal tipo cólico, el tenesmo y la urgencia para la defecación acompañan a la diarrea. Los síntomas persisten entre 3 y 8 días si la infección no recibe tratamiento. El tratamiento antibiótico limita el tiempo de evolución de la enfermedad.

El cólera es una enteritis epidémica que suele adquirirse por el consumo de agua contaminada

El cólera es una enfermedad diarreica grave que produce la **enterotoxina del *Vibrio cholerae***, un bacilo gramnegativo aerobio de aspecto curvo. El microorganismo prolifera en la luz del intestino delgado y desencadena diarrea acuosa profusa y deshidratación rápida, así como (si no se restituyen los líquidos) choque y muerte en el transcurso de 24 h del inicio de los síntomas.



EPIDEMIOLOGÍA: La cólera es común en la mayor parte del mundo, pero "desaparece" espontáneamente de manera periódica. Una pandemia importante se verificó entre 1961 y 1974, y se extendió por Asia, Oriente Medio, el sur de Rusia, la cuenca del Mediterráneo y regiones de África. El cólera sigue siendo endémico en los deltas de los ríos de India y Bangladesh, donde puede causar hasta medio millón de muertes cada año.

La enfermedad se adquiere por la ingestión de *V. cholerae*, sobre todo en alimentos o agua contaminados. Las epidemias se extienden con rapidez en las regiones en las que las heces del humano contaminan

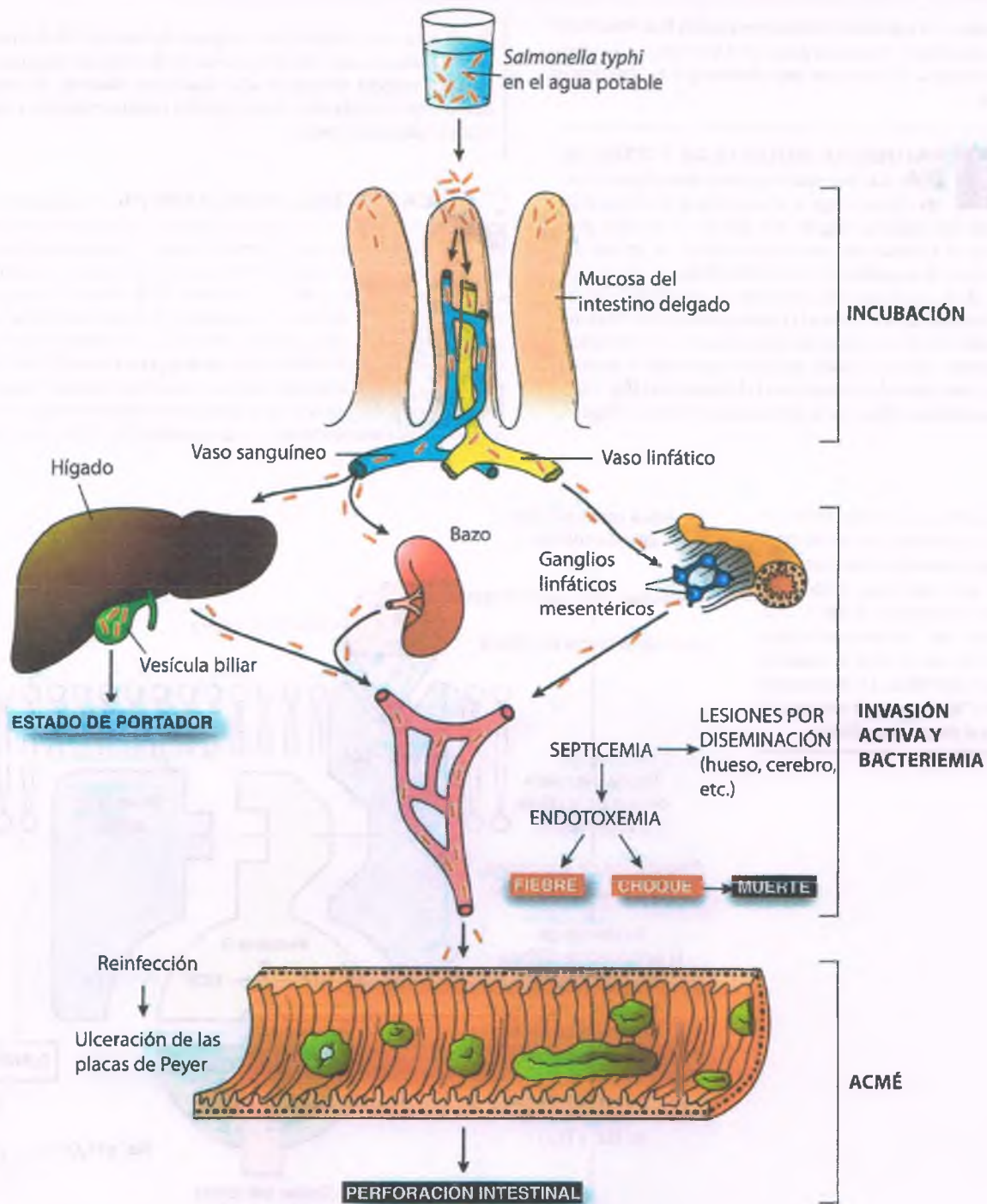


Figura 9-20. Fases de la fiebre tifoidea.

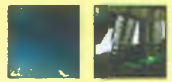
Incubación (10 a 14 días). Se ingieren agua o alimentos contaminados con *Salmonella typhi*. Los bacilos se adhieren a las vellosidades en el intestino delgado, invaden la mucosa, y pasan hacia los folículos linfoides intestinales y los ganglios linfáticos mesentéricos de drenaje. Los microorganismos proliferan en el interior de las células fagocíticas mononucleares de los folículos linfoides, los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo. Los bacilos quedan secuestrados dentro de las células en el sistema linfático intestinal y mesentérico.

Invasión activa y bacteriemia (una semana). Los microorganismos se liberan y generan bacteriemia transitoria. La mucosa intestinal aumenta su volumen y desarrollan necrosis, para dar origen a las lesiones mucosas características. Los tejidos linfoides intestinales desarrollan hiperplasia y contienen "nódulos tifoideos" —cúmulos de macrófagos ("células tifoideas") que fagocitan bacterias, eritrocitos y linfocitos degenerados—. Los bacilos proliferan en varios órganos, reaparecen en el intestino, se excretan en las heces y pueden causar invasión al atravesar la pared intestinal.

Acmé (una semana). Los bacilos que mueren liberan endotoxinas que desencadenan toxicidad sistémica.

Lisis (una semana). La mucosa intestinal necrótica se desprende y produce úlceras, que sangran o se perforan hacia la cavidad peritoneal.

las fuentes de agua. Los mariscos y el plancton pueden funcionar como un reservorio natural para el microorganismo. Del consumo de mariscos derivan la mayoría de los casos esporádicos que se detectan en Estados Unidos.



PATOGENIA MOLECULAR Y PATOLOGÍA:

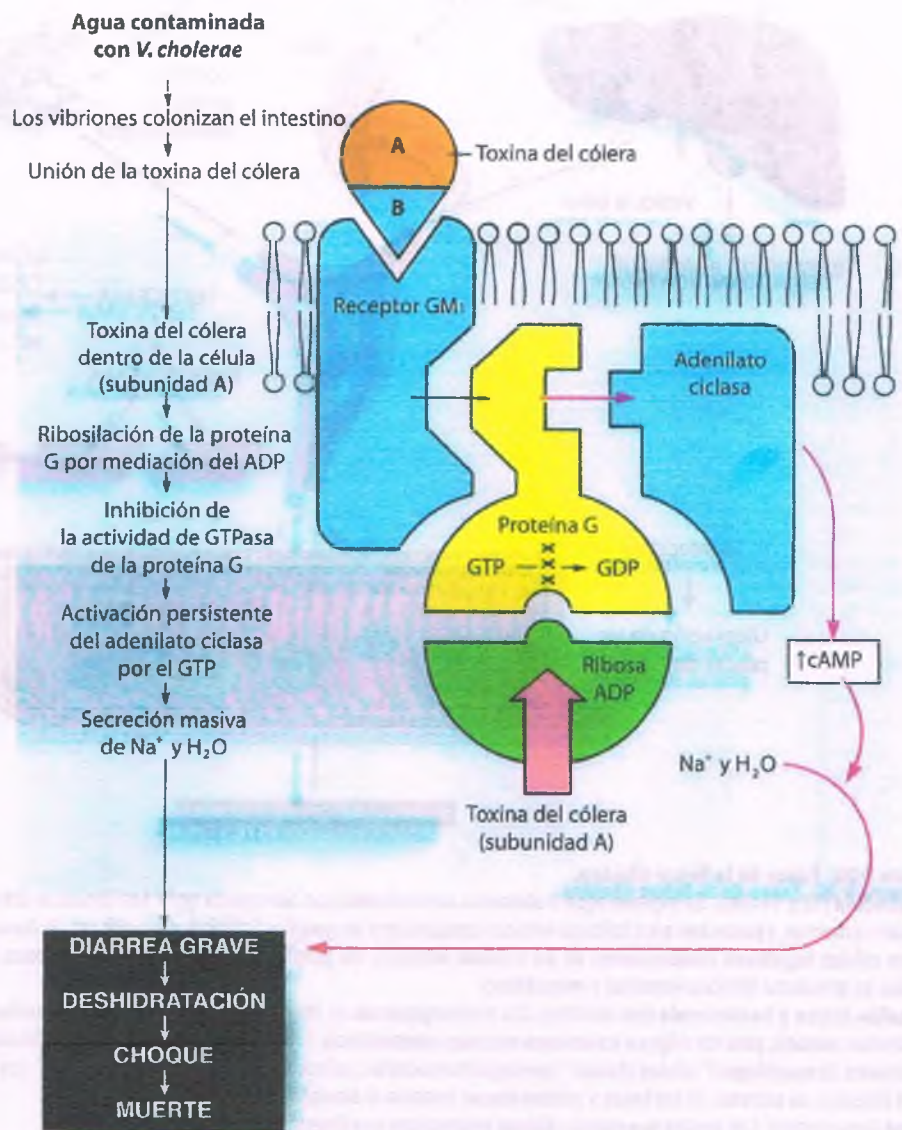
Las bacterias que sobreviven al paso a través del estómago se desarrollan y multiplican en la capa mucosa del intestino delgado. No invaden la mucosa, pero causan diarrea al secretar una exotoxina potente, la **toxina del cólera**, que consta de subunidades A y B. Esta última se une al gangliósido GM₁ de la membrana del enterocito. La subunidad A entra entonces en la célula, donde activa a la ciclasa del adenilato. El incremento secundario de la concentración intracelular de 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) induce al enterocito a secretar volúmenes masivos de sodio y agua hacia la luz intestinal (fig. 9-21). Casi toda la secreción de líquidos se produce en el intestino delgado,

donde existe una pérdida neta de agua y electrólitos. *Vibrio cholerae* produce alteraciones visibles escasas en el intestino afectado, que muestra aspecto normal o sólo hiperemia discreta. El estudio microscópico confirma la integridad del epitelio intestinal, aunque existe depleción de moco.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El cólera comienza con algunas evacuaciones diarreicas, que suelen transformarse en el transcurso de horas en una diarrea acuosa grave. Las heces suelen contener moco disperso, lo que le confiere a la diarrea su aspecto de "agua de arroz". El volumen de las evacuaciones es muy variable, aunque la rapidez y la magnitud de la pérdida hídrica en los casos graves pueden ser impresionantes. Con una restitución adecuada de volumen, los adultos infectados pueden perder hasta 20 l del líquido por día. La pérdida hidroelectrolítica puede desencadenar el choque y la muerte en pocas horas si no se restituye el volumen hídrico. El cólera que no recibe tratamiento tiene una mortalidad del 50%. La restitución

Figura 9-21. Cólera. La infección deriva del consumo de agua contaminada con *Vibrio cholerae* o de alimentos preparados con la misma. Los vibriones pasan por el estómago, entran en el intestino delgado y se propagan. Si bien no invaden la mucosa intestinal, los vibriones sintetizan una toxina potente que provoca la expulsión masiva de agua y electrólitos. La diarrea grave (evacuaciones en "agua de arroz") conduce a la deshidratación y al choque hipovolémico.



de las sales perdidas y el agua constituyen un tratamiento simple y efectivo, que con frecuencia puede lograrse mediante rehidratación oral con preparaciones que contienen sal, glucosa y agua. La enfermedad cede de manera espontánea de 3 a 6 días después, evolución que permite acortar la terapia antibiótica. La infección por *V. cholerae* confiere protección a largo plazo contra la enfermedad recurrente, pero las vacunas disponibles tienen efectividad limitada.

Vibrio parahaemolyticus

Existen varios vibriones que no producen cólera, entre los cuales el más frecuente es el *Vibrio parahaemolyticus*. Este microorganismo es un bacilo gramnegativo que causa gastroenteritis aguda. Se encuentra en las formas de vida marina y en las aguas costeras de todo el mundo en los climas templados, y origina brotes durante el verano. Podría encontrarse en expansión, ya sea por el calentamiento global o por otros factores, puesto que se han confirmado casos en Alaska, más de 1 600 kilómetros al norte de la ubicación geográfica de cualquier brote previo. La gastroenteritis se relaciona con el consumo de alimentos marinos mal cocinados o con refrigeración deficiente. El síndrome clínico se asemeja al de la enteritis por *Salmonella*. No se han comunicado muertes a causa de esta bacteria.

Campylobacter jejuni es el agente causal más frecuente de diarrea bacteriana en el mundo desarrollado

Campylobacter jejuni un patógeno humano importante del género *Campylobacter*. Produce una enfermedad diarrea inflamatoria aguda autolimitada. El microorganismo se encuentra distribuido en todo el mundo y causa más de 2 millones de casos de enfermedad cada año en Estados Unidos. *Campylobacter jejuni* es un bacilo gramnegativo microaerófilo, con una apariencia curva que determina su semejanza con los vibriones.

EPIDEMIOLOGÍA: La infección por *C. jejuni* se adquiere por medio de alimentos o agua contaminados. La bacteria se establece en el tubo digestivo de muchas especies animales, entre las que se encuentran las vacas, las ovejas, los pollos y los perros, que constituyen un reservorio animal importante para el agente. De hecho, las infecciones por *Campylobacter* producen pérdidas económicas fuertes a los granjeros a consecuencia de los abortos y la esterilidad que generan en el ganado bovino y ovino infectado. La leche cruda y la carne de ave y res que se cocina inadecuadamente constituyen fuentes comunes de la enfermedad. *Campylobacter jejuni* también puede transmitirse de persona a persona mediante contacto bucofecal. El microorganismo es una causa importante de mortalidad infantil en los países en desarrollo y produce muchos casos de "diarrea del viajero".

PATOGENIA MOLECULAR: Los *Campylobacter jejuni* que sobreviven a la acidez gástrica tras la ingestión se multiplican en el ambiente alcalino del intestino delgado proximal. El agente elabora varias proteínas tóxicas que guardan correlación con la gravedad de los síntomas.

PATOLOGÍA: *Campylobacter jejuni* causa enterocolitis superficial, que afecta en especial al íleon terminal y el colon, con necrosis focal del epitelio intestinal e inflamación aguda. En los casos graves, evoluciona hacia la formación de úlceras pequeñas y exudados inflamatorios en parches (seudomembranas), que se componen de células necróticas, neutrófilos, fibrina y detritos. Las criptas del epitelio colónico se llenan con frecuencia con neutrófilos, para constituir los llamados abscesos crípticos. Estos cambios patológicos se resuelven tras 7 a 14 días.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes infectados por *C. jejuni* suelen tener más de 10 evacuaciones por día, que varían desde la diarrea acuosa grave hasta las heces de bajo volumen que contienen sangre macroscópica y moco. Los síntomas se resuelven en 5 o 7 días. El tratamiento con antibióticos quizá aporte un beneficio marginal. Algunos individuos desarrollan cuadros más graves y prolongados que se asemejan a la colitis ulcerosa aguda. Las infecciones gastrointestinales por *C. jejuni* se relacionan con el síndrome de Guillain-Barré.

Las infecciones por *Yersinia* causan diarrea dolorosa

Yersinia enterocolitica y *Yersinia pseudotuberculosis* son bacterias cocci- o baciliformes gramnegativas.



EPIDEMIOLOGÍA: Estos microorganismos son anaerobios facultativos que se encuentran en las heces de animales salvajes y domésticos, entre los que se encuentran roedores, ovejas, vacas, perros, gatos y caballos. *Yersinia pseudotuberculosis* también se identifica con frecuencia en las aves domésticas, como pavos, patos, gansos y canarios. Los dos microorganismos se han aislado del agua potable y de la leche. *Yersinia enterocolitica* tiene más probabilidad de adquirirse a partir de la carne contaminada, mientras que *Y. pseudotuberculosis* se transmite por el contacto con animales infectados.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: *Yersinia enterocolitica* prolifera en el íleon e invade la mucosa, con lo que causa ulceración y necrosis de las placas de Peyer. Migra a través del sistema linfático hasta los ganglios linfáticos mesentéricos. La fiebre, la diarrea (en ocasiones sanguinolenta) y el dolor abdominal comienzan entre 4 y 10 días después de su penetración en la mucosa. El dolor abdominal en el cuadrante inferior derecho podría conducir a un diagnóstico erróneo de apendicitis. Entre sus complicaciones se encuentran las artralgias, la artritis y el eritema nudoso. La septicemia es infrecuente, pero mortal en casi la mitad de los individuos en los que se presenta.

Y. pseudotuberculosis penetra en la mucosa del íleon, se localiza en los ganglios linfáticos ileocecales y da origen a abscesos y granulomas en los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado. La fiebre, la diarrea y el dolor abdominal también podrían sugerir apendicitis.

Infecciones pulmonares por bacterias gramnegativas

Klebsiella y *Enterobacter* causan infecciones nosocomiales que originan neumonía lobular necrosante

Los géneros *Klebsiella* y *Enterobacter* son bacilos gramnegativos encapsulados cortos.



EPIDEMIOLOGÍA: Estos microorganismos producen el 10% de las infecciones intrahospitalarias (nosocomiales), entre las que se encuentran la neumonía y las propias de las vías urinarias, las vías biliares y las heridas quirúrgicas. La transmisión por contacto directo con el personal hospitalario supone un especial riesgo. Entre los factores predisponentes se encuentran la enfermedad pulmonar obstructiva con uso de sondas endotraqueales, los catéteres permanentes, las enfermedades debilitantes y la inmunodepresión. La neumonía secundaria que causan estas bacterias podría complicar la gripe u otras infecciones respiratorias virales.



PATOLOGÍA: *Klebsiella* and *Enterobacter* son inhaladas y se multiplican en los espacios alveolares. El parénquima pulmonar se consolida y los alvéolos quedan ocupados por un exudado mucoso con macrófagos, fibrina y líquido de edema. Al tiempo que se acumula el exudado, las paredes alveolares se comprimen y necrosan sucesivamente. Es posible que se produzca coalescencia de numerosos abscesos pequeños, lo que da lugar a la cavitación.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El inicio de la neumonía es súbito, con fiebre, dolor pleurítico, tos y expulsión de esputo mucoso espeso característico. Cuando la infección es grave, estos síntomas evolucionan para dar origen a disnea, cianosis y muerte en el transcurso de 2 o 3 días. Las infecciones por *Klebsiella* y *Enterobacter* pueden complicarse con una septicemia fulminante, muchas veces letal, para la cual se requiere una terapia antibiótica agresiva.

Legionella produce cuadros de neumonía, que pueden ser leves o poner en riesgo la vida

Legionella pneumophila es un bacilo aerobio diminuto que cuenta con la estructura de la pared celular de los gramnegativos, pero que tiene poca afinidad en la tinción de Gram. Se identificó por vez primera 6 meses después de un brote de enfermedad respiratoria grave de causa desconocida en la convención de la Legión Americana en Filadelfia, en 1976. Posteriormente, los estudios retrospectivos demostraron la existencia de anticuerpos en el suero de los pacientes afectados en epidemias previas de origen desconocido, que databan de 1957.



EPIDEMIOLOGÍA: En los cuerpos naturales de agua dulce se identifica la *Legionella* en concentraciones bajas. Resiste la cloración y prolifera en instalaciones o equipos como torres de enfriamiento, calentadores de agua, humidificadores y condensadores de evaporación. La infección se presenta cuando el individuo inhala aerosoles que derivan de las fuentes contaminadas. La enfermedad no es contagiosa y el microorganismo no constituye un elemento normal de la flora bucofaríngea en el humano. Se calcula que en Estados Unidos se presentan cada año 75 000 casos de infección por *Legionella*.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La *Legionella* causa dos enfermedades diferentes, concretamente neumonía y fiebre de Pontiac. La patogenia de la neumonía por *Legionella* (enfermedad de los legionarios) se conoce con cierto detalle, mientras que la de la fiebre de Pontiac sigue siendo en gran medida un misterio. La neumonía por *Legionella* comienza cuando el microorganismo alcanza los bronquiolos terminales o los alvéolos, donde los macrófagos alveolares la fagocitan. La bacteria se multiplica dentro de los fagosomas y se protege al impedir la fusión de los lisosomas con los fagosomas. La *Legionella* en multiplicación se libera e infecta los macrófagos recién llegados. Cuando se desarrolla inmunidad, los macrófagos se activan y detienen el crecimiento intracelular de los microorganismos.

Las defensas nativas de las vías respiratorias, como la cubierta mucociliar, constituyen una primera línea de defensa contra la infección por *Legionella* en las estructuras respiratorias inferiores. El tabaquismo, el alcoholismo y las neumopatías crónicas, que interfieren con las defensas locales, también aumentan el riesgo de padecer neumonía por *Legionella*.



PATOLOGÍA: La enfermedad de los legionarios es una bronconeumonía aguda. Suele causar afectación en parches, pero podría seguir un patrón de infiltración lobular. Los alvéolos y los bronquiolos afectados quedan ocupados por un exudado que se compone de líquido proteináceo, fibrina, macrófagos y neutrófilos (fig. 9-22) y se forman microabscesos. Las paredes alveolares se necro-

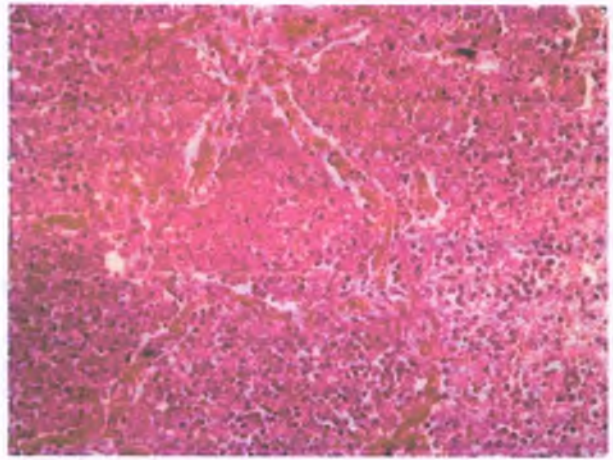


Figura 9-22. Neumonía de los legionarios. Los alvéolos se aprecian ocupados por un exudado compuesto por fibrina, macrófagos y neutrófilos.

san y destruyen. Muchos macrófagos muestran núcleos excéntricos, a los que desplazan vacuolas citoplasmáticas que contienen *L. pneumophila*. Al tiempo que se resuelve la neumonía, los pulmones cicatrizan con poco daño permanente.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Tras la incubación, de 2 a 10 días, el cuadro clínico se caracteriza por neumonía de evolución rápida, fiebre, tos seca y mialgias. Las radiografías de tórax revelan consolidación unilateral difusa en parches, que avanza para convertirse en una consolidación nodular generalizada. Pueden ser prominentes los síntomas tóxicos, la hipoxia y el embotamiento, tras los cuales podría producirse la muerte en pocos días. En los que sobreviven, la convalecencia es prolongada. La tasa de mortalidad entre pacientes hospitalizados es de un 15% de media, aunque existe un riesgo mucho más alto de defunción si se padece alguna enfermedad subyacente grave. La infección es sensible al tratamiento con antibióticos macrólidos.

La fiebre de Pontiac es una enfermedad autolimitada similar a la gripe, que se desarrolla con fiebre, malestar general, mialgias y cefalea. Difiere de la enfermedad de los legionarios en cuanto a que carece de pruebas de consolidación pulmonar. La enfermedad se resuelve espontáneamente de 3 a 5 días después de su inicio.

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno oportunista con gran resistencia a antibióticos

El microorganismo sólo infecta al humano en raras ocasiones. Sin embargo, causa cuadros, en particular en el medio hospitalario, en los que se relaciona con neumonía, infecciones de heridas, infección de las vías urinarias y sepsis en personas debilitadas o inmunodeprimidas. Las quemaduras, el sondaje urinario, la fibrosis quística, la diabetes y la neutropenia predisponen a la infección por *P. aeruginosa*.

Se trata de un bacilo gramnegativo aerobio de distribución amplia que necesita humedad y sólo cantidades mínimas de nutrientes. Se desarrolla en la tierra y el agua, en animales y en superficies húmedas. La administración de antibióticos selecciona *P. aeruginosa*, puesto que el microorganismo muestra resistencia a muchos de ellos.



PATOGENIA MOLECULAR: *Pseudomonas aeruginosa* sintetiza varias proteínas que le permiten adherirse, invadir y destruir los tejidos del hospedero al tiempo que

evita las defensas inflamatorias e inmunitarias del mismo. La lesión de las células epiteliales descubre las moléculas de superficie que funcionan como lugares de unión para los pili de *P. aeruginosa*. Muchas cepas de *P. aeruginosa* sintetizan un proteoglicano que rodea y protege las bacterias de la acción mucociliar del complemento y los fagocitos. El microorganismo libera enzimas extracelulares—entre las que se encuentran la elastasa, una proteasa alcalina y una citotoxina— que facilitan la invasión histica y son en parte responsables de las lesiones necrosantes propias de las infecciones por *Pseudomonas*. La elastasa quizá determine la capacidad distintiva de *P. aeruginosa* para invadir las paredes de los vasos sanguíneos. El microorganismo también genera efectos patológicos sistémicos por la acción de su endotoxina y de varias exotoxinas con actividad sistémica.



PATOLOGÍA: La infección por *Pseudomonas* trae consigo una respuesta inflamatoria aguda. El microorganismo muchas veces invade las arterias y las venas pequeñas y causa trombosis vascular y necrosis hemorrágica, en particular en los pulmones y la piel. La invasión de los vasos sanguíneos predispone a la diseminación y la sepsis y conduce al desarrollo de lesiones nodulares múltiples en los pulmones. La tinción de Gram del tejido necrótico infectado por *Pseudomonas* revela con frecuencia infiltración microbiana densa en las paredes de los vasos sanguíneos. En ocasiones las infecciones diseminadas se caracterizan por lesiones cutáneas que se denominan **ectima gangrenoso**. Estas lesiones nodulares necróticas representan puntos de diseminación cutánea del microorganismo, con invasión de los vasos sanguíneos y producción de infartos hemorrágicos localizados.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las infecciones por *Pseudomonas* se encuentran entre las enfermedades bacterianas más agresivas en el humano y con frecuencia generan sepsis con rapidez. Hacen necesaria la intervención médica inmediata y se relacionan con mortalidad elevada.

La melioidosis se caracteriza por la formación de abscesos en muchos órganos

La melioidosis (enfermedad de los limosneros de Rangún) es una enfermedad infrecuente que causa Burkholderia (antes *Pseudomonas*) *pseudomallei*, un bacilo gramnegativo pequeño de la tierra y la superficie del agua del Sureste Asiático y otras regiones tropicales. Durante la guerra de Vietnam, varios miles de soldados estadounidenses destacados allí desarrollaron melioidosis. El microorganismo se propaga en ambientes húmedos, como los arrozales y los pantanos. La piel suele ser el portal de entrada: los microorganismos entran a través de lesiones preexistentes, entre las que se encuentran las heridas penetrantes y las quemaduras. El humano también puede infectarse a partir de la inhalación de polvo contaminado o gotas aerosolizadas. El periodo de incubación puede ser de meses o años, y el curso clínico es variable.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La melioidosis aguda es una infección pulmonar que provoca desde traqueobronquitis leve hasta neumonía cavitada grave (fig. 9-23). Los pacientes con cuadros graves tienen fiebre elevada de inicio súbito, síntomas inespecíficos y tos, que puede acompañarse de esputo con trazas sanguinolentas. En ocasiones se detectan esplenomegalia, hepatomegalia e ictericia. La diarrea puede ser tan grave como en el cólera. Es posible el desarrollo de septicemia fulminante, choque, coma y muerte pese a la terapia antibiótica. La melioidosis septicémica aguda genera la formación de pequeños abscesos en todo el organismo, en especial en pulmones, hígado, bazo y ganglios linfáticos.

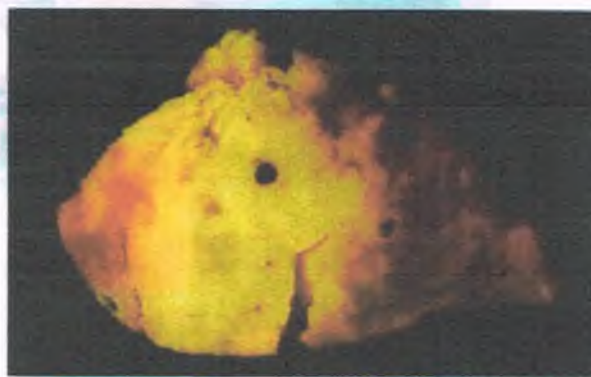


Figura 9-23. Melioidosis aguda. El pulmón presenta consolidación y necrosis.

La melioidosis crónica es una infección localizada persistente que se ubica en pulmones, piel, huesos u otros órganos. Las lesiones corresponden a abscesos supurativos o granulomatosos, y en el pulmón pueden confundirse con tuberculosis. La melioidosis crónica puede permanecer en estado latente durante meses o años, para manifestarse de manera súbita.

Enfermedades por clostridios

Los clostridios son bacilos anaerobios estrictos grampositivos, formadores de esporas. Los bacilos en estado vegetativo se encuentran en el tubo gastrointestinal de animales herbívoros y humanos. Las condiciones anaerobias favorecen la división de la forma vegetativa, en tanto las aerobias conducen a su esporulación. Las esporas se eliminan en las heces del animal y contaminan el suelo y las plantas, donde pueden sobrevivir sin problema en ambientes poco favorables. En condiciones anaerobias, las esporas retornan al estado vegetativo, con lo que se completa el ciclo de vida. Durante la esporulación, las células en estado vegetativo se degeneran y sus plásmidos dan origen a distintas toxinas específicas que causan enfermedades muy diversas, las cuales difieren según las especies (fig. 9-24).

- La intoxicación alimentaria y la enteritis necrosante se deben a las enterotoxinas que sintetiza *Clostridium perfringens*.
- La gangrena gaseosa se debe a las miotoxinas que producen *C. perfringens*, *Clostridium novyi*, *Clostridium septicum* y otras especies.
- El tétanos lo produce la neurotoxina de *Clostridium tetani*.
- El botulismo es el resultado de la acción de las neurotoxinas de *Clostridium botulinum*.
- La enterocolitis pseudomembranosa se debe a las exotoxinas que sintetiza *Clostridium difficile*.

La intoxicación alimentaria por clostridios es frecuente y autolimitada

Clostridium perfringens es uno de los agentes etiológicos más frecuentes de intoxicación alimentaria de origen bacteriano en todo el mundo y produce una enfermedad diarreica aguda, por lo general benigna, que suele durar menos de 24 h. Se encuentra en todos los ambientes, en los que contamina la tierra, el agua, las muestras de aire, la vestimenta, el polvo y la carne.

Sus esporas sobreviven a las temperaturas de cocción y germinan para dar lugar a las formas vegetativas, que proliferan cuando el alimento permanece sin refrigerar. La cocción elimina oxígeno suficiente como para convertir al alimento en un medio anaerobio, situación que conduce al crecimiento pero no a la esporulación. La consecuencia es

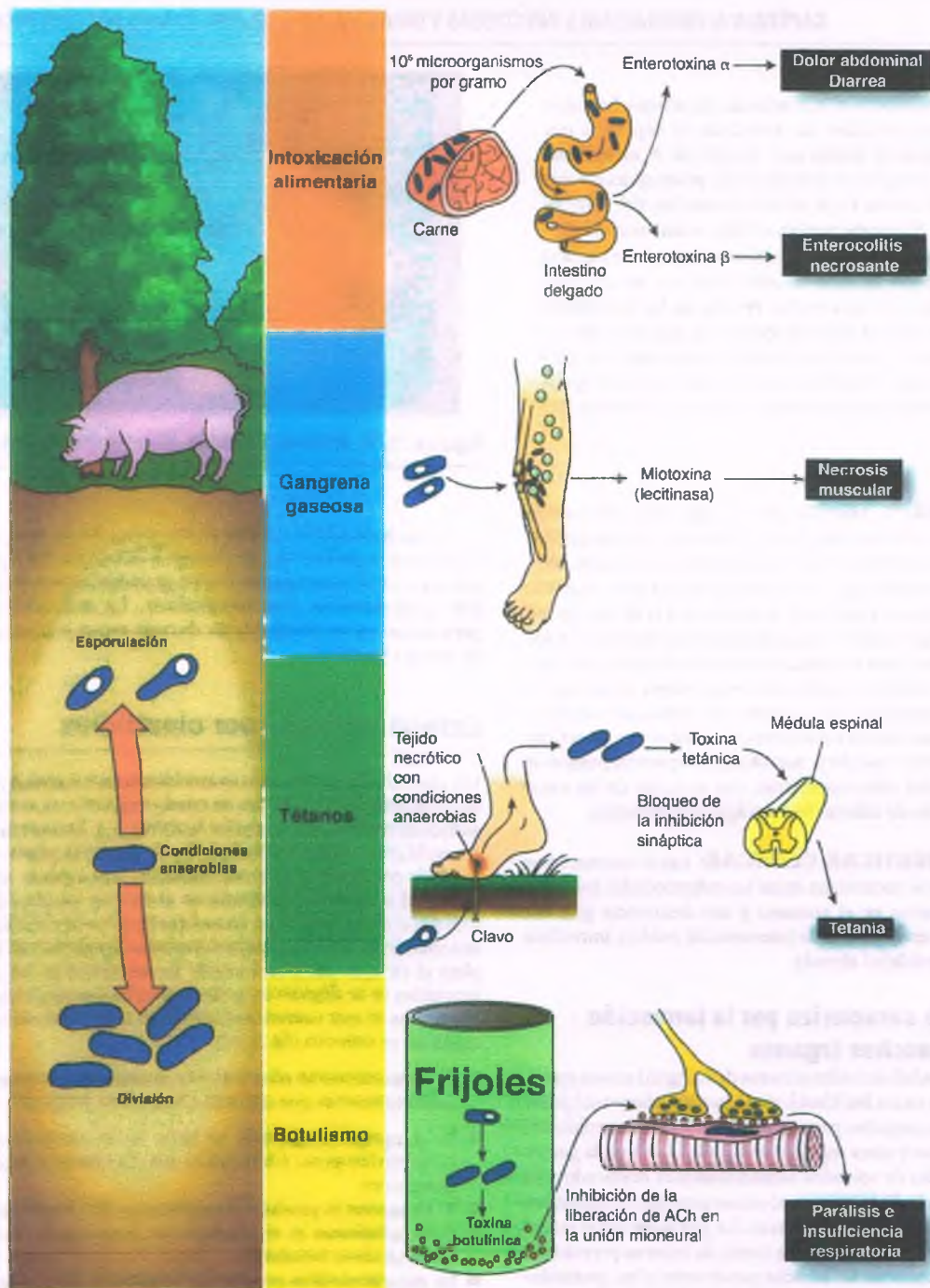


Figura 9-24. Enfermedades por clostridios. Los *clostridios* en su forma vegetativa (bacilos) habitan en el tubo digestivo de los humanos y los animales. Las esporas se eliminan en las heces, contaminan el suelo y los materiales vegetales, y se ingieren o se introducen a través de heridas penetrantes. En condiciones anaerobias, recuperan sus formas vegetativas. Los plásmidos que contienen las formas vegetativas elaboran toxinas, que causan distintas enfermedades por clostridios.

Intoxicación alimentaria y enteritis necrosante. Los platos de carne que se dejan enfriar a temperatura ambiente permiten el desarrollo de un gran número de clostridios ($>10^9$ microorganismos por gramo). Cuando se ingiere carne contaminada, los tipos A y C de *Clostridium perfringens* sintetizan una enterotoxina α en el intestino delgado durante la esporulación, que produce dolor abdominal y diarrea. El tipo C también sintetiza una enterotoxina β .

Gangrena gaseosa. Los clostridios tienen distribución amplia y pueden contaminar una herida traumática o quirúrgica. *Clostridium perfringens* tipo A produce una miotoxina (toxina α), y una lecitinasas α que destruye las membranas celulares, altera la permeabilidad de los capilares y causa hemólisis grave tras su inyección intravenosa. La toxina desencadena necrosis del músculo esquelético antes saludable.

Tétanos. Las esporas de *Clostridium tetani* se encuentran en el suelo y entran a través de una herida accidental. El tejido necrótico en la herida permite que las esporas recuperen su forma vegetativa (bacilos). La autólisis de las formas vegetativas libera la toxina tetánica. La toxina se transporta a través de los nervios periféricos y los axones (en dirección retrógrada) hacia las células de las astas anteriores de la médula espinal. La toxina bloquea la inhibición sináptica, y la acumulación de acetilcolina en las sinapsis dañadas desencadena rigidez y espasmos de la musculatura esquelética (tetania).

Botulismo. Los alimentos que envasados inadecuadamente en latas se contaminan con la forma vegetativa de *Clostridium botulinum*, que prolifera bajo condiciones aerobias y produce una neurotoxina. Una vez que se ingiere el alimento, la neurotoxina se absorbe a partir del intestino delgado y finalmente alcanza la unión mioneural, donde inhibe la liberación de acetilcolina (ACh). El resultado es una parálisis descendente simétrica de los pares craneales, el tronco y las extremidades, con parálisis respiratoria y muerte finales.

que el alimento contaminado contiene formas vegetativas de clostridios, pero escasas enterotoxinas preformadas. Las bacterias vegetativas esporulan en el intestino delgado, donde sintetizan varias exotoxinas, que son citotóxicas para los enterocitos y desencadenan la pérdida de iones y líquido intracelulares. Ciertos tipos de alimentos, entre los que se encuentran las carnes rojas y las salsas con jugo de carne y de otros tipos, son sustratos idóneos para *C. perfringens*. La intoxicación alimentaria por clostridios se manifiesta por dolor cólico abdominal y diarrea acuosa. Los síntomas comienzan entre 8 h y 24 h después de la ingestión del alimento contaminado y suelen resolverse en el transcurso de 24 h.

La enteritis necrosante es una infección extremadamente grave de la niñez en Nueva Guinea

El *Clostridium perfringens* tipo C también sintetiza una enterotoxina que causa enterocolitis necrosante. La enfermedad es rara en el mundo industrializado y sigue siendo endémica en algunas regiones de Nueva Guinea, en especial en niños que participaron en banquetes de carne de cerdo (de donde surge el término anglosajón *pigbel* con que se denomina al cuadro). En los adultos, puesto que cuentan con anticuerpos circulantes, no tiende a desarrollarse la enfermedad, que es segmentaria y puede afectar sólo algunos centímetros o abarcar todo el intestino delgado. Se observan pseudomembranas verdes necróticas en las áreas de necrosis y peritonitis. Las lesiones más avanzadas perforan la pared intestinal. Los cortes histológicos revelan infarto de la mucosa intestinal, con edema, hemorragia e infiltrado transparietal supurativo.

La gangrena gaseosa puede complicar las heridas penetrantes

La gangrena gaseosa (mionecrosis por clostridios) es una infección necrosante con formación de gas que comienza en las heridas contaminadas y se extiende con rapidez hacia los tejidos adyacentes. La enfermedad puede producir la muerte en pocas horas. *Clostridium perfringens* es el agente etiológico más frecuente de la gangrena gaseosa, aunque en ocasiones otras especies de clostridios provocan la enfermedad.



PATOGENIA MOLECULAR: La gangrena gaseosa se desarrolla tras la siembra anaerobia de *C. perfringens* en el tejido. El crecimiento de los clostridios requiere gran cantidad de tejido desvitalizado, como el que se genera por un traumatismo penetrante grave, las heridas de guerra y los abortos sépticos. La mionecrosis por clostridios es rara si las heridas se desbridan con prontitud.

La necrosis del músculo antes saludable se debe a las miotoxinas que sintetizan unas cuantas especies de clostridios. *Clostridium perfringens* tipo A es la fuente de miotoxinas en el 80 al 90% de los casos, aunque *C. novyi* y *C. septicum* también pueden sintetizar miotoxina. La miotoxina de los clostridios es una fosfolipasa que destruye las membranas de los miocitos, los leucocitos y los eritrocitos.



PATOLOGÍA: Los tejidos afectados desarrollan un aspecto moteado con rapidez, y luego necrosis patente. Ciertas estructuras, como el músculo, pueden incluso sufrir licuefacción. La piel se tensa, al tiempo que el edema y el gas expanden los tejidos blandos subyacentes. El análisis microscópico revela necrosis hística amplia, con disolución celular. Una característica impactante es la escasez de neutrófilos, que al parecer son destruidos por la miotoxina. Los tejidos afectados albergan en muchas ocasiones los bacilos grampositivos típicos, con forma ovalada.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El periodo de incubación de la gangrena gaseosa es con frecuencia de 2 a 4 días tras la lesión. Se desarrolla súbitamente dolor intenso en el

lugar de la herida, que muestra dolor a la palpación y edema. La piel adquiere un tono oscuro, por efecto de la hemorragia y la necrosis cutánea. En la lesión se observa secreción espesa serosanguinolenta, con olor intenso y que puede contener burbujas. Pueden desarrollarse anemia hemolítica, hipotensión e insuficiencia renal; en las fases terminales sobrevienen el coma, la ictericia y el choque.

El tétanos consiste en contracciones espásticas del músculo esquelético provocadas por la neurotoxina de *Clostridium tetani*

En inglés también se conoce como lockjaw ('mandíbula trabada'), debido a la afectación temprana de los músculos de la masticación.



EPIDEMIOLOGÍA: *Clostridium tetani* se encuentra en el suelo y en el segmento distal del intestino de muchos animales.

El tétanos se desarrolla cuando el microorganismo contamina las heridas y prolifera en el tejido, para liberar su exotoxina. Mediante el uso de una vacuna preparada con toxina tetánica inactivada, los programas de inmunización han eliminado en gran medida la enfermedad en los países desarrollados. Sin embargo, el tétanos sigue siendo una enfermedad frecuente y mortal en los países en desarrollo. Muchas muertes se presentan en neonatos que viven en sociedades primitivas, como consecuencia de la costumbre de cubrir el muñón umbilical con tierra o estiércol, para evitar el sangrado.



PATOGENIA MOLECULAR: El tejido necrótico y la supuración crean un ambiente anaerobio fértil que permite que las esporas recuperen su forma vegetativa.

La toxina tetánica se libera a partir de las células vegetativas que sufren autólisis. Aunque la infección se mantiene localizada, la potente neurotoxina (**tetanoespasmina**) se transporta en sentido retrógrado por las raíces anteriores de los nervios periféricos hasta alcanzar las células del asta anterior de la médula espinal. Atraviesa las sinapsis y se une a los receptores gangliósidos en las terminales presinápticas de las neuronas motoras en las astas anteriores. Una vez que se internaliza, su actividad de endopeptidasa escinde selectivamente una proteína que media la exocitosis de las vesículas sinápticas. De esta manera, bloquea la liberación de neurotransmisores inhibitorios, lo que permite una estimulación nerviosa descontrolada y la contracción sostenida de los músculos esqueléticos (**tetania**). La ausencia de neurotransmisores inhibitorios también acelera la frecuencia cardíaca y desencadena hipertensión e inestabilidad cardiovascular.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El tétanos se incuba durante 1 a 3 semanas y luego tiene un cuadro inicial sutil con fatiga, debilidad muscular y calambres, que evoluciona hacia la rigidez. La rigidez espástica comienza con frecuencia en los músculos de la cara y se extiende hacia varios músculos faciales para producir una mueca fija (**risa sardónica**). La rigidez de los músculos de la espalda provoca un arqueamiento en dirección posterior (**opistótonos**; fig. 9-25). Los estímulos súbitos, entre los que se encuentran el ruido, la luz o el tacto, pueden precipitar espasmos musculares generalizados dolorosos. El espasmo prolongado de la musculatura respiratoria y la laringe puede conducir a la muerte. En neonatos, lactantes y personas mayores de 50 años genera la mortalidad más alta.

El botulismo es una enfermedad paralizante debida a la neurotoxina de *Clostridium botulinum*

La enfermedad implica la parálisis descendente simétrica en la distribución de los pares craneales, las extremidades y el tronco.



Figura 9-25. Tétanos. Opistótonos (arqueo dorsal) en un neonato, secundaria a la contracción intensa de los músculos paravertebrales.

EPIDEMIOLOGÍA: Las esporas de *C. botulinum* tienen distribución amplia y muestran especial resistencia a la desecación y a la exposición al agua hirviendo. En Estados Unidos lo más frecuente es que la toxina se encuentre en los alimentos que se enlatan de manera inapropiada por medios caseros y que se almacenan sin refrigeración. Estas circunstancias permiten el desarrollo de condiciones anaerobias apropiadas para el crecimiento de las células vegetativas que elaboran la neurotoxina. El botulismo también puede adquirirse a partir del jamón curado en casa y de carnes que se dejan sin refrigerar varios días, así como de pescados crudos, ahumados y fermentados. También deriva de la absorción de la toxina que secretan los microorganismos que proliferan en el intestino de neonatos y lactantes (**botulismo neonatal o infantil**) o, en raras ocasiones, de la absorción de la toxina de los microorganismos que se multiplican en las heridas contaminadas (**botulismo postraumático**).

PATOGENIA MOLECULAR: La neurotoxina botulínica ingerida resiste la digestión gástrica y pasa con facilidad hacia la sangre en la porción proximal del intestino delgado. La toxina circulante alcanza las terminales nerviosas colinérgicas de la unión mioneuronal. Existen siete serotipos de neurotoxina (A a G), con mecanismos de acción distintos. El serotipo más frecuente, el A, se une a los gangliósidos en las terminales nerviosas presinápticas y bloquea la liberación de acetilcolina.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El botulismo se caracteriza por una parálisis descendente, que afecta primero a los nervios craneales y causa visión borrosa, fotofobia, xerostomía y disartria. La debilidad avanza hasta afectar los músculos del cuello, las extremidades, el diafragma y los músculos accesorios de la respiración. La insuficiencia respiratoria puede evolucionar con rapidez hasta provocar un paro respiratorio y la muerte. El botulismo que no recibe tratamiento suele ser letal, aunque su tratamiento con antitoxina reduce la mortalidad hasta el 25%. La toxina botulínica suele utilizarse como tratamiento de muchas variantes de distonía y en fechas recientes se volvió popular como vehículo cosmético para la eliminación transitoria de las líneas de expresión (Botox).

La colitis por *Clostridium difficile* se produce tras el tratamiento antibiótico

La colitis por *C. difficile* es una infección necrosante aguda de la porción terminal del intestino delgado y el colon. Causa un porcentaje importante (del 25% al 50%) de las diarreas relacionadas con antibióticos y es potencialmente mortal

EPIDEMIOLOGÍA: *Clostridium difficile* reside en el colon en algunas personas saludables. Una modificación de la flora intestinal, con frecuencia secundaria a la administración de

antibióticos (p. ej., clindamicina) le permite multiplicarse, producir toxina y dañar la mucosa colónica. Este tipo de colitis también puede precipitarse por efecto de otros fenómenos que dañan a la flora colónica, como la cirugía intestinal, los cambios dietéticos y los fármacos quimioterápicos. En los hospitales en los que muchos pacientes reciben antibióticos, la eliminación fecal de *C. difficile* permite su transmisión de persona a persona.

PATOGENIA MOLECULAR: Como se menciona antes, las bacterias colónicas de ordinario limitan el crecimiento de *C. difficile*, pero las alteraciones que sufre la flora intestinal normal permiten que el microorganismo proliferare, sintetice toxinas y destruya las células de la mucosa. La bacteria no invade la mucosa del colon, sino que actúa al producir dos exotoxinas. La toxina A provoca secreción de líquido; la toxina B tiene efecto citotóxico directo.

PATOLOGÍA: *Clostridium difficile* destruye las células de la mucosa del colon y produce un infiltrado inflamatorio agudo. Las lesiones varían desde la colitis focal que se limita a algunas criptas y sólo puede detectarse mediante biopsia, hasta la ulceración masiva y confluyente de la mucosa. Al inicio, la inflamación sólo afecta a la mucosa, pero al tiempo que avanza la enfermedad puede extenderse hasta la submucosa y la capa muscular propia. Un exudado inflamatorio, que se denomina "seudomembrana", formado por detritos celulares, neutrófilos y fibrina, se forma con frecuencia sobre las regiones afectadas del colon. La colitis por *C. difficile* se denomina en muchas ocasiones **colitis pseudomembranosa**, pero esta afección puede tener causas diversas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La colitis por *C. difficile* puede comenzar con síntomas muy discretos, o con diarrea, fiebre y dolor abdominal. Las heces pueden ser abundantes y con frecuencia contienen neutrófilos. Los síntomas y los signos son inespecíficos y no permiten distinguir la colitis de *C. difficile* de la que causan otras afecciones diarreicas inflamatorias agudas. Los casos leves pueden controlarse muchas veces al suspender tan sólo la administración del antibiótico precipitante. Los casos más graves requieren la administración de un antibiótico efectivo contra *C. difficile*.

Infecciones por bacterias con reservorios animales o insectos vectores

La brucelosis es una enfermedad febril crónica que se adquiere a partir de animales domésticos

La brucelosis humana puede manifestarse como una enfermedad sistémica aguda o como una infección crónica con episodios febriles intermitentes, pérdida de peso y fatiga. El género *Brucella* está constituido por bacilos gramnegativos aerobios pequeños. En el humano infecta principalmente los monocitos y los macrófagos.

EPIDEMIOLOGÍA: La brucelosis es una zoonosis producida por alguna de las cuatro especies del género *Brucella*. Cada especie de *Brucella* tiene su propio reservorio animal:

- *Brucella melitensis*: ovejas y cabras
- *Brucella abortus*: ganado bovino
- *Brucella suis*: cerdos
- *Brucella canis*: perros.

La brucelosis existe en todo el mundo. Casi cualquier tipo de animal doméstico o salvaje puede verse afectado. Los microorganismos residen

en el sistema genitourinario del animal, y es frecuente que la infección sea endémica en las manadas. Los humanos adquieren la bacteria por varios mecanismos, entre los que se encuentran 1) el contacto con la sangre o el tejido infectado; 2) la ingestión de carne o leche contaminadas, o 3) la inhalación de aerosoles contaminados. La brucelosis es una enfermedad profesional entre los rancheros, los pastores, los veterinarios y los trabajadores de mataderos.

El sacrificio de los animales infectados y la vacunación de rebaños redujeron la incidencia de brucelosis en muchos países, como Estados Unidos, donde sólo se comunican alrededor de 200 casos cada año. Aun así, la enfermedad sigue mostrando prevalencia elevada en Centroamérica y Sudamérica, África, Asia y el Sur de Europa. La leche y el queso no pasteurizados siguen siendo una fuente importante de infección en estas regiones. En el Ártico y las regiones subárticas, los humanos se infectan de brucelosis al consumir médula ósea cruda obtenida de renos infectados.



PATOLOGÍA: La bacteria entra en la circulación a través de las abrasiones cutáneas, los pulmones, la conjuntiva o la bucofaringe. Se disemina entonces por el torrente sanguíneo hacia el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea, donde se multiplica dentro de los macrófagos. Puede presentarse entonces hiperplasia generalizada de estas células, que causa linfadenopatía y hepatoesplenomegalia en el 15% de los pacientes con infección por *B. melitensis* y en el 40% de los que padecen enfermedad por *B. abortus*. Los individuos infectados por *B. abortus* desarrollan granulomas no caseosos evidentes en hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea. En contraste, los granulomas clásicos no se observan en las personas infectadas por *B. melitensis*, que podrían desarrollar tan sólo cúmulos pequeños de células inflamatorias mononucleares, diseminados en el hígado. La infección por *B. suis* puede producir abscesos hepáticos supurativos, en vez de granulomas. Los microorganismos no suelen poder demostrarse mediante técnicas histológicas. La liberación periódica de los microorganismos a partir de las células fagocíticas infectadas podría ser la responsable de los cuadros febriles propios de la enfermedad.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La brucelosis es una infección sistémica que puede afectar a cualquier órgano o sistema orgánico, con inicio gradual en la mitad de los casos. Se caracteriza por una multitud de molestias somáticas, como fiebre, sudación, anorexia, fatiga, pérdida de peso y depresión. La fiebre se produce en todos los pacientes en algún momento de la evolución, pero puede ser intermitente (de ahí deriva el concepto de fiebre ondulante) durante varias semanas o meses si no recibe tratamiento. La tasa de mortalidad por brucelosis es menor del 1%; las defunciones suelen deberse a endocarditis.

Las complicaciones más frecuentes de la brucelosis implican a los huesos y las articulaciones, e incluyen espondilitis lumbar y supuración en las grandes articulaciones. Se describen neuritis periférica, meningitis, orquitis, endocarditis, miocarditis y lesiones pulmonares. El tratamiento prolongado con tetraciclina suele ser efectivo; la tasa de recaída se reduce drásticamente si se utiliza rifampicina o algún antibiótico aminoglicósido.

Yersinia pestis causa la peste bubónica

La peste es una infección bacteriémica con frecuencia letal, que suele acompañarse de adenomegalias regionales dolorosas (**bubones**). Desde la perspectiva histórica, la peste causó epidemias masivas que mataron a gran parte de la población del mundo civilizado. *Yersinia pestis* es un bacilo gramnegativo corto que capta la tinción con más intensidad en sus extremos (es decir, muestra tinción bipolar), en particular la de Giemsa.



EPIDEMIOLOGÍA: La infección por *Y. pestis* es una zoonosis endémica en muchas regiones del mundo, entre las que se encuentran América, África y Asia. Los microorganismos

se encuentran en roedores salvajes, como ratas, ardillas y marmotas. Las pulgas los transmiten de un animal a otro y la mayoría de las infecciones en el humano derivan de las picaduras de las pulgas infectadas. Algunos humanos infectados desarrollan neumonía y eliminan grandes cantidades de microorganismos en las secreciones respiratorias aerosolizadas, lo que permite la transmisión de la enfermedad de una persona a otra.

Las epidemias más importantes de peste se desarrollaron cuando *Y. pestis* se introdujo en las poblaciones urbanas numerosas de ratas, en ciudades sobrepobladas y con pocos servicios. La infección se diseminó primero entre las ratas; luego, el tiempo que morían, las pulgas infectadas se alimentaron de la población humana, con lo que la infección se diseminó. La pandemia de Muerte Negra ocurrida hacia la mitad del siglo XIV (de 1347 a 1350) en Europa mató a cerca de una tercera parte de su población, quizá a 34 millones de personas. En Estados Unidos se detectan entre 30 y 40 casos de peste cada año, en su mayoría en el desierto del Suroeste.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA: Una vez que se inocula en la piel, los neutrófilos y los macrófagos fagocitan *Y. pestis*. Los microorganismos ingeridos por los neutrófilos son eliminados, pero los endocitados por los macrófagos sobreviven y se multiplican en el medio intracelular. La bacteria es llevada hacia los ganglios linfáticos regionales, donde continúa su multiplicación y causa necrosis hemorrágica extensa. A partir de los ganglios linfáticos regionales se distribuye por el torrente sanguíneo y el sistema linfático. En los pulmones, *Y. pestis* genera neumonitis necrosante, que permite la liberación de los microorganismos hacia los alvéolos y las vías respiratorias. Éstos se expelen por medio de la tos, lo que permite la diseminación pulmonar de la enfermedad. Los ganglios linfáticos afectados, que se denominan "bubones", aumentan su tamaño y desarrollan fluctuación con frecuencia, por efecto de la necrosis hemorrágica grave. Los pacientes infectados suelen desarrollar lesiones cutáneas necróticas y hemorrágicas, de donde deriva el apelativo "peste negra" que recibe esta enfermedad.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Existen tres presentaciones clínicas de la infección por *Y. pestis*, que no obstante se superponen con frecuencia.

- La **peste bubónica** comienza después de 2 a 8 días de la picadura de la pulga con cefalea, fiebre y mialgias, así como con el desarrollo de adenomegalias regionales dolorosas, en su mayoría en la región inguinal, puesto que las picaduras de las pulgas suelen concentrarse en las extremidades inferiores. La enfermedad evoluciona hacia el choque séptico en el transcurso de horas o días tras la aparición de los bubones.
- La **peste septicémica** (10% de los casos) tiene lugar cuando las bacterias se inoculan directamente en la sangre y no generan bubones. Los pacientes mueren por la multiplicación bacteriana intensa en la sangre circulante. Fiebre, postración y meningitis se desarrollan súbitamente, y la muerte sobreviene en el transcurso 48 h. Todos los vasos sanguíneos alojan bacilos, y los microorganismos se encuentran contenidos en cilindros de fibrina dentro de los glomérulos y los vasos sanguíneos de la dermis.
- La **peste neumónica** deriva de la inhalación de partículas de diseminación aérea, a partir de los cadáveres de los animales o por medio de la tos de las personas infectadas. En el transcurso de 2 a 5 días de la infección aparecen fiebre elevada, tos y disnea de inicio súbito. El esputo se encuentra repleto de bacilos. La insuficiencia respiratoria y el choque endotóxico matan al paciente en el transcurso de 1 o 2 días.

Todos los tipos de peste implican una tasa de mortalidad elevada (del 50% al 75%) si no reciben tratamiento. La terapia recomendada consiste en tetraciclina, combinada con estreptomicina.

La tularemia es una enfermedad febril aguda que suelen transmitir los conejos

La tularemia se debe a *Francisella tularensis*, un cocobacilo gramnegativo pequeño.



EPIDEMIOLOGÍA: La tularemia es una zoonosis cuyos reservorios más importantes son los conejos y los roedores, aunque otros animales salvajes y domésticos pueden albergar al microorganismo. La infección humana por *F. tularensis* deriva del contacto con animales infectados o de las picaduras de insectos infectados, entre los que se encuentran garrapatas, tábanos y mosquitos. Las garrapatas y los conejos son responsables de la mayoría de las infecciones en el humano. Las bacterias pueden entrar en el cuerpo humano cuando los insectos chupadores de sangre las inoculan a través de la piel, o a través de lesiones que generan pérdida de la integridad cutánea y se pasan por alto cuando existe contacto directo con un animal infectado. La tularemia también puede derivar de la inhalación de aerosoles infectados, la ingestión de alimentos o agua contaminados, o la inoculación oftálmica. Se identifica en zonas templadas del hemisferio norte. La incidencia de tularemia ha declinado drásticamente en Estados Unidos durante las últimas cinco décadas, hasta llegar a una tasa cercana a los 250 casos por año, lo que se presume guarda relación con la disminución de la cacería y el uso de trampas.



FACTORES ETIOLÓGICOS: *Francisella tularensis* se multiplica en el lugar de la inoculación y produce una ulceración local. Las bacterias se distribuyen entonces hacia los ganglios linfáticos regionales. Su distribución en la sangre permite el desarrollo de infección diseminada, que afecta al sistema de monocitos y macrófagos, y en ocasiones a los pulmones, el corazón y los riñones. *Francisella tularensis* sobrevive dentro de los macrófagos hasta que éstos se activan, como consecuencia de la respuesta inmunitaria mediada por células contra la infección.



PATOLOGÍA: Las lesiones en la tularemia se presentan en el lugar de la inoculación y en los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, la médula ósea, los pulmones (fig. 9-26), el corazón y los riñones. Las lesiones cutáneas iniciales son úlceras piógenas de tipo exudativo. Más tarde, las lesiones diseminadas sufren necrosis central y las rodea una reacción granulomatosa perimetral, de manera similar a lo que sucede en las lesiones de la tuberculosis. La hiperemia y los macrófagos abundantes sinusales hacen que los ganglios linfáticos aumenten su volumen y se induren; posteriormente se reblandecen, al tiempo que se desarrollan necrosis y supuración. Las lesiones pulmonares se asemejan a las de la tuberculosis primaria.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El periodo de incubación de la tularemia es de 1 a 14 días, lo que depende de la cantidad inoculada y de la vía de transmisión, con un promedio de 3 a 4 días. Tiene cuatro presentaciones clínicas diferentes:

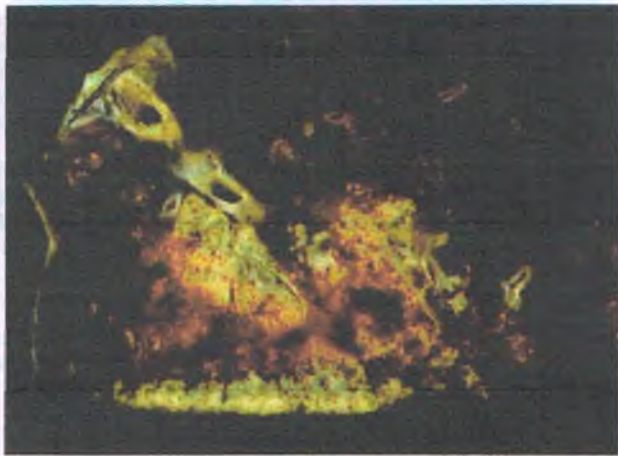


Figura 9-26. Tularemia. El pulmón muestra áreas induradas, consolidadas y necróticas.

- La **tularemia ulceroglandular** es la variante más frecuente de la enfermedad (del 80% al 90% de los casos), que se inicia con la formación de una pápula eritematosa sensible a la palpación en el lugar de la inoculación, por lo general en una extremidad. Ésta se convierte en una pústula, que luego se ulcera. Se desarrolla adenomegalia regional dolorosa a la palpación y los ganglios pueden supurar y drenar a través de tractos sinusales. En algunos casos, la primera manifestación de la infección es la linfadenopatía generalizada (**tularemia glandular**).

- La bacteriemia inicial se acompaña de fiebre, cefalea, mialgias y, en ocasiones, postración. En el transcurso de 1 semana se desarrollan linfadenopatía generalizada y esplenomegalia. Las infecciones más graves se complican con neumonía secundaria y choque endotóxico, caso en el cual el pronóstico es malo. En algunos individuos se desarrollan meningitis, endocarditis, pericarditis u osteomielitis.
- La **tularemia ulceroglandular** es infrecuente (<2% de los casos) y se caracteriza por el desarrollo de una pápula primaria en la conjuntiva, que se transforma en pústula y se ulcera. La linfadenopatía en cabeza y cuello se vuelve prominente. La ulceración grave podría inducir amaurosis, si la infección penetra en la esclerótica y alcanza el nervio óptico.
- El diagnóstico de **tularemia tifoidea** se establece cuando los signos y los síntomas de presentación son fiebre, hepatoesplenomegalia y toxemia.
- La **tularemia pulmonar** en la cual la neumonía es una característica relevante, podría complicar cualquiera de las otras variantes.

La enfermedad dura entre 1 semana y 3 meses, pero su evolución puede acortarse mediante la administración rápida de estreptomycin.

El ántrax provoca la muerte con rapidez cuando se disemina

El ántrax es una enfermedad necrosante producida por microorganismos de *Bacillus anthracis*, que es un bacilo grampositivo grande, formador de esporas.



EPIDEMIOLOGÍA: El ántrax se conoce desde hace siglos, y existen descripciones congruentes con la enfermedad en los registros hebreos, romanos y griegos de épocas tempranas. Los reservorios principales son las cabras, las ovejas, los bóvidos, los caballos, los cerdos y los perros. Las esporas se forman en el suelo y los cadáveres de animales, y resisten el calor, la desecación y la desinfección química durante años. Los humanos se infectan cuando las esporas entran en su organismo a través de heridas cutáneas, mediante inhalación o por ingestión. La enfermedad en el humano también puede derivar de la exposición a productos animales contaminados, como pieles, lana, cepillos o harina de hueso.

El ántrax es un problema persistente en Irán, Turquía, Pakistán y Sudán. Uno de los brotes naturales más grandes registrados de ántrax se verificó en Zimbabue, donde alrededor de 10 000 personas se infectaron entre 1978 y 1980. En Norteamérica, la infección en el humano es extremadamente rara (un caso por año durante los últimos años) y suele deberse a la exposición a productos animales importados. Sin embargo, la vigilancia del ántrax se intensificó tras un episodio de bioterrorismo reciente que implicó el envío de microorganismos por medio del correo postal (v. a continuación).



FACTORES ETIOLÓGICOS: Las esporas de *B. anthracis* germinan en el cuerpo humano para dar origen a formas vegetativas que se multiplican y liberan una toxina necrosante potente. En el 80% de los casos de ántrax cutáneo, la infección se mantiene localizada y las respuestas inmunitarias del hospedero eliminan finalmente el microorganismo. Si la infección se disemina, como ocurre cuando los microorganismos se inhalan o ingieren, la destrucción histica generalizada que resulta suele ser letal.



PATOLOGÍA: *Bacillus anthracis* causa necrosis hística extensa en los lugares de infección, que sólo desarrollan un infiltrado pequeño de neutrófilos. Las lesiones cutáneas se ulceran, contienen microorganismos numerosos y se encuentran cubiertas con una costra negra. La infección pulmonar causa neumonía necrosante hemorrágica, que se relaciona con la necrosis hemorrágica de los ganglios linfáticos del mediastino y la diseminación amplia del microorganismo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las formas de presentación del ántrax dependen del lugar de la inoculación.

- El **carbunco** o **pústula maligna** es la variante cutánea y corresponde al 95% de todos los casos de ántrax. El paciente se presenta con una pápula cutánea, que crece y se erosiona para formar una úlcera. El exudado hemopurulento se acumula y muestra oscurecimiento gradual, hasta adquirir una coloración violácea o negra. La úlcera suele encontrarse rodeada por una zona de edema indurado, que tiende a ser desproporcionado al tamaño de la úlcera. La linfadenitis regional anuncia un pronóstico malo, puesto que la invasión linfática precede a la septicemia. Si la infección no se disemina, las lesiones cutáneas cicatrizan sin dejar secuelas.
- El **ántrax pulmonar** o **por inhalación**, que en ocasiones se denomina “enfermedad de las cardadoras de lana”, constituye un riesgo del manejo de la lana virgen, y se desarrolla tras la inhalación de las esporas de *B. anthracis*. Comienza como una afección similar a la gripe, que evoluciona con rapidez a la insuficiencia respiratoria y el choque. La muerte se produce con frecuencia en el transcurso de 24 h a 48 h. Sólo se comunicaron 18 casos de ántrax por inhalación en Estados Unidos entre 1900 y 1980. Como consecuencia del ataque bioterrorista con ántrax en Estados Unidos en 2001, se presentaron 11 casos de ántrax por inhalación. La única esperanza es la **terapia antibiótica temprana**.
- El **ántrax septicémico** ese presenta las más de las veces a continuación del ántrax pulmonar, y no tras el desarrollo del carbunco. La coagulación intravascular diseminada es una complicación frecuente. Por otra parte, una toxina bacteriana deprime el centro respiratorio, lo que explica la razón por la cual la muerte puede presentarse incluso cuando la antibioterapia resuelve la infección.
- El **ántrax gastrointestinal** es raro, y se transmite mediante el consumo de carne contaminada. Son normales la ulceración del estómago o el intestino, y la invasión del sistema linfático regional. La muerte se debe a una diarrea fulminante con ascitis masiva.

La listeriosis es una infección sistémica con mortalidad elevada, que afecta a muchos órganos

La listeriosis se debe a *Listeria monocytogenes*, un cocobacilo grampositivo pequeño y móvil.



EPIDEMIOLOGÍA: La listeriosis suele ser esporádica, aunque podría resultar epidémica. El microorganismo se ha aislado en todo el mundo en la superficie del agua, el suelo, la vegetación, las heces de personas saludables, muchas especies de mamíferos silvestres y domésticos y varias especies de aves. Sin embargo, es rara la transmisión de la infección de los animales al humano. La mayor parte de las infecciones humanas se producen en ambientes urbanos y no en los rurales, por lo general durante el verano. *Listeria monocytogenes* se desarrolla a temperaturas de refrigeración y se han seguido brotes hasta leches pasteurizadas, quesos y productos lácteos.



PATOGENIA MOLECULAR: *Listeria monocytogenes* cuenta con un ciclo de vida inusual, lo que explica su capacidad para evadir las defensas antibacterianas intracelulares y extracelulares del hospedero. Una vez que lo endocitan las células del hospedero, el microorganismo entra en los fagolisosomas, donde el pH ácido activa la *listeriolisina A*, una exotoxina que rompe la membrana de las vesículas y permite que las bacterias escapen hacia el citoplasma. Una vez que se multiplica, la bacteria usurpa los elementos contráctiles del citoesqueleto del hospedero para formar proyecciones elongadas que las células adyacentes recubren. De esta manera, la *Listeria* puede pasar de una célula a otra sin exponerse al ambiente extracelular.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

La listeriosis del embarazo incluye las infecciones prenatales y posnatales. La listeriosis en la población adulta se caracteriza con más frecuencia por meningoencefalitis y septicemia, pero podría localizarse en la piel, los ojos, los ganglios linfáticos, el endocardio o el hueso.

La infección materna en una fase temprana del embarazo podría provocar un aborto o un parto prematuro. Los neonatos infectados desarrollan con rapidez dificultad respiratoria, hepatoesplenomegalia, pápulas cutáneas y mucosas, leucopenia y trombocitopenia. Las infecciones intrauterinas afectan a muchos órganos y tejidos, entre otros el líquido amniótico, la placenta y el cordón umbilical. Se identifican abscesos en muchos órganos. En el análisis microscópico, se encuentran bacterias abundantes en los focos necróticos y supurativos. Las lesiones más antiguas tienden a ser granulomatosas. Las secuelas neurológicas son frecuentes y la mortalidad por listeriosis neonatal es alta incluso cuando se administra antibioterapia con rapidez. La listeriosis neonatal también puede adquirirse durante el parto, en cuyo caso el inicio de la enfermedad clínica se verifica entre 3 días y 2 semanas después del nacimiento.

La listeriosis septicémica es una enfermedad febril grave, más frecuente en pacientes con inmunodeficiencia. Podría desencadenar el choque y la coagulación intravascular diseminada, e inducir al diagnóstico erróneo de sepsis por gramnegativos. El tratamiento prolongado con antimicrobianos suele ser necesario, puesto que los pacientes tienden a experimentar recaídas si la terapia se administra durante menos de 3 semanas. La mortalidad por listeriosis sistémica sigue siendo del 25%.

La enfermedad por arañazo de gato es una linfadenitis granulomatosa autolimitada

La enfermedad por arañazo de gato es una infección autolimitada que suele deberse a *Bartonella henselae*, y en casos más raros a *Bartonella quintana*. Estas bacterias son bacilos gramnegativos pequeños (0.2 µm a 0.6 µm). Son difíciles de cultivar, pero se observan con facilidad en los cortes de tejido cutáneo, ganglios linfáticos y conjuntiva, cuando se someten a alguna técnica de impregnación argéntica (fig. 9-27).



EPIDEMIOLOGÍA: Se sospecha que su reservorio animal es el gato; los censos muestran que hasta el 30% de los gatos desarrollan septicemia. La infección inicial cuando el bacilo se inocula en la piel por medio de las garras de los gatos (o, en raras ocasiones, de otros animales), o por medio de espinas o astillas. En ocasiones, la conjuntiva se contamina por el contacto cercano con un gato, quizá cuando éste lame la zona periférica al ojo. Las infecciones son más frecuentes en niños (80%) que en adultos y pueden presentarse como brote cuando la familia adopta un gato callejero.

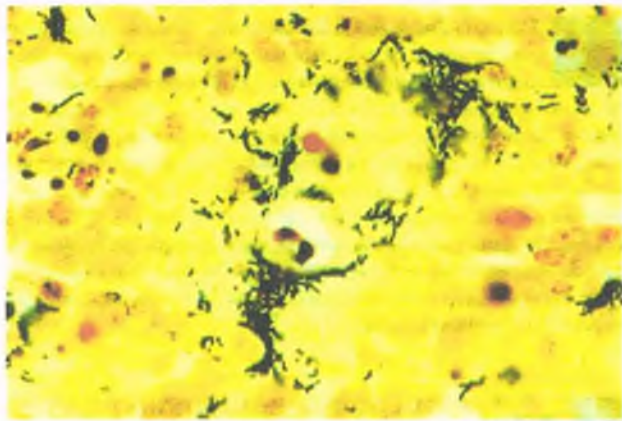


Figura 9-27. Enfermedad por arañazo de gato. Corte de ganglio linfático que muestra los bacilos, que son gramnegativos pero difíciles de visualizar utilizando tinciones de Gram para tejidos. Se oscurecen utilizando la técnica de impregnación argéntica de Warthin-Starry.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Las bacterias se multiplican en las paredes de los vasos sanguíneos pequeños y en torno a las fibras de colágeno en el lugar de la inoculación. Los microorganismos se transportan entonces hacia los ganglios linfáticos regionales, donde producen una **linfadenitis supurativa y granulomatosa**. En las lesiones tempranas, cúmulos de bacterias ocupan y expanden la luz de los vasos sanguíneos pequeños. Sin embargo, las bacterias son raras en las lesiones tardías. En el lugar de la inoculación se desarrolla una pápula, a la que sigue la adenomegalia regional dolorosa. Las adenomegalias persisten durante 3 o 4 meses y pueden drenar a través de la piel. Alrededor de la mitad de los pacientes desarrolla otros síntomas, entre los que se encuentran fiebre y malestar general, exantema, un cuadro breve de encefalitis, y eritema nudoso. El **síndrome oculoglandular de Parinaud** (adenopatía preauricular secundaria a infección conjuntival) es frecuente. Se desconoce si los antibióticos resultan de utilidad.

El muermo es una infección granulomatosa que transmiten los caballos

El muermo es una infección de las especies equinas (caballos, acémilas o mulas, asnos) que sólo en ocasiones aisladas se transmite al humano, en el que produce una enfermedad granulomatosa aguda o crónica. Se debe a *Pseudomonas mallei*, un bacilo gramnegativo pequeño sin movilidad. Aunque rara, la infección sigue siendo endémica en Sudamérica, Asia y África. El humano adquiere la enfermedad por contacto con los equinos infectados, a través de heridas cutáneas o inhalación de aerosoles contaminados.

- El **muermo agudo** se caracteriza por septicemia, postración intensa y fiebre. Pueden formarse abscesos granulomatosos en los tejidos subcutáneos y en muchos otros órganos, como pulmón, hígado, bazo, músculos y articulaciones. El muermo agudo casi siempre es mortal.
- El **muermo crónico** se caracteriza por febrícula, abscesos cutáneos con drenaje, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. La existencia de granulomas en muchos órganos simula a la tuberculosis. La mortalidad en el muermo crónico excede el 50%.

La bartonelosis da lugar a anemia aguda y dermatopatía crónica

La bartonelosis es una infección que produce *Bartonella bacilliformis*, un cocobacilo gramnegativo pequeño con varios flagelos.



EPIDEMIOLOGÍA: La bartonelosis sólo se presenta en Perú, Ecuador y Colombia, en los valles de los ríos de los Andes, y la transmiten los flebótomos. Los humanos son el único reservorio, y adquieren la infección al amanecer y al atardecer, hora en la que esos insectos entran en actividad. En regiones endémicas, del 10 al 15% de la población cuenta con infección latente. Los recién llegados son susceptibles, mientras la población local tiende a mostrar resistencia.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

La bartonelosis se manifiesta con un patrón bifásico, con anemia hemolítica aguda (fiebre de Oroya) en primer lugar, a la que sigue algunos meses después una fase dérmica crónica (**verruga peruana**). Cualquiera de estas fases puede presentarse aisladamente.

La complicación más grave de la bartonelosis es la anemia hemolítica. Una vez que el flebótomo inocula en la piel *B. bacilliformis*, las bacterias proliferan en el endotelio vascular e invaden los eritrocitos, lo que desencadena hemólisis grave.

La **fase anémica aguda** se presenta después de una incubación de 3 semanas, y se caracteriza por el inicio abrupto de fiebre, dolor esquelético y anemia hemolítica grave. Si no recibe tratamiento, el 40% de los pacientes muere en la fase anémica. La sepsis secundaria debida a *Salmonella* es frecuente, y contribuye a la mortalidad elevada.

La **fase dérmica eruptiva** de la bartonelosis podría coexistir con la fase anémica, pero suele transcurrir un intervalo de 3 a 6 meses entre ambas. En la dermis proliferan lesiones pequeñas similares a los hemangiomas, y es posible identificar las bacterias en las células endoteliales. Las lesiones nodulares podrían ser prominentes en las superficies extensoras de los brazos y las piernas. Las lesiones grandes profundas, que tienden a ulcerarse, se desarrollan cerca de las articulaciones y limitan el movimiento. La fase eruptiva dérmica suele ser prolongada, pero finalmente muestra resolución espontánea. La mortalidad en esta fase es menor del 5%.

Infecciones producidas por microorganismos filamentosos ramificados

La actinomicosis se caracteriza por la formación de abscesos y trayectos fistulosos

La actinomicosis es una infección de evolución lenta, supurativa y fibrosa, que afecta a la mandíbula, el tórax o el abdomen. La enfermedad se debe a distintas bacterias anaerobias o microaerófilas del género *Actinomyces*. Se trata de bacilos grampositivos filamentosos ramificados, que de ordinario residen en la bucofaringe, el tubo digestivo y la vagina. Varias especies de *Actinomyces* producen enfermedad en el humano, entre las cuales la más común es *Actinomyces israelii*.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:

Normalmente, *Actinomyces* no es virulento: el microorganismo reside como saprofito en el organismo, sin causar enfermedad. Deben cumplirse dos condiciones infrecuentes para que *Actinomyces* produzca enfermedad. En primer lugar, debe inocularse en tejidos más profundos, puesto que carece de capacidad invasora. En segundo lugar, se requiere una atmósfera anaerobia

para la proliferación bacteriana. El traumatismo puede generar necrosis hística y proporcionar un ambiente anaerobio excelente para el crecimiento de *Actinomyces*, al tiempo que puede inocular el microorganismo en tejidos de ordinario estériles. La actinomycosis se desarrolla en cuatro ubicaciones anatómicas distintas:

- La **actinomycosis cervicofacial** deriva de una lesión en la mandíbula, la extracción dental o la manipulación odontológica.
- La **actinomycosis torácica** se debe a la aspiración de los microorganismos que contaminan los detritos dentales.
- La **actinomycosis abdominal** se produce tras la lesión traumática quirúrgica del intestino, en especial del apéndice.
- La **actinomycosis pélvica** se relaciona con el uso prolongado de dispositivos intrauterinos.

La actinomycosis comienza con la formación de un cúmulo de microorganismos en proliferación, que provoca un infiltrado inflamatorio agudo. El absceso pequeño crece con lentitud y se transforma en varios abscesos, interconectados por medio de trayectos fistulosos. Los trayectos forman madrigueras en los planos de unión de tejidos normales y hacia el interior de los órganos adyacentes. Finalmente es posible que un trayecto fistuloso alcance una superficie externa o una membrana mucosa y dé lugar a un seno de drenaje. Las paredes de los abscesos y los trayectos se encuentran compuestas de tejido de granulación, que con frecuencia es grueso y muestra fibrosis densa e inflamación crónica. Dentro de los abscesos y los trayectos fistulosos se encuentra material purulento y colonias de microorganismos.

Las colonias de *Actinomyces* dentro de estas lesiones pueden crecer hasta alcanzar varios milímetros de diámetro y ser identificables mediante observación directa. Se ven como granos amarillos sólidos, denominados **gránulos de azufre**, puesto que se asemejan al azufre elemental. Los gránulos de azufre consisten en masas entremezcladas de filamentos delgados con ramificaciones, que se encuentran contenidos en una matriz de polisacáridos y proteínas (**material de Splendore-Hoeppli**). En el análisis histológico, las colonias se observan como granos **redondos basófilos** con bordes eosinófilos festoneados (fig. 9-28 A). Es imposible identificar cada filamento de *Actinomyces* con la tinción de hematoxilina y eosina, pero se pueden distinguir con facilidad con la tinción de Gram o mediante impregnación argéntica (fig. 9-28 B).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los signos y los síntomas de la actinomycosis varían según el lugar de la infección. Si ésta se origina en un alvéolo dental o en las amígdalas, se caracteriza por tumefacción de la mandíbula ("mandíbula nodular"), la cara y el cuello, al comienzo indolora y fluctuante, pero más adelante dolorosa. En las infecciones pulmonares, los trayectos fistulosos podrían

extenderse de un lóbulo a otro, por la pleura y hacia las costillas y las vértebras. La enfermedad abdominal o pélvica puede manifestarse como una masa en expansión, lo que sugiere la existencia de un tumor con extensión local. La actinomycosis responde a la terapia antibiótica prolongada, y la penicilina es muy efectiva.

La nocardiosis es una infección respiratoria supurativa que se produce en hospederos inmunodeprimidos

Las especies de *Nocardia* son bacterias aerobias grampositivas filamentosas y ramificadas. Muestran reactividad débil a la tinción ácido-alcohol resistente, característica que se aprovecha para distinguirlas de los actinomicetos con morfología similar. A partir de los pulmones, la infección se disemina con frecuencia hacia el cerebro y la piel.

EPIDEMIOLOGÍA: El género *Nocardia* presenta distribución amplia en el suelo. La enfermedad en el humano se debe a la inhalación o la inoculación de organismos que provienen del suelo. No se transmite de persona a persona. *Nocardia asteroides* es la especie implicada con más frecuencia en la enfermedad humana. La nocardiosis es más común en individuos con anomalías de la inmunidad, en particular la mediada por células. El trasplante de órganos, la terapia con corticosteroides prolongada, los linfomas, las leucemias y otras enfermedades debilitantes son factores predisponentes.

Existen otras dos especies patógenas de *Nocardia*, *Nocardia brasiliensis* y *Nocardia caviae*, que pueden producir una nocardiosis pulmonar semejante a la que causa *N. asteroides*. Suelen identificarse en los países desarrollados como etiología del micetoma.

PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La vía respiratoria es la puerta habitual de entrada para *Nocardia*. El microorganismo provoca un infiltrado energético de neutrófilos y la enfermedad se manifiesta como una neumonía piógena de evolución lenta. Si una persona infectada desarrolla una respuesta inmunitaria vigorosa mediada por células, la infección podría eliminarse. Sin embargo, en los individuos inmunodeprimidos la *Nocardia* origina abscesos pulmonares, que con frecuencia son múltiples y confluentes. La extensión directa hacia la pleura, la tráquea y el corazón, así como la diseminación hemática hacia el cerebro o la piel, implican un pronóstico grave. Los abscesos por *Nocardia* contienen gran cantidad de neutrófilos, detritos necróticos y microorganismos dispersos. Es posible identificar las bacterias mediante impregnación argéntica (fig. 9-29). Con la tinción de Gram se aprecian

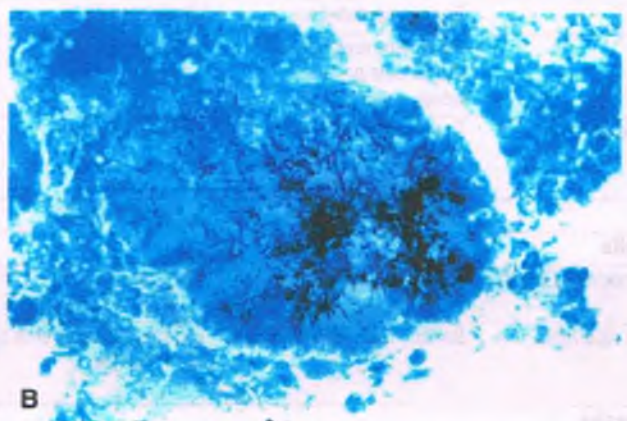


Figura 9-28. Actinomycosis. A. Gránulo de azufre típico que se ubica dentro de un absceso. B. Es posible observar con facilidad todos los filamentos de *Actinomyces israelii* al utilizar la técnica de impregnación argéntica.

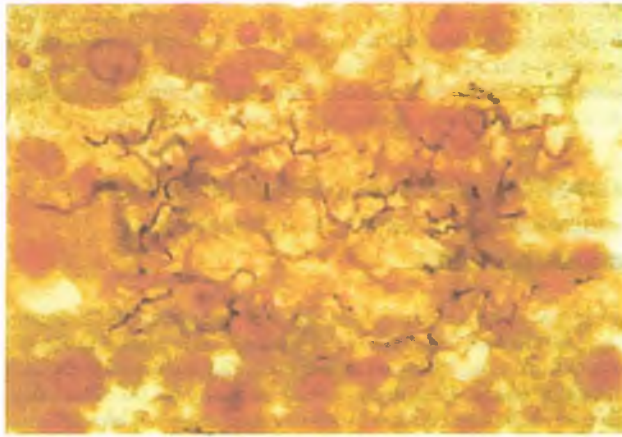


Figura 9-29. Nocardiosis. Tinción argéntica de un exudado necrótico que revela bastoncillos filamentosos ramificados de *Nocardia asteroides*.

como bacilos grampositivos filamentosos con aspecto de cuentas de rosario. La nocardiosis que no recibe tratamiento suele ser mortal. La administración durante varios meses de sulfonamidas o antibióticos relacionados suele constituir una terapia efectiva.

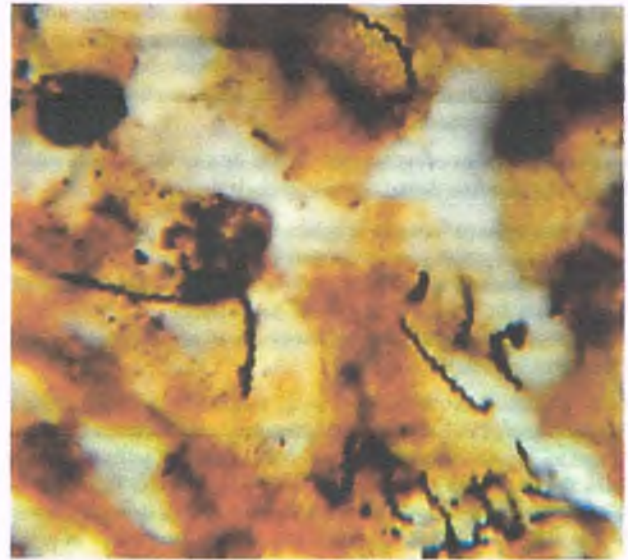


Figura 9-30. Sífilis. Espiroquetas de *Treponema pallidum*, que se visualizan mediante impregnación argéntica, en el ojo de un niño con sífilis congénita.

Existen tres géneros de espiroquetas, *Treponema*, *Borrelia* y *Leptospira*, que producen enfermedad en el humano (tabla 9-5). Muestran capacidad para evitar las defensas inflamatorias e inmunitarias del hospedero y las afecciones que producen son crónicas o recurrentes.

INFECCIONES POR ESPIROQUETAS

Las espiroquetas son bacterias helicoidales largas y delgadas con cubiertas celulares especializadas, que les permiten desplazarse mediante flexión y rotación. Los microorganismos más delgados no son discernibles en la microscopía óptica de rutina. Para visualizarlos se requieren técnicas especiales, como la microscopía de campo oscuro o la impregnación argéntica. Si bien las espiroquetas cuentan con la estructura básica de pared celular propia de los microorganismos gramnegativos, captan deficientemente la tinción de Gram.

Sífilis

La sífilis (lúes) es una infección sistémica crónica de transmisión sexual que causa *Treponema pallidum* es una espiroqueta delgada y larga (fig. 9-30), que no puede cultivarse en medios artificiales. La enfermedad se reconoció por vez primera en Europa en 1490, y se la relacionó con el

Tabla 9-5

Infecciones por espiroquetas

Enfermedad	Microorganismo	Manifestaciones clínicas	Distribución	Mecanismo de transmisión
Treponemas				
Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>	Véase el texto	Frecuente en todo el mundo	Contacto sexual, congénito
Bejel	<i>Treponema endemicum</i> (<i>Treponema pallidum</i> , subsp. <i>endemicum</i>)	Lesiones mucosas, cutáneas y óseas	Oriente Medio	Contacto boca-boca
Frambesia	<i>Treponema pertenue</i> (<i>Treponema pallidum</i> subespecie <i>pertenue</i>)	Cutáneas y óseas	Trópicos	Contacto piel-piel
Pinta	<i>Treponema carateum</i>	Lesiones cutáneas	Latinoamérica	Contacto piel-piel
Borrelia				
Enfermedad de Lyme	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Véase el texto	Norteamérica, Europa, Rusia, Asia, África, Australia	Mordedura de garrapata
Fiebre recurrente	<i>Borrelia recurrentis</i>	Enfermedad recurrente similar a la influenza	Mundial	Mordedura de garrapata, mordedura de piojo y especies relacionadas
Leptospira				
Leptospirosis	<i>Leptospira interrogans</i>	Enfermedad similar a la influenza, meningitis	Mundial	Contacto con orina animal

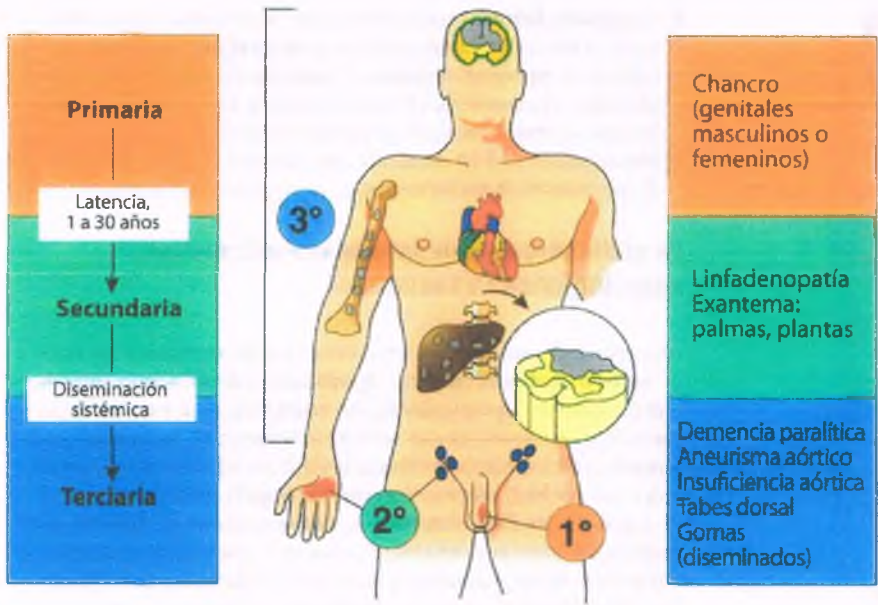


Figura 9-31. Características clínicas de las distintas fases de la sífilis.

regreso de Colón del Nuevo Mundo. La urbanización y los movimientos masivos de la población derivados de la guerra contribuyeron a su diseminación rápida. En origen, la sífilis era una enfermedad aguda que producía lesiones cutáneas destructivas y la muerte en fase temprana, pero ha perdido agresividad, para mostrar un curso clínico más prolongado y lento.

EPIDEMIOLOGÍA: La sífilis es una enfermedad de distribución mundial que se transmite casi de manera exclusiva por contacto sexual. La infección también puede transmitirse de una madre infectada a su feto (sífilis congénita). La incidencia de la sífilis primaria y la secundaria declinó a partir de la introducción de la terapia con penicilina al final de la Segunda Guerra Mundial.

FACTORES ETIOLÓGICOS: *Treponema pallidum* es muy frágil, y lo eliminan el jabón, los antisépticos, la desecación y el frío. Para la transmisión directa entre personas se necesita el contacto con una fuente rica en espiroquetas (p. ej., una lesión abierta) y las membranas mucosas o la piel con abrasiones de los órganos genitales, el recto, la boca, los dedos o los pezones. Los microorganismos se reproducen en el lugar de la inoculación, pasan a los ganglios linfáticos regionales, acceden a la circulación sistémica y se diseminan por todo el organismo. Si bien *T. pallidum* causa una respuesta inflamatoria y las células fagocíticas lo capturan, sobrevive y prolifera. La infección crónica y la inflamación producen destrucción hística, en ocasiones durante décadas. La evolución de la sífilis se divide de manera clásica en tres fases (fig. 9-31).

La lesión clásica de la sífilis primaria es el chancro

Los chancros (fig. 9-32) son úlceras características en los puntos de entrada de *T. pallidum*, por lo general en el pene, la vulva, el ano o la boca. Aparecen entre 1 semana y 3 meses después de la exposición, con un promedio de 3 semanas, y suelen ser únicos, con bordes indurados y elevados. Las espiroquetas tienden a concentrarse en las paredes de los vasos sanguíneos y en la epidermis que rodea la úlcera. Los chancros, así como las lesiones de las otras fases de la sífilis, muestran una “vasculitis sífilítica” característica, con proliferación de las células endoteliales y edema, en la que las paredes vasculares se engrosan por la infiltración de linfocitos y la fibrosis.

Los chancros se erosionan con rapidez para formar una úlcera característica. Son indoloros y pueden pasar desapercibidos en algunas localizaciones, como el cuello uterino, el canal anal y la boca. Persisten entre 3 y 12 semanas, y con frecuencia se acompañan de linfadenopatía inguinal, para luego resolverse sin dejar cicatriz.

La sífilis secundaria corresponde a la diseminación de las espiroquetas

En la sífilis secundaria, *T. pallidum* presenta diseminación sistémica y prolifera para producir lesiones cutáneas, en membranas mucosas, ganglios linfáticos, meninges, estómago e hígado. Las lesiones muestran infiltración linfocítica perivascular y endoarteritis obliterante.

- **Piel:** La sífilis secundaria se advierte con más frecuencia por un exantema maculopapular eritematoso en el tronco y las extremi-



Figura 9-32. Chancro sífilítico. Paciente con sífilis primaria que presenta una lesión peniana eritematosa elevada.



Figura 9-33. Sifilis secundaria. Exantema maculopapular en la palma.

dades, que en muchos casos afecta a las palmas (fig. 9-33) y las plantas. El exantema aparece entre 2 semanas y 3 meses tras la resolución del chancro. Otras lesiones cutáneas en la sifilis secundaria incluyen los **condilomas planos** (placas exudativas en el periné, la vulva o el escroto, que están repletas de espiroquetas; fig. 9-34), las **sifilides foliculares** (lesiones papulares pequeñas en torno a los folículos pilosos, que producen la pérdida del pelo) y las **sifilides numulares** (lesiones similares a monedas que aparecen en la cara y el periné).

- **Membranas mucosas:** Las lesiones que aparecen en las superficies mucosas de la boca y los órganos genitales, que se denominan **parques mucosos**, contienen gran cantidad de microorganismos y son muy infecciosas.

- **Ganglios linfáticos:** Los cambios característicos en los ganglios linfáticos, en particular los epitrocleares, incluyen el engrosamiento de su cápsula, la hiperplasia folicular, el aumento del número de células plasmáticas y macrófagos y la vasculitis luética. En la sifilis secundaria, las espiroquetas abundan en los ganglios linfáticos.
- **Meninges:** Si bien las meninges normalmente son sembradas con *T. pallidum*, la afectación meníngea es muchas veces asintomática.

La sifilis terciaria desencadena afecciones neurológicas y vasculares

Una vez que desaparecen las lesiones de la sifilis secundaria, sigue un período asintomático, que dura algunos años o décadas. A lo largo de este período, las espiroquetas siguen multiplicándose y en un tercio parte de los pacientes que no reciben tratamiento se desarrollan gradualmente las lesiones profundas de la sifilis terciaria. **El mecanismo de muchos de los procesos que se asocian con la sifilis terciaria es la necrosis isquémica focal secundaria a la endoarteritis obliterante.** *Treponema pallidum* provoca una inflamación mononuclear, en especial con linfocitos y células plasmáticas. Estas células infiltran las arterias pequeñas y las arteriolas y causan una lesión vascular obstructiva característica (**endoarteritis obliterante**). Las arterias pequeñas se inflaman y sus células endoteliales se edematizan. Se observan rodeadas por capas concéntricas de fibroblastos en proliferación, que confieren a las lesiones vasculares un aspecto de "piel de cebolla".

- **Aortitis sifilítica:** Esta lesión se desencadena por la endoarteritis obliterante progresiva lenta de los vasos vasculares, que finalmente determina la necrosis de la capa media de la aorta, con debilitamiento gradual y distensión de la pared del vaso, así como formación de un aneurisma aórtico. Los aneurismas sifilíticos son saculares y afectan a la aorta ascendente, que constituye una ubicación inusual para los aneurismas ateroscleróticos, mucho más frecuentes. En la inspección macroscópica, la íntima de la aorta tiene aspecto rugoso y con fositas (aspecto en **corteza de árbol**, figura 9-35; v. cap. 10). Gradualmente, la media de la aorta queda sustituida por tejido cicatricial, después de lo cual el vaso pierde su resistencia y capacidad de soporte. La aorta se distiende y sufre adelgazamiento progresivo, hasta el punto de la rotura, la hemorragia masiva y la muerte súbita. **El daño a la aorta ascendente y su cicatrización también desencadenan con frecuencia la dilatación del anillo aórtico, la separación**

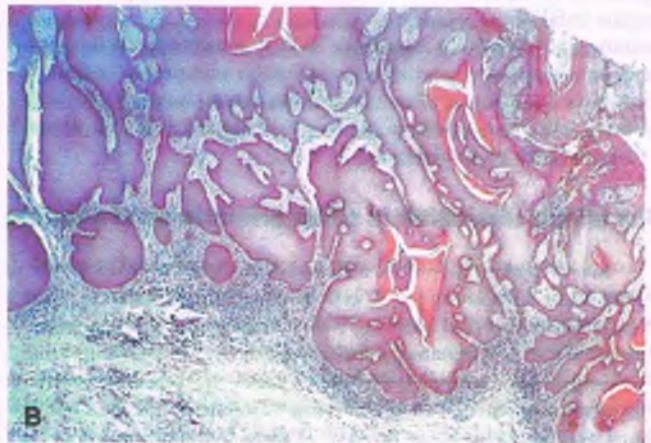


Figura 9-34. Condilomas planos de la sifilis secundaria. **A.** Placas blanquecinas en la vulva y el periné. **B.** Microfotografía que muestra la hiperplasia papilomatosa de la epidermis, con inflamación crónica subyacente.

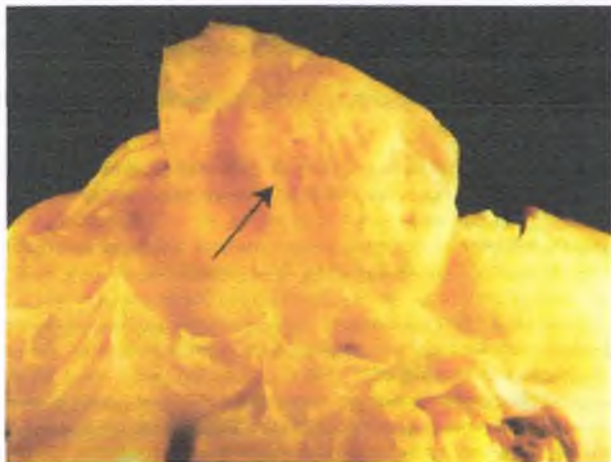


Figura 9-35. Aortitis sifilítica. La aorta ascendente muestra rugosidad de la íntima (flecha, aspecto de "corteza de árbol"), secundaria a la destrucción de la media.

de las cúspides valvulares y la regurgitación sanguínea a través de la válvula (insuficiencia aórtica). La vasculitis luética podría reducir u ocluir la luz de las arterias coronarias y desencadenar un infarto del miocardio.

- **Neurosífilis:** La infección de evolución lenta daña las meninges, la corteza cerebral, la médula espinal, los nervios craneales o los ojos. La sífilis terciaria del SNC se subclasifica en función del tejido en que predomina la afectación. De esta manera, existe **sífilis meningo-vascular** (meninges), **tabes dorsal** (médula espinal) y **parálisis general** (corteza cerebral; cap. 28).
- **Sífilis terciaria benigna:** La aparición de una goma (fig. 9-36) en cualquier órgano o tejido constituye el marco clínico de la sífilis terciaria benigna. Las gomas son más frecuentes en la piel, los huesos y las articulaciones, aunque pueden desarrollarse en cualquier lugar. Estas lesiones granulomatosas cuentan con un área central de necrosis coagulativa, macrófagos epitelioides, células gigantes ocasionales y tejido fibroso periférico. Las gomas suelen ser lesiones localizadas que no generan daño relevante al paciente.



Figura 9-36. Goma sifilítica. Goma testicular bien delimitada en un paciente con sífilis terciaria, que se caracteriza por una pared fibrogranulomatosa y un centro necrótico.

La sífilis congénita se transmite de la madre infectada al feto

En este caso, el microorganismo se disemina en los tejidos del feto, que se lesionan por la proliferación de la espiroqueta y la respuesta inflamatoria concomitante. La infección del feto provoca muerte fetal, enfermedad o muerte neonatales y enfermedad posnatal progresiva.



PATOLOGÍA: En el análisis histopatológico, las lesiones de la sífilis congénita son idénticas a las de la enfermedad en el adulto. Los tejidos infectados muestran un infiltrado inflamatorio crónico de linfocitos y células plasmáticas, así como endoarteritis obliterante. Puede afectarse casi cualquier tejido, pero la piel, los huesos, los dientes, las articulaciones, el hígado y el SNC se ven involucrados de manera característica (v. cap. 6).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La presentación de la sífilis congénita es variable, y los neonatos infectados suelen permanecer asintomáticos. Los signos tempranos de la infección incluyen rinitis (**rinorrea sifilítica**) y un exantema descamativo. La infección del periostio, el hueso, el cartílago y la pulpa dental provocan deformidades de los huesos y los dientes, entre las que se encuentran la nariz en silla de montar, el arqueamiento anterior de las piernas (**tibias en sable**) y la deformidad en forma de clavija de los incisivos superiores (**dientes de Hutchinson**). Esta fase de la sífilis congénita puede detenerse con penicilina.

Treponematosis distintas a las venéreas

En climas tropicales y subtropicales existen enfermedades crónicas de origen distinto al venéreo, que producen Treponemas indistinguibles de *T. pallidum*. Al igual que la sífilis, se adquieren a partir de la inoculación en las superficies mucocutáneas. También transcurren por fases clínicas y patológicas bien definidas, que son la lesión primaria en el lugar de la inoculación, las erupciones cutáneas secundarias, el periodo de latencia y una fase terciaria tardía.

La frambesía es una enfermedad tropical que causa *Treponema pertenue*

La frambesía o pian se desarrolla en las poblaciones rurales pobres que se ubican en las zonas cálidas y húmedas del trópico en África, Sudamérica, el Sureste Asiático y Oceanía. Los niños y los adolescentes de regiones tropicales pobres se encuentran en riesgo. La transmisión se produce mediante contacto de piel a piel, y se facilita por la existencia de heridas. Entre 2 y 5 semanas después de la exposición aparece una "frambesía madre" única en el lugar de la inoculación, por lo general en una zona expuesta. La lesión deja de ser una pápula para convertirse en un papiloma de 2 cm a 5 cm, con "aspecto de frambuesa". La fase secundaria o diseminada comienza con la erupción de lesiones de frambesía similares, aunque más pequeñas, en otras zonas de la piel. En el análisis microscópico, la frambesía madre y las lesiones secundarias muestran hiperqueratosis, acantosis papilar y un infiltrado neutrófilo grave en la epidermis. La epidermis que cubre el ápice del papiloma se lisa y da paso a una úlcera poco profunda, al tiempo que las células plasmáticas invaden la dermis superficial. Las espiroquetas son numerosas en las papilas dérmicas.

El desarrollo de papilomas dolorosos en las plantas de los pies hace que los pacientes caminen sobre el canto de sus pies como un cangrejo, enfermedad que se denomina "frambesía en cangrejo". Los treponemas se diseminan en la sangre para alcanzar los huesos, los ganglios linfáticos y la piel, donde se desarrollan durante un periodo latente de

5 años o más. Las lesiones en la fase tardía incluyen gomas cutáneas, que causan destrucción facial y de las vías respiratorias superiores. La periostitis en la tibia tiene como consecuencia su deformación, conocida como "tibia en sable" o "piernas en búmeran". La frambesía se cura con una dosis de penicilina de acción prolongada.

El bejel se caracteriza por la existencia de gomas en la piel, las vías respiratorias y el hueso

El bejel (que también se conoce como "sífilis endémica") tiene distribución regional en África, el Oeste de Asia y Australia. El bejel se transmite por vías distintas a la venérea, por ejemplo por medio de un lactante a la glándula mamaria de la madre, de boca a boca, o de los utensilios a la boca, y se debe a *T. pallidum* subespecie *endemicum*. Excepto por la glándula mamaria durante la lactancia, las lesiones primarias son raras. Las lesiones secundarias en la boca son idénticas a las que se encuentran en la mucosa en el caso de la sífilis y pueden diseminarse de la vía respiratoria superior hacia la laringe. Es posible encontrar lesiones en el periné y el hueso y pueden desarrollarse gomas en las mamas.

La pinta es una dermatopatía tropical que produce *Treponema carateum*

La pinta (palabra que deriva de "pintado" o "pinto") es una treponematosi que se caracteriza por la presencia de máculas de coloración variable en la piel. Prevalce en regiones remotas y áridas tierra adentro y en los valles de los ríos de los trópicos americanos. Las lesiones en las tres fases de la pinta se limitan a la piel y tienden a converger. La transmisión se produce por la inoculación de una piel a otra, por lo general después de un contacto íntimo prolongado con el individuo infectado.

Enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme es una infección sistémica crónica que comienza con una lesión cutánea característica, tras la cual se manifiestan trastornos cardíacos, neurológicos o articulares. El agente causal es *Borrelia burgdorferi*, una espiroqueta microaerófila grande.



EPIDEMIOLOGÍA: La enfermedad de Lyme se describió por vez primera en pacientes de la ciudad de Lyme, en Connecticut, pero desde entonces se ha reconocido en muchas otras regiones. *Borrelia burgdorferi* se transmite a partir de su reservorio animal al humano por medio de la picadura de la garrapata diminuta *Ixodes*. Este insecto del tamaño de la cabeza de un alfiler se encuentra en regiones boscosas, donde suele alimentarse de ratones y venados. La transmisión al humano tiene más probabilidad de ocurrir entre mayo y julio, cuando comienza la alimentación de las ninfas de la garrapata.

La enfermedad de Lyme es un problema creciente en Estados Unidos, donde es la enfermedad más común transmitida por garrapatas, y produce alrededor de 15 000 a 20 000 casos cada año. Se concentra a lo largo de la costa Este, desde Maryland hasta Massachusetts; en el Medio Oeste, en Minnesota y Wisconsin, y en el Oeste, en California y Oregón. La enfermedad también se observa en Europa, Australia y Asia.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: *Borrelia burgdorferi* se reproduce en el lugar de la inoculación, se disemina hacia los ganglios linfáticos regionales y se distribuye por todo el organismo a través del torrente sanguíneo. Al igual que otras enfermedades por espiroquetas, la enfermedad de Lyme es crónica y su evolución se caracteriza por etapas, con remisiones y exacerbaciones. Los estudios de la piel y la membrana sinovial demuestran que *B. burgdorferi* provoca un infiltrado inflamatorio crónico, compuesto de linfocitos y células plasmáticas. En pacientes que mueren por la enfermedad, la autopsia permite

identificar los microorganismos en casi todos los órganos afectados, como la piel, el miocardio, el hígado, el SNC y el sistema musculoesquelético.

La enfermedad de Lyme es una afección prolongada, en la cual se describen tres fases clínicas:

- **Fase 1:** En el lugar de la picadura de la garrapata aparece la lesión cutánea característica, un eritema crónico migratorio. Se forma entre 3 y 35 días después de la picadura, como una mácula o una pápula eritematosa, que crece para convertirse en un parche eritematoso de 3 cm a 7 cm de diámetro. Es frecuente que muestre eritema grave en la periferia, con cierta palidez central, lo que le confiere un aspecto en anillo. Se acompaña de fiebre, fatiga, cefalea, artralgias y linfadenopatía regional. Las lesiones cutáneas anulares secundarias se desarrollan en alrededor de la mitad de los pacientes, y pueden persistir durante períodos prolongados. Durante esta fase los individuos experimentan malestar general y fatiga constantes, así como cefalea y fiebre. Entre las manifestaciones intermitentes también podrían encontrarse irritación meníngea, mialgias migratorias, tos, linfadenopatía generalizada y orquitis.
- **Fase 2:** La segunda fase comienza varias semanas o meses después de la aparición de la lesión cutánea y se caracteriza por la exacerbación de dolores musculoesqueléticos migratorios, y por anomalías cardíacas y neurológicas. En el 10% de los casos se identifican trastornos de la conducción, en particular bloqueo auriculoventricular, secundarios a miocarditis. Las anomalías neurológicas, con más frecuencia meningitis y parálisis del nervio facial, afectan al 15% de los enfermos.
- **Fase 3:** La tercera fase de la enfermedad de Lyme se inicia meses o años más tarde, con alteraciones articulares, cutáneas y neurológicas. Más de la mitad de estas personas presentan artralgias, con artritis grave en las articulaciones grandes, en especial la rodilla. La histopatología de las articulaciones afectadas es casi indistinguible de la propia de la artritis reumatoide, con hipertrofia vellosa e infiltrado mononuclear conspicuo en la región del recubrimiento sinovial.

Las manifestaciones neurológicas pueden instaurarse meses o años después del contagio. Van desde las parestesias intermitentes sin déficit neurológico demostrable hasta la encefalomielitosis de evolución lenta, la mielitosis transversa, los síndromes cerebrales orgánicos y la demencia.

Entre las manifestaciones cutáneas tardías distintivas de la enfermedad de Lyme se encuentra la acrodermatitis crónica atrófica. Se presenta varios años después de producido el eritema crónico migratorio, y se caracteriza por atrofia y esclerosis en parches de la piel.

El diagnóstico de la enfermedad de Lyme se confirma mediante el cultivo de *B. burgdorferi*, pero es positivo en pocas ocasiones. Por ende, la estrategia más práctica para establecer el diagnóstico corresponde a la cuantificación de títulos de anticuerpos (primero IgM y luego IgG) contra el microorganismo. El tratamiento con tetraciclina o eritromicina es efectivo para eliminar la enfermedad de Lyme en fase temprana. En las fases tardías y una vez que existen manifestaciones diseminadas distintas a las cutáneas, se requieren dosis altas de penicilina G intravenosa u otras combinaciones antibióticas durante períodos prolongados.

LEPTOSPIROSIS

La leptospirosis es una infección producida por espiroquetas del género *Leptospira*. En la mayor parte de los casos (90%), la leptospirosis es una enfermedad febril autolimitada leve. Las infecciones más graves pueden desencadenar insuficiencia hepática y renal, capaces de inducir la muerte.



EPIDEMIOLOGÍA: La leptospirosis es una zoonosis con distribución mundial. Las leptospirosas penetran en la piel o las membranas mucosas con abrasiones tras el contacto con ratas infectadas, agua contaminada o lodo. Puesto que los ambientes cálidos

y húmedos facilitan la supervivencia de las espiroquetas, su incidencia es más alta en los trópicos. Cada año se comunican en Estados Unidos entre 30 y 100 casos, algunos de ellos en trabajadores de mataderos y cazadores que utilizan trampas, aunque se informó de algunos casos recientes en vagabundos de zonas urbanas.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Los síntomas de la leptospirosis comienzan entre 4 días y 3 semanas después de la exposición a *Leptospira interrogans*. En la mayoría de los casos, la enfermedad se resuelve en el transcurso de 1 semana sin dejar secuelas. En las infecciones más graves, la leptospirosis es una enfermedad bifásica.

- En la fase de leptospiremia, las leptospiras se detectan en la sangre y el líquido cefalorraquídeo. Se presentan fiebre, temblor, escalofrío, cefalea y mialgias de inicio abrupto. Los síntomas ceden tras 1 o 2 semanas, al tiempo que las leptospiras desaparecen de la sangre y los fluidos corporales.
- La fase inmunitaria se establece en el transcurso de 3 días a partir del final de la fase de leptospiremia, y se acompaña de la producción de anticuerpos IgM. Existe recidiva de los síntomas iniciales, y se hacen patentes signos de irritación meníngea. En ese momento, el líquido cefalorraquídeo desarrolla pleocitosis prominente. En los casos graves aparece ictericia, que puede ir seguida por insuficiencia hepática y renal, y la aparición de hemorragias diseminadas y choque. En las referencias históricas, esta variante grave de leptospirosis se conoce como enfermedad de Weil.

La enfermedad de Weil que no recibe tratamiento alcanza una tasa de mortalidad de entre el 5 y el 30%. En el momento de la autopsia, los tejidos muestran pigmentación biliar y se observan hemorragias en muchos órganos. En el análisis microscópico, la lesión principal es una vasculitis difusa con lesión capilar. En el hígado se identifican disociación de las placas de hepatocitos, eritrofagocitosis en las células de Kupffer, necrosis mínima de los hepatocitos, neutrófilos en los sinusoides e infiltrado inflamatorio mixto en los espacios portales. Los túbulos renales presentan edema y necrosis. Existen espiroquetas abundantes en la luz de los túbulos, y en particular dentro de los cilindros biliares (fig. 9-37).

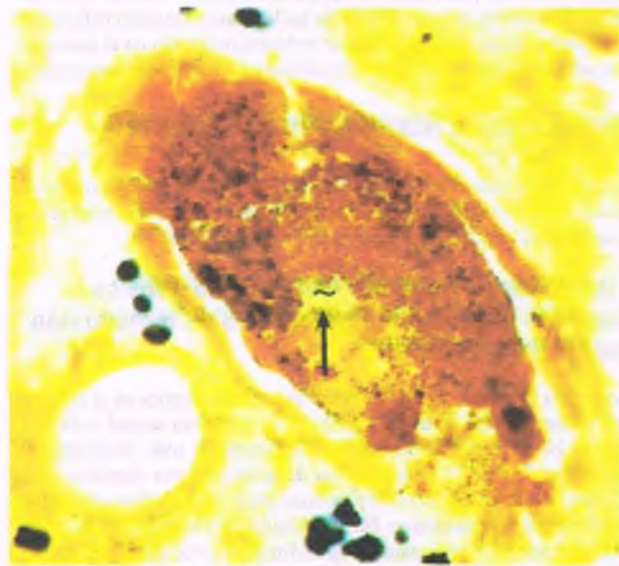
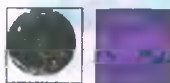


Figura 9-37. Leptospirosis. Túbulo renal distal obstruido por una masa de tinción biliar formada por hemoglobina y detritos celulares. En el centro de esta masa se encuentra una leptospira (flecha).

Fiebre recurrente

La fiebre recurrente es una enfermedad septicémica febril aguda causada por espiroquetas del género *Borrelia*. Existen dos variantes principales de fiebre recurrente:

- La fiebre recurrente epidémica se debe a *Borrelia recurrentis* y se transmite a partir de la picadura de un piojo infectado. El humano es su único reservorio.
- La fiebre recurrente endémica la producen distintas especies de *Borrelia* y se transmite desde los roedores y otros animales por medio de la picadura de una garrapata infectada.



EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ETIOLÓGICOS:

El piojo del cuerpo humano, *Pediculus humanus humanus* se infecta con *B. recurrentis* cuando se alimenta de una persona infectada. Las espiroquetas atraviesan la pared intestinal del piojo y pasan a la hemolinfa, en la que se multiplican. Permanecen en ella, a menos que el piojo sea aplastado mientras se alimenta. Si esto se produce, las borrelias escapan y penetran a través de la picadura, o incluso por la piel íntegra. La guerra, los campos de trabajadores emigrantes hacinados y el uso de ropa de abrigo durante la época de frío facilitan el desplazamiento de los piojos, así como el contagio de la fiebre recurrente. Por otra parte, a los piojos les desagradan las altas temperaturas de las víctimas febriles y buscan hospederos nuevos, otro factor que promueve la diseminación rápida de la fiebre recurrente durante las epidemias. La fiebre recurrente transmitida por piojos se encuentra en la actualidad en varios países africanos, en especial Etiopía y Sudán, y también en la región de los Andes, en Sudamérica.

En el caso de la fiebre recurrente endémica, transmitida por garrapatas, éstas se infectan al tiempo que muerden a las ratas y a otros hospederos. Las borrelias se multiplican en el hemoceloma de la garrapata e invaden otros tejidos, entre los que se encuentran las glándulas salivales. El humano se infecta por medio de la saliva o el líquido coxal de la garrapata. Las garrapatas tienen un período de vida bastante mayor que los piojos, y pueden albergar a las espiroquetas de 12 a 15 años sin alimentarse de sangre. La fiebre recurrente transmitida por garrapatas tiene una incidencia esporádica en todo el mundo.



PATOLOGÍA: En las infecciones letales, el bazo presenta aumento de volumen y contiene microabscesos de distribución miliar. Las espiroquetas se entremezclan y acumulan en torno a los centros necróticos. Los linfocitos y los neutrófilos infiltran la zona central y media del hígado, donde las espiroquetas se observan libres en los sinusoides. Numerosos órganos muestran hemorragias focales.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En el transcurso de 1 o 2 semanas desde la picadura del artrópodo infectado se desarrollan artralgias y letargo, con fiebre, cefalea y mialgias. Asimismo se desarrollan hepatomegalia y esplenomegalia, y aparecen petequias, hemorragias conjuntivales e hipersensibilidad abdominal. La fiebre se retira abruptamente en el transcurso de 3 a 9 días, para volver a presentarse entre 7 y 10 días después. Durante el período afebril las espiroquetas desaparecen de la sangre y cambian su recubrimiento antigénico. Con cada recaída los síntomas pierden intensidad y los episodios son más cortos. En los casos graves el cuadro inicial puede caracterizarse por exantema, meningitis, miocarditis, insuficiencia hepática y coma. La tetraciclina constituye un tratamiento efectivo para los dos tipos de fiebre recurrente.

Infecciones por fuso espiroquetas

El impétigo gangrenoso es una lesión dolorosa que afecta la pierna

El impétigo gangrenoso o úlcera fagedénica (es decir, de extensión rápida y con esfacelación) tropical, que también se conoce como piel del

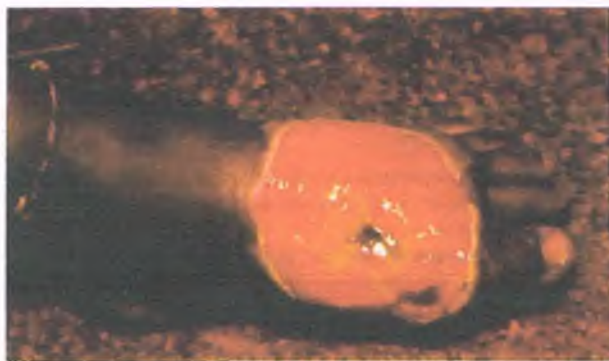


Figura 9-38. Impétigo gangrenoso secundario a la infección por fusospiroquetas, posterior a un traumatismo penetrante.

tropical, es una lesión necrosante dolorosa de la piel y los tejidos subcutáneos de la pierna, que afecta a personas que viven en climas tropicales. Si bien la flora suele ser mixta en las úlceras, los estudios bacteriológicos indican que los agentes causales son *Bacillus fusiformis* y *Treponema vincentii*. La desnutrición puede predisponer a la infección.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

La lesión suele iniciarse en la piel, en un área de traumatismo, y se desarrolla con rapidez. La superficie se desprende para constituir una úlcera con bordes elevados y un cráter en forma de copa, que contiene un exudado gris pútrido (fig. 9-38). La úlcera puede ser tan profunda que el hueso subyacente y los tendones queden expuestos. El borde desarrolla fibrosis, pero la cicatrización completa podría requerir varios años. Además de la infección secundaria, entre las complicaciones tardías se encuentran la osteomielitis de la tibia y el carcinoma de células escamosas. Es posible que los antibióticos sean efectivos, pero es frecuente que se requiera cirugía reconstructiva para cerrar el defecto.

La estomatitis gangrenosa es una lesión destructiva que afecta la cara

La estomatitis gangrenosa (noma o chancro labial) consiste en la necrosis con progresión rápida de los tejidos blandos y los huesos de la boca y la cara, así como de otros lugares como el tórax, las extremidades y los genitales con menos frecuencia. Afecta a niños desnutridos en las regiones de los trópicos, muchos de los cuales se encuentran debilitados por otras infecciones recientes (p. ej., sarampión, paludismo, leishmaniosis). Es posible recuperar distintas bacterias a partir de las lesiones, pero tienden a predominar *T. vincentii*, *B. fusiformis* y especies de *Bacteroides* y *Corynebacterium*.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

La úlcera es destructiva, desfigura y, por lo general, es unilateral (fig. 9-39). Al inicio es una pápula pequeña, muchas veces en la zona de la mejilla, a la altura de los molares o los premolares. Enseguida se desarrollan defectos malolientes y grandes con rapidez. Las lesiones son dolorosas, y en fase avanzada muestran necrosis cutánea, muscular y del tejido adiposo, con exposición del hueso subyacente. Si no reciben tratamiento, los pacientes suelen morir. Los antibióticos son útiles, pero en muchas ocasiones se requiere cirugía reconstructiva.

INFECCIONES POR CLAMIDIAS

Las clamidias son parásitos intracelulares estrictos más pequeños que la mayor parte de las bacterias. No pueden sintetizar adenosina trifosfato (ATP), de manera que deben parasitar la maquinaria metabólica de la célula hospedera para reproducirse. El ciclo de vida de la cla-



Figura 9-39. Estomatitis gangrenosa. Existe destrucción masiva de los tejidos blandos y los huesos de la boca y la mejilla.

mida implica dos formas distintas. El **cuerpo elemental** es la forma sin actividad metabólica más pequeña con capacidad de sobrevivir en el ambiente extracelular. Se adhiere a la célula apropiada del hospedero e induce su endocitosis mediante la formación de una vacuola. Se transforma entonces en una forma de mayor tamaño y con actividad metabólica, el **cuerpo reticulado**, que toma el control del metabolismo de la célula del hospedero para permitir la multiplicación de la clamidia. El cuerpo reticulado se divide en repetidas ocasiones, para dar origen a cuerpos elementales hijos y destruir a la célula hospedera. Los detritos necróticos inducen respuestas inflamatorias e inmunitarias que dañan aún más el tejido infectado.

Las infecciones por clamidia tienen distribución amplia entre las aves y los mamíferos, y hasta el 20% de los humanos muestra infección. Existen tres especies de clamidia que inducen infección en el humano (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci* y *Chlamydia pneumoniae*).

Infección por *Chlamydia trachomatis*

La especie *Chlamydia trachomatis* cuenta con varias cepas (serotipos), que producen tres tipos diferentes de enfermedad: 1) enfermedad genital y neonatal; 2) linfogranuloma venéreo, y 3) tracoma.

Las infecciones por *Chlamydia trachomatis* se encuentran entre las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes

Los serotipos D a K de *C. trachomatis* causan infecciones en el epitelio genital y constituyen la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en Norteamérica. Según los documentos más recientes, se comunicaron 1 210 523 casos nuevos de infección por clamidia a los CDC, y se calcula que 2 291 000 personas entre 14 y 39 años presentan en la actualidad la infección en Estados Unidos. En los varones, la infección causa uretritis y en ocasiones epididimitis o proctitis. En la mujer, la infección suele iniciar con cervicitis, y podrían desarrollarse endometritis, salpingitis e infección generalizada de los anexos pélvicos (enfermedad inflamatoria pélvica). Los episodios repetidos de salpingitis se relacionan con cicatrización capaz de inducir esterilidad o embarazo ectópico. La transmisión perinatal de *C. trachomatis* provoca conjuntivitis y neumonía neonatales.



EPIDEMIOLOGÍA: El microorganismo se disemina en las secreciones genitales. La infección es crónica y muchas veces asintomática, lo que permite que exista un reservorio enorme para la transmisión. Al igual que todas las enfermedades de transmisión sexual, las personas con el número más alto de parejas sexuales tienen un riesgo mayor de infección. Los neonatos adquieren el microorganismo por el contacto con las secreciones infectadas del endocervix durante el paso por el canal del parto. Dos tercios de los neonatos expuestos desarrollan conjuntivitis por *C. trachomatis*.



PATOLOGÍA: La infección por clamidia genera un infiltrado de neutrófilos y linfocitos. Es posible que aparezcan agregados linfoides, con o sin centros germinales, en el lugar de la infección. En el neonato, el epitelio de la conjuntiva contiene muchas veces inclusiones citoplasmáticas vacuolares características, y la enfermedad se denomina con frecuencia **conjuntivitis de inclusión**.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayor parte de las infecciones genitales es asintomática. En el varón, la infección con manifestaciones clínicas se caracteriza por secreción uretral purulenta, con disuria y urgencia urinaria. La cervicitis por clamidia genera flujo mucopurulento a partir del cuello uterino. La enfermedad por clamidia en el neonato se manifiesta por eritema conjuntival con secreción acuosa o purulenta. La conjuntivitis neonatal que no recibe tratamiento podría ser grave, aunque es posible que se resuelva sin dejar secuelas. La neumonía por clamidia se manifiesta durante el segundo o el tercer mes de vida, con taquipnea y tos paroxística, por lo general sin fiebre. La conjuntivitis por inclusión se trata con antibióticos sistémicos o tópicos.

El linfogranuloma venéreo es una enfermedad de transmisión sexual que causa linfadenitis necrosante

El linfogranuloma venéreo comienza como una úlcera genital, se disemina hacia los ganglios linfáticos (fig. 9-40 A) y puede producir cicatrización local. Se debe a los serotipos L1 a L3 de *C. trachomatis*.



EPIDEMIOLOGÍA: El granuloma venéreo es raro en países desarrollados, pero endémico en las regiones tropicales y subtropicales. Corresponde al 5% de los casos de enfermedad de transmisión sexual en África, India, regiones del Sureste Asiático,

Sudamérica y el Caribe. En Norteamérica y Europa es sobre todo una enfermedad de varones homosexuales.



PATOLOGÍA: El microorganismo se introduce a través de un lugar de rotura de la piel. Tras una incubación de 4 a 21 días aparece una úlcera, por lo general en el pene, la vagina o el cuello uterino, aunque entre los lugares primarios también pueden citarse los labios, la lengua y los dedos de las manos. Los microorganismos se transportan por los vasos linfáticos hacia los ganglios linfáticos regionales, en los que producen **linfadenitis necrosante** en el transcurso de 1 a 3 semanas tras la lesión primaria. Se desarrollan abscesos dentro de los ganglios linfáticos afectados, que con frecuencia se extienden hacia los ganglios linfáticos adyacentes. En el transcurso de algunas semanas los ganglios desarrollan hipersensibilidad a la palpación y consistencia fluctuante y es común que se ulceren y cursen con secreción purulenta. El proceso inflamatorio intenso puede generar cicatrización grave, que da origen a obstrucción linfática crónica, necrosis isquémica de las estructuras suprayacentes o estenosis y adherencias. El proceso necrosante trae consigo el desarrollo de adenomegalias confluentes, que contienen abscesos múltiples que coalescen y en muchas ocasiones adquieren una configuración estrellada (fig. 9-40 B). Los abscesos se asemejan a los granulomas, con neutrófilos y detritos necróticos en el centro, que está rodeado por células epitelioides en empalizada, macrófagos y células gigantes ocasionales. Se aprecia un anillo periférico de linfocitos, células plasmáticas y tejido fibroso. La arquitectura del ganglio linfático se pierde finalmente por efecto de la fibrosis.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con linfogranuloma venéreo se presentan con linfadenopatía. La mayor parte de las infecciones se resuelven en su totalidad, incluso sin terapia antimicrobiana. Sin embargo, en el 5% de los varones se desarrolla una ulceración progresiva del pene, la uretra o el escroto, con fistulización y estenosis uretral. Las mujeres y los varones homosexuales acuden con frecuencia con proctitis hemorrágica y en las primeras se verifican la mayoría de las complicaciones tardías, como estenosis rectal, fistulas rectovaginales y elefantiasis genital.

El tracoma es la causa principal de amaurosis en muchos países desarrollados

El tracoma es una infección crónica que produce cicatrización progresiva de la conjuntiva y la córnea. Los serotipos A, B, Ba y C de *C. trachomatis* causan la enfermedad.



Figura 9-40. Linfogranuloma venéreo. A. Linfadenopatía inguinal dolorosa en un varón infectado por *Chlamydia trachomatis*. B. Corte microscópico de un ganglio linfático que revela un área central necrótica rodeada por una zona granulomatosa.



EPIDEMIOLOGÍA: El tracoma tiene distribución mundial, se asocia con la pobreza, y alcanza su prevalencia máxima en las regiones secas o arenosas. Sólo los humanos desarrollan la infección natural y la higiene personal deficiente junto con unos servicios de saneamiento inadecuados son factores de riesgo comunes. El tracoma sigue siendo un problema importante en algunas regiones de África, India y el Medio Oriente. La infección se disemina ante todo por contacto directo, pero también puede transmitirse mediante fómites, agua contaminada y, quizá, moscas. Las infecciones subclínicas constituyen un reservorio importante. En las regiones endémicas la infección se adquiere durante la fase temprana de la niñez, se cronifica y finalmente causa amaurosis.



PATOLOGÍA: Cuando *C. trachomatis* se inocula en el ojo, se reproduce en el epitelio conjuntival y da pie a la formación de un infiltrado inflamatorio mixto agudo y crónico. El análisis histológico de las lesiones en fase temprana revela inflamación crónica, conglomerados linfoides, degeneración focal e inclusiones clamidiásicas en la conjuntiva. Al tiempo que el tracoma avanza, los cúmulos linfoides crecen, y la conjuntiva desarrolla cicatrización e hipertrofia focales. La córnea sufre invasión por vasos sanguíneos y fibroblastos, que conforman una cicatriz que recuerda a una tela (pannus en latín), y finalmente se opacifica (cap. 29).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El tracoma temprano se caracteriza por inflamación palpebral y conjuntival de inicio abrupto, que causa epífora, conjuntivitis purulenta y fotofobia. Los cúmulos linfoides se observan como granos amarillos pequeños bajo la conjuntiva palpebral que aparecen en el transcurso de 3 a 4 semanas. Después de meses o años la deformidad palpebral impide finalmente la función normal del ojo, y son frecuentes las infecciones bacterianas secundarias y las úlceras corneales. La amaurosis es una complicación final común.

Psitacosis (ornitosis)

La psitacosis es una neumonía autolimitada que transmiten las aves a los humanos. El agente causal, *Chlamydia psittaci*, se disemina a partir de las aves infectadas. La enfermedad que causa se conoce como psitacosis (en relación con loros) y como ornitosis (por contacto con aves en general).



EPIDEMIOLOGÍA: *Chlamydia psittaci* se encuentra en la sangre, los tejidos, las excreciones y las plumas de las aves infectadas. Los humanos inhalan las excreciones o el polvo infeccioso a partir de las plumas. Si bien la infección es endémica en aves tropicales, *C. psittaci* puede infectar a casi cualquier especie y diseminarse al humano a partir de muchas especies de aves, entre las que se encuentran loros, periquitos australianos, canarios, palomas, gaviotas, patos, pollos y pavos. El uso de alimentos de ave que contienen tetraciclina y la cuarentena de las aves tropicales importadas limitan la diseminación de la enfermedad y de hecho cada año se comunican menos de 50 casos en Estados Unidos.



PATOLOGÍA: *Chlamydia psittaci* infecta primero a los macrófagos pulmonares, que conducen al organismo hacia los fagocitos del hígado y el bazo, donde se reproduce. El microorganismo se distribuye entonces por medio de la circulación sanguínea, y produce infección sistémica, con afectación en especial generalizada de los pulmones. *Chlamydia psittaci* se reproduce dentro de las células del epitelio alveolar, cuya destrucción induce una respuesta inflamatoria. La neumonía tiene predominio intersticial, con un infiltrado inflamatorio linfocítico local. La diseminación de la infección se caracteriza por focos de necrosis en el hígado y el bazo, así como infiltrados difusos de células mononucleares en el corazón, los riñones y el cerebro.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La enfermedad muestra gran variabilidad clínica. Por lo general existe tos seca persistente, con síntomas inespecíficos como fiebre elevada, cefalea, malestar general, mialgias y artralgias. Si no recibe tratamiento, la fiebre persiste 2 o 3 semanas y luego cede al tiempo que involuciona la enfermedad pulmonar. Con la terapia con tetraciclinas la enfermedad rara vez causa la muerte.

Chlamydia pneumoniae

La psitacosis e *Chlamydia pneumoniae* produce infecciones agudas autolimitadas y por lo general leves de las vías respiratorias, entre las que se encuentra la neumonía. Se transmite de persona a persona, y la infección parece ser muy frecuente. En el mundo desarrollado, la mitad de los adultos presenta pruebas de exposición previa, aunque sólo el 10% de las infecciones causan neumonía clínica. Los síntomas incluyen fiebre, irritación faríngea y tos. La neumonía grave sólo se desarrolla si existe alguna afección pulmonar subyacente. La enfermedad se resuelve casi siempre de 2 a 4 semanas si no se administra tratamiento.

INFECCIONES POR RICKETTSIAS

Las rickettsias son cocobacilos gramnegativos pequeños que constituyen patógenos intracelulares estrictos que no pueden multiplicarse fuera de un hospedero, aunque a diferencia de las clamidias se multiplican mediante fisión binaria. Pueden sintetizar su propio ATP por medio de una ATPasa de translocación de protones y también pueden obtener ATP a partir del hospedero utilizando una translocasa ATP/adenosina difosfato (ADP). Los microorganismos provocan su endocitosis en las células objetivo del hospedero y se multiplican en el citoplasma. Las rickettsias cuentan con estructuras de pared celular similares a las de las bacterias gramnegativas. Sin embargo, no retienen adecuadamente la tinción de Gram y pueden observarse con más facilidad si se utiliza la tinción de Giménez o con naranja de acridina.

Los humanos son hospederos incidentales para la mayor parte de las especies de *Rickettsia*. Estos microorganismos residen en animales e insectos, y no necesitan al humano para su perpetuación. La infección por rickettsias en el humano deriva de la picadura de insectos. Varias especies de *Rickettsia* causan distintas enfermedades en el humano (tabla 9-6), pero estas infecciones comparten muchas características comunes. En el humano, la célula objetivo de todas las rickettsias es la célula endotelial de los capilares y de otros vasos sanguíneos pequeños. El microorganismo se reproduce dentro de estas células, y las aniquila en el proceso, con lo que produce vasculitis necrosante. Las infecciones por rickettsias en el humano tradicionalmente se clasifican en el "grupo de la fiebre exantemática" y el "grupo del tifus".

Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas

La fiebre exantemática de las Montañas Rocosas es una vasculitis sistémica aguda con potencial letal, que suele acompañarse de cefalea, fiebre y exantema. El microorganismo causal, *Rickettsia rickettsii*, se transmite al humano por medio de picaduras de garrapatas.



EPIDEMIOLOGÍA: La fiebre exantemática de las Montañas Rocosas se transmite a través picaduras de garrapatas infectadas, que son los vectores de *R. rickettsii*. El microorganismo pasa de la garrapata madre a su prole sin matarla, por lo que se conserva el reservorio natural para la infección en el humano. La fiebre exantemática de las Montañas Rocosas se presenta en distintas áreas del norte, centro y sur del continente americano. Cada año se verifican alrededor de 500 casos en Estados Unidos, en su mayoría en la Costa Este (de Georgia a Nueva York), y hacia el oeste en Texas,

Tabla 9-6

Infecciones por rickettsias

Enfermedad	Microorganismo	Distribución	Transmisión
Grupo de las fiebres manchadas (género <i>Rickettsia</i>)			
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas	<i>R. rickettsii</i>	América	Garrapatas
Fiebre por garrapatas de Queensland	<i>R. australis</i>	Australia	Garrapatas
Fiebre botonosa, fiebre por garrapatas de Kenia	<i>R. conorii</i>	Mediterráneo, África, India	Garrapatas
Fiebre por garrapatas de Siberia	<i>R. sibirica</i>	Siberia, Mongolia	Garrapatas
Rickettsiosis exantemática	<i>R. akari</i>	Estados Unidos, Rusia, Asia central, Corea, África	Ácaros
Grupo del tifo			
Tifo transmitido por piojos (tifo epidémico)	<i>R. prowazekii</i>	Latinoamérica, África, Asia	Piojos
Tifo murino (tifo endémico)	<i>R. typhi</i>	Mundial	Pulgas
Fiebre tsutsugamushi	<i>R. tsutsugamushi</i>	Pacífico del Sur, Asia	Ácaros
Fiebre Q	<i>Coxiella burnetii</i>	Mundial	Inhalación

Oklahoma y Kansas. Su nombre deriva de su descubrimiento en Idaho, pero la enfermedad es rara en la región de las Montañas Rocosas.

FACTORES ETIOLÓGICOS: *Rickettsia rickettsii* se aloja en las glándulas salivales de las garrapatas y se introduce en la piel mientras el insecto se alimenta. Los microorganismos se distribuyen por medio del sistema linfático y los vasos sanguíneos pequeños, hacia las circulaciones sistémica y pulmonar. Se adhieren a las células del endotelio vascular, que los endocitan, y se reproducen en su citoplasma para luego liberarse en los sistemas vascular y linfático. La infección posterior y la destrucción del endotelio vascular trae consigo una vasculitis sistémica. El exantema, que deriva del daño inflamatorio a los vasos cutáneos, constituye la manifestación más visible de la lesión vascular generalizada. Mientras otras rickettsias infectan tan sólo a las células endoteliales de los capilares, *R. rickettsii* se distribuye hacia el músculo liso vascular y el endotelio de los grandes vasos. El daño extenso a las paredes vasculares produce pérdida de la integridad de los vasos sanguíneos, exudado y coagulación intravascular diseminada. La pérdida hídrica podría tener intensidad suficiente para inducir el choque. El daño a los capilares pulmonares es capaz de generar edema pulmonar y lesión alveolar aguda.

PATOLOGÍA: Las lesiones vasculares de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas se observan en todo el organismo y afectan a capilares, vénulas, arteriolas y, en ocasiones, vasos de mayor diámetro. La necrosis y la hiperplasia reactiva del endotelio vascular se relacionan con frecuencia con trombosis en los vasos de calibre pequeño. Las paredes vasculares muestran infiltración, al inicio con neutrófilos y macrófagos, y más adelante por linfocitos y células plasmáticas. Los infartos microscópicos y la extravasación de la sangre hacia los tejidos circundantes son frecuentes. La orientación de los bacilos intracelulares en filas paralelas y el patrón de unión terminoterminal les confiere la apariencia de una "flotilla anclada de cara al viento".

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La fiebre exantemática de las Montañas Rocosas se manifiesta por fiebre, cefalea y mialgias, a las que sigue un exantema. Las lesiones cutáneas comienzan como una erupción maculopapular pero se transforman en

petequiales con rapidez, siguiendo un patrón de distribución centripeto, de la región distal de las extremidades hacia el tronco (fig. 9-41). Las lesiones cutáneas suelen aparecer en las palmas y las plantas, una característica específica de la enfermedad. Si no recibe tratamiento, más del 20 al 50% de los pacientes fallecen en el transcurso de 8 a 15 días. El diagnóstico oportuno y la terapia antibiótica (cloranfenicol y tetraciclina) permiten salvar la vida: su mortalidad en Estados Unidos es menor del 5%.



Figura 9-41. Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas. Exantema petequial y purpúrico grave en la extremidad superior, en este caso fatal.

Tifus epidémico (transmitido por piojos)

El tifus epidémico es una vasculitis sistémica grave que produce un microbio transmitido por medio de las picaduras de los piojos infectados. Se debe a *Rickettsia prowazekii*, un microorganismo que tiene un ciclo de vida humano-piojo-humano (fig. 9-42).



EPIDEMIOLOGÍA: La enfermedad tiene distribución amplia en algunas regiones de África, Asia, Europa y el hemisferio occidental. Las epidemias devastadoras de tifus se relacionaban con los climas fríos, las medidas higiénicas deficientes y el hacinamiento durante los desastres naturales, las hambrunas o la guerra. El baño infrecuente y la falta de cambio de ropa permiten la infestación de las poblaciones humanas por piojos, y en consecuencia las epidemias de tifus. El desplazamiento masivo de poblaciones en el Este de Europa durante la Primera Guerra Mundial permitió el desarrollo de una epidemia de tifus que afectó a más de 30 millones de personas y mató a más de 3 millones. El tifus epidémico transmitido por piojos se observó por última vez en Estados Unidos en 1921.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Una vez que un piojo ingiere sangre de un individuo infectado por *R. prowazekii*, los microorganismos entran en las células epiteliales del intestino medio, donde se multiplican y hacen estallar las células en el transcurso de 3 a 5 días. Se libera gran cantidad de rickettsias hacia la luz del intestino del piojo. Las heces contaminadas del insecto en la piel o la ropa de un segundo hospedero pueden retener su capacidad infecciosa durante más de 3 meses. La infección en el humano comienza cuando las heces contaminadas del piojo penetran a través de una abrasión o un rasguño, o cuando la persona inhala rickettsias por vía respiratoria a partir de la ropa que contiene heces de piojos. El tifus epidémico comienza como una infección localizada en el endotelio capilar y evoluciona para convertirse en una vasculitis sistémica. El tifus transmitido por piojos difiere de otras rickettsiosis en el sentido de que *R. prowazekii* puede establecer una infección latente y causar un cuadro de recrudescencia (enfermedad de Brill-Zinsser) muchos años después de la infección primaria.

PATOLOGÍA: Los cambios patológicos que causa *R. prowazekii* son similares a los de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas y otras rickettsiosis. En el momento de la autopsia existen pocos signos macroscópicos, excepto por la esplenomegalia y áreas de necrosis ocasionales. En la revisión microscópica se detectan acumulaciones de células mononucleares en distintos órganos (p. ej., piel, cerebro y corazón). El infiltrado incluye células cebadas, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, que con frecuencia se disponen en una manera de **nódulos típicos** en torno a las arteriolas y los capilares. En todo el organismo el endotelio de los vasos sanguíneos pequeños muestra necrosis focal e hiperplasia y las paredes contienen células inflamatorias. Las rickettsias pueden identificarse dentro de las células endoteliales.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas del tifus transmitido por piojos son fiebre, cefalea y mialgias, a las que sigue un exantema. Las lesiones maculares, que se vuelven petequiales, aparecen en la parte superior del tronco y los pliegues axilares y se distribuyen en sentido centrifugo hacia las extremidades. En los casos letales es habitual que el exantema se vuelva confluyente y purpúrico. La neumonía leve por rickettsias podría preceder a una neumonía bacteriana. Los individuos que fallecen pueden mostrar manifestaciones de encefalitis, miocarditis, neumonía intersticial, nefritis intersticial y choque. Los casos mortales suelen presentarse durante la segunda o la tercera semana de la enfermedad. En las personas que se recuperan, los síntomas remiten después de casi 3 semanas.

El tifus epidémico puede controlarse mediante procesos masivos de eliminación de piojos en la población, la esterilización de la ropa con vapor y la aplicación de insecticidas.

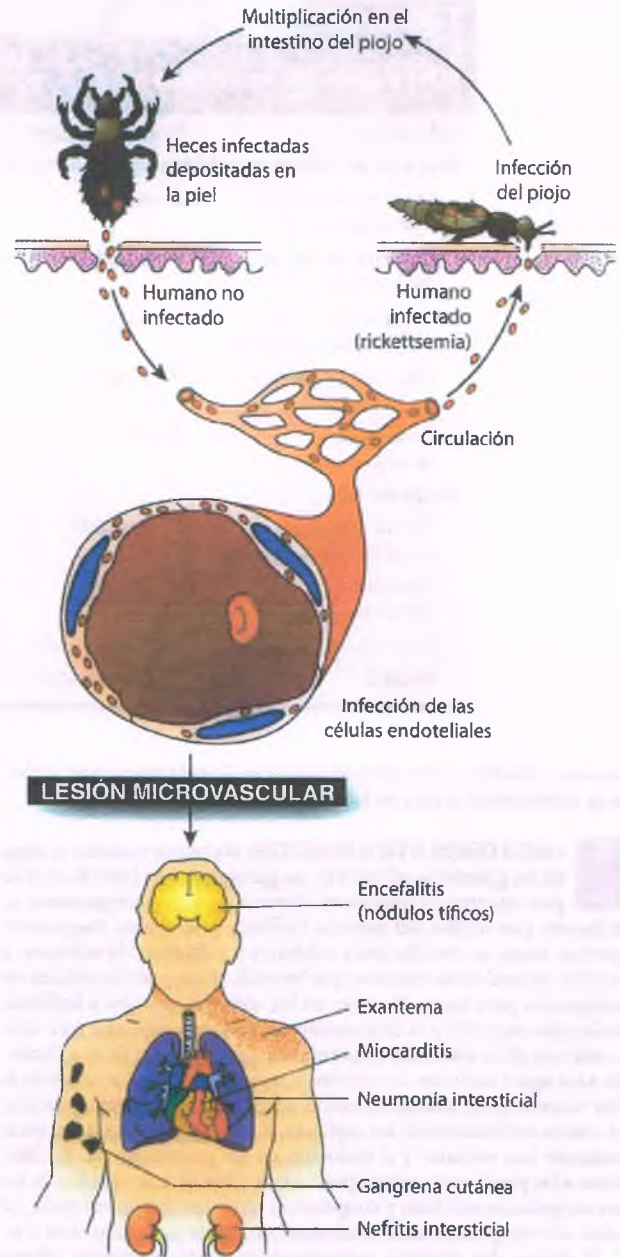


Figura 9-42. Tifus epidémico (tifus transmitido por piojos). *Rickettsia prowazekii* cuenta con un ciclo de vida humano-piojo-humano. El microorganismo se multiplica dentro de las células endoteliales, que se desprenden, rompen y liberan a los microorganismos hacia la circulación sanguínea (rickettsiemia). Un piojo que ingiere la sangre se infecta con las rickettsias, que entran en las células epiteliales de su intestino medio, se multiplican en ellas y las rompen, de manera que liberan los microorganismos hacia la luz del intestino del insecto. Las heces contaminadas se depositan en la piel o la ropa de un segundo hospedero, penetran a través de una abrasión o se inhalan. Las rickettsias entran entonces en las células endoteliales, se multiplican en ellas y las rompen, para completar así el ciclo.

Tifus endémico (murino)

El tifus endémico es similar al tifus epidémico, aunque tiende a ser más leve. *Rickettsia typhi* infecta al humano, e interrumpe el ciclo de transmisión rata-pulga-rata. Las heces contaminadas de las pulgas en la piel pueden entrar en el organismo a través de la herida pequeña que genera

la picadura del insecto. *Rickettsia typhi* también podría contaminar la ropa y distribuirse a través del aire. Si se inhala, causa infección pulmonar. Los brotes de tifus murino se relacionan con una explosión poblacional de ratas, aunque se verifican infecciones esporádicas en el suroeste de Estados Unidos. Estas últimas se asocian con la existencia de viviendas infestadas por ratas y actividades laborales que llevan al humano a entrar en contacto con ratas, como la manipulación y el almacenamiento de granos.

Fiebre tsutsugamushi

La fiebre tsutsugamushi (tifus de los matorrales) es una enfermedad febril aguda del humano, que deriva de la infección por *Rickettsia tsutsugamushi*. Los roedores son el reservorio mamífero natural, a partir del cual el microorganismo pasa a los ácaros trombicúlidos que se conocen como insecto arador, tlalzahuate o pinolillo. Estos insectos transmiten la infección a sus larvas, que trepan hasta la punta de la vegetación y se adhieren a quienes por ahí pasan. Al tiempo que se alimentan, los ácaros inoculan los microorganismos en la piel. Poco después se presentan la rickettsiemia y la linfadenopatía. La fiebre tsutsugamushi tiene distribución amplia en el este y el sur de Asia, así como en las islas del sur y el oeste del Pacífico, entre las que se encuentra Japón. La infección endémica se desconoce en el mundo occidental.

Se forma una vesícula multiloculada en el lugar de la inoculación, que se ulcera, para luego constituir una escara. Al tiempo que la lesión cicatriza, la cefalea y la fiebre aparecen súbitamente, y les siguen la neumonía, un exantema macular, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. Las infecciones graves se complican con miocarditis, meningoencefalitis y choque. Las tasas de mortalidad en los pacientes que no reciben tratamiento alcanzan hasta el 30%.

Fiebre Q

La fiebre Q es una infección sistémica autolimitada, que suele manifestarse por cefalea, fiebre y mialgias. La enfermedad la produce *Coxiella burnetii*, un cocobacilo pequeño pleomórfico con pared celular gramnegativa. A diferencia de las rickettsias verdaderas, *C. burnetii* entra a la célula pasivamente una vez que los macrófagos la fagocitan. La infección por *C. burnetii* no causa vasculitis, por lo que no se relaciona con algún exantema.



EPIDEMIOLOGÍA: El humano adquiere la fiebre Q mediante la exposición a animales o productos animales infectados. La infección es endémica en muchos animales salvajes y domésticos, aunque los ganados bovino, ovino y caprino suelen ser la fuente de la infección en el humano. Estos animales eliminan grandes cantidades de microorganismos en la orina, las heces, la leche, los fluidos corporales y los productos del parto. La fiebre Q se observa con más frecuencia en pastores, trabajadores de mataderos, veterinarios, productores de lácteos y otros individuos con exposición laboral a animales domésticos infectados. Las gotas de aerosol pueden diseminar la enfermedad de una persona a otra. La fiebre Q es rara en Estados Unidos.



PATOLOGÍA: La fiebre Q se adquiere tras la inhalación de microorganismos, fagocitados por los macrófagos alveolares y que se multiplican en sus fagolisosomas. El reclutamiento de neutrófilos y macrófagos genera bronconeumonía focal. Los fagocitos que no muestran activación son incapaces de eliminar *C. burnetii* y el cocobacilo se disemina por todo el organismo e infecta principalmente los monocitos y los macrófagos. La mayor parte de las infecciones se resuelven con la activación de la inmunidad específica mediada por células, pero existen casos aislados que se transforman en infecciones crónicas.

Los pulmones y el hígado se ven afectados en grado más intenso en la fiebre Q. Los pulmones muestran áreas irregulares de consolidación, únicas o múltiples, en las que el parénquima pulmonar presenta infil-

tración de neutrófilos y macrófagos. Los microorganismos pueden visualizarse dentro de los macrófagos mediante la tinción de Giemsa. En el hígado, la fiebre Q suele caracterizarse por la formación de granulomas microscópicos múltiples con un "anillo de fibrina" distintivo. En estos granulomas los macrófagos epitelioides rodean el anillo de fibrina y en ocasiones contienen una vacuola lipídica.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La fiebre Q suele ser una enfermedad febril sintomática leve y autolimitada. Los casos más graves pueden presentarse con cefalea, fiebre, fatiga y mialgias, sin exantema. Casi siempre hay infección pulmonar, aunque puede manifestarse como una neumonía atípica con tos seca, neumonía progresiva rápida o anomalías radiológicas sin síntomas respiratorios relevantes. Muchos pacientes desarrollan cierto grado de hepatoesplenomegalia. La fiebre Q suele resolverse espontáneamente de 2 a 14 días después de su inicio.

INFECCIONES POR MICOPLASMAS

Con menos de 0,3 µm de dimensión máxima, los micoplasmas son los procariontes de vida libre más pequeños. Carecen de las paredes celulares rígidas de las bacterias más complejas. Los micoplasmas tienen distribución amplia, tanto geográfica como ecológica, como saprofitos y parásitos de muchos animales y plantas. Distintas especies de *Mycoplasma* habitan en el cuerpo humano, aunque sólo tres son patógenas: *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*. Las enfermedades que se relacionan con estos microorganismos se muestran en el tabla 9-7.

Mycoplasma pneumoniae produce infecciones autolimitadas agudas en las vías respiratorias inferiores, que afectan en su mayoría a niños y adultos jóvenes. También puede causar faringitis y otitis media.



EPIDEMIOLOGÍA: La mayoría de las infecciones se presentan en grupos pequeños de personas que tienen contacto estrecho frecuente (p. ej., familias, fraternidades escolares, unidades militares y presidentes de instituciones cerradas). El microorganismo se transmite mediante aerosoles de persona a persona, en un período de meses, con una tasa de ataque que excede el 50% dentro de un grupo. La infección por *M. pneumoniae* se detecta en todo el mundo, y en los países desarrollados el microorganismo es responsable de entre el 15 y el 20% de todos los cuadros de neumonía.

FACTORES ETIOLÓGICOS: *Mycoplasma pneumoniae* inicia la infección al adherirse a un glucolípidio en la superficie del epitelio respiratorio. El microorganismo permanece fuera de las células, donde se reproduce y causa disfunción progresiva, así

Tabla 9-7

Infecciones por micoplasmas

Microorganismo	Enfermedad
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Traqueobronquitis Neumonía Faringitis Otitis media
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Uretritis Corioamnioitis Fiebre puerperal
<i>Mycoplasma hominis</i>	Fiebre puerperal

como muerte final, de las células hospederas. Puesto que la infección por *M. pneumoniae* rara vez genera enfermedad sintomática en niños menores de 5 años, se piensa que la respuesta inmunitaria del hospedero desempeña algún papel en la lesión hística.



PATOLOGÍA: La neumonía que causa *M. pneumoniae* suele caracterizarse por consolidación en parches en un solo segmento del lóbulo inferior del pulmón, aunque el proceso podría ser más generalizado. La mucosa de las vías respiratorias afectadas muestra edema e infiltración inflamatoria con predominio mononuclear. Los alvéolos muestran un proceso casi por completo intersticial, con células del recubrimiento alveolar reactivas e infiltración mononuclear. Los cambios pulmonares suelen complicarse por la sobreinfección bacteriana. El propio microorganismo es demasiado pequeño para poder observarlo en la microscopía óptica de rutina.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La neumonía por micoplasma tiende a ser más leve que otras neumonías bacterianas, y en ocasiones se denomina "neumonía ambulatoria". Es raro que la fiebre perdure más de 2 semanas, aunque la tos podría persistir 6 semanas o más. Es rara la muerte secundaria a la infección por *M. pneumoniae*. Sin embargo, algunos casos de síndrome de Stevens-Johnson que pusieron en riesgo la vida se vincularon con la infección por micoplasma.

INFECCIONES MICOBACTERIANAS

Las micobacterias son microorganismos con características distintivas, de 2 a 10 μm de longitud, con una arquitectura de pared celular similar a la de las bacterias grampositivas, pero que también contiene gran cantidad de lípidos. El contenido lipídico alto impide que capten los pigmentos anilínicos, entre los que se encuentran el cristal violeta que se utiliza para la tinción de Gram. De esta manera, si bien las micobacterias cuentan con una estructura grampositiva, es difícil demostrar esta propiedad con una tinción de rutina. *Los líquidos ceruminosos de la pared celular hacen a la micobacterias "ácido-alcohol resistentes" (es decir, retiene la carbolfucsina una vez que se enjuagan con ácido-alcohol).*

Las micobacterias se multiplican con más lentitud que otras bacterias patógenas, y los cuadros que producen son crónicos y de evolución lenta. Los microorganismos no sintetizan toxinas conocidas. Dañan los tejidos humanos al inducir respuestas inflamatorias e inmunitarias. La mayor parte de los patógenos micobacterianos se multiplican dentro de las células del linaje de los monocitos y los macrófagos y desencadenan inflamación granulomatosa. La evolución de la infección micobacteriana depende en gran medida de la capacidad del hospedero para contener al microorganismo por medio de mecanismos de hipersensibilidad tardía y respuestas de inmunidad celular.

Los dos patógenos micobacterianos principales, *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium leprae*, únicamente infectan a los humanos y carecen de un reservorio ambiental. Otras micobacterias patógenas son microorganismos ambientales, que sólo en ocasiones producen enfermedad en el humano.

Tuberculosis

La tuberculosis es una enfermedad transmisible crónica, en la cual los pulmones son el blanco principal, aunque cualquier órgano puede

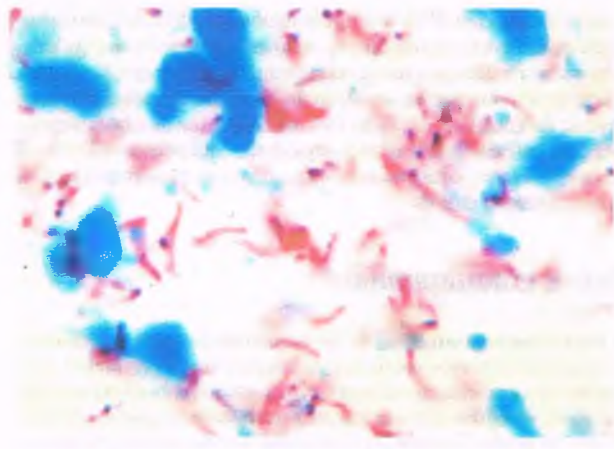


Figura 9-43. Mycobacterium tuberculosis. Frotis de una lesión pulmonar que muestra bacilos delgados en forma de cuentas de rosario, ácido-alcohol resistentes.

infectarse. La enfermedad se debe en especial a M. tuberculosis hominis (bacilo de Koch), aunque algunos casos derivan de M. tuberculosis bovis. La lesión característica es un granuloma esférico con necrosis caseosa central.

Mycobacterium tuberculosis es un aerobio estricto, un bacilo ácido-alcohol resistente delgado, con aspecto de cuentas de rosario y sin movilidad (fig. 9-43). Se multiplica con lentitud en el cultivo, con un tiempo de duplicación de 24 h, y por lo general se requieren entre 3 y 6 semanas para permitir un desarrollo visible en el cultivo.



EPIDEMIOLOGÍA: La tuberculosis tiene distribución mundial y es una de las enfermedades bacterianas más importantes en el humano. Si bien las tasas de infección son ahora bajas en los países desarrollados, los individuos con infección por VIH, que se encuentran viviendo en la calle y los que sufren desnutrición tienen gran susceptibilidad a ella, al igual que los inmigrantes que provienen de regiones donde la enfermedad es endémica. En Estados Unidos, la incidencia anual de tuberculosis es de 12 por 100 000, y su mortalidad es de entre 1 y 2 por 100 000. En algunos países en desarrollo, la incidencia alcanza 450 por 100 000, con una tasa de mortalidad elevada. También existen diferencias raciales y étnicas —africanos, americanos nativos y esquimales son más susceptibles que los caucásicos—. En Estados Unidos, la tuberculosis es más común en ancianos, lo que quizá refleje la reactivación de infecciones adquiridas en una fase temprana de la vida, previa a la declinación de la prevalencia de la enfermedad.

Mycobacterium tuberculosis se transmite de persona a persona mediante gotas aerosolizadas. Toser, estornudar y hablar causa la formación de gotas respiratorias en aerosol; por lo general, las gotas diminutas se evaporan y prevalece el microorganismo (núcleo de la gota), que se transporta con facilidad en el aire. La tuberculosis también puede ser producida por *M. tuberculosis bovis*, de relación estrecha con el anterior, que se adquiere a partir del consumo de leche no pasteurizada obtenida de vacas infectadas.

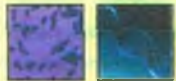


FACTORES ETIOLÓGICOS: La evolución de la tuberculosis depende de la edad y de la competencia inmunitaria, así como de la carga total de microorganismos. Algunos pacientes sólo cursan con infección inactiva y asintomática, mientras que otros muestran un cuadro de enfermedad generalizada destructiva. Son muchas más las personas infectadas por *M. tuberculosis* que las que desarrollan la enfermedad clínica. Así pues, es necesario distinguir la infección de la tuberculosis activa. Hacer referencia a la infección tuberculosa implica que el microorganismo está multiplicándose en

una persona, sea o no una enfermedad sintomática. La **tuberculosis activa** denota al subgrupo de infecciones tuberculosas que se manifiestan como una enfermedad sintomática destructiva.

La **tuberculosis primaria** se adquiere en el momento de la primera exposición al microorganismo y puede seguir un curso inactivo o bien uno agresivo (fig. 9-44). La tuberculosis secundaria se desarrolla mucho tiempo después de la primoinfección, casi siempre por reactivación de la infección primaria. La **tuberculosis secundaria** también puede producirse por la exposición a microorganismos de origen exógeno, y casi siempre genera enfermedad activa.

La tuberculosis primaria se produce en el momento de la primera exposición al bacilo de la tuberculosis



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA MOLECULAR: *Mycobacterium tuberculosis*

se deposita en los alvéolos tras ser inhalado, por lo general en los segmentos inferiores de los lóbulos inferior y medio, así como en los segmentos anteriores de los lóbulos superiores. Los macrófagos alveolares fagocitan el microorganismo, pero no son eliminados; los lípidos de la pared celular de *M. tuberculosis* al parecer bloquean la fusión de los fagosomas y los lisosomas y permiten al bacilo proliferar dentro de los macrófagos. Al tiempo que los bacilos se multiplican, los macrófagos degradan algunos antígenos y los presentan a los linfocitos T. Algunos macrófagos transportan los microorganismos desde el pulmón hasta los ganglios linfáticos regionales (hiliares y mediastínicos), a partir de los cuales pueden diseminarse por el sistema circulatorio. Los bacilos siguen proliferando en el lugar primario en los pulmones y en otras estructuras, entre las que se encuentran los ganglios linfáticos, los riñones, las meninges, las placas epifisarias de los huesos largos y las vértebras y las regiones apicales de los pulmones.

Si bien los macrófagos que ingieren primero *M. tuberculosis* son incapaces de eliminarlo, desencadenan respuestas de hipersensibilidad e inmunidad celular, que finalmente contienen la infección. Los macrófagos infectados presentan los antígenos micobacterianos a las células T. Los clones de células T sensibilizadas proliferan, sintetizan interferón- γ y activan los macrófagos, con lo que permiten el aumento de enzimas líticas dentro de ellos y potencian su capacidad para eliminar las micobacterias. Las enzimas líticas de estos macrófagos activados pueden dañar los tejidos del hospedero si se liberan.

El desarrollo de linfocitos activados habilitados para responder al antígeno de *M. tuberculosis* constituye la respuesta de hipersensibilidad al microorganismo. La emergencia de macrófagos activados capaces de ingerir y destruir los bacilos corresponde a la respuesta inmunitaria mediada por células. Estas respuestas combaten en conjunto los microorganismos, proceso que requiere entre 3 y 6 semanas para ponerse en marcha.

Si una persona infectada tiene competencia inmunitaria y la carga de microorganismos es baja, se establece una fuerte reacción granulomatosa. Los bacilos tuberculosos son ingeridos y eliminados por los macrófagos activados, rodeados por tejido fibroso y retenidos exitosamente. Cuando el número de microorganismos es elevado, la reacción de hipersensibilidad produce necrosis hística importante, que muestra una consistencia característica similar al queso (caseosa). Si bien puede ser producida por otros microorganismos, la necrosis caseosa guarda una relación tan estrecha con *M. tuberculosis* que su descubrimiento en el tejido debe motivar la sospecha de esta enfermedad.

En sujetos con inmadurez o inhibición del sistema inmunitario (niños pequeños o pacientes inmunodeprimidos), los granulomas se forman deficientemente o no aparecen y la infección puede avanzar en el lugar pulmonar primario, en los ganglios linfáticos regionales o en distintos puntos de diseminación. Este proceso da origen a la **tuberculosis primaria progresiva**.

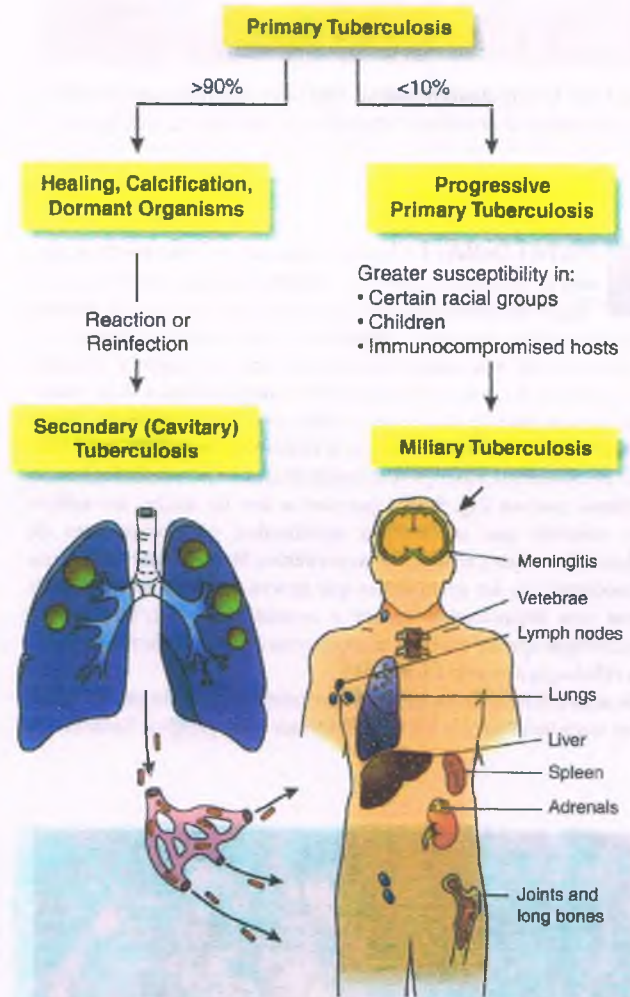
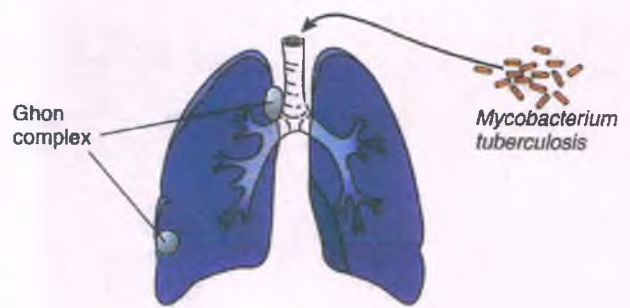


Figura 9-44. Fases de la tuberculosis. La **tuberculosis primaria** se presenta en una persona que carece de antecedente de contacto o de capacidad de respuesta inmunitaria. La **tuberculosis primaria progresiva** se desarrolla en al menos el 10% de los adultos normales infectados, pero es más frecuente en niños y en pacientes inmunodeprimidos.

La **tuberculosis secundaria** (cavitada) deriva de la reactivación de bacilos endógenos en estado de latencia o de una reinfección por bacilos exógenos. La **tuberculosis miliar** deriva de la diseminación de los bacilos tuberculosos, de manera que producen lesiones blanco-amarillentas diminutas numerosas (que se asemejan a las semillas del mijo) en órganos distantes.

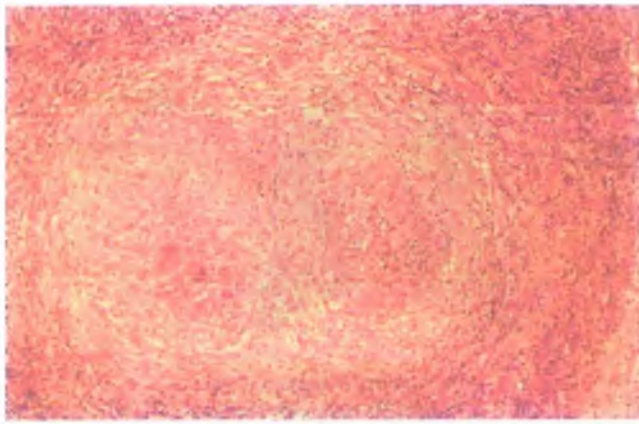


Figura 9-45. Tuberculosis primaria. Microfotografía de un ganglio linfático hiliar que muestra un granuloma tuberculoso con necrosis caseosa central.



PATOLOGÍA: La lesión pulmonar en la tuberculosis primaria se conoce como un **nódulo de Ghon**. Se ubica en la región subpleural de los segmentos superiores de los lóbulos inferiores o en los segmentos inferiores de los lóbulos superiores. Al principio es un área de consolidación inflamatoria pequeña y mal definida, que drena luego hacia los ganglios linfáticos del hilio. A la combinación de un nódulo de Ghon periférico y los ganglios linfáticos mediastínicos o hiliares afectados se le denomina **complejo de Ghon**.

En el análisis microscópico, la lesión clásica de la tuberculosis es un granuloma caseoso (fig. 9-45), que cuenta con un núcleo semisólido suave, rodeado por macrófagos epitelioides, células gigantes de Langhans, linfocitos y tejido fibroso periférico. Si el hospedero presenta inmunodepresión, los granulomas que genera *M. tuberculosis* pueden mostrar una organización menor y consistir tan sólo en cúmulos de macrófagos que carecen de la arquitectura del granuloma clásico o de las células gigantes de Langhans.

En más del 90% de los adultos normales la infección por tuberculosis es autolimitada. En los dos pulmones y los ganglios linfáticos el

complejo de Ghon se resuelve y sufre disminución de tamaño, cicatrización fibrosa y calcificación, siendo esta última visible por medios radiológicos. Es posible que un número bajo de microorganismos conserve la viabilidad durante varios años. Más tarde, si los mecanismos inmunitarios se debilitan o fallan, los bacilos en estado de latencia pueden proliferar y diseminarse, para causar un cuadro grave de tuberculosis secundaria.

En la **tuberculosis primaria progresiva** la respuesta inmunitaria del hospedero es incapaz de controlar los bacilos tuberculosos. Esto se produce en menos del 10% de los adultos normales, pero es frecuente en niños menores de 5 años y en pacientes con inhibición o defectos de la inmunidad. El nódulo de Ghon se agranda, e incluso puede erosionarse hacia el árbol bronquial. Los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos afectados también aumentan de tamaño, para comprimir en ocasiones los bronquios y causar atelectasia en la región pulmonar distal; el hundimiento del lóbulo medio (**síndrome del lóbulo medio**) es una consecuencia frecuente de esta compresión. En algunos casos, los ganglios linfáticos infectados se erosionan hacia el interior de las vías respiratorias y permiten la diseminación de los microorganismos hacia ambos pulmones.

La **tuberculosis miliar** tiene lugar cuando la infección se disemina y origina lesiones nodulares amarillas, pequeñas y numerosas en distintos órganos (fig. 9-46). El término "miliar" hace referencia a la similitud en estas lesiones con las semillas de mijo. Pulmones, ganglios linfáticos, riñones, glándulas suprarrenales, médula ósea, bazo e hígado son ubicaciones frecuentes de las lesiones miliares. La enfermedad progresiva puede afectar a las meninges y generar meningitis tuberculosa.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayor parte de las personas contienen de manera exitosa la infección primaria y la tuberculosis primaria suele ser asintomática. En quienes desarrollan enfermedad primaria progresiva los síntomas suelen ser graduales e inespecíficos, con fiebre, pérdida de peso, fatiga y sudación nocturna. En ocasiones, el inicio de los síntomas es abrupto, con fiebre, dolor y derrame pleurales y linfadenitis. La tos y la hemoptisis sólo se desarrollan cuando la enfermedad pulmonar activa se encuentra bien establecida. En la tuberculosis miliar los síntomas varían según los órganos afectados y tienden a producirse en una fase tardía de la evolución de la enfermedad.

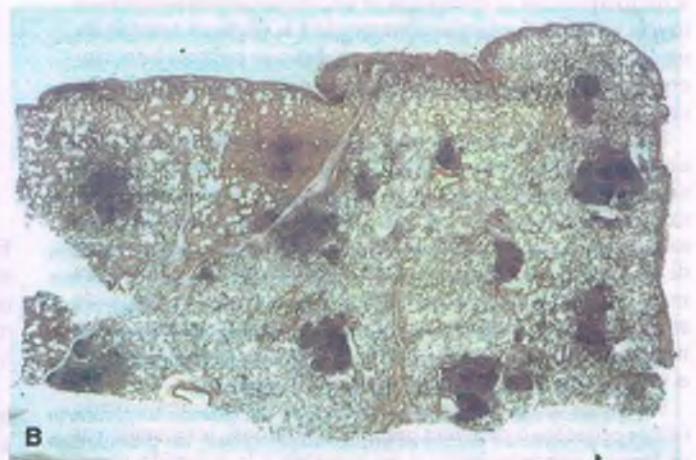
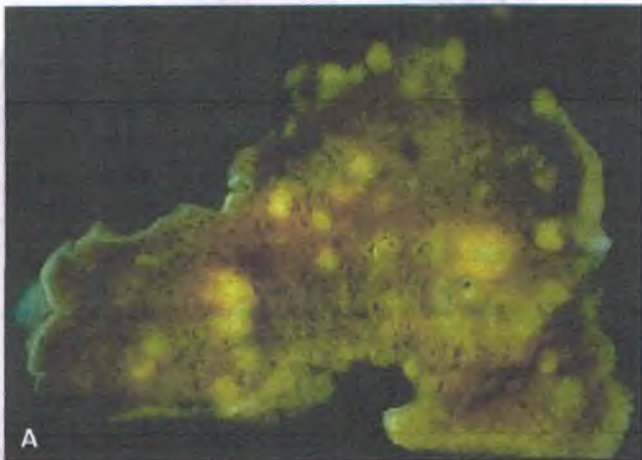


Figura 9-46. Tuberculosis miliar. **A.** La superficie de corte del pulmón revela nódulos blancos uniformes numerosos. **B.** Una microfotografía de baja resolución revela focos numerosos de inflamación granulomatosa.

La tuberculosis secundaria (cavitada) deriva de la proliferación de *Mycobacterium tuberculosis* en un individuo que contuvo antes la infección

Las micobacterias en la tuberculosis secundaria pueden ser microorganismos que habían permanecido en estado latente y derivan de granulomas antiguos (que suele ser el caso) o bacilos de adquisición reciente. Distintas situaciones, como cáncer, quimioterapia antineoplásica, terapia inmunodepresora, SIDA y edad avanzada, predisponen a la reactivación del *M. tuberculosis* de origen endógeno, que permanecía en estado de latencia. La tuberculosis secundaria puede desarrollarse incluso décadas después de la primoinfección.



PATOLOGÍA: Cualquier estructura puede verse afectada, aunque los pulmones son con mucho la ubicación más frecuente de la tuberculosis secundaria. En los pulmones, la tuberculosis secundaria suele comenzar en los segmentos apicales posteriores de los lóbulos superiores, donde los microorganismos se siembran con frecuencia durante la primoinfección. En ese punto, los bacilos proliferan e inducen una respuesta inflamatoria, que genera una consolidación localizada. **Las respuestas inmunitarias mediadas por células T que se desencadenan a continuación contra los antígenos micobacterianos ya conocidos, originan necrosis hística y formación de cavidades tuberculosas** (fig. 9-47). Las cavidades apicales son lugares óptimos para la multiplicación de *M. tuberculosis*, y en este ambiente se producen grandes cantidades de microorganismos. Las cavidades suelen tener entre 2 cm y 4 cm de diámetro en el momento de su detección clínica, pero pueden exceder los 10 cm. Contienen material necrótico con gran cantidad de micobacterias y se encuentran rodeadas por una respuesta granulomatosa.

Las lesiones pulmonares en la tuberculosis secundaria pueden complicarse por ciertos fenómenos:

- Cicatrización y calcificación
- Diseminación a otras regiones
- Fibrosis pleural y adherencias
- Rotura de la lesión caseosa, con diseminación de los bacilos hacia la cavidad pleural
- Erosión bronquial, con diseminación hacia bronquiolos, bronquios y tráquea
- Implantación de los bacilos en la laringe, lo que desencadena disfonía y dolor durante la deglución.

Los bacilos tuberculosos también pueden distribuirse por todo el organismo por medio del sistema linfático y el torrente sanguíneo y causar tuberculosis miliar.

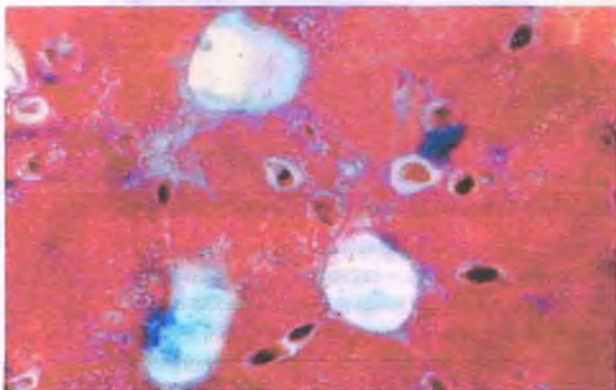


Figura 9-47. Tuberculosis pulmonar secundaria. Corte transversal del pulmón que revela varias cavidades tuberculosas llenas de material necrótico caseoso.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Tos (que podría atribuirse erróneamente al tabaquismo o a algún resfriado), febrícula, malestar general, fatiga, anorexia, pérdida de peso y con frecuencia sudación nocturna son las manifestaciones habituales. El proceso de cavitación podría ir acompañado de hemoptisis, en ocasiones con gravedad suficiente para causar exanguinación. Las radiografías torácicas que revelan cavidades unilaterales o bilaterales en los ápices sugieren el diagnóstico de tuberculosis secundaria. Si la enfermedad es diseminada, los signos y los síntomas corresponden a los órganos involucrados específicos.

La tuberculosis secundaria que no recibe tratamiento es una enfermedad que causa deterioro progresivo y por último la muerte, y en alguna época la tuberculosis cavitada crónica fue la causa más frecuente de amiloidosis secundaria. La tuberculosis se trata en la actualidad con ciclos prolongados de antibióticos antimicóticos, como isoniazida, pirazinamida, rifampicina y etambutol. En fecha reciente surgieron cepas de *M. tuberculosis* con resistencia a estos antibióticos, por lo general como consecuencia del seguimiento deficiente al régimen terapéutico completo.

Lepra

La lepra (enfermedad de Hansen) es un proceso destructivo crónico de evolución lenta, que afecta a los nervios periféricos, la piel y las membranas mucosas, causado por *Mycobacterium leprae*. Este agente es un bacilo delgado, con ligera positividad a la tinción ácido-alcohol resistente, que no puede desarrollarse en medios artificiales o en cultivos celulares.



EPIDEMIOLOGÍA: La lepra es una de las enfermedades más antiguas que se reconocen en el humano. Los leprosos eran aislados de la comunidad según el Antiguo Testamento. Durante siglos, la lepra tuvo una distribución amplia en Europa, incluida Inglaterra. En 1873, Hansen identificó por vez primera el agente causal (por ello, la lepra también se conoce como "enfermedad de Hansen").

Los bacilos de la lepra se multiplican en animales de laboratorio, en regiones que se mantienen a temperaturas inferiores a las de los órganos internos, como los cojinetes plantares en los ratones y los lóbulos auriculares en los hámsters, las ratas y otros roedores. La lepra de origen natural se identifica en armadillos en Luisiana y en Texas. Los bacilos de la lepra se han transmitido con fines experimentales a los armadillos, cuya susceptibilidad se relaciona, por lo menos en parte, con su temperatura corporal baja (32 a 35°C).

La lepra se transmite de una persona a otra, después de años de contacto íntimo. *Mycobacterium leprae* se identifica en las secreciones nasales o en las lesiones ulceradas de los individuos infectados. El mecanismo de infección se desconoce, pero implica la inoculación de los bacilos en las vías respiratorias o en las heridas abiertas. En la actualidad la lepra es infrecuente en los países desarrollados, pero existen 15 millones de personas infectadas en todo el mundo, en especial en regiones tropicales como India, Papúa Nueva Guinea, el Sureste Asiático y la zona tropical de África. Cada año se diagnostican menos de 400 casos en Estados Unidos, casi todos en inmigrantes provenientes de regiones endémicas.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA: *Mycobacterium leprae* se multiplica de manera óptima en temperaturas inferiores a la corporal normal del humano y las lesiones tienden a desarrollarse en las zonas más frías del organismo (p. ej., manos y cara). La lepra muestra una diversidad impactante de características clínicas y patológicas. Las lesiones varían desde las máculas pequeñas insignificantes y auto-limitadas de la lepra tuberculoides, hasta las lesiones difusas, que causan desfiguración y en ocasiones la muerte de la lepra lepromatosa (fig. 9-48). Esta variación extrema de la presentación de la enfermedad quizá derive de diferencias en la reactividad inmunitaria.

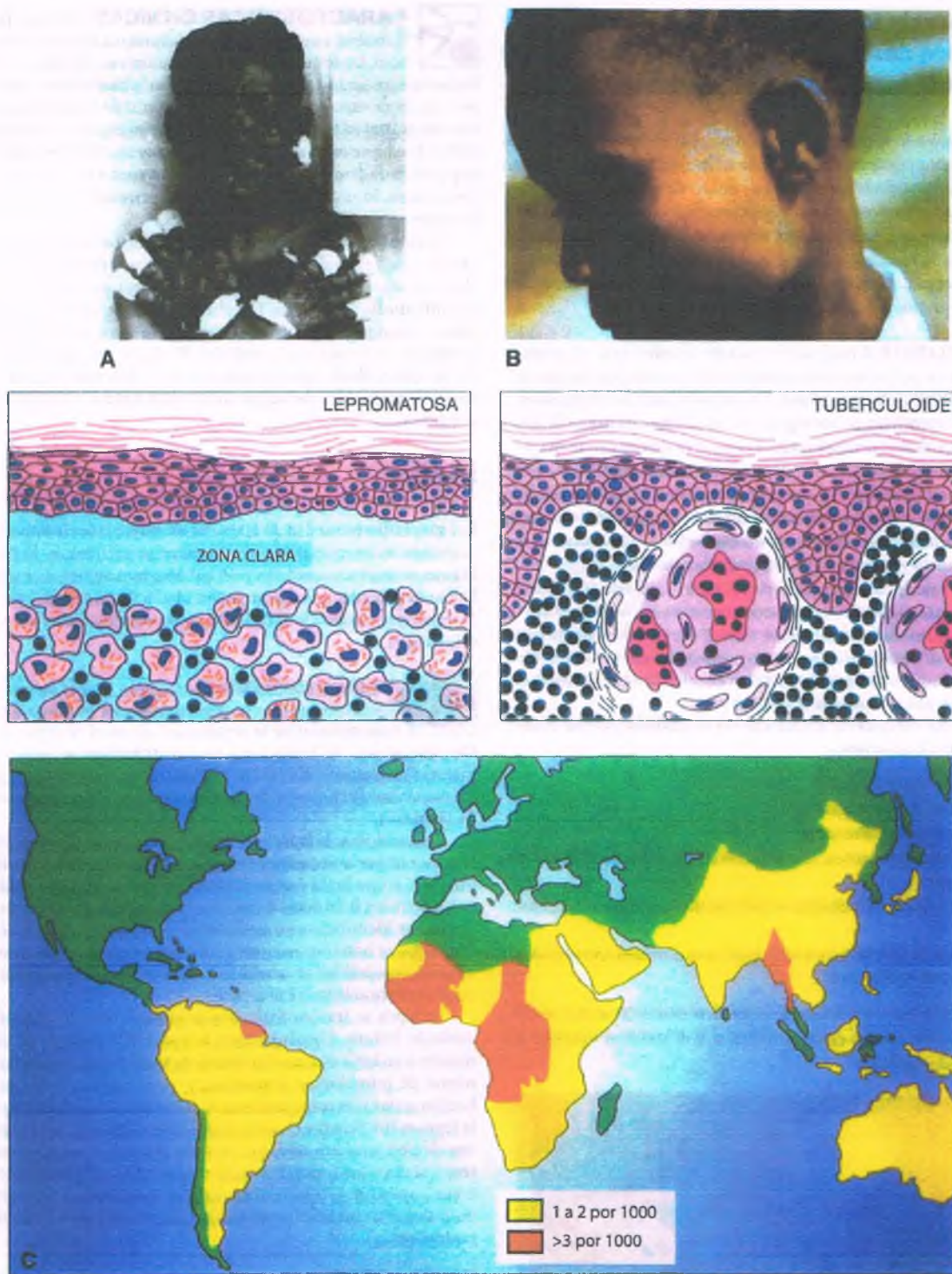


Figura 9-48. A. Lepra lepromatosa. (Arriba) Se aprecia afectación difusa, con facies leonina, pérdida de las cejas y las pestañas y distorsión nodular, en particular de la cara, los lóbulos auriculares, los antebrazos y las manos —las regiones expuestas (frías) del cuerpo—. (Abajo) Lesiones nodulares cutáneas de la lepra lepromatosa avanzada. El aumento de volumen aplana la epidermis (pérdida de las crestas epidérmicas). Una "zona clara" característica de dermis conservada separa la epidermis de cúmulos de macrófagos similares a tumores, cada uno de los cuales contiene bacilos numerosos (*Mycobacterium leprae*). **B. (Arriba) Lepra tuberculoide** en la mejilla, que se aprecia como una mácula hipopigmentada con un borde infiltrado elevado. La región central puede mostrar hipos-tesia o anestesia. (Abajo) Lesión cutánea macular de la lepra tuberculoide. La piel del borde "infiltrado" elevado de la placa contiene pequeños granulomas que se extienden hasta la capa basal de la epidermis (sin que exista una zona clara). Los granulomas se componen de células epitelioides y células gigantes del Langhans y se asocian con linfocitos y células plasmáticas. Los bacilos lepromatosos son escasos. **C. Distribución geográfica de la lepra.** La enfermedad alcanza su prevalencia más alta en las regiones tropicales de África, Asia y Latinoamérica.

Casi todos los individuos (95%) cuentan con inmunidad natural contra *M. leprae* y no se infectan pese a la exposición íntima y prolongada. Las personas susceptibles (5%) muestran una variación amplia de función inmunitaria, desde la anergia hasta la hiperergia, y podrían desarrollar infección sintomática. En un extremo del espectro, los pacientes con anergia presentan resistencia mínima o nula y desarrollan **lepra lepromatosa**, en tanto los pacientes hiperérgicos con resistencia intensa contraen **lepra tuberculoides**. La mayor parte de los pacientes, que se ubican entre estos dos extremos, desarrollan **lepra limitrofe**.

LEPRA TUBERCULOIDE: Se caracteriza por una sola lesión o lesiones muy escasas en la piel, por lo general en cara, extremidades o tronco. En el análisis microscópico las lesiones revelan la existencia de granulomas dérmicos circunscritos y bien formados, con macrófagos epitelioides, células gigantes de Langhans y linfocitos. Las fibras nerviosas muestran casi de forma invariable edema e infiltración linfocítica. La destrucción de las ramas nerviosas dérmicas pequeñas explica el déficit sensitivo que se relaciona con la lepra tuberculoides. Los bacilos son escasos y muchas veces no pueden identificarse con la tinción ácido-alcohol resistente. El término "lepra tuberculoides" se impuso porque los granulomas recuerdan vagamente a los de la tuberculosis. Sin embargo, los granulomas de la lepra carecen de material caseoso. Las lesiones de la lepra tuberculoides producen desfiguración mínima y no son infecciosas.

LEPRA LEPRÓMATOSA: Esta variante presenta lesiones múltiples similares a tumores en la piel, los ojos, los testículos, los nervios, los ganglios linfáticos y el bazo. Infiltrados nodulares o difusos de macrófagos espumosos contienen miríadas de bacilos (fig. 9-49). La epidermis se estira y adelgaza sobre los nódulos y bajo ella existe una "zona clara" delgada de dermis íntegra. Más que destruir al bacilo, los macrófagos parecen actuar como incubadoras microscópicas. Cuando se someten a tinciones de ácido-alcohol, los microorganismos numerosos dentro de los macrófagos espumosos se aprecian como cúmulos de material ácido-alcohol resistente, denominados "globos". Los infiltrados dérmicos se expanden con lentitud hasta distorsionar y desfigurar la cara, los oídos y las vías respiratorias superiores y destruir los ojos, las cejas y pestañas, los nervios y los testículos. Las lesiones cutáneas nodulares de la lepra lepromatosa pueden ulcerarse. Son frecuentes las manos en garra, los dedos en martillo, la nariz en silla de montar y los pabellones auriculares colgantes. Las lesiones nodulares de la cara pueden coalescer y dar origen a un aspecto leonino ("facies leonina"). La afectación de las vías respiratorias superiores desencadena una rinitis crónica y provoca la modificación de la voz. La infección de los ojos puede causar amaurosis.

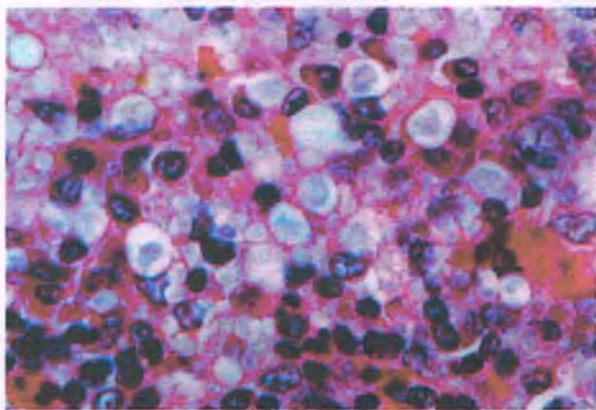


Figura 9-49. Lepra lepromatosa. Corte de piel que muestra una masa similar a un tumor formada por macrófagos espumosos. Las masas apenas discernibles en el interior de los macrófagos vacuolados corresponden a bacilos de lepra numerosos.

Complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*

Mycobacterium avium y *Mycobacterium intracellulare* son especies similares que producen enfermedades idénticas, y se agrupan en el complejo *M. avium-intracellulare* (MAI) o tan sólo MAI. El MAI causa dos tipos de enfermedad: 1) una neumopatía granulomatosa de evolución lenta e infrecuente, en personas inmunocompetentes, y 2) una enfermedad sistémica progresiva en individuos con SIDA. **La infección por MAI es la más frecuente entre las afecciones oportunistas en los pacientes con SIDA en Estados Unidos.**

El MAI se encuentra en el suelo, el agua y los productos alimentarios en todo el mundo. Es posible que el humano lo adquiera del ambiente mediante la inhalación de aerosoles que derivan de fuentes de agua infectadas. La colonización por estos microorganismos es frecuente. Hasta el 70% de la población muestra capacidad de respuesta inmunitaria contra el MAI, lo que revela una exposición previa.

La enfermedad granulomatosa por *Mycobacterium avium-intracellulare* se produce en personas inmunocompetentes

Casi todas las personas inmunocompetentes con neumopatía granulomatosa por MAI son de edad avanzada (50 a 70 años) y muchas cuentan con neumopatía previa. **Desde la perspectiva clínica y patológica, la enfermedad por MAI se asemeja a la tuberculosis, aunque evoluciona con mucha mayor lentitud. Provoca la formación de nódulos pulmonares y cavidades, así como de granulomas caseosos.**



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las afecciones subyacentes que predisponen con más frecuencia a la infección pulmonar por MAI son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la tuberculosis tratada, las neumoconiosis y las bronquiectasias. La tos es un síntoma frecuente, aunque no se contemplan la fiebre, la sudación nocturna, la fatiga y la pérdida de peso que caracterizan la tuberculosis. La neumopatía por MAI es indolora y sólo muestra evolución lenta, lo que hace que la función pulmonar decline gradualmente en el transcurso de años o décadas. El microorganismo es bastante resistente a los antituberculosos de primera línea, y es frecuente que las terapias combinadas generen respuestas inadecuadas.

Mycobacterium avium-intracellulare causa una infección diseminada en el SIDA

Un tercio de los individuos con SIDA en Estados Unidos desarrollan infección franca por MAI y hasta la mitad presentan pruebas de infección en el momento de la autopsia.



FACTORES ETIOLÓGICOS: En pacientes con SIDA la depresión progresiva de células T colaboradoras inhabilita las respuestas inmunitarias que normalmente impiden la enfermedad por MAI. Si bien los macrófagos fagocitan los microorganismos, no pueden eliminarlos. Los bacilos se multiplican, llenan las células y se diseminan primero hacia otros macrófagos y luego por todo el organismo, por medio del sistema linfático y la circulación sanguínea.



PATOLOGÍA: Los macrófagos infectados se identifican en muchos órganos. La proliferación de los microorganismos conduce al reclutamiento de macrófagos adicionales, lo que origina lesiones nodulares que se expanden y varían desde los granulomas epitelioides estructurados que contienen microorganismos escasos hasta los cúmulos laxos de macrófagos espumosos repletos de bacilos

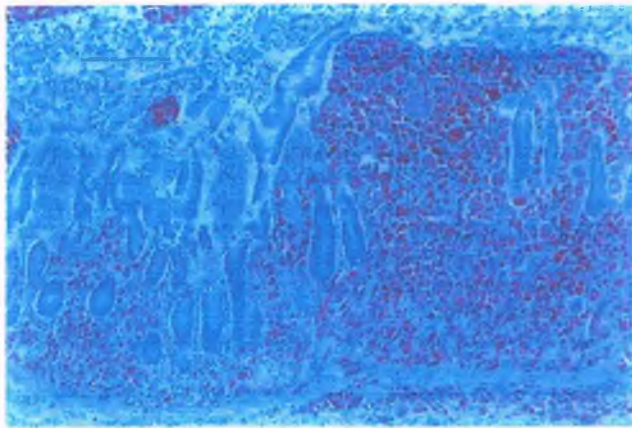


Figura 9-50. *Mycobacterium avium-intracellulare*. Corte de intestino delgado de un paciente con SIDA, que revela la presencia de macrófagos numerosos saturados con bacilos ácido-alcohol resistentes que se ubican en la lámina propia.

ácido-alcohol resistentes (fig. 9-50). Finalmente, los tejidos normales de los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea podrían ser reemplazados casi por completo por cúmulos de macrófagos y las lesiones en el intestino podrían erosionarse hacia la luz.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas generales tempranos de la enfermedad por MAI en el SIDA se asemejan a los de la tuberculosis: fiebre, sudación nocturna, fatiga y pérdida de peso. La afectación progresiva del intestino delgado desencadena malabsorción y diarrea, muchas veces con dolor abdominal. La afectación pulmonar es frecuente, pero no suele causar

síntomas. Las combinaciones de cinco o más antibióticos distintos, entre otros claritromicina, podrían controlar, aunque más difícilmente curar, la infección diseminada por MAI en los pacientes con SIDA.

Micobacterias atípicas

Existen varias especies más de micobacterias de origen ambiental que causan enfermedad en el humano en ocasiones. Estos microorganismos también se encuentran en las superficies de agua, en el polvo y en la suciedad, y las personas se contagian mediante inhalación, inoculación o ingestión de material ambiental.

Estas bacterias, entre las que se encuentra el MAI, se agrupan con frecuencia bajo el rubro “micobacterias atípicas” (en contraste con *M. tuberculosis*, que se considera la micobacteria “típica”). Las micobacterias atípicas tienen diversidad biológica y las enfermedades infrecuentes que causan en el humano difieren en cuanto a las circunstancias de contagio, la patología, las presentaciones clínicas y los tratamientos. Las características de estas afecciones se comparan en el cuadro 9-8.

- *Mycobacterium kansasii* produce una neumopatía granulomatosa crónica de evolución lenta en individuos mayores de 50 años, semejante a la que causa el MAI en personas inmunocompetentes.
- *Mycobacterium scrofulaceum*, un habitante común de la tierra, genera una linfadenitis cervical granulomatosa supurativa en niños pequeños (de 1 a 5 años). La infección afecta a los ganglios linfáticos submandibulares y quizá derive de la inoculación o la ingestión de los microorganismos por los lactantes que juegan en la tierra. La enfermedad es localizada y la escisión quirúrgica de los ganglios linfáticos afectados tiene efecto curativo.
- *Mycobacterium marinum*, que se identifica con frecuencia en superficies subacuáticas, causa una lesión cutánea nodular localizada (“granuloma de las albercas [o de las piscinas]”), que en ocasiones

Tabla 9-8

Infecciones por micobacterias atípicas

Microorganismo	Enfermedad	Grupos étnicos afectados	Patología	Fuente	Distribución
<i>Mycobacterium kansasii</i>	Neumopatía granulomatosa crónica (similar a la que produce <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>)	50 a 70	Inflamación granulomatosa	Microorganismos inhalados a partir del suelo, el polvo o el agua	Mundial
<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	Linfadenitis cervical	1 a 5	Inflamación granulomatosa	Quizá por ingestión de microorganismos del suelo o el polvo	Mundial
<i>Mycobacterium marinum</i>	Lesiones cutáneas localizadas	All	Inflamación granulomatosa	Inoculación directa de microorganismos a partir de peces o superficies subacuáticas (natación en piscinas, tanques de peces)	Mundial
<i>Mycobacterium ulcerans</i>	Ulceración grande, única y grave que afecta la piel y el tejido subcutáneo	Por lo general, 5 a 25	Necrosis coagulativa	Probable inoculación de microorganismos ambientales	Australia, África
<i>Mycobacterium fortuitum</i> and <i>Mycobacterium chelonae</i>	Infecciones relacionadas con inoculaciones traumáticas o iatrógenas	Todos	Inflamación piógena	Inoculación de microorganismos ambientales	Mundial

coincide con afectación linfática. La infección se transmite mediante la inoculación traumática, como a través de una abrasión del codo por golpear la escalera de una alberca o al pincharse el dedo con una espina de pescado. Las reacciones hísticas pueden ser piógenas o granulomatosas.

- *Mycobacterium ulcerans* causa una dermatopatía ulcerosa grave, que se observa en Australia, África y Papúa Nueva Guinea. La infección se manifiesta por una úlcera solitaria socavada y profunda que abarca la piel y el tejido subcutáneo de las extremidades.
- *Mycobacterium chelonae* y *Mycobacterium fortuitum* son microorganismos con relación estrecha, que tienen distribución amplia en el ambiente. La infección se relaciona con la inoculación traumática o yatrógena de material contaminado con microorganismos. Aparecen abscesos fluctuantes indoloros en el lugar de la inoculación, que se ulceran y gradualmente muestran cicatrización espontánea. La reacción hística puede ser piógena o granulomatosa.

INFECCIONES MICÓTICAS

Entre los más de 100 000 hongos conocidos, sólo algunos causan enfermedad en el humano. Entre éstos, la mayor parte son "oportunistas": sólo infectan a individuos con alteración de los mecanismos inmunitarios. De esta manera, la administración de corticoesteroides, la terapia antineoplásica y las deficiencias congénitas o adquiridas de células T predisponen a las infecciones micóticas.

Los hongos son las bacterias más grandes y complejas. Su tamaño varía entre 2 µm y 100 µm y son eucariotas. Así pues, poseen membranas nucleares y orgánulos citoplasmáticos, como mitocondrias y retículo endoplasmático.

En función de su morfología, existen dos tipos básicos de hongos: levaduras y mohos.

- Las **levaduras** son hongos unicelulares. Se trata de células redondas u ovaladas que se reproducen mediante gemación, proceso por el cual los microorganismos hijos se desprenden de la madre. Algunas levaduras producen gemaciones que no se desprenden, y que en vez de esto forman **seudohifas** (es decir, cadenas elongadas de levaduras con un aspecto similar a las hifas).
- Los **mohos** son colonias micóticas filamentosas multicelulares que cuentan con ramificaciones tubulares, o **hifas**, de 2 a 10 µm de diámetro. La masa enredada de hifas del moho constituye lo que se denomina **micelio**. Algunas hifas se separan por medio de tabiques que se ubican a intervalos regulares; otras carecen de tabicación.
- Los **hongos dimorfos** pueden crecer como levaduras o mohos, lo que depende de las condiciones ambientales.

La mayor parte de los hongos pueden identificarse en los cortes hísticos que se tiñen con hematoxilina y eosina. La tinción de ácido peryódico de Schiff y la de metenammina argéntica de Gomori resaltan las paredes celulares micóticas y se utilizan con frecuencia para detectar la infección de este tipo en los tejidos.

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

Pneumocystis jiroveci (antes *P. carinii*) causa una neumonía progresiva y muchas veces letal en individuos con trastornos de la inmunidad celular, y se observa con frecuencia como patógeno oportunista en el SIDA. El microorganismo se reclasificó en fecha reciente en el grupo de los hongos.



EPIDEMIOLOGÍA: *Pneumocystis jiroveci* tiene distribución mundial. Puesto que el 75% de la población cuenta con anticuerpos contra el microorganismo al alcanzar la edad de 5 años,

es probable que su inhalación sea común. Si la inmunidad celular se encuentra íntegra, la infección se contiene con rapidez sin causar síntomas.

En las décadas de 1960 y 1970, se comunicaban cada año entre 100 y 200 casos de enfermedad activa por *Pneumocystis* en Estados Unidos, en particular en personas con neoplasias hematológicas, receptores de trasplante o individuos sometidos a terapia con corticoesteroides o de tipo citotóxico. *Pneumocystis* se convirtió en un patógeno frecuente en el contexto de la pandemia de SIDA: antes del surgimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad (cap. 4), el 80% de los individuos con SIDA desarrollaban neumonía por *Pneumocystis*.



FACTORES ETIOLÓGICOS: *Pneumocystis jiroveci* se reproduce al asociarse con las células del recubrimiento alveolar tipo 1 y la enfermedad activa se limita a los pulmones. La infección comienza con la adhesión de los trofozoítos de *Pneumocystis* a las células del recubrimiento alveolar. Los trofozoítos se alimentan de las células hospederas, crecen y se transforman en su variante quística, que contiene los microorganismos hijos. Los quistes se rompen para liberar trofozoítos nuevos, que se adhieren a otras células del recubrimiento alveolar. Si el sistema inmunitario del hospedero o los antibióticos no limitan el proceso, los alvéolos infectados quedan finalmente ocupados por microorganismos y líquido proteináceo. La ocupación progresiva de los alvéolos impide el intercambio gaseoso adecuado y el paciente desarrolla asfixia paulatina.

Se asume, mas no está comprobado, que la mayor parte de los casos de enfermedad por *Pneumocystis* deriva de una infección endógena latente. Los brotes de neumonía por *Pneumocystis* también se producen en lactantes con desnutrición grave (y, por ende, inmunodeprimidos) en guarderías; se piensa que estos casos representan infecciones primarias.



PATOLOGÍA: *Pneumocystis jiroveci* produce consolidación progresiva de los pulmones. El análisis microscópico revela que los alvéolos contienen material eosinófilo espumoso, compuesto de macrófagos alveolares y quistes, así como trofozoítos de *P. jiroveci* (fig. 9-51). Existen membranas hialinas y los neumocitos tipo 2 son prominentes. En los neonatos los tabiques alveolares se engrosan por la infiltración de células linfoides y macrófagos. Las células plasmáticas prominentes en la enfermedad infantil condujeron al uso del concepto "neumonía de células plasmáticas", ahora obsoleto.

Las distintas formas de *P. jiroveci* pueden identificarse con más precisión con las tinciones de metenammina argéntica. La forma quística mide alrededor de 60 µm de diámetro (fig. 9-51 B); los trofozoítos extracelulares y las formas intraquísticas se observan como células de configuración irregular, con 1 a 3 µm de diámetro, con núcleo puntiforme de tono violeta cuando se utiliza la tinción de Giemsa.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La neumonía por *P. jiroveci* se manifiesta por fiebre y disnea progresiva, que con frecuencia se exacerba con el ejercicio y se acompaña de tos seca. La disnea puede ser pequeña al principio y se intensifica con lentitud en el transcurso de varias semanas. Las radiografías de tórax revelan un proceso pulmonar difuso. Para el diagnóstico es necesario obtener material alveolar (mediante broncoscopia, lavado endobronquial o inducción de la expectoración) para someterlo a tinción. La enfermedad es mortal si no recibe tratamiento. La terapia consiste en la administración de trimetoprima-sulfametoxazol o pentamidina.

Candida

El género *Candida*, compuesto por 20 especies de levaduras, incluye los patógenos oportunistas más frecuentes. Muchas especies de *Candida*

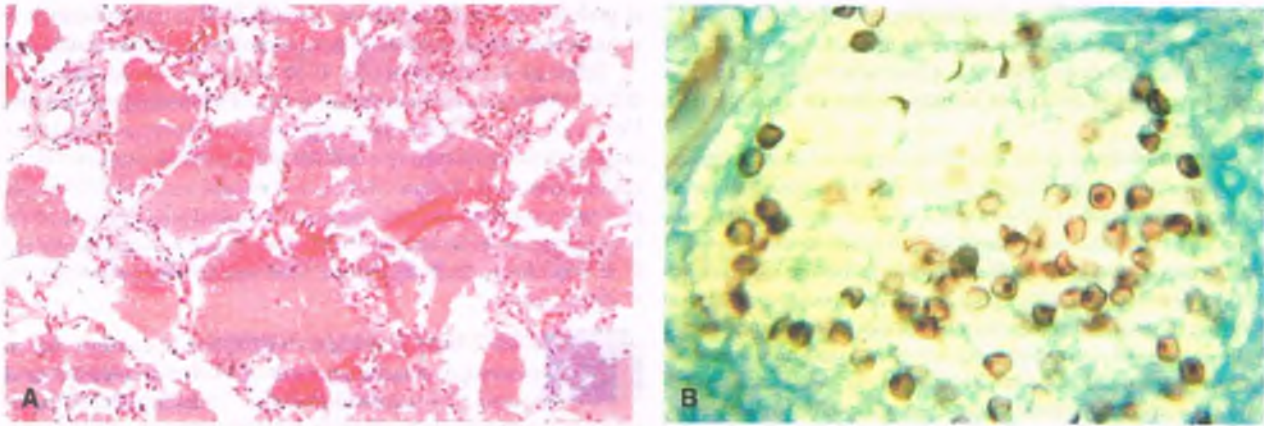


Figura 9-51. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. A. Los alvéolos contienen material eosinófilo espumoso que se compone de macrófagos alveolares, así como de quistes y trofozoitos de *P. jirovecii*. B. Tinción argéntica que revela los microorganismos en forma de luna creciente, que se encuentran colapsados y degenerados. Algunos cuentan con una mancha puntiforme oscura característica en sus paredes.

son parte de la flora endógena del humano y se encuentran bien adaptadas para la vida en el organismo humano, aunque también son capaces de producir enfermedad cuando se ven afectadas las defensas del hospedero. Si bien las distintas variantes de candidiasis difieren en cuanto a gravedad clínica, en su mayoría son afecciones localizadas superficiales, que se restringen a un área mucocutánea específica, e incluyen:

- **Intertrigo:** Infección de superficies cutáneas en oposición
- **Paroniquia:** Infección del lecho ungueal
- **Dermatitis del pañal**
- **Vulvovaginitis**
- **Muguet o candidiasis oral:** Infección oral
- **Esofagitis**

Las infecciones por *Candida* en los tejidos profundos son mucho menos comunes que las infecciones superficiales, aunque pueden poner en riesgo la vida. Las estructuras profundas afectadas con más frecuencia son el cerebro, el ojo, el riñón y el corazón. Las infecciones por *Candida* en los tejidos profundos son mucho menos comunes que las infecciones superficiales, aunque pueden poner en riesgo la vida.

La mayoría de las infecciones por *Candida* derivan de la flora endógena. *Candida albicans* reside en pequeñas cantidades en la bucofaringe, el tubo digestivo y la vagina y es el patógeno más frecuente del género, responsable de más del 95% de estas infecciones.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Las barreras mecánicas, las células inflamatorias, la inmunidad humoral y la mediada por células obligan a *Candida* a ocupar lugares superficiales no estériles. A su vez, la flora bacteriana de ordinario limita la cantidad de microorganismos micóticos. Las bacterias 1) bloquean la unión de la *Candida* a las células epiteliales; 2) compiten con ella por los nutrientes, y 3) impiden la conversión del hongo en sus variantes con capacidad para invadir los tejidos. Cuando cualquiera de las defensas mencionadas se ve afectada, se posibilitan las infecciones por *Candida* (tabla 9-9). La administración de antibióticos elimina la flora bacteriana competente y es el factor precipitante más común de la candidiasis. Bajo condiciones de desarrollo sin oposición, la levadura se transforma en su variante invasora (hifas o pseudohifas), invade los tejidos superficiales e induce una respuesta inflamatoria o inmunitaria.

Si bien *Candida* habita en las superficies cutáneas, no produce dermatopatía sin que exista alguna lesión cutánea predisponente. El factor más común de este tipo es la maceración o el reblandecimiento y la destrucción de la piel. Las áreas que se mantienen calientes y húmedas, como las regiones ubicadas entre los dedos de las manos y los pies, las de los pliegues

cutáneos y las cubiertas por pañales, tienden a la maceración y al desarrollo de enfermedad superficial por *Candida*.

La incidencia de candidiasis invasora va en aumento. La administración frecuente de antibióticos potentes de amplio espectro elimina las bacterias que de otra manera limitarían la colonización por *Candida*. El uso amplio de instrumentos médicos, como catéteres intravasculares, equipos para monitorización y sondas endotraqueales y urinarias, permite el acceso a lugares estériles. El SIDA y las neutropenias iatrogénicas dejan al individuo incapaz de defenderse de manera óptima incluso de patógenos débiles, como *Candida*. Por último, los consumidores de drogas intravenosas desarrollan infecciones profundas por *Candida* como consecuencia de la introducción del hongo en el torrente sanguíneo.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Las infecciones superficiales de piel, bucofaringe (fig. 9-52 A) y esófago revelan la existencia de microorganismos invasores en casi todas las capas superficiales del epitelio, y se relacionan con infiltrados inflamatorios

Tabla 9-9

Infecciones por *Candida*

Enfermedad	Condiciones predisponentes
Infecciones superficiales	
Intertrigo (superficies cutáneas en oposición)	Maceración
Paroniquia (lechos ungueales)	Maceración
Dermatitis del pañal	Maceración
Vulvovaginitis	Modificación de la flora normal
Algodoncillo (moniliasis oral)	Compromiso de la inmunidad mediada por células
Esofagitis	Compromiso de la inmunidad mediada por células
Infecciones profundas	
Infecciones de vías urinarias	Sondas urinarias a permanencia
Sepsis e infección diseminada	Neutropenia, catéteres intravasculares a permanencia y modificación de la flora

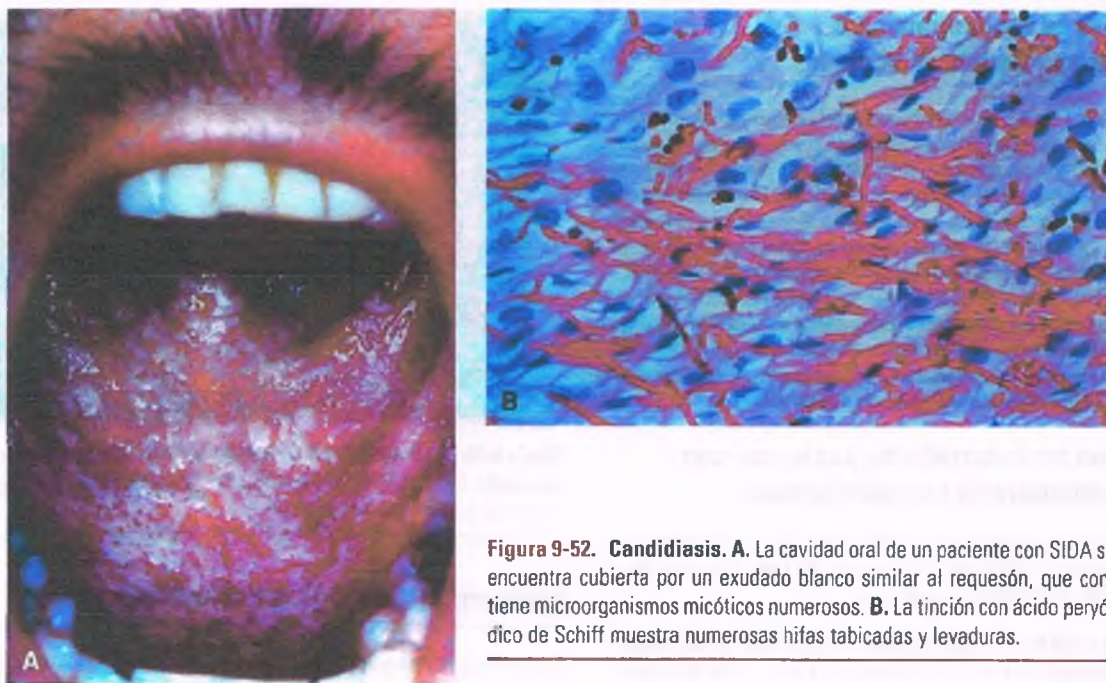


Figura 9-52. Candidiasis. **A.** La cavidad oral de un paciente con SIDA se encuentra cubierta por un exudado blanco similar al requesón, que contiene microorganismos micóticos numerosos. **B.** La tinción con ácido peryódico de Schiff muestra numerosas hifas tabicadas y levaduras.

agudos. Se identifican levaduras, pseudohifas e hifas (fig. 9-52 B). Las levaduras son redondas y tienen entre 3 y 4 μm de diámetro, mientras que las hifas son tabicadas. La vaginitis por *Candida* se caracteriza por la invasión superficial del epitelio escamoso, aunque la inflamación suele ser escasa. Las infecciones profundas consisten en abscesos microscópicos múltiples que contienen levaduras, hifas, detritos necróticos y neutrófilos. En raras ocasiones, *Candida* provoca respuestas granulomatosas.

Las distintas infecciones cutáneas superficiales se observan como pápulas eritematosas sensibles a la palpación, que se extienden para constituir áreas eritematosas confluentes.

- **Algodoncillo o moniliasis oral:** Esta lesión afecta a la lengua y las membranas mucosas de la boca. En una fase temprana de la vida es la variante más común de candidiasis mucocutánea. La candidiasis vaginal durante el embarazo predispone a los neonatos a la infección. Consiste en membranas friables, blancas y similares al requesón, que se adhieren a las superficies afectadas. Estos parches contienen hongos, detritos necróticos, neutrófilos y bacterias, y pueden desprenderse mediante raspado. La eliminación de las membranas revela una superficie hemorrágica dolorosa.
- **Vulvovaginitis candidiásica:** Esta afección genera la producción de un flujo vaginal blanquecino espeso, así como prurito vaginal y vulvar. Las áreas afectadas de la vulva muestran eritema y sensibilidad a la palpación. La vaginitis por *Candida* es más intensa cuando el pH vaginal es bajo. Los antibióticos, el embarazo, la diabetes y los corticosteroides predisponen a desarrollar esta variante de vaginitis.
- **Sepsis por *Candida* y candidiasis diseminada:** La candidiasis sistémica es rara, y normalmente constituye una circunstancia permanente en un individuo con trastornos inmunitarios o neutropenia. Varias especies de *Candida* son capaces de causar enfermedad invasora en este contexto. Los microorganismos podrían entrar a través de la piel ulcerada o lesiones mucosas, o por medios yatrogénos (p. ej., diálisis peritoneal, accesos intravenosos o sondas urinarias). Las vías urinarias se ven afectadas con más frecuencia y la incidencia en mujeres es cuatro veces mayor que en varones. Las lesiones renales pueden derivar de la diseminación sanguínea o de una pielonefritis ascendente.

- **Endocarditis por *Candida*:** Esta afección se caracteriza por vegetaciones grandes en las válvulas cardíacas e incidencia alta de embolización hacia las arterias grandes. En la mayoría de los individuos con endocarditis candidiásica, la causa no es la inmunodepresión sino una vulnerabilidad inusual. Los adictos a drogas que utilizan agujas contaminadas y los individuos con valvulopatía que reciben terapia antibacteriana prolongada o cuentan con catéteres vasculares permanentes se encuentran en riesgo de desarrollar endocarditis. Una de las complicaciones más graves de la candidiasis invasora es la embolia séptica cerebral.

Aspergilosis

Las especies de *Aspergillus* son hongos ambientales comunes que causan infecciones oportunistas, que por lo general afectan los pulmones. Existen tres tipos de aspergilosis pulmonar: 1) aspergilosis broncopulmonar alérgica; 2) colonización de una cavidad pulmonar preexistente (aspergiloma o bola micótica), y 3) aspergilosis invasora (cap. 12). Entre las más de 200 especies de *Aspergillus* identificadas, alrededor de 20 causan enfermedad en el humano. *Aspergillus fumigatus* es con mucho el patógeno más frecuente en el humano.



EPIDEMIOLOGÍA: *Aspergillus* es un saprofito que se encuentra en la tierra por todo el mundo, en la materia vegetal en descomposición y en el estiércol. La aspergilosis pulmonar se desarrolla por la inhalación de esporas pequeñas (de 2 a 3 μm), llamadas **conidios**, que se encuentran en el aire de casi todos los ambientes humanos. Las esporas tienen tamaño suficiente para entrar hasta los alvéolos al inhalarse. La exposición es mayor cuando se ve afectado el hábitat del hongo, por ejemplo cuando se hacen excavaciones en la tierra o se manipula materia orgánica en descomposición.

En los tejidos, *Aspergillus* muestra hifas tabicadas de 2 a 7 μm de diámetro, que se ramifican progresivamente formando ángulos agudos. La ramificación dicotómica múltiple condujo a la adopción del nombre *Aspergillus* (del Latín *aspergere*, esparcir). Deriva de un simil fantástico con el *aspergillum*, un instrumento utilizado para rociar agua bendita durante las ceremonias religiosas católicas.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica puede complicar el asma

La inhalación de esporas de *Aspergillus* conduce a los antígenos micóticos hacia las vías respiratorias y los alvéolos; el contacto sucesivo incita una respuesta alérgica en personas susceptibles. La situación se agrava si las esporas logran germinar y crecer dentro de las vías respiratorias, lo que determina la exposición a largo plazo al antígeno. La aspergilosis broncopulmonar alérgica se limita casi en su totalidad a asmáticos, el 20% de los cuales desarrollan finalmente este trastorno (v. cap. 12).

Los bronquios y los bronquiolos muestran infiltración linfocítica, de células plasmáticas y de eosinófilos en una cantidad variable. En ocasiones las vías respiratorias se encuentran impactadas con moco e hifas. Los pacientes experimentan exacerbaciones de asma, que en muchas ocasiones coinciden con infiltrados pulmonares y eosinofilia.

El aspergiloma se desarrolla en pacientes con cavidades pulmonares o bronquiectasias

Las esporas inhaladas germinan en la atmósfera cálida y húmeda que albergan estas cavidades y las llenan con masas de hifas. Los microorganismos no producen invasión (v. cap. 12).



PATOLOGÍA: Un aspergiloma es una masa densa redondeada formada por hifas enredadas, de 1 cm a 7 cm de diámetro, que se ubica en el interior de una cavidad fibrosa. La pared de la cavidad está constituida por tejido conjuntivo colágeno, con linfocitos y células plasmáticas. Las hifas no invaden los tejidos adyacentes.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los aspergilomas se desarrollan casi siempre en cavidades tuberculosas antiguas. Los síntomas corresponden a la enfermedad subyacente. Resulta característica la imagen radiológica de una lesión redonda densa dentro de una cavidad. Es más práctico evitar el tratamiento de los aspergilomas, no obstante la escisión quirúrgica podría estar indicada en algunos casos.

La aspergilosis invasora suele afectar a pacientes con neutropenia

Siempre que el número o la actividad de los neutrófilos se encuentren afectados, resulta factible el desarrollo de aspergilosis invasora. Las condiciones más frecuentes derivan de la terapia con dosis altas de esteroides o fármacos citotóxicos, así como de la leucemia aguda. En pacientes con neutropenia grave, las esporas inhaladas germinan y producen hifas, que invaden los bronquios y pasan al parénquima pulmonar, lugar a partir del cual es posible la diseminación amplia del hongo.



PATOLOGÍA: *Aspergillus* invade con facilidad los vasos sanguíneos y genera trombosis (fig. 9-53). Como consecuencia, se observan infartos nodulares múltiples diseminados en ambos pulmones. La afectación de las arterias pulmonares principales desencadena infartos grandes en forma de cuña, cuya base se orienta hacia la pleura. La invasión vascular también permite la diseminación del hongo hacia otros órganos. En el análisis microscópico, las hifas de *Aspergillus* muestran disposición radial en torno a los vasos sanguíneos, y se extienden a través de sus paredes. La aspergilosis aguda también podría comenzar en los senos paranasales y extenderse hacia la cara, la órbita y el cerebro.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La aspergilosis invasora se manifiesta por fiebre y focos múltiples de infiltración pulmonar en un paciente con inmunodepresión. Debido a la trombosis frecuente y a la diseminación hematogena, la enfermedad suele ser letal. La terapia antimicótica con amfotericina B puede tener éxito, pero debe iniciarse temprano y administrarse en dosis altas.

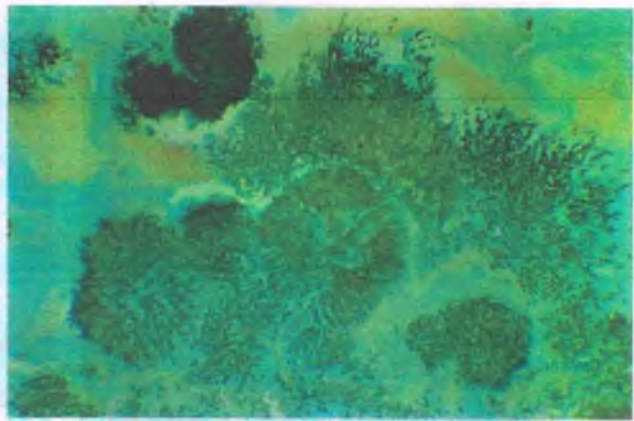


Figura 9-53. Aspergilosis invasora. Corte de pulmón impregnado con plata que revela hifas micóticas ramificadas que rodean los vasos sanguíneos e invaden el parénquima adyacente.

Mucormicosis (zigomicosis)

Existen varios hongos ambientales relacionados, miembros de la clase de los Zygomycetes —específicamente, *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor* y *Absidia*—, que causan infecciones oportunistas graves, necrosantes e invasoras, que comienzan en los senos paranasales o los pulmones. Las infecciones que producen suelen denominarse mucormicosis o zigomicosis.

En los tejidos, los Zygomycetes desarrollan hifas grandes (de 8 a 15 μm de diámetro), que se ramifican en ángulo recto, tienen paredes delgadas y carecen de tabiques. En los cortes de tejido se observan como tubos huecos. Al carecer de paredes transversales, sus contenidos líquidos fluyen y dejan segmentos vacíos extensos. También pueden observarse como “listones retorcidos”, que corresponden a hifas colapsadas.



EPIDEMIOLOGÍA: *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, y *Absidia* tienen una amplia distribución en el ambiente, y habitan en el suelo, los alimentos y la materia vegetal en descomposición. Sus esporas se inhalan y, en personas susceptibles, comienza el desarrollo de la enfermedad en los pulmones. La mucormicosis se presenta casi exclusivamente cuando las defensas se encuentran afectadas. Causas comunes son la neutropenia grave (p. ej., tras el tratamiento de la leucemia), la terapia con glucocorticoides en dosis altas y, en particular, la diabetes grave.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: los tres tipos principales de mucormicosis son la rinocerebral, la pulmonar y la subcutánea.

- **Mucormicosis rinocerebral:** El hongo prolifera dentro de los senos paranasales, invade los tejidos circundantes y se extiende hacia los tejidos blandos de la cara, los nervios, los vasos sanguíneos y el cerebro. El paladar o los cornetes se encuentran cubiertos con una costra negra, y el tejido subyacente es friable y hemorrágico. Las hifas micóticas crecen hacia el interior de las arterias y provocan un infarto séptico devastador y de evolución rápida en los tejidos afectados. La extensión hacia el cerebro desencadena una encefalitis hemorrágica necrosante con consecuencias letales. El tratamiento implica la escisión quirúrgica de los tejidos afectados, la administración de amfotericina B y la corrección de la anomalía predisponente.
- **Mucormicosis pulmonar:** Esta infección se asemeja a la aspergilosis pulmonar invasora, con invasión vascular y áreas múltiples de infarto

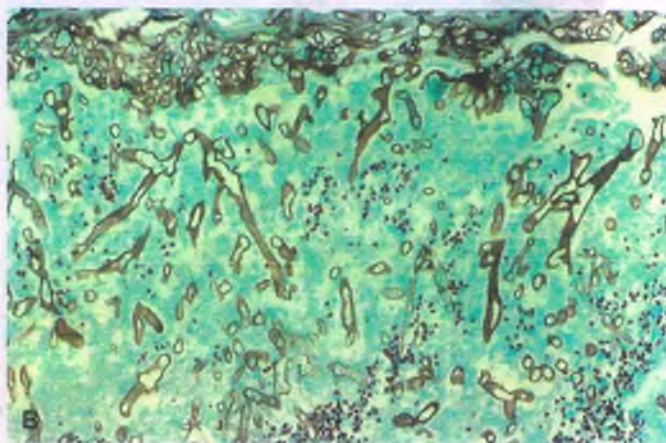
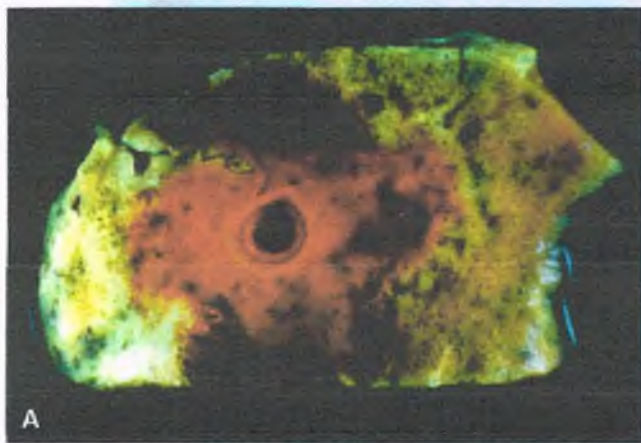


Figura 9-54. Mucormicosis pulmonar. A. Corte transversal del pulmón que muestra los vasos sanguíneos en el centro del campo invadidos por mucormicetos y ocluidos por un trombo séptico. Los tejidos circundantes están infartados. B. Mucormicosis invasora, con tinción argéntica de Gomori-metenamina.

séptico (fig. 9-54). Tanto la mucormicosis rinocerebral como la pulmonar suelen causar la muerte.

- **Cigomicosis subcutánea:** Esta infección se adquiere sólo en los trópicos, y se debe a *Basidiobolus haptosporus*. El hongo crece con lentitud en el panículo adiposo y constituye una masa inflamatoria indurada con crecimiento gradual, que suele ubicarse en el hombro, el tronco, los glúteos o los muslos.

Criptococosis

La *criptococosis* es una micosis sistémica que desencadena *Cryptococcus neoformans* y que afecta predominantemente a las meninges y los pulmones (fig. 9-55). *Cryptococcus neoformans* tiene distribución mundial. Su reservorio principal lo constituyen las heces de las palomas, que son alcalinas e hiperosmolares. Estas condiciones permiten al criptococo permanecer pequeño, lo que hace posible que los microorganismos inhalados lleguen hasta los bronquiolos terminales. *Cryptococcus neoformans* es único entre los hongos patógenos en cuanto a que cuenta con una cápsula de proteoglucanos, que resulta esencial para su patogenicidad. El microorganismo se ve como una levadura con tinción basófila ligera, con una cápsula mucinosa clara de 3 a 5 µm de grosor.



EPIDEMIOLOGÍA: *Cryptococcus* afecta casi de manera exclusiva a individuos con alteración de la inmunidad celular. Si bien el microorganismo tiene distribución amplia y es común exponerse a él, la criptococosis es rara si no existe alguna enfermedad predisponente. El padecimiento es infrecuente incluso entre colómbófilos, que se exponen a concentraciones altas del microorganismo. La criptococosis se produce en individuos con SIDA, linfomas (en particular, enfermedad de Hodgkin), leucemias y sarcoidosis, y en aquellos que reciben terapia con corticoesteroides en dosis altas.



FACTORES ETIOLÓGICOS: En personas con capacidad inmunitaria normal, los neutrófilos y los macrófagos alveolares eliminan *C. neoformans* y no se desarrolla enfermedad clínica. En contraste, en un paciente con deficiencia de la inmunidad celular los criptococos sobreviven, se reproducen en el lugar y luego se diseminan. Si bien el pulmón es el portal de entrada, el SNC es el lugar que afectado con más frecuencia, por efecto del ambiente excelente que determina el líquido cefalorraquídeo.



PATOLOGÍA: Más del 95% de las infecciones por criptococo afecta a las meninges y el cerebro. Pueden identificarse lesiones pulmonares en la mitad de los pacientes. En una minoría se presenta afectación de la piel, el hígado y otros órganos. En la meningoencefalitis criptocócica todo el cerebro muestra edema y reblandecimiento y las leptomeninges presentan engrosamiento y un aspecto gelatinoso que deriva de la infiltración de los microorganismos con cápsula gruesa. Las respuestas inflamatorias son variables, aunque muchas veces mínimas, con infiltración hística por criptococos abundantes y ausencia de respuesta inflamatoria. De existir, la inflamación puede ser neutrófila, linfocítica o granulomatosa.

La criptococosis pulmonar puede manifestarse como una neumopatía difusa o como áreas aisladas de consolidación. Los alvéolos afectados se aprecian distendidos por cúmulos de microorganismos, por lo general con inflamación mínima.

Como consecuencia de su cápsula gruesa, *C. neoformans* capta deficientemente la tinción de rutina de hematoxilina y eosina, y en los cortes hísticos adquiere un aspecto de burbuja u orificio (fig. 9-56 A). Las tinciones para hongos (ácido peryódico de Schiff y metenamina argéntica de Gomori) revelan las levaduras, pero no tienen adecuadamente la cápsula polisacárida. El microorganismo se ve así circundado por un halo. La cápsula puede realizarse con una tinción de mucicarmina (fig. 9-56 B).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La enfermedad nerviosa central por criptococo suele tener un comienzo gradual y se acompaña de síntomas sin focalización, como cefalea, mareo, somnolencia y pérdida de la coordinación. La meningitis criptocócica que no recibe tratamiento causa la muerte invariablemente. La terapia hace necesaria la administración sistémica prolongada de fármacos antimicóticos. La neumonía criptocócica se presenta como una neumopatía progresiva difusa.

Histoplasmosis

La histoplasmosis se debe a *Histoplasma capsulatum*. La infección suele ser autolimitada, pero puede provocar una enfermedad granulomatosa sistémica. La mayoría de los casos de histoplasmosis no muestran síntomas, aunque en personas con trastornos de la inmunidad celular se desarrollan infecciones diseminadas progresivas. *Histoplasma capsulatum* es un hongo dimorfo, con distribución mundial,

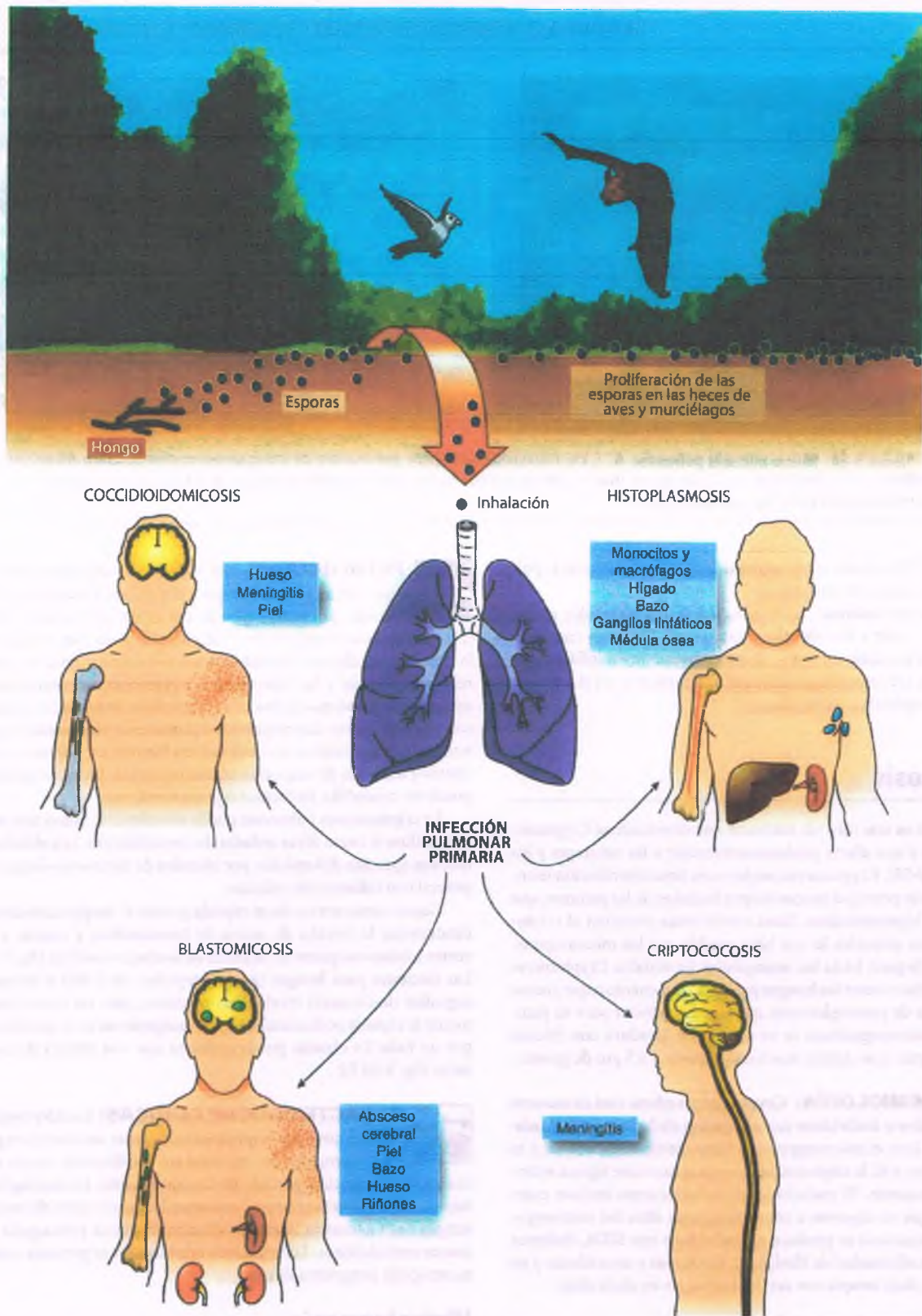


Figura 9-55. Infección micótica pulmonar y diseminada. Los hongos crecen en el suelo y el aire, así como en las heces de aves y murciélagos; forman esporas, algunas de las cuales son infecciosas. Al inhalarlas, las esporas causan infección pulmonar primaria. En unos cuantos pacientes la infección se disemina.

Histoplasmosis. La infección primaria se produce en el pulmón. En pacientes susceptibles el hongo se disemina hacia los órganos blancos, concretamente al sistema de monocitos y macrófagos (hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea), así como a la lengua, las membranas mucosas de la boca y las glándulas suprarrenales.

Criptococosis. La infección primaria del pulmón se disemina hacia las meninges.

Blastomicosis. La infección primaria del pulmón presenta diseminación amplia. Los blancos principales son el cerebro, las meninges, la piel, el bazo, el hueso y el riñón.

Coccidioidomicosis. La infección pulmonar primaria puede diseminarse ampliamente. Piel, meninges y huesos son blancos frecuentes.

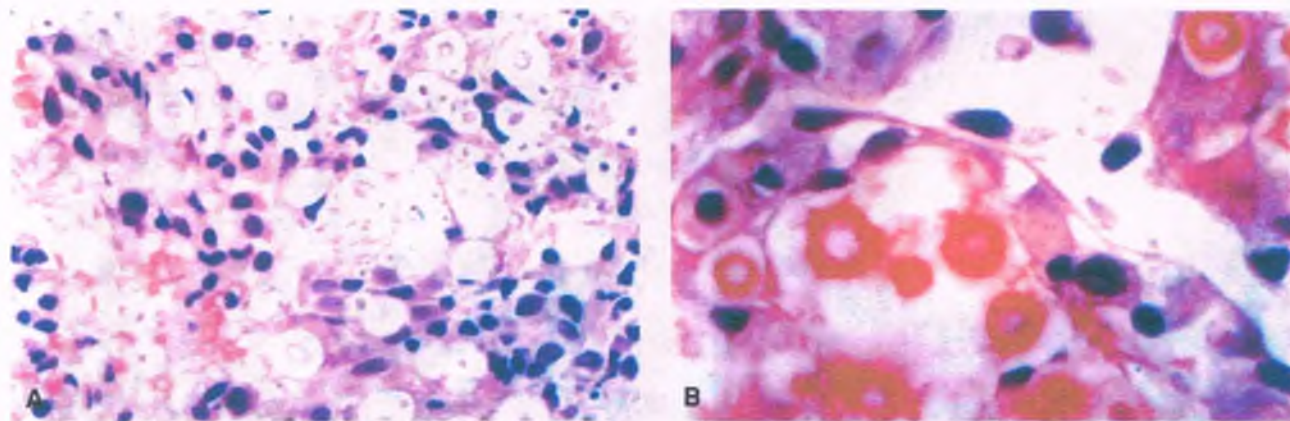


Figura 9-56. Criptococosis. A. En un corte de pulmón teñido con hematoxilina y eosina, *Cryptococcus neoformans* adquiere el aspecto de orificios o burbujas. B. Mismo corte teñido con mucicarmina, que permite observar la cápsula del microorganismo.

que crece como moho a temperaturas ambientales y como levadura dentro del organismo (37°C). La levadura es redonda y cuenta con un cuerpo basófilo central rodeado por una zona o halo de tono claro, que se encuentra rodeado a su vez por una pared celular rígida de 2 a 4 µm de diámetro. En las lesiones caseosas la impregnación argéntica permite identificar los restos de las levaduras en degeneración.



EPIDEMIOLOGÍA: La histoplasmosis se adquiere tras la inhalación de esporas de *H. capsulatum* con capacidad infecciosa (fig. 9-55). El reservorio del hongo lo constituyen las heces de las aves y el suelo. En América, las regiones hiperendémicas se ubican en el este y el centro de Estados Unidos, el oeste de México, Centroamérica, los países del norte de Sudamérica y Argentina. En los trópicos, la fuente de exposición está constituida por los nidos de murciélagos, las cuevas y el suelo bajo los árboles.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La enfermedad se asemeja a la tuberculosis en muchos sentidos. La infección primaria comienza tras la fagocitosis de los microconidios a cargo de los macrófagos alveolares. Al igual que *M. tuberculosis*, *H. capsulatum* se reproduce dentro de los macrófagos que carecen de sensibilización inmunitaria. Al tiempo que los microorganismos crecen, se reclutan macrófagos adicionales en el lugar de la infección, lo que origina un área de consolidación pulmonar. Algunos macrófagos transportan primero los microorganismos hacia los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos y luego hacia el resto del organismo, donde los hongos infectan otros monocitos y macrófagos. Los microorganismos proliferan dentro de esas células hasta que se desencadenan las respuestas inmunitarias de hipersensibilidad y mediada por células, por lo general en el transcurso de 1 a 3 semanas. Las respuestas inmunitarias normales suelen limitar la infección. Los macrófagos activados destruyen las levaduras fagocitadas y constituyen granulomas necrosantes en los lugares en que existe infección.

La evolución de la infección varía junto con el tamaño del inóculo y la competencia inmunitaria del hospedero. La mayor parte de las infecciones (95%) implican inóculos pequeños en personas con competencia inmunitaria. Afectan a regiones pequeñas del pulmón y los ganglios linfáticos regionales, e invariablemente se mantienen silentes. Por otra parte, la exposición a un inóculo abundante, como la que se produce en un lugar de refugio de aves excavado, puede desencadenar una neumopatía de evolución rápida, con áreas grandes de consolidación, afectación prominente de los ganglios mediastínicos e hiliares y extensión de la infección al hígado, el bazo y la médula ósea.

La histoplasmosis diseminada se detecta en individuos que no establecen una respuesta inmunitaria efectiva contra *H. capsulatum*. Lactantes, personas con SIDA y pacientes con terapia de corticosteroides tienen un especial riesgo. Además, algunos individuos sin afecciones subyacentes conocidas también desarrollan histoplasmosis diseminada.



PATOLOGÍA: La histoplasmosis autolimitada aguda se caracteriza por la presencia de granulomas necrosantes en el pulmón, los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares, el bazo y el hígado. En una fase temprana de la infección, el material caseoso se encuentra rodeado por macrófagos, células gigantes de Langhans, linfocitos y células plasmáticas. Es posible identificar las levaduras de *H. capsulatum* dentro de los macrófagos y en el material caseoso. Finalmente, los componentes celulares del granuloma desaparecen en su mayoría, y el material caseoso se calcifica, para constituir un "nódulo fibrocaseoso" (fig. 9-57 A).

La histoplasmosis diseminada se caracteriza por la infiltración progresiva de los órganos por macrófagos que transportan a *H. capsulatum* (fig. 9-57 B). En casos leves, las respuestas inmunitarias pueden controlar el microorganismo, pero no eliminarlo. Durante periodos prolongados la enfermedad se limita en gran medida a los macrófagos ubicados en los órganos infectados. Si el paciente tiene inmunodeficiencia, cúmulos de macrófagos repletos de *H. capsulatum* infiltran el hígado, el bazo, los pulmones, el intestino, las glándulas suprarrenales y las meninges.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Casi todas las infecciones son asintomáticas, pero en caso de afectación amplia los pacientes desarrollan fiebre, cefalea y tos. Los síntomas persisten algunos días o semanas, aunque la enfermedad no requiere tratamiento.

La histoplasmosis diseminada se caracteriza por pérdida de peso, fiebre intermitente y debilidad. En caso de inmunodeficiencia leve, la enfermedad podría persistir y evolucionar durante años, incluso décadas. En la inmunodeficiencia más grave, la diseminación evoluciona con más rapidez, muchas veces con fiebre elevada, tos, pancitopenia y cambios del estado mental. La histoplasmosis diseminada se trata con fármacos antimicóticos sistémicos.

Coccidioidomicosis

La coccidioidomicosis es una infección micótica necrosante crónica que guarda similitud clínica y patológica con la tuberculosis. La

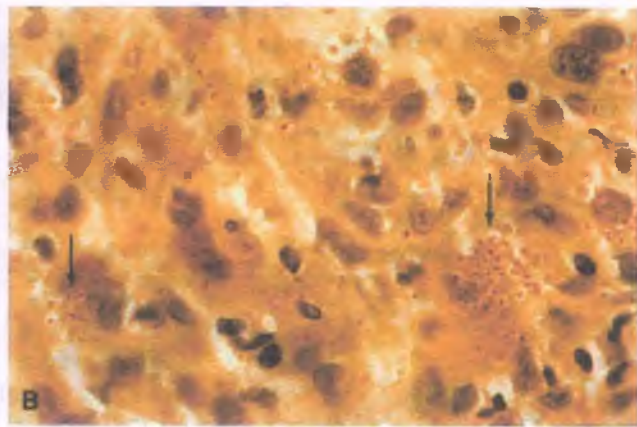
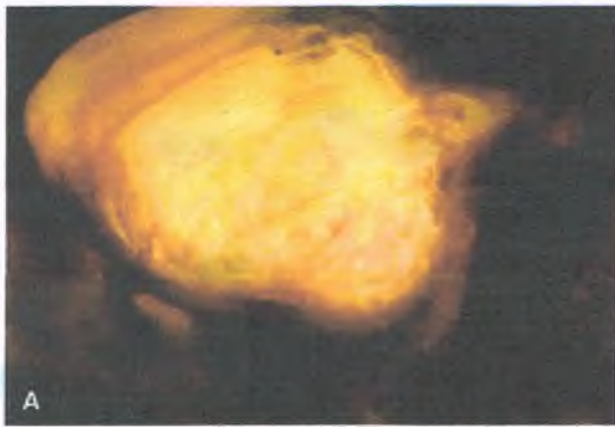


Figura 9-57. Histoplasmosis. A. Corte de pulmón que muestra un nódulo fibrocasooso subpleural encapsulado. B. Corte hepático en un individuo con histoplasmosis diseminada, que revela las células de Kupffer que contienen levaduras numerosas de *Histoplasma capsulatum* (flechas; tinción de ácido peryódico de Schiff).

enfermedad, generada por *Coccidioides immitis*, se caracteriza por cuadros diversos que comienzan tras una neumonitis local. La mayor parte de los cuadros son leves y asintomáticos y se limitan a los pulmones y a los ganglios linfáticos regionales. En ocasiones, la infección por *C. immitis* se disemina fuera de los pulmones y desencadena cuadros que ponen en riesgo la vida.



EPIDEMIOLOGÍA: *Coccidioides immitis* es un hongo dimorfo que crece como mohó en el suelo, donde forma esporas. Las esporas inhaladas llegan a los alvéolos y los bronquiolos terminales (fig. 9-55), crecen para constituir esférulas y luego maduran y se transforman en esporangios, de entre 30 y 60 μm de diámetro. De manera gradual, estas estructuras se llenan con endosporas de 1 a 5 μm , que se acumulan por endoesporulación, proceso único entre los hongos patógenos. Los esporangios por último se rompen y liberan las endosporas, que repiten entonces el ciclo.

Coccidioides immitis se encuentra en el suelo en regiones climáticas restringidas, en particular en las zonas donde hay vida de Baja Sonora, en Norteamérica. Se trata de regiones con lluvias escasas, veranos cálidos e inviernos suaves. En Estados Unidos, regiones extensas de California, Arizona, Nuevo México y Texas constituyen hábitats naturales para *C. immitis*. La enfermedad es especialmente frecuente en el valle de San Joaquín en California, donde se denomina "fiebre de los valles". También se detecta en México y en algunas zonas de Sudamérica.

Quienes residen a largo plazo en regiones endémicas casi siempre adquieren la infección por *C. immitis*. Incluso las visitas breves a esas zonas pueden permitir la infección (por lo general asintomática). El clima seco y ventoso, que levanta la esporas del suelo, favorece la infección. La enfermedad no es contagiosa.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La coccidioidomicosis comienza con una bronconeumonía focal en el lugar en que se depositan las esporas. Éstas causan infiltrados inflamatorios mixtos de neutrófilos y macrófagos, aunque sobreviven al ataque de esas células inflamatorias sin sensibilización inmunitaria. Al igual que en la tuberculosis y la histoplasmosis, el hospedero controla la infección por *C. immitis* sólo una vez que las células inflamatorias presentan activación inmunitaria. Los granulomas necrosantes comienzan a formarse una vez que se desencadenan las respuestas específicas de hipersensibilidad y mediadas por células, que matan o contienen al hongo.

La evolución de la coccidioidomicosis varía desde el cuadro agudo autolimitado hasta la infección diseminada, lo que depende de la dosis infecciosa y de la condición inmunitaria del hospedero. La coccidioidomicosis se inicia con una bronconeumonía focal. La mayor parte de las infecciones se deben a inóculos pequeños en hospederos con compe-

tencia inmunitaria, y son agudas y autolimitadas. La afectación pulmonar extensa y la enfermedad fulminante son posibles en individuos que habitan en alguna región que no es endémica y se exponen a concentraciones altas de microorganismos.

La coccidioidomicosis diseminada se presenta en pacientes con inmunodepresión y deriva de una primoinfección o una reactivación de la enfermedad. Los individuos con inmunodepresión tienen el mayor riesgo. Algunos grupos étnicos, como los filipinos, otros de origen asiático y de raza negra, son en particular susceptibles a la diseminación de la coccidioidomicosis, quizá debido a algún defecto inmunitario específico. El riesgo de diseminación entre filipinos es 175 veces mayor que en caucásicos. Las mujeres embarazadas también muestran susceptibilidad inusual a la diseminación de la enfermedad si desarrollan la primoinfección durante la segunda mitad del embarazo.



PATOLOGÍA: La coccidioidomicosis autolimitada aguda produce lesiones solitarias o consolidación pulmonar en parches, en la que los alvéolos afectados se encuentran infiltrados por neutrófilos y macrófagos (fig. 9-58). Las esférulas de *C. immitis* provocan un infiltrado de macrófagos, mientras que las endosporas atraen predominantemente a los neutrófilos. Una vez que comienza la reacción inmunitaria, se desarrollan granulomas caseosos necrosantes. Las respuestas inmunitarias exitosas permiten la resolución del granuloma, que en ocasiones deja tras de sí un nódulo fibrocasooso que se compone de mate-

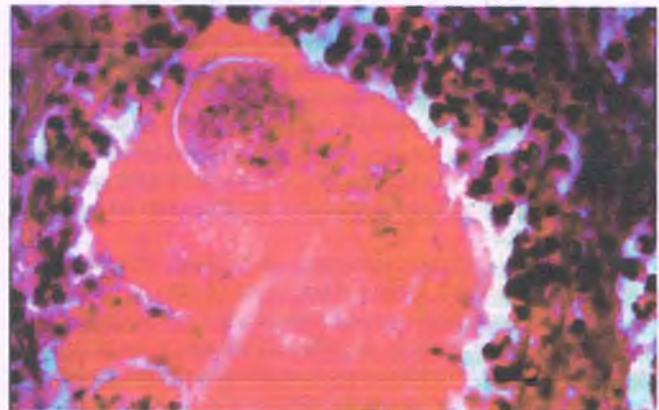


Figura 9-58. Coccidioidomicosis. Microfotografía del pulmón de un paciente con neumonía coccidioidósica aguda, que muestra un infiltrado inflamatorio agudo en torno a las esférulas y las endosporas de *Coccidioides immitis*.



Figura 9-59. Coccidioidomicosis diseminada. Lesión única con ulceración central en la cara.

rial caseoso limitado por macrófagos residuales y una cápsula delgada. En contraste con la histoplasmosis, es raro que los granulomas antiguos de la coccidioidomicosis se calcifiquen.

Las esférulas y las endosporas de *C. immitis* se tiñen con hematoxilina y eosina. Las esférulas en distintas fases de desarrollo se aprecian como anillos basófilos. Las esférulas maduras (esporangios) contienen endosporas que se observan como anillos basófilos más pequeños. Al igual que en otras infecciones micóticas, las tinciones de ácido peryódico de Schiff y metenammina argéntica de Gomori pueden utilizarse para reforzar la tinción de *C. immitis*.

La coccidioidomicosis diseminada puede afectar a casi cualquier órgano del cuerpo y manifestarse en una sola ubicación extratorácica o como una enfermedad diseminada, que afecte a la piel (fig. 9-59), los huesos, las meninges, el hígado, el bazo y el sistema genitourinario. Las respuestas inflamatorias en la zona de diseminación son muy diversas, y varían desde los infiltrados de neutrófilos hasta los granulomas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La coccidioidomicosis es una enfermedad con manifestaciones extremadamente variables, que van desde la infección respiratoria subclínica hasta una infección que se disemina y causa la muerte con rapidez. Al igual que la sífilis y la fiebre tifoidea, esta afección es una gran imitadora: su presentación inicial puede corresponder a casi cualquier malestar o síndrome.

Casi todos los individuos con coccidioidomicosis (>60%) permanecen asintomáticos. El resto desarrollan un síndrome similar a la gripe, con fiebre, tos, dolor torácico y malestar general. La infección suele tener resolución espontánea. La cavitación es la complicación más frecuente de la coccidioidomicosis pulmonar, aunque por fortuna se produce en pocos pacientes (<5%). La cavidad, que puede tomarse por una de origen tuberculoso, suele ser única y persistir durante años. El avance o la reactivación pueden dar origen a lesiones pulmonares destructivas o lesiones diseminadas, lo que resulta más grave.

Los signos y los síntomas de la coccidioidomicosis diseminada varían según el lugar afectado. La meningitis por *Coccidioides* tiene entre sus síntomas cefalea, fiebre, alteración del estado mental o convulsiones y causa la muerte si no recibe tratamiento. Las lesiones cutáneas en la enfermedad diseminada muchas veces tienen aspecto verrugoso (fig. 9-59). Incluso con la terapia prolongada con amfotericina B el pronóstico es malo para la enfermedad diseminada, aunque la tasa de respuesta puede ser bastante buena con algunos antimicóticos azólicos nuevos.

Blastomicosis

La blastomicosis es una neumopatía granulomatosa y supurativa crónica a la que con frecuencia sigue la diseminación hacia otros órganos,

en particular la piel y el hueso. El microorganismo causal, *Blastomyces dermatitidis*, es un hongo dimorfo que crece como moho en el suelo cálido y húmedo rico en materia vegetal en descomposición.



EPIDEMIOLOGÍA: La blastomicosis se adquiere por medio de la inhalación de esporas infecciosas a partir del suelo (fig. 9-55). La infección tiene lugar en regiones geográficas restringidas en América, África y quizá Oriente Medio. En Norteamérica el hongo es endémico en ciertas regiones del río Misisipi y de Ohio, los Grandes Lagos y el río San Lorenzo. Los movimientos de la tierra, ya sea por la construcción o por actividades de recreación como cacerías o campamentos, conduce a la formación de aerosoles que contienen esporas micóticas.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Las esporas de *B. dermatitidis* inhaladas germinan para dar origen a levaduras, que se reproducen mediante gemación. El hospedero responde a la proliferación de los microorganismos por medio de neutrófilos y macrófagos, lo que desencadena una bronconeumonía focal. A pesar de esto, los microorganismos sobreviven hasta el momento en que se establece la inmunidad específica por mecanismos de hipersensibilidad y celulares, momento en que los neutrófilos y los macrófagos activados los eliminan.



PATOLOGÍA: La blastomicosis suele limitarse a los pulmones, lugar en que la infección casi siempre genera regiones pequeñas de consolidación. *Blastomyces dermatitidis* desencadena una respuesta inflamatoria mixta supurativa y granulomatosa, e incluso en un mismo paciente las lesiones pueden variar desde los abscesos neutrófilos hasta los granulomas epitelioides. La neumopatía suele resolverse mediante cicatrización, pero algunos pacientes desarrollan lesiones miliares progresivas o cavidades. La piel (>50%) y los huesos (>10%) son los lugares en los que existe afectación extrapulmonar con más frecuencia. La infección cutánea suele desencadenar una hiperplasia seudoepiteliomatosa grave, que confiere aspecto verrugoso a las lesiones.

Las áreas infectadas contienen levaduras numerosas de *B. dermatitidis*, que son esféricas y tienen entre 8 y 14 μm de diámetro, con gemaciones de base amplia y núcleos múltiples contenidos en un cuerpo central (fig. 9-60). Con la tinción de hematoxilina y eosina las levaduras se aprecian como anillos con paredes celulares de definición precisa. Pueden ubicarse dentro de células epitelioides, macrófagos o células gigantes, o podrían encontrarse libres dentro de los microabscesos.

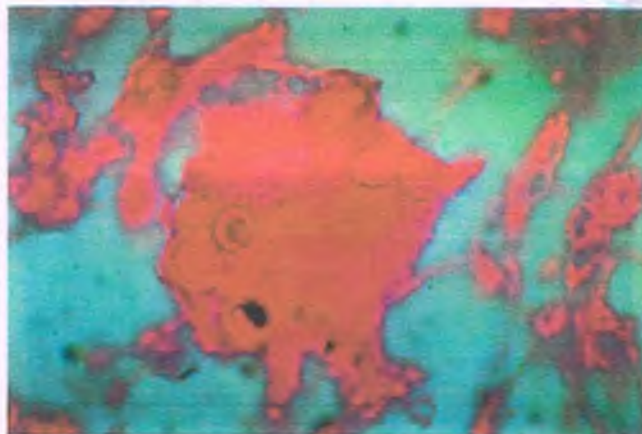


Figura 9-60. Blastomicosis. Las levaduras de *Blastomyces dermatitidis* tienen una pared con doble contorno y núcleos en el cuerpo central. Sus gemaciones tienen base amplia.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La blastomicosis pulmonar es autolimitada en un tercio de los casos. La infección aguda sintomática se manifiesta como una enfermedad similar a la gripe, con fiebre, artralgias y mialgias. La neumopatía progresiva se caracteriza por febrícula, pérdida de peso, tos e infiltrados con predominio en el lóbulo superior en la radiografía de tórax. Las lesiones cutáneas se asemejan con frecuencia a los carcinomas de células escamosas de la piel y constituyen el signo más frecuente de diseminación extrapulmonar. Si bien la infección pulmonar podría parecer resolverse en su totalidad, en algunos individuos pueden surgir lesiones blastomycóticas en lugares distantes meses o años después.

Paracoccidioidomicosis (blastomicosis sudamericana)

La paracoccidioidomicosis es una infección granulomatosa crónica que afecta primero a los pulmones y luego se disemina hacia la piel, la bucofaringe y las glándulas suprarrenales, y que implica a los macrófagos del hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. El microorganismo causal es *Paracoccidioides brasiliensis*, un hongo dimorfo cuyo mohó se piensa que reside en el suelo.



EPIDEMIOLOGÍA: La paracoccidioidomicosis se adquiere mediante la inhalación de esporas a partir del ambiente, en regiones restringidas de Centroamérica y Sudamérica. La mayor parte de las infecciones es asintomática. Una infección latente puede reactivarse y desarrollarse enfermedad aguda muchos años después de que un individuo deja la zona endémica. Resulta interesante que los varones desarrollen infecciones sintomáticas con una frecuencia 15 veces mayor que las mujeres, quizá por algún fenómeno hormonal que favorece la conversión del microorganismo a su fase de levadura.



PATOLOGÍA: La paracoccidioidomicosis puede afectar sólo a los pulmones (fig. 9-61) o distribuirse en varias zonas diferentes, que con más frecuencia son la piel, las superficies mucosas y los ganglios linfáticos. *Paracoccidioides brasiliensis* provoca una respuesta supurativa y granulomatosa mixta, y origina lesiones similares a las que se observan en la blastomicosis y la coccidioidomicosis.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La paracoccidioidomicosis suele ser una enfermedad aguda autolimitada leve. Los síntomas de afectación pulmonar progresiva se asemejan a los de la tuberculosis. Las úlceras mucocutáneas crónicas constituyen una manifestación frecuente de la enfermedad extrapulmonar.



Figura 9-61. Paracoccidioidomicosis. Pulmón infectado por *Paracoccidioides brasiliensis*, que presenta gemaciones externas numerosas que brotan en la periferia del microorganismo madre.

Esporotricosis

La esporotricosis es una infección crónica de la piel, los tejidos subcutáneos y los ganglios linfáticos regionales, que produce *Sporothrix schenckii*. Este hongo dimorfo crece como mohó en la tierra y en la materia vegetal en descomposición y como levadura dentro del organismo.



EPIDEMIOLOGÍA: La esporotricosis es endémica en ciertas regiones de América y el sur de África. Casi todos los casos corresponden a una dermatopatía, que deriva de la inoculación accidental del hongo a partir de espinas (en especial, espinas de rosa) o astillas, o bien por la manipulación de carrizos o pastos. La esporotricosis es especialmente frecuente en jardineros, trabajadores de viveros y otros individuos que sufren abrasiones mientras trabajan con la tierra, el musgo, la paja o la madera. Los animales infectados, en particular los gatos, también pueden transmitir la enfermedad.



PATOLOGÍA: Al entrar en la piel, *S. schenckii* presenta proliferación local e induce una respuesta inflamatoria que genera una lesión ulceronodular. La infección se disemina con frecuencia siguiendo los conductos linfáticos subcutáneos, lo que da origen a una cadena de lesiones cutáneas nodulares semejantes (fig. 9-62 A). La enfermedad extracutánea es mucho menos frecuente que la cutánea. La afectación articular y ósea es la variante más común de enfermedad extracutánea, y las infecciones en muñeca, codo, tobillo o rodilla constituyen la mayor parte (80%) de los casos.

Las lesiones de la esporotricosis cutánea suelen ubicarse en la dermis o el tejido subcutáneo. La periferia de los nódulos es granulomatosa y el centro es supurativo. La piel circundante muestra una hiperplasia pseudoepiteliomatosa exuberante. Algunas levaduras se encuentran rodeadas por una zona eosinófila espiculada, y se las denomina entonces "cuerpos asteroides" (fig. 9-62 B). El material que rodea a las levaduras ("material de Splendore-Hoeppli") quizá esté conformado por complejos antígeno-anticuerpo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La esporotricosis cutánea comienza con una lesión nodular solitaria en el lugar de la inoculación, característicamente en la mano, el brazo o la pierna. Semanas después es posible la aparición de nódulos adicionales a lo largo de los conductos de drenaje linfático de la lesión primaria. Los nódulos suelen ulcerarse y permitir el drenaje del líquido serosanguinolento. La afectación articular se manifiesta por dolor y aumento de volumen de la articulación afectada, sin que se vea afectada la piel suprayacente. En la esporotricosis cutánea que no recibe tratamiento persiste la diseminación en la piel. La infección cutánea responde a la terapia sistémica con yodo, aunque la esporotricosis extracutánea hace necesaria la terapia antimicótica sistémica.

Cromomicosis

La cromomicosis es una infección cutánea crónica que producen varias especies de hongos que habitan como saprofitos en la tierra y en la materia vegetal en descomposición. Los hongos son de color café, redondos y con pared gruesa, con 8 μm de diámetro, y en ocasiones son comparados con "monedas de cobre" (fig. 9-63). La infección es más frecuente en los trabajadores agrícolas de los trópicos que no utilizan calzado, en los que el hongo se implanta a través de un traumatismo, por lo general por debajo de la rodilla. Las lesiones comienzan como pápulas y al transcurrir los años se vuelven verrugosas, forman costras y en ocasiones se ulceran. La infección se disemina mediante crecimiento por contigüidad y por medio del sistema linfático, y finalmente podría afectar a toda la extremidad.

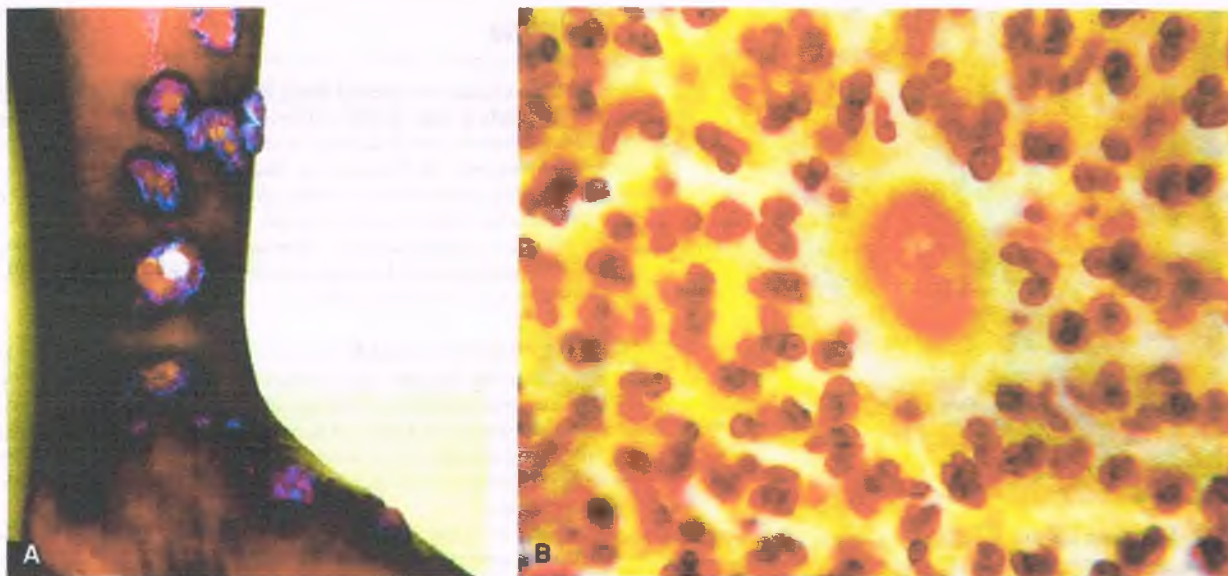


Figura 9-62. Esporotricosis. **A.** Diseminación linfocutánea típica en la pierna. **B.** Corte de una lesión de la figura A, que muestra un cuerpo asteroide compuesto por dos levaduras gemantes de *Sporothrix schenckii*, rodeadas por una capa de material de Splendore-Hoeppli, con proyecciones radiales.

Dermatofitosis

Los dermatofitos son hongos que causan infecciones superficiales localizadas de los tejidos queratinizados, como la piel, el pelo y las uñas. Existen alrededor de 40 especies de dermatofitos, que pertenecen a tres géneros: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*. **Las infecciones por dermatofitos son enfermedades leves, pero se encuentran entre las dermatopatías por las que se solicita atención médica con más frecuencia.** Residen en el suelo, los animales y los humanos. La mayor parte de las infecciones por dermatofitos que se producen en países con clima templado se adquieren mediante el contacto directo con individuos que cuentan con pelo o escamas cutáneas infectados.



PATOLOGÍA: Los dermatofitos proliferan en el interior de los tejidos queratinizados superficiales. Se diseminan en sentido centrífugo a partir del lugar de inoculación y producen

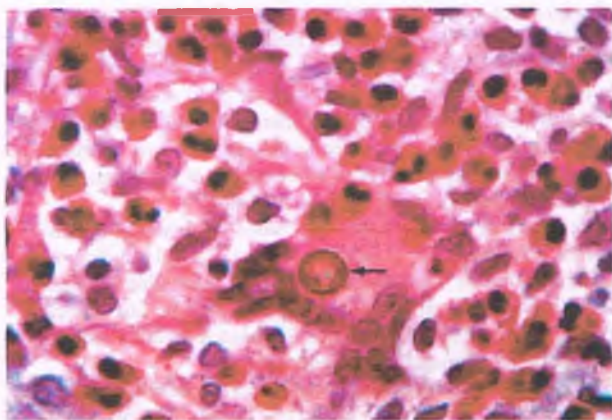


Figura 9-63. Cromomicosis. Corte de piel que muestra una célula gigante en el centro, que contiene un cuerpo esclerótico color café de pared gruesa ('moneda de cobre'; flecha), que corresponde al hongo.

lesiones circulares expansivas con bordes bien definidos. Su aspecto hizo sospechar en alguna época que el responsable de la enfermedad era un gusano, de donde derivaron sus denominaciones inglesa, **ringworm** (gusano en anillo'), y española, **'tiña'** (del latín tinea, 'gusano').

Las infecciones por dermatofitos provocan el engrosamiento del epitelio plano, en el que aumenta el número de células queratinizadas. Las lesiones con gravedad suficiente como para justificar la toma de una muestra de tejido presentan un infiltrado inflamatorio linfocítico leve en la dermis. Las hifas y las esporas de los dermatofitos infecciosos se encuentran confinadas a las estructuras desvitalizadas de la piel, el pelo y las uñas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las infecciones por dermatofitos se denominan en función del lugar que afectan (esto es, en el cuero cabelludo, tiña de la cabeza; en los pies, tiña del pie o 'pie de atleta'; en las uñas, tiña de las uñas; en las regiones de intertrigo de la ingle, tiña inguinal). Estas infecciones tienen manifestaciones variables, desde las que permanecen asintomáticas hasta las erupciones crónicas que inducen prurito muy intenso y se tratan con la aplicación de fármacos antimicóticos tópicos.

Micetoma

Un micetoma es una infección localizada de evolución lenta y que con frecuencia desfigura la piel, los tejidos blandos y el hueso, que se debe a la inoculación de varios hongos que viven en la tierra, así como de bacterias filamentosas. Entre los microorganismos responsables se encuentran *Madurella mycetomatis*, *Petriellidium boydii*, *Actinomyces madurae* y *Nocardia brasiliensis*.



EPIDEMIOLOGÍA: El micetoma suele identificarse en los trópicos, entre campesinos e individuos que trabajan en exteriores, cuya piel se expone a los traumatismos. El pie es un lugar frecuente para la infección en regiones en las que las personas no utilizan calzado y el suelo es muy húmedo, por lo que la enfermedad se conoce como **pie de Madura**. La inmersión frecuente del pie macera la piel y facilita la inoculación profunda de los microorganismos que habitan en el suelo.

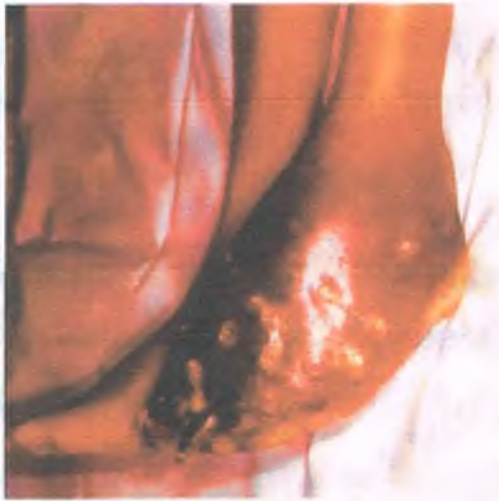


Figura 9-64. Mictetoma del pie. El pie presenta aumento de volumen doloroso, así como drenaje a través de la piel. La extremidad se amputó.



PATOLOGÍA: Los microorganismos proliferan en el tejido subcutáneo y se diseminan hacia tejidos adyacentes, entre otros el hueso. Esto provoca un infiltrado inflamatorio mixto supurativo y granulomatoso, que carece de capacidad para eliminar el microorganismo infeccioso. El tejido de granulación y la cicatrización circundantes causan la deformación progresiva de los lugares afectados.

Un mictetoma aparece primero como un absceso subcutáneo solitario y se expande con lentitud para constituir abscesos múltiples, interconectados por trayectos fistulosos (fig. 9-64). Los trayectos fistulosos drenan finalmente hacia la superficie cutánea. Los abscesos contienen colonias compactas de bacterias u hongos, rodeadas por neutrófilos y una capa externa de inflamación granulomatosa. Las colonias de microorganismos, que se denominan "granos", se asemejan a los "gránulos de azufre" de la actinomicosis.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Un mictetoma causa al inicio un aumento de volumen localizado e indoloro en un lugar en el que existe una lesión penetrante. La lesión se extiende con lentitud y origina trayectos fistulosos que tienden a seguir los planos de la fascia en su proceso de diseminación lateral y profunda a través del tejido conjuntivo, el músculo y el hueso. El tratamiento suele consistir en la escisión amplia del área afectada.

INFECCIONES POR PROTOZOARIOS

Los protozoarios son eucariotas de una sola célula, que se agrupan en tres clases generales: **amebas**, **flagelados** y **esporozoítos**. Las amebas se mueven mediante la proyección de extensiones citoplasmáticas que se denominan **pseudópodos**. Los flagelados se mueven por medio de estructuras similares a hilos, los flagelos, que se extienden a partir de sus membranas celulares. Los esporozoítos no cuentan con orgánulos para la locomoción y también difieren de las amebas y los flagelados en cuanto a su mecanismo de reproducción.

Los protozoarios producen enfermedad en el humano por mecanismos diversos. Algunos, como *Entamoeba histolytica*, son parásitos extracelulares que digieren e invaden los tejidos humanos. Otros, como los plasmidios, son parásitos intracelulares estrictos que se multiplican dentro de las células humanas y las matan. Otros más, como los tripanosomas, dañan el tejido del humano en gran medida por efecto de las respuestas inflamatorias e inmunitarias que desencadenan. Algunos protozoarios (p. ej., *T. gondii*) pueden establecer infecciones latentes y causan enfermedad por reactivación en hospederos inmunodeprimidos.

Paludismo

El paludismo es una enfermedad febril hemolítica transmitida por un mosquito. Afecta a más de 200 millones de personas, entre las que induce la muerte de más de un millón cada año. El paludismo lo producen cuatro especies de *Plasmodium*: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae*. Todas infectan y destruyen a los eritrocitos del humano y desencadenan escalofríos, fiebre, anemia y esplenomegalia. *Plasmodium falciparum* causa una enfermedad más grave que las otras especies, y genera el mayor número de defunciones por la enfermedad.



EPIDEMIOLOGÍA: El paludismo se erradicó en los países desarrollados, pero sigue afectando a individuos que habitan en regiones tropicales y subtropicales, en particular África, Sudamérica y Centroamérica, India y el Sureste Asiático (fig. 9-65). Muestran susceptibilidad singular a la infección los pobres que habitan en medios rurales, los lactantes, los niños, las personas con desnutrición y las mujeres embarazadas.

El paludismo se transmite por medio de la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*. *Plasmodium falciparum* y *P. vivax* son los patógenos más frecuentes, no obstante existe variación geográfica considerable en cuanto a la distribución de las especies. *Plasmodium vivax* es raro en África, donde gran parte de la población negra carece de los receptores de superficie celular eritrocíticos que se requieren para permitir la infección. *Plasmodium falciparum* y *P. ovale* son las especies que predominan en África. *Plasmodium malariae* genera la variante menos frecuente y más leve del paludismo, aunque cuenta con distribución geográfica amplia.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Para el ciclo de vida de la especie de *plasmidio* que causa el paludismo se requieren como hospederos el humano y el mosquito (fig. 9-66). Los humanos infectados permiten la producción de las formas del microorganismo (gametocitos) que los mosquitos adquieren mientras se alimentan. Dentro de estos insectos el microorganismo muestra reproducción sexual, y se originan las formas (esporozoítos) que el mosquito transmite al humano una vez que se alimenta.

El mosquito anofelino inculca los esporozoítos en el torrente sanguíneo del humano. En ese medio, los parásitos sufren división sexual (formación de esquizogonias). Los esporozoítos circulantes invaden con rapidez los hepatocitos y se reproducen en el hígado, para dar origen a una descendencia numerosa, los merozoítos (fase exoeritrocítica). En el transcurso de 2 o 3 semanas de la infección hepática, estas formas hacen estallar a los hepatocitos del hospedero y entrar al torrente sanguíneo, donde invaden los eritrocitos.

Los merozoítos se alimentan de hemoglobina, y crecen y se reproducen dentro de los eritrocitos. En el transcurso de 2 a 4 días se obtiene una progenie madura de merozoítos. Estos merozoítos salen de los eritrocitos infectados, invaden otros que carecen del parásito e inician así otro ciclo de parasitación eritrocítica. Este ciclo se repite muchas veces. Finalmente, las subpoblaciones de merozoítos se diferencian para constituir formas sexuadas que se denominan gametocitos, las mismas que ingiere el mosquito mientras se alimenta de un hospedero infectado, lo que completa el ciclo de vida del parásito.

Con la rotura de los eritrocitos infectados se liberan pirógenos y desencadena los escalofríos y la fiebre que caracterizan al paludismo. La anemia deriva tanto de la pérdida de eritrocitos infectados circulantes como del secuestro de células por la esplenomegalia. Los fagocitos mononucleares localizados en el hígado y el bazo responden a la infección, e inducen hepatomegalia y esplenomegalia.

Plasmodium falciparum causa el **paludismo terciario maligno**, una enfermedad mucho más agresiva que la que causan otros plasmidios. Se distingue del resto de agentes etiológicos del paludismo en cuatro aspectos:

- Carece de fase exoeritrocítica secundaria (hepática).
- Parasita los eritrocitos de cualquier edad y desencadena parasitemia

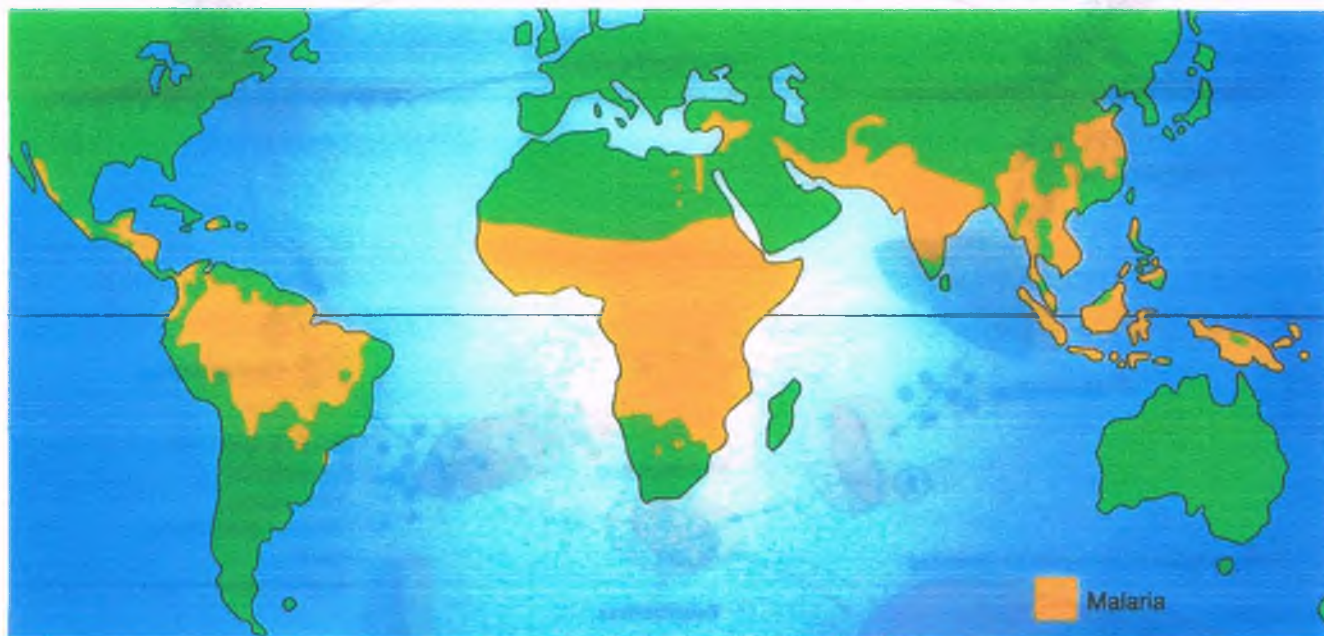


Figura 9-65. Distribución geográfica del paludismo.

y anemia grave. En los otros tipos de paludismo sólo ciertas subpoblaciones de eritrocitos se ven afectados (p. ej., sólo las formas jóvenes o viejas), lo que permite grados menores de parasitemia y anemias menos graves.

- Un solo eritrocito puede albergar varios parásitos.
- *Plasmodium falciparum* modifica las características de flujo y las propiedades de adhesión de los eritrocitos infectados, de manera que se unen a las células epiteliales de los vasos sanguíneos pequeños. La obstrucción de estos últimos provoca con frecuencia isquemia hística grave, que quizá sea el factor más relevante para la virulencia del microorganismo.



PATOLOGÍA: En todos los tipos de paludismo se desarrolla esplenomegalia, a causa del secuestro de eritrocitos dentro de los fagocitos mononucleares fijos. Los órganos de este sistema (hígado, bazo, ganglios linfáticos) muestran oscurecimiento (“gris pizarra”), que depende de la presencia de macrófagos ingurgitados con hemosiderina y pigmento palúdico, el producto terminal de la digestión parasitaria de la hemoglobina.

La adherencia de los eritrocitos infectados al endotelio microvascular en el paludismo por *Plasmodium falciparum* tiene dos consecuencias. En primer lugar, los eritrocitos parasitados que se adhieren a las células endoteliales no circulan, de manera que los pacientes con paludismo terciario maligno grave tienen pocos parásitos circulantes. En segundo lugar, se obstruyen los capilares de los órganos profundos, sobre todo los del cerebro, situación que desencadena isquemia en el cerebro, los riñones y los pulmones. El cerebro de los individuos que mueren por paludismo cerebral revela congestión y trombosis en los vasos sanguíneos pequeños de la materia blanca, que se encuentran rodeados por edema y hemorragia (“hemorragias en anillo”; fig. 9-67). La obstrucción al flujo sanguíneo renal desencadena insuficiencia renal aguda, mientras que la hemólisis intravascular genera nefrosis hemoglobinúrica (fiebre de aguas negras). En el pulmón, el daño a los capilares alveolares produce edema pulmonar y daño alveolar agudo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El paludismo se caracteriza por **paroxismos** recurrentes de escalofríos y fiebre elevada. Comienza con escalofríos y en ocasiones

cefalea, a los que sigue picos de fiebre alta con taquicardia, que suele acompañarse de náuseas, vómitos y dolor abdominal. La fiebre elevada provoca vasodilatación intensa y con frecuencia se relaciona con hipotensión ortostática. El cuadro cede tras varias horas, y el paciente suele quedar exhausto y empapado en sudor.

A este episodio le sigue un período de 2 o 3 días durante el cual el individuo se siente bien, para luego recaer. Los paroxismos se presentan durante semanas y finalmente ceden, al tiempo que se desencadena la respuesta inmunitaria. Los paroxismos coinciden con la rotura de los eritrocitos infectados y la liberación de merozoítos. Al tiempo que el sistema macrofágico mononuclear responde a la infección, la persona desarrolla hepatoesplenomegalia. La esplenomegalia puede ser dramática. De hecho, algunos de los bazos de mayor tamaño que se han registrado derivan del paludismo crónico. El hiperesplenismo puede exacerbar la anemia propia del paludismo. La infección por *P. falciparum* origina una enfermedad más grave que las derivadas de otros plasmodios. Al tiempo que se incrementa el grado de parasitemia, la fiebre puede volverse casi continua. La lesión isquémica cerebral causa síntomas que van desde la somnolencia, las alucinaciones y los cambios conductuales hasta las convulsiones y el coma. La enfermedad en el SNC se relaciona con una mortalidad del 20 al 50%.

El paludismo se diagnostica a partir de la identificación de los microorganismos en el frotis de sangre con tinción de Giemsa. Las especies se distinguen por el aspecto que adquieren dentro de los eritrocitos. El paludismo que no deriva de *P. falciparum* se trata con cloroquina por vía oral, a veces con primaquina. La terapia para el paludismo terciario maligno es variable, puesto que la resistencia común a la cloroquina hace necesarios medicamentos nuevos.

Babesiosis

La babesiosis es una infección similar al paludismo, que causan protozoarios del género *Babesia*, transmitidos por ciertos ixódidos, una familia de garrapatas.



EPIDEMIOLOGÍA: Las infecciones por *Babesia* son frecuentes en animales, y en algunas regiones son responsables de pérdidas económicas cuantiosas en la industria de la gana-

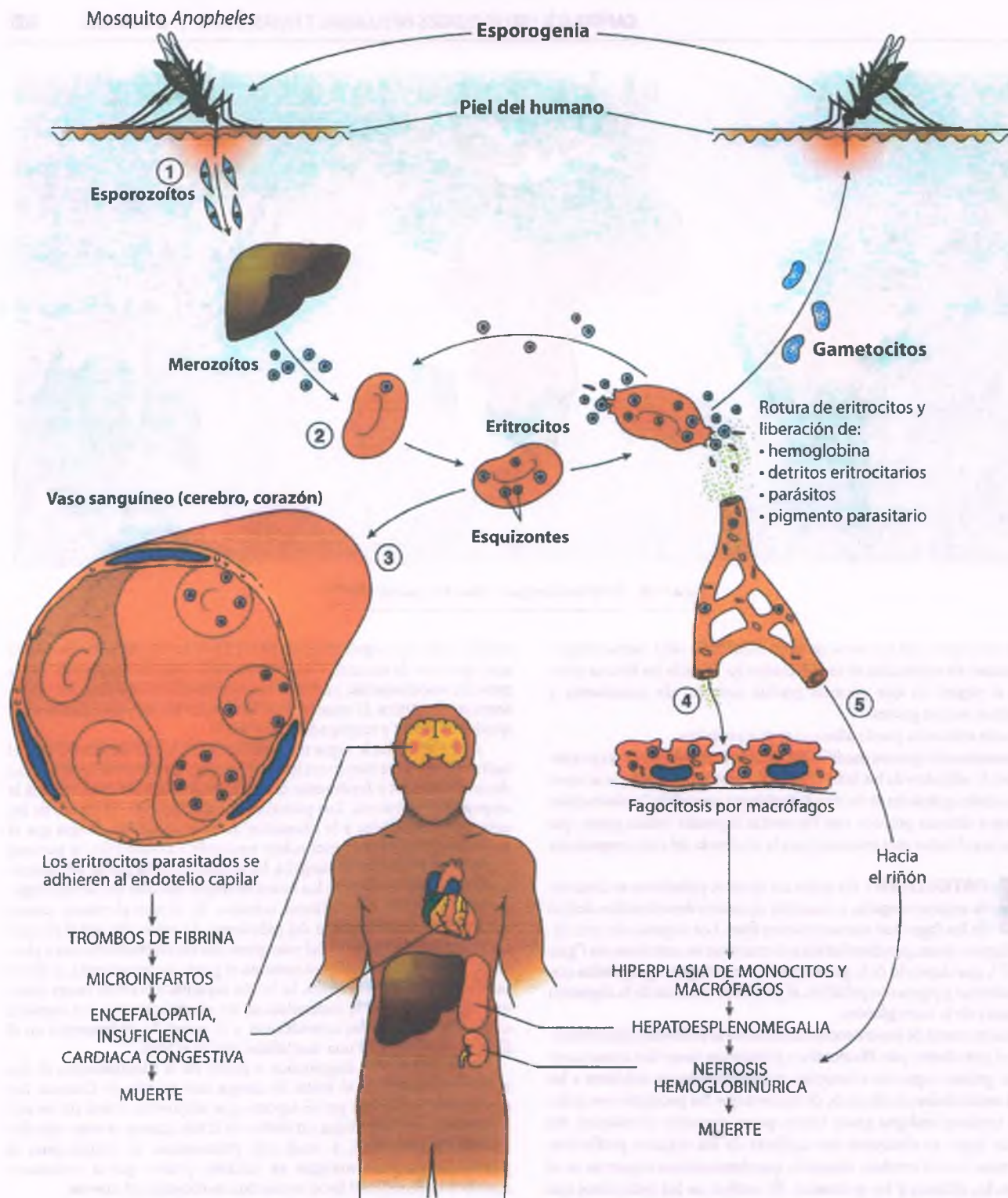


Figura 9-66. Ciclo de vida del plasmodio. Un mosquito *Anopheles* pica a una persona infectada, e ingiere sangre que contiene microgametocitos y macrogametocitos (formas sexuadas). Dentro del mosquito, la multiplicación sexual (esporogonia) da origen a esporozoítos infecciosos en las glándulas salivales. **(1)** En el momento de la picadura del mosquito, los esporozoítos se inoculan en la circulación sanguínea del hospedero vertebrado. Algunos esporozoítos dejan la sangre y entran en los hepatocitos, en los que se multiplican por vía asexual (esquizogonia exoeritrocítica) y forman miles de merozoítos con un solo núcleo. **(2)** La rotura de los hepatocitos libera los merozoítos, que ingresan a los eritrocitos y se convierten en trofozoítos, para dividirse y formar esquizontes numerosos (esquizogonia intraeritrocítica). Los esquizontes se dividen para formar más merozoítos, que se liberan tras la rotura de los eritrocitos y entran en otros eritrocitos para iniciar un ciclo nuevo. Después de varios ciclos, algunas subpoblaciones de merozoítos se convierten en microgametocitos y macrogametocitos, que son consumidos por otro mosquito para completar el ciclo. **(3)** Los eritrocitos parasitados obstruyen los capilares en el cerebro, el corazón, los riñones y otros órganos profundos. La adherencia de los eritrocitos parasitados a las células del endotelio capilar provoca la formación de trombos de fibrina, que producen microinfartos. Esto desencadena encefalopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar y, con frecuencia, muerte. Los eritrocitos rotos liberan hemoglobina, detritos eritrocitarios y pigmento palúdico. **(4)** La fagocitosis desencadena la hiperplasia de los monocitos y los macrófagos, así como hepatoesplenomegalia. **(5)** La hemoglobina que se libera genera nefrosis hemoglobinúrica, que puede resultar letal.

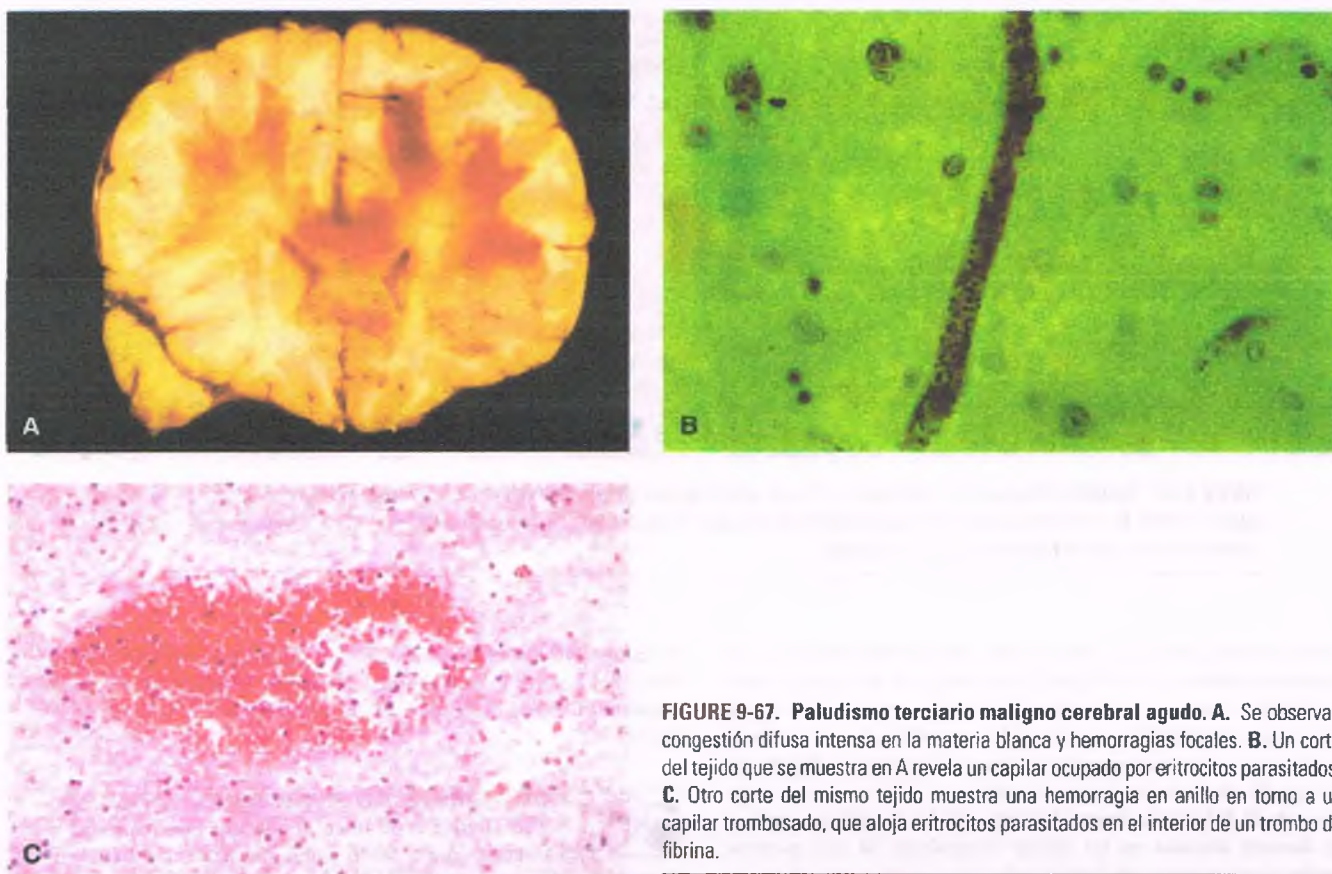


FIGURE 9-67. Paludismo terciario maligno cerebral agudo. **A.** Se observan congestión difusa intensa en la materia blanca y hemorragias focales. **B.** Un corte del tejido que se muestra en A revela un capilar ocupado por eritrocitos parasitados. **C.** Otro corte del mismo tejido muestra una hemorragia en anillo en torno a un capilar trombosado, que aloja eritrocitos parasitados en el interior de un trombo de fibrina.

dería. En contraste, la babesiosis humana casi constituye una curiosidad médica, puesto que los parásitos sólo infectan al humano cuando los individuos interrumpen el ciclo zoonótico al interponerse entre la garrapata vector y su hospedero vertebrado. La babesiosis humana sólo se ha comunicado en Europa y Norteamérica. Las infecciones en Estados Unidos se han concentrado en algunas islas de la costa de Nueva Inglaterra. Los microorganismos invaden y destruyen los eritrocitos y desencadenan hemoglobinemia, hemoglobinuria e insuficiencia renal. La enfermedad suele ser autolimitada, aunque las infecciones que no se controlan pueden provocar la muerte. Las especies de *Babesia* son resistentes a la mayoría de los fármacos que se utilizan contra los protozoarios.

Toxoplasmosis

La toxoplasmosis es una enfermedad infecciosa con distribución mundial, que se debe al protozooario *T. gondii*. Casi todas las infecciones son asintomáticas, pero si se presentan en un feto o en un hospedero inmunodeprimido, pueden desencadenar una enfermedad necrosante devastadora.



EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ETIOLÓGICOS:

En algunas regiones (p. ej., Francia), la prevalencia de infección por *T. gondii* supera el 80% en los adultos; en otras zonas (p. ej., el suroeste de Estados Unidos), existen pocas personas afectadas. *Toxoplasma gondii* infecta a muchos mamíferos y aves como hospederos intermedios. El único hospedero final es el gato, que se infecta al ingerir los quistes de toxoplasma que contienen los tejidos de ratones o algunos otros hospederos intermedios infectados. En el epitelio del intestino del gato se verifican cinco fases

de multiplicación, que terminan con la expulsión de los ovoquistes. Los ovoquistes esporulan en las heces y el suelo y se diferencian en esporozoítos, que contienen esporozoítos. Los hospederos intermedios ingieren estas formas, como en el caso de las aves, los ratones o los humanos y se transforman en un hospedero intermedio que permite completar el ciclo de vida.

Toxoplasma gondii tiene dos fases hícticas, la de taquizoítos y la de bradizoítos, formas con configuración de media luna, con 2 de ancho x 6 μm de longitud. Durante la infección aguda los taquizoítos se multiplican con rapidez para constituir "grupos", contenidos por vacuolas intracelulares en las células parasitadas, que finalmente causan su rotura. Los taquizoítos viajan desde el intestino hacia los ganglios linfáticos regionales a través de los vasos linfáticos, y por la sangre hacia el hígado, los pulmones, el corazón, el cerebro y otros órganos. En la infección crónica, los microorganismos que se originan dentro de las vacuolas intracelulares, denominados entonces "bradizoítos", crecen y rebasan el tamaño ordinario de la célula, de forma que desplazan a su núcleo hacia la periferia.

Excepto por la infección congénita, la toxoplasmosis se adquiere mediante el consumo de las formas infecciosas del microorganismo. En los trópicos, donde la infección suele adquirirse durante la niñez, los ovoquistes en el suelo contaminado constituyen la fuente principal de infección. En los países desarrollados, el mecanismo principal de infección es el consumo de carne con cocimiento deficiente (cordero y cerdo), que contiene quistes hícticos de *toxoplasma*. Otra fuente de infección son las heces del gato: los ovoquistes contaminan las manos y los alimentos de las personas que viven en contacto estrecho con los gatos. La **infección congénita** se adquiere por el paso de las formas infecciosas hacia el feto a través de la placenta, en una madre con infección aguda (por lo general, asintomática).

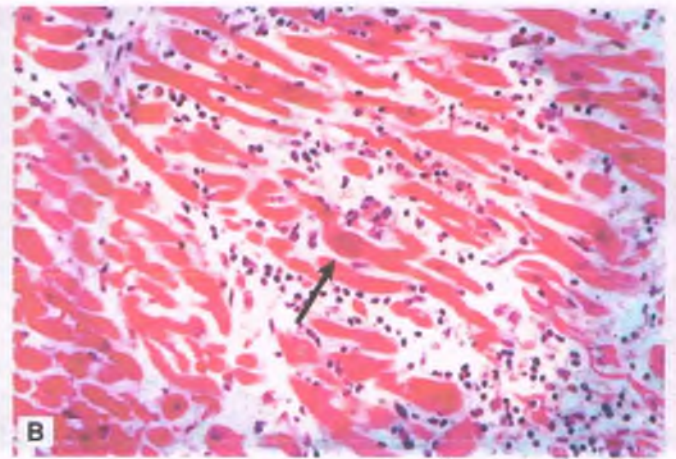
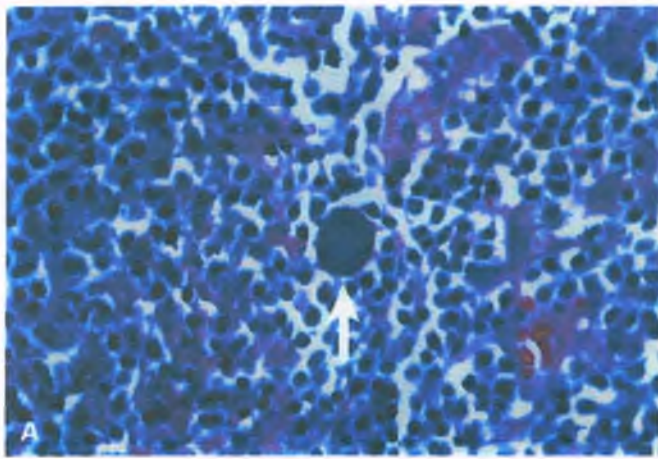


Figura 9-68. Toxoplasmosis. A. Microfotografía de una adenomegalia que revela bradizoítos de *Toxoplasma gondii* dentro de un quiste (flecha). B. Corte de corazón en el que se observa un quiste de bradizoítos de *T. gondii* dentro de una miofibrilla (flecha), con edema y células inflamatorias en el tejido adyacente.

La infección activa suele detenerse con el desarrollo de respuestas inmunitarias mediadas por células. En la mayor parte de las infecciones por *T. gondii* se produce poca destrucción histica importante antes de que la respuesta inmunitaria sea capaz de controlar la fase activa de la infección, y los pacientes desarrollan signos clínicos escasos. A pesar de esto, *T. gondii* establece una infección persistente al formar quistes histicos en estado de latencia, dentro de ciertas células. Estas formas sobreviven durante décadas en las células hospederas. Si una persona infectada pierde la inmunidad celular, el microorganismo puede emerger de su condición quística y restablecer una infección destructiva.

La linfadenopatía por *Toxoplasma* se observa en personas con inmunocompetencia



PATOLOGÍA: La manifestación más frecuente de la infección por *T. gondii* en hospederos inmunocompetentes es la linfadenopatía (cap. 20). Puede verse afectado casi cualquier grupo de ganglios linfáticos, aunque los cervicales se identifican con más facilidad. La histología de los ganglios linfáticos afectados es específica, con macrófagos epitelioides numerosos que rodean y ocupan los centros germinales reactivos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En la linfadenitis por *Toxoplasma* (fig. 9-68 A), los pacientes presentan linfadenopatía regional indolora, que en ocasiones se acompaña de fiebre, irritación faríngea, hepatoesplenomegalia y linfocitosis atípica. Se han registrado casos de hepatitis, miocarditis (fig. 9-68 B) y miositis. La linfadenopatía suele resolverse espontáneamente en algunas semanas o meses, y es raro que se requiera tratamiento.

Las infecciones congénitas por toxoplasma afectan sobre todo al cerebro

La infección por *T. gondii* en un feto es mucho más destructiva que la enfermedad posnatal (v. cap. 6).



PATOLOGÍA: El feto carece de capacidad inmunitaria para contener la infección. El desarrollo del cerebro y el ojo se ven afectados con facilidad, lo que permite el desarrollo de meningoencefalitis, que en los casos más graves conduce a la pérdida

del parénquima cerebral, la formación de calcificaciones cerebrales (fig. 9-69) y el desarrollo de hidrocefalia grave. La infección ocular genera coriorretinitis (es decir, necrosis e inflamación de la coroides y la retina).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La enfermedad fetal más grave deriva de la infección en una fase temprana del embarazo, y suele tener como consecuencia un aborto espontáneo. En los neonatos que padecen toxoplasmosis congénita, los efectos de la afectación cerebral varían desde el retraso mental grave y las convulsiones hasta los defectos psicomotores sutiles. La afectación ocular puede causar disfunción visual congénita. La infección ocular latente que se establece in utero podría recrudecerse en una fase posterior de la vida y desencadenar amaurosis. En algunos neonatos se presenta hepatitis por toxoplasma, en la que se detectan áreas amplias de necrosis y células gigantes. La necrosis suprarrenal también se observa en ocasiones. La toxoplasmosis congénita requiere tratamiento con antiparasitarios específicos.

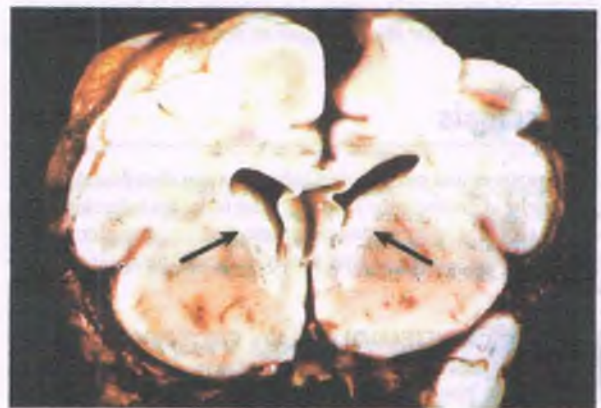


Figura 9-69. Toxoplasmosis congénita. El cerebro de un neonato prematuro revela necrosis subependimaria con calcificación, que se observa como áreas simétricas bilaterales con coloración blanquecina (flechas).

La toxoplasmosis en hospederos inmunodeprimidos provoca encefalitis

Los individuos con trastornos de la inmunidad celular (p. ej., individuos con SIDA o sometidos a terapia inmunopresora reciente) padecen infecciones devastadoras por *T. gondii*. En la mayor parte de los casos la enfermedad corresponde a la reactivación de una infección latente. El cerebro es el órgano que se afecta con más frecuencia y la infección por el parásito causa encefalitis necrosante multifocal. Los pacientes con encefalitis se presentan con parálisis, convulsiones, trastornos de la agudeza visual y cambios de la función mental. La encefalitis por toxoplasma en individuos inmunodeprimidos es letal si no recibe tratamiento con fármacos con actividad adecuada contra protozoarios.

Entamebiosis o amebiasis

La amebiasis es la infección por *Entamoeba histolytica*, que afecta sobre todo al colon, y en ocasiones al hígado. *Entamoeba histolytica* recibe su nombre a partir de su actividad lítica en los tejidos. La infección intestinal varía desde la colonización asintomática hasta la infección invasora con diarrea sanguinolenta. En ocasiones, los parásitos se diseminan más allá del colon y afectan a otros órganos. El lugar en que se produce con más frecuencia la enfermedad extraintestinal es el hígado, en el que *E. histolytica* provoca la formación de abscesos necrosantes de crecimiento lento.



EPIDEMIOLOGÍA: Los humanos son el único reservorio conocido de *E. histolytica*, que se reproduce en el colon y se expulsa en las heces. Si bien la amebiasis tiene distribución mundial, es más frecuente y grave en las regiones tropicales y subtropicales, donde los servicios de saneamiento son deficientes. *La amebiasis se adquiere a partir de la ingestión de materiales contaminados con heces humanas.*



FACTORES ETIOLÓGICOS: *Entamoeba histolytica* htrascurre por tres fases específicas: trofozoito, prequiste y quiste.

Los **trofozoitos amebianos**, con 10 a 60 μm de diámetro, se encuentran en las heces de los pacientes con síntomas agudos. Son esféricos u ovoides y cuentan con una membrana celular delgada, un solo núcleo, cromatina condensada contenida por una membrana nuclear y un cariósoma central. Los trofozoitos en ocasiones contienen eritrocitos fagocitados. La tinción con ácido peryódico de Schiff del citoplasma de los trofozoitos los hace resaltar en los cortes histicos. En el colon, los trofozoitos se convierten en quistes, para lo cual pasan por una forma intermedia que se denomina **prequiste**, proceso durante el cual los trofozoitos dejan de alimentarse, adoptan una forma redonda, pierden motilidad y algunas vacuolas digestivas, y generan masas de glucógeno y cuerpos cromatoides.

Los **quistes amebianos** son la forma infecciosa y sólo se encuentran en las heces, puesto que no invaden el tejido. Son esféricos, cuentan con paredes gruesas, miden entre 5 y 25 μm de diámetro, y por lo general muestran cuatro núcleos. Desde las heces, los quistes pueden contaminar el agua, los alimentos o los dedos (fig. 9-70). Al ingerirlos, los quistes atraviesan el estómago y se liberan en regiones distales del íleon. La ameba metaquística, que contiene cuatro núcleos, se divide para dar origen a cuatro trofozoitos pequeños **inmaduros**, que luego crecen hasta alcanzar su tamaño definitivo. Se desarrollan en el colon y se alimentan de bacterias y células humanas. Pueden colonizar cualquier región del intestino grueso, pero el ciego se ve afectado con más frecuencia. Los pacientes con colitis amebiana sintomática eliminan tanto quistes como trofozoitos. Estos últimos sólo sobreviven durante períodos breves fuera del

organismo y también se destruyen por el contacto con secreciones gástricas. Algunos factores del hospedero, como su condición nutricional, la flora colónica coexistente y su estado inmunitario, también influyen sobre la evolución de la infección por *E. histolytica*. La invasión comienza tras la adherencia de un trofozoito a una célula del epitelio colónico. El microorganismo mata las células objetivo por efecto de la síntesis de una proteína lítica que degrada la membrana celular. La muerte progresiva de las células de la mucosa genera una úlcera superficial.

La amebiasis intestinal es una enfermedad ulcerativa del colon



PATOLOGÍA: Las lesiones amebianas comienzan con un foco pequeño de necrosis, que se transforma en úlcera (fig. 9-71 A). La penetración profunda a partir de los bordes de la úlcera y la confluencia de las lesiones en expansión desencadenan la esfacelación irregular de la mucosa. El lecho ulceroso es gris y necrótico y contiene fibrina y detritos celulares. El exudado levanta la mucosa desprendida y da origen a las úlceras amebianas crónicas, cuya forma se ha comparado con la del cuello de una botella o de un frasco.

Los trofozoitos se encuentran en la superficie de la úlcera, en el exudado y el cráter (fig. 9-71 B). También se identifican con frecuencia en las membranas submucosa, muscular propia, serosa y las venas pequeñas de la submucosa. La respuesta inflamatoria es escasa en las úlceras amebianas en fase temprana. Sin embargo, al tiempo que se extienden se acumulan células inflamatorias de tipo agudo y crónico.

Un **ameboma** es una complicación infrecuente de la amebiasis, que se genera cuando las amebas invaden la pared intestinal. Se trata de un engrosamiento inflamatorio de la pared intestinal, que se asemeja al cáncer de colon y tiende a constituir una "constricción en anillo de servilleta". Está conformado por tejido de granulación, fibrosis y cúmulos de trofozoitos.



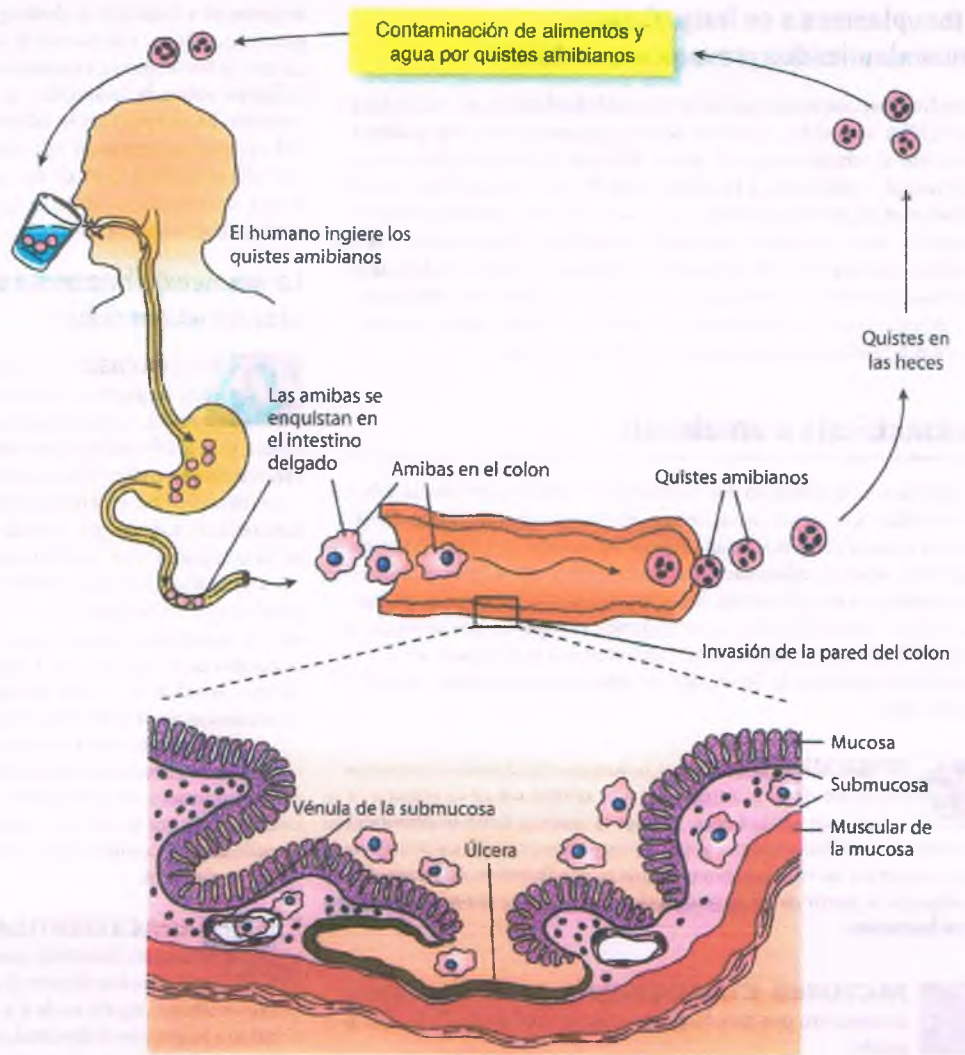
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El individuo con amebiasis intestinal puede mantenerse del todo asintomático o desarrollar disentería grave. El periodo de incubación de la colitis amebiana aguda es de 8 a 10 días. El malestar y la hipersensibilidad a la palpación abdominal, así como el cólico abdominal se intensifican gradualmente y se acompañan de escalofríos y fiebre. Náuseas, vómitos, flatulencia fétida y estreñimiento intermitentes son características típicas. Las heces líquidas (hasta 25 evacuaciones por día) contienen moco sanguinolento, aunque la diarrea rara vez tiene duración suficiente para inducir deshidratación. La colitis amebiana suele persistir durante meses o años y los pacientes pueden desarrollar emaciación y anemia. Las características clínicas pueden ser extrañas y en ocasiones deben diferenciarse de las propias de la apendicitis, la colecistitis, la obstrucción intestinal o la diverticulitis. En la colitis amebiana grave, la destrucción masiva de la mucosa del colon podría desencadenar una hemorragia letal, perforación o peritonitis. La terapia para la amebiasis intestinal incluye metronidazol, que actúa contra los trofozoitos, y diloxanida, efectiva contra los quistes.

El absceso hepático amebiano es una complicación importante de la amebiasis intestinal

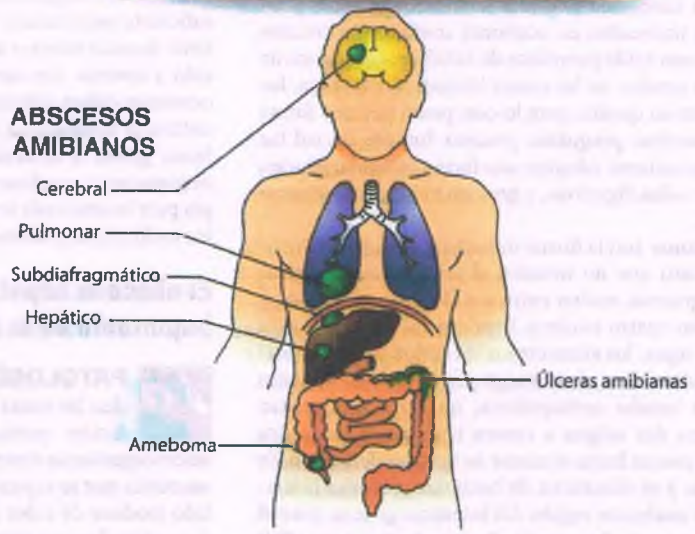


PATOLOGÍA: Los trofozoitos de *E. histolytica* que invaden las venas de la submucosa del colon entran en la circulación portal y llegan al hígado. En ese lugar los microorganismos destruyen los hepatocitos y constituyen una cavidad necrótica que se expande con lentitud y contiene un material semisólido inodoro de color café oscuro, que guarda similitud con el "paté de anchoas" por su color y consistencia (fig. 9-72). Los neutrófilos son escasos dentro de la cavidad, mientras que los trofozoitos se alinean siguiendo los bordes, adyacentes a los hepatocitos.

Figura 9-70. Colitis amebiana y sus complicaciones. La amebiasis deriva de la ingestión de alimentos o agua contaminados con quistes amebianos. En el colon, las amebas penetran en la mucosa y producen úlceras "en botón de camisa" en la mucosa y la submucosa. Los microorganismos invaden las vénulas de la submucosa, de manera que la infección se disemina al hígado y otros órganos. El absceso hepático puede expandirse y afectar estructuras adyacentes.



COMPLICACIONES DE LA COLITIS AMEBIANA



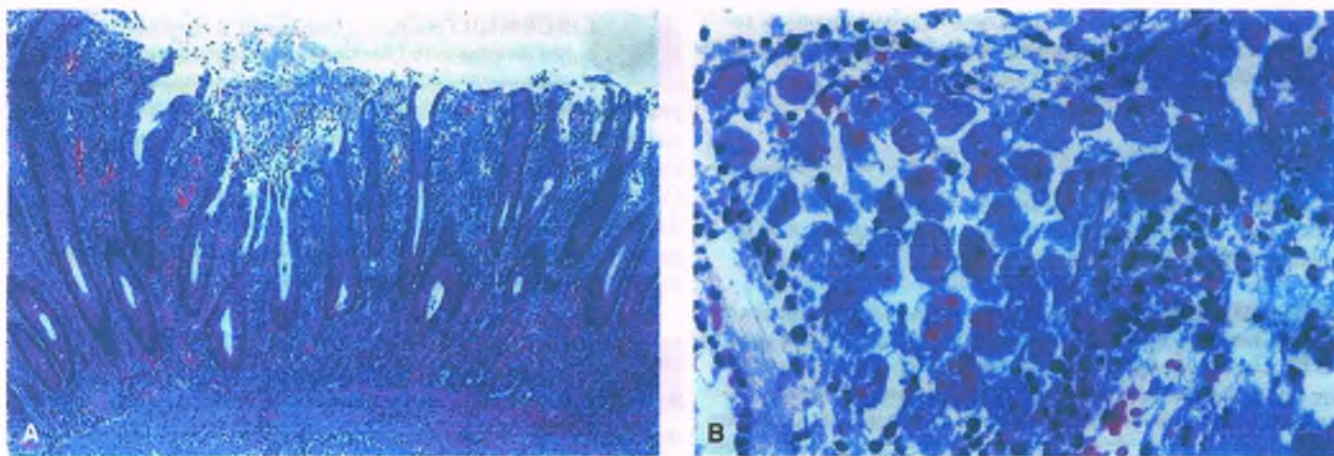


Figura 9-71. Amebiasis intestinal. A. La mucosa del colon muestra ulceración superficial bajo un cúmulo de trofozoitos de *Entamoeba histolytica*. La lámina propia contiene gran cantidad de células inflamatorias de tipo agudo y crónico, que incluyen eosinófilos. B. Se observan trofozoitos numerosos en el exudado luminal en un campo de alta resolución.

Los abscesos hepáticos amebianos pueden expandirse, romper la cápsula y extenderse hacia el peritoneo, el diafragma, la cavidad pleural, los pulmones o el pericardio. En raras ocasiones un absceso hepático o incluso una lesión colónica puede permitir la diseminación de amebas hacia el cerebro por vía hematógena, donde producen lesiones necróticas grandes.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con absceso hepático amebiano se presentan con dolor intenso en el cuadrante superior derecho del abdomen, febrícula y pérdida de peso. Sólo una minoría informa de antecedentes de enfermedad diarreica, y *E. histolytica* puede demostrarse en las heces en menos de un tercio de los individuos con enfermedad extraintestinal. El diagnóstico suele establecerse mediante la identificación radiográfica o ecográfica del absceso, junto con estudios serológicos para anticuerpos contra *E. histolytica*. El absceso amebiano se trata mediante el drenaje percutáneo o quirúrgico, así como con la administración de fármacos antiamebianos.



FIGURE 9-72. Abscesos amebianos en el hígado. La superficie de corte del hígado revela abscesos múltiples que contienen material en "paté de anchoas".

Criptosporidiosis

La criptosporidiosis es una infección entérica producida por microorganismos del género *Cryptosporidium*, que causan diarrea en individuos con inmunodepresión. La infección varía desde el cuadro infeccioso gastrointestinal autolimitado hasta la enfermedad que pone en riesgo la vida. Se adquiere mediante la ingestión de ovoquistes de *Cryptosporidium*, que se eliminan en las heces de los humanos y los animales infectados. La mayor parte de las infecciones quizá resulten de la transmisión entre personas, pero muchos animales domésticos albergan el parásito y constituyen un reservorio para la infección en el humano.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA: Los ovoquistes de *Cryptosporidium* sobreviven al paso por el estómago y liberan formas que se adhieren a la superficie de las microvellosidades del intestino delgado. A diferencia del *Toxoplasma* y otros coccidios, *Cryptosporidium* se mantiene fuera de las células. Se reproduce en la superficie luminal del intestino, desde el estómago hasta el recto, y da origen a una progenie que también se adhiere al epitelio.

En las personas con inmunocompetencia, la infección se resuelve por medio de respuestas inmunitarias desconocidas. Los pacientes con SIDA y algunos otros con inmunodeficiencias congénitas son incapaces de contener el parásito y desarrollan infecciones crónicas, que podrían diseminarse desde el intestino y afectar a la vesícula biliar y los conductos biliares intrahepáticos.

La criptosporidiosis no genera anomalías macroscópicas. Los microorganismos se observan mediante microscopía como vesículas pulmonares redondas de 2 a 4 μm unidas a la superficie luminal del epitelio. En el intestino delgado puede existir inflamación crónica moderada o grave en la lámina propia y cierto grado de atrofia vellosa que guarda relación directa con la intensidad de la parasitosis. El colon muestra colitis activa crónica, con alteraciones mínimas en su arquitectura.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La criptosporidiosis se manifiesta por diarrea acuosa abundante, que en ocasiones se acompaña de dolor abdominal tipo cólico o febrícula. Es posible perder volúmenes extraordinarios de líquidos por la diarrea, por lo que se requiere la restitución intensiva de éstos. En pacientes con

competencia inmunitaria, la diarrea se resuelve espontáneamente en 1 o 2 semanas. En individuos inmunodeprimidos la diarrea persiste durante tiempo indefinido y podría contribuir a la muerte.

Giardiosis

La giardiosis es una infección del intestino delgado que produce el protozoo flagelado *Giardia lamblia*, y se caracteriza por el dolor abdominal tipo cólico y la diarrea.



EPIDEMIOLOGÍA: *Giardia lamblia* presenta distribución mundial, con una prevalencia menor del 1% que alcanza hasta más del 25% en algunas regiones con climas más cálidos, así como en ambientes con hacinamiento y deficiencia de servicios sanitarios. Los niños son más susceptibles que los adultos. La giardiosis se adquiere a partir de la ingestión de formas quísticas infecciosas del microorganismo, que se eliminan en las heces de los humanos y los animales infectados. La infección se disemina directamente entre personas y también se propaga por efecto del agua o los alimentos contaminados. La *Giardia* puede adquirirse a partir de fuentes de agua naturales, caso en el cual los animales infectados, como los castores y los osos, funcionan como reservorios de la infección. La infección puede ser epidémica y se han presentado brotes en orfanatos e instituciones.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA: *Giardia lamblia* tiene dos fases: la de trofozoitos y la de quistes. Los primeros son microorganismos

con dos núcleos, planos, con aspecto de pera, que cuentan con cuatro pares de flagelos. Son más abundantes en el duodeno y el intestino delgado proximal. Una "placa de succión" similar a un disco que se ubica en su superficie ventral facilita su adherencia a la mucosa. Los quistes ingeridos contienen dos o cuatro núcleos y cambian a la fase de trofozoitos al llegar al intestino. Las heces sólo suelen contener quistes, aunque los trofozoitos también podrían encontrarse en individuos con diarrea.

Los quistes de *Giardia* sobreviven a la acidez gástrica y se rompen en el duodeno y el yeyuno, para liberar los trofozoitos. Estos últimos se adhieren a las microvellosidades del epitelio del intestino delgado y se reproducen. La giardiosis no causa alteraciones macroscópicas. El análisis microscópico revela cambios mucosos mínimos asociados y se ven los trofozoitos de *Giardia* en las superficies vellosas y dentro de las criptas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: *Giardia lamblia* suele ser un huésped inocuo, pero puede producir síntomas agudos o crónicos. La giardiosis aguda se manifiesta por cólico abdominal de inicio abrupto, junto con evacuaciones fétidas frecuentes. La evolución es muy variable. En algunos individuos los síntomas muestran resolución espontánea en el transcurso de 1 a 4 semanas. Otros refieren dolor cólico intestinal persistente y evacuaciones semidiarreas durante meses. En los niños la giardiosis crónica puede desencadenar malabsorción, pérdida de peso y retraso del crecimiento. La infección puede tratarse apropiadamente con distintos antibióticos, entre otros el metronidazol.

Leishmaniosis

Las *leishmanias* son protozoarios que se transmiten al humano por medio de picaduras de insectos y causan distintos síndromes clínicos, que varían desde las úlceras cutáneas indoloras con resolución espontánea hasta la enfermedad diseminada mortal. Existen muchas especies de *Leishmania*, que difieren en cuanto a su hábitat natural y los tipos de enfermedad que producen.



EPIDEMIOLOGÍA: La leishmaniosis la transmiten mosquitos del género *Phlebotomus*, que adquieren la infección al alimentarse de animales enfermos. En muchas áreas subtropicales y tropicales, la infección por *Leishmania* es endémica en poblaciones animales: perros, ardillas de tierra, zorros y chacales, que son reservorios y fuentes potenciales para la transmisión al humano. Constituye ante todo una enfermedad de los países menos desarrollados, donde los humanos viven en gran cercanía con los animales hospederos y el mosquito vector. Se calcula que existen alrededor de 20 millones de personas infectadas en todo el mundo.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La infección comienza cuando el microorganismo se inocula en la piel del humano tras la picadura del mosquito. Poco después los fagocitos mononucleares endocitan las leishmanias y las transforman en amastigotes, que se reproducen dentro de los macrófagos. Los amastigotes hijos finalmente rompen la célula y salen de ella para distribuirse hacia otros macrófagos. La reproducción continúa de esta forma y con el paso del tiempo se desarrolla un cúmulo de macrófagos infectados en el lugar de la inoculación.

A partir de este lugar de infección inicial, la enfermedad puede seguir cursos diversos, que dependen de dos factores: la condición inmunitaria del hospedero y la especie de *Leishmania* de que se trate. Se reconocen tres entidades clínicas: 1) leishmaniosis cutánea localizada; 2) leishmaniosis mucocutánea, y 3) leishmaniosis visceral.

La leishmaniosis cutánea localizada es un trastorno ulcerativo

Varias especies de *Leishmania* producen una dermatopatía localizada, que se conoce como "úlceras orientales" o "úlceras tropicales", en Centroamérica y Sudamérica, el norte de África, Oriente Medio, India y China.



PATOLOGÍA: La leishmaniosis cutánea localizada comienza con la formación de un cúmulo de macrófagos repletos de amastigotes que genera ulceración de la epidermis suprayacente. En los cortes histiósicos, los amastigotes de forma ovalada miden 2 µm y contienen dos estructuras internas, un núcleo y un cinetoplasto. En la microscopía de baja resolución, los amastigotes dentro de los macrófagos aparecen como estructuras citoplasmáticas puntiformes numerosas con distribución regular, que se denominan *cuerpos de Leishman-Donovan*. Con el desarrollo progresivo de la inmunidad celular, los macrófagos se activan y eliminan los parásitos intracelulares. La lesión se convierte con lentitud en un granuloma maduro, con macrófagos epitelioides, células gigantes de Langhans, células plasmáticas y linfocitos. Después de varios meses la úlcera cutánea muestra resolución espontánea.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La leishmaniosis cutánea comienza como una pápula solitaria pruriginosa, que se erosiona para formar una úlcera superficial con borde elevado y bien definido. Esta úlcera puede alcanzar entre 6 y 8 cm de diámetro. Se desarrollan lesiones satélite que siguen el trayecto de los vasos linfáticos de drenaje. Las úlceras comienzan a resolverse entre 3 y 6 meses después, pero su cicatrización podría requerir hasta 1 año o más.

La leishmaniosis cutánea generalizada se desarrolla en algunos pacientes que carecen de respuesta inmunitaria mediada por células contra las leishmanias. La enfermedad se inicia a partir de un nódulo solitario, aunque poco a poco se forman nódulos satélite adyacentes, que finalmente afectan gran parte de la piel. Estas lesiones se asemejan tanto a las de la lepra lepromatosa que algunos pacientes son ingresados en leproserías. El nódulo de la leishmaniosis anérgica lo produce un número enorme de macrófagos repletos de leishmanias.

La leishmaniosis mucocutánea es una complicación tardía de la enfermedad cutánea

La leishmaniosis mucocutánea se debe a la infección por *Leishmania braziliensis*. La mayor parte de los casos se verifica en Centroamérica y Sudamérica, donde los roedores y los perezosos son su reservorio.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La evolución temprana y los cambios patológicos de la leishmaniosis mucocutánea son similares a los de la leishmaniosis cutánea localizada. Una úlcera solitaria aparece, se expande y se resuelve. Años después se desarrolla una úlcera en una zona de unión mucocutánea, como la laringe, el tabique nasal, el ano o la vulva. La lesión mucosa evoluciona con lentitud, es muy destructiva y produce desfiguración, y erosiona las superficies mucosas y cartilagineas. La destrucción del tabique nasal en ocasiones genera una deformidad en "nariz de tapir". El paciente puede morir si las úlceras provocan obstrucción de la vía respiratoria. La leishmaniosis mucocutánea requiere tratamiento con fármacos sistémicos con actividad contra protozoarios.

La leishmaniosis visceral (kala-azar) es una infección con potencial letal que afecta al sistema de monocitos y macrófagos



EPIDEMIOLOGÍA: El kala-azar es provocado por varias subespecies de *Leishmania donovani*. Los reservorios del agente y los grupos de edad susceptibles varían en distintas regiones del mundo. El humano constituye el reservorio en India y, por ejemplo, los zorros lo constituyen en el sur de Francia y el centro de Italia. Otras especies de cánidos y roedores son reservorios en otros lugares del mundo.



PATOLOGÍA: La infección por *L. donovani* comienza con la formación de cúmulos localizados de macrófagos infectados en el lugar de la picadura del flebótomo (fig. 9-73); éstos distribuyen los microorganismos por todo el sistema fagocítico mononuclear. Las respuestas inmunitarias celulares destruyen la mayoría de agentes de *L. donovani*, aunque el 5% de los pacientes desarrolla leishmaniosis visceral. Los niños y los individuos con desnutrición son especialmente susceptibles. El hígado (fig. 9-74 A), el bazo y los ganglios linfáticos sufren un crecimiento masivo, al tiempo que los macrófagos que se ubican en ellos se llenan de amastigotes en proliferación. La arquitectura orgánica normal queda sustituida gradualmente por láminas de macrófagos parasitados (fig. 9-74 B). Finalmente, estas células se acumulan en otros órganos, como el corazón y el riñón.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con leishmaniosis visceral desarrollan fiebre persistente, pérdida de peso progresiva, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y leucopenia. En quienes tienen piel clara, ésta se oscurece; de ahí la denominación hindú de la leishmaniosis, *kala-azar*, que significa enfermedad negra. Después de varios meses, el paciente con leishmaniosis visceral desarrolla caquexia grave con esplenomegalia masiva. La enfermedad que no recibe tratamiento causa la muerte invariablemente. El tratamiento requiere la administración de fármacos sistémicos con actividad contra protozoarios.

Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana)

Enfermedad de Chagas es una zoonosis transmitida por insectos, que causa el protozoario *Trypanosoma cruzi*, la cual produce una infección sistémica en el humano. Las manifestaciones agudas y las secuelas a largo plazo afectan al corazón y al sistema gastrointestinal.

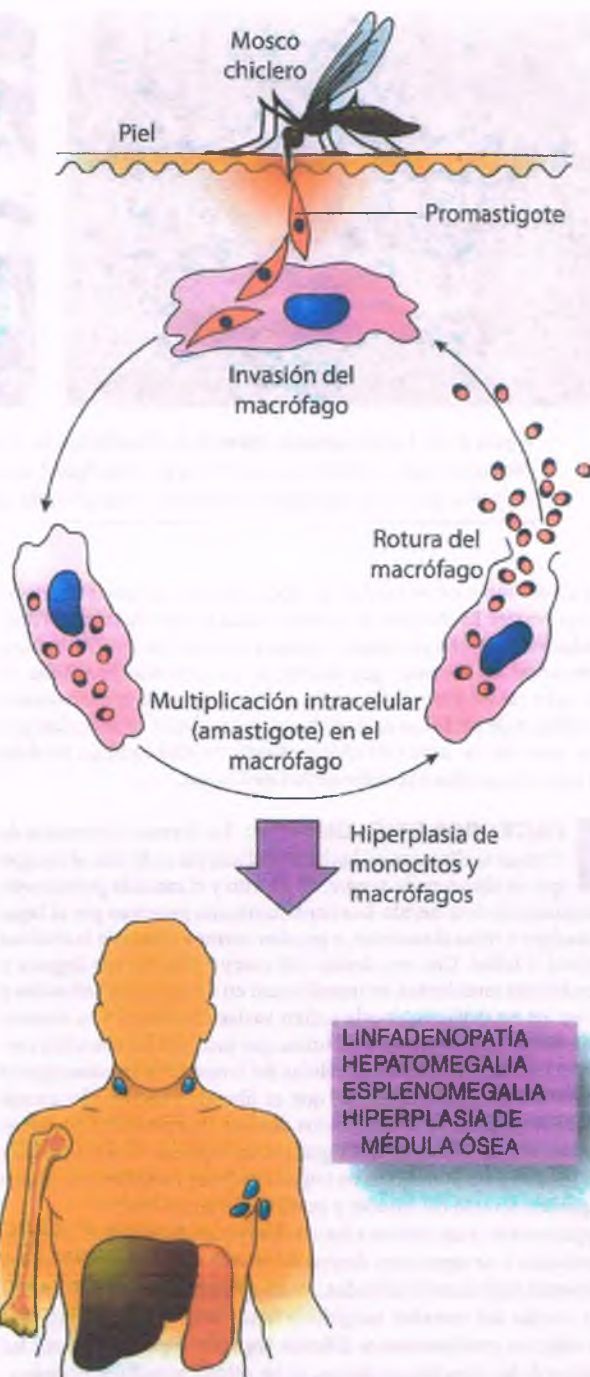


Figura 9-73. Leishmaniosis. Los flebótomos ingieren amastigotes a partir del hospedero infectado. Éstos se transforman dentro del intestino del mosquito en promastigotes, que se multiplican y son inyectados en el hospedero vertebrado siguiente. En éste, invaden los macrófagos, recuperan su forma de amastigote y se multiplican, para romper finalmente la célula. Invaden entonces otros macrófagos, de manera que completan el ciclo.



EPIDEMIOLOGÍA: La infección por *T. cruzi* es endémica en animales salvajes y domésticos (p. ej., ratas, perros, cabras, gatos, armadillos) en Centroamérica y Sudamérica, donde la transmite un redúvido ("chinche besador"). La infección por *T. cruzi* se facilita por el contacto entre el humano y los insectos infectados, por lo

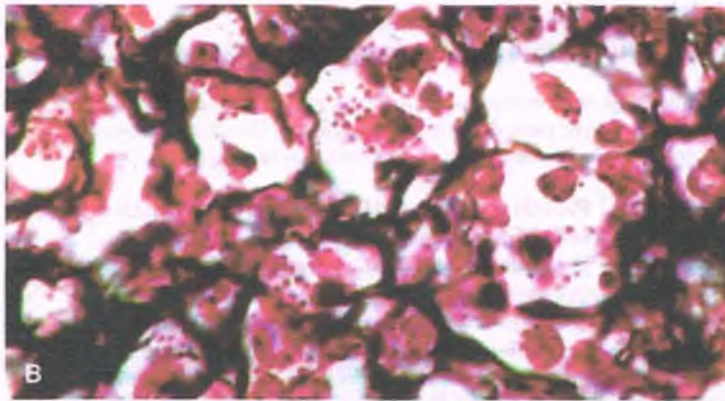
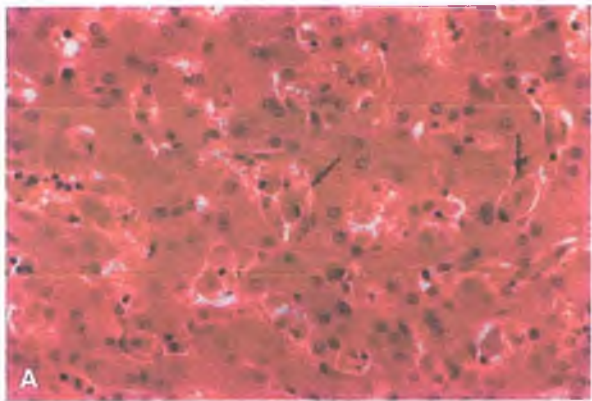


Figura 9-74. Leishmaniosis visceral. A. Microfotografía del tejido hepático en un caso de hepatomegalia, en la que se observan células de Kupffer prominentes distendidas por amastigotes de *Leishmania* (flechas). B. Corte de médula ósea sometido a impregnación argéntica, que revela macrófagos repletos de amastigotes de *Leishmania* en proliferación.

general en el lodo o en viviendas con techo de paja en zonas rurales o suburbios pobres. La chinche se esconde en las grietas de las casas desvencijadas y en el techo de origen vegetal, para salir durante la noche y alimentarse de las víctimas que duermen. La infección congénita se debe al paso del parásito de la madre al feto. Se calcula que alrededor de 20 millones de personas en Latinoamérica padecen la infección por *T. cruzi*, más de la mitad de ellos en Brasil. Se atribuyen un total de 50 000 muertes anuales a la enfermedad de Chagas.



FACTORES ETIOLÓGICOS:

Las formas infecciosas de *T. cruzi* se eliminan en las heces del insecto redúvido al tiempo que se alimenta de sangre. El prurito y el rascado promueven la contaminación de la herida. Los tripomastigotes penetran por el lugar de la picadura u otras abrasiones, o pueden entrar a través de la mucosa conjuntival o labial. Una vez dentro del cuerpo pierden sus flagelos y sus membranas ondulantes, se transforman en amastigotes redondos y entran en los macrófagos, donde sufren varias divisiones. Los amastigotes también invaden otras estructuras, que incluyen los miocitos cardíacos y el cerebro. Dentro de las células del hospedero, los amastigotes se diferencian en tripomastigotes, que se liberan y entran al torrente sanguíneo (fig. 9-75). Al ser ingeridos durante una picadura posterior del insecto redúvido, los tripomastigotes se multiplican en el tubo digestivo del insecto y se diferencian en tripomastigotes metacíclicos, que se congregan en el recto del insecto y se eliminan en las heces.

Trypanosoma cruzi infecta a las células que se ubican en el lugar de la inoculación y se reproduce dentro de ellas, para constituir lesiones inflamatorias nodulares localizadas, los **chagomas**. Se disemina entonces por medio del torrente sanguíneo hacia todo el organismo. Las células objetivo predominantes difieren según la cepa de *T. cruzi*; las infecciones de los miocitos cardíacos, de las células ganglionares gastrointestinales y de las meninges desencadenan los cuadros con más rele-



Figura 9-75. Enfermedad de Chagas. Frotis de sangre que muestra un tripomastigote de *Trypanosoma cruzi* con su forma en "C" característica, su flagelo, núcleo y cinetoplasto terminal.

vancia. La parasitemia y la infección celular diseminada son responsables de los síntomas clínicos de la enfermedad de Chagas aguda. El establecimiento de la inmunidad celular pone fin a las manifestaciones agudas, aunque es posible que el daño histico crónico persista. La destrucción progresiva de las células en el lugar de la infección —en particular el corazón, el esófago y el colon— desencadena disfunción orgánica, que se manifiesta décadas después de la infección aguda.

La enfermedad de Chagas aguda puede causar miocarditis letal



PATOLOGÍA: *Trypanosoma cruzi* circula en la sangre como un flagelado de forma curva y 20 μm de longitud, que se reconoce con facilidad en los frotis periféricos. Dentro de las células infectadas se reproduce como amastigote sin flagelos, con 2 a 4 μm de diámetro. En los casos mortales, el corazón muestra crecimiento y dilatación y el miocardio se aprecia pálido y con hemorragias focales. En el análisis microscópico se observan numerosos parásitos en el corazón y se evidencian amastigotes contenidos en seudoquistes dentro de las miofibrillas (fig. 9-76). Existe inflamación crónica extensa y resulta patente la fagocitosis de los parásitos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

En el transcurso de 1 o 2 semanas tras la inoculación de *T. cruzi* se desarrollan síntomas agudos. En el lugar de la picadura se forma un chagoma (v. anteriormente). La parasitemia se detecta entre 2 y 3 semanas después de la inoculación, por lo general en relación con un cuadro clínico leve que se caracteriza por fiebre, malestar general, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. A pesar de esto, la enfermedad puede producir la muerte cuando existe afectación miocárdica o meníngea extensa.

La enfermedad de Chagas crónica puede desencadenar insuficiencia cardíaca y gastroenteropatía

Las complicaciones más frecuentes y graves de la infección por *T. cruzi* se manifiestan años o décadas después de la infección aguda. Se calcula que entre el 10 y el 40% de las personas con infección aguda desarrollan finalmente enfermedad crónica. En esta fase de la afección, *T. cruzi* ya no se identifica en la sangre o los tejidos. A pesar de ello, los órganos infectados muestran daño secundario a la inflamación crónica progresiva.

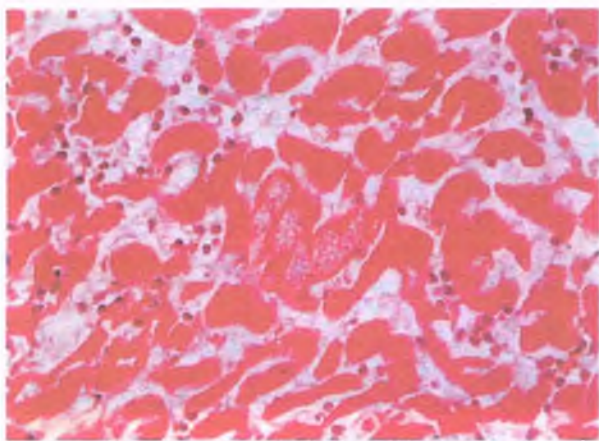


Figura 9-76. Miocarditis de Chagas aguda. Las miofibrillas en el centro contienen amastigotes numerosos de *Trypanosoma cruzi* y se encuentran rodeadas por edema e inflamación crónica.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

La miocarditis crónica se caracteriza por dilatación cardíaca, prominencia del tracto de salida del ventrículo derecho y dilatación de los anillos valvulares. El tabique interventricular suele desviarse hacia la derecha y podría inmovilizar la válvula tricúspide adyacente. En el análisis microscópico se aprecia fibrosis intersticial extensa, hipertrofia de las miofibrillas e inflamación linfocítica focal, que con frecuencia afecta al sistema de conducción cardíaco. La fibrosis cardíaca progresiva desencadena arritmias o insuficiencia cardíaca congestiva. En regiones endémicas la enfermedad de Chagas crónica es la causa principal de insuficiencia cardíaca en adultos jóvenes.

El **megaesófago**, la dilatación del esófago que deriva de la insuficiencia del esfínter esofágico inferior (acalasia), es frecuente en la enfermedad de Chagas crónica. Deriva de la destrucción de los ganglios parasimpáticos en la pared del tercio distal del esófago y desencadena dificultad para la deglución, que puede ser tan grave que sólo permita al paciente el consumo de líquidos.

El **megacolon**, una dilatación masiva del intestino grueso, se asemeja al megaesófago en el sentido de que el plexo mientérico del colon se destruye. La aganglionosis progresiva del colon causa estreñimiento grave.

La **enfermedad de Chagas congénita** se observa en algunas mujeres embarazadas con parasitemia. La infección de la placenta y el feto trae consigo el aborto espontáneo. En los casos aislados en los que no provoca la muerte del feto, los neonatos mueren por encefalitis en los primeros días o semanas tras el nacimiento.

La quimioterapia con actividad contra protozoarios es efectiva en la enfermedad de Chagas aguda, mas no lo es para el tratamiento de sus secuelas crónicas. El trasplante cardíaco resulta útil en algunos pacientes.

Tripanosomiasis africana

La tripanosomiasis africana, cuya denominación popular es **enfermedad del sueño**, es una infección por *Trypanosoma brucei gambiense* o *Trypanosoma brucei rhodesiense*, que desencadena una meningoencefalitis que pone en riesgo la vida. La tripanosomiasis gambiense es una infección que suele durar más de 1 año. En contraste, la tripanosomiasis rodesiense es una infección de evolución rápida que mata al paciente en el transcurso de 3 a 6 meses. Los microorganismos son flagelados curvos, de 15 μm a 30 μm de longitud. Si bien pueden identificarse en la sangre o el líquido cefalorraquídeo, es difícil encontrarlos en los tejidos infectados.



EPIDEMIOLOGÍA: *Trypanosoma brucei gambiense* y *T. brucei rhodesiense* son protozoarios flagelados hemáticos transferidos por varias especies de moscas tsetse chupadoras de sangre, del género *Glossina*. La distribución geográfica en parches de la tripanosomiasis africana guarda relación con los hábitats de estas moscas. En la tripanosomiasis gambiense, las moscas tsetse de los arbustos ribereños transmiten *T. brucei gambiense*, en particular en bolsas endémicas en el oeste y el centro de África. **Los humanos son el único reservorio de importancia para este tripanosoma.**

En la tripanosomiasis rodesiense, *T. brucei rhodesiense* se disemina a partir de las moscas tsetse en la sabana boscosa del este de África. Los antílopes, otros tipos de animales de caza y el ganado doméstico constituyen reservorios naturales para *T. brucei rhodesiense*. La infección en el humano se presenta como un riesgo laboral entre los vigilantes de animales de caza, los pescadores y los pastores.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Al tiempo que pica a un animal o humano infectado, la mosca tsetse ingiere a los tripomastigotes que se encuentran en su sangre (fig. 9-77). Éstos 1) pierden su cubierta de antígeno de superficie; 2) se multiplican en el intestino medio de la mosca; 3) migran hacia la glándula salival; 4) permanecen en la fase de epimastigote durante 3 semanas, y 5) se multiplican en la saliva de la mosca a manera de tripomastigotes metacíclicos infecciosos. Cuando se produce otra picadura, la mosca inyecta los tripomastigotes metacíclicos dentro del sistema linfático y los vasos sanguíneos del hospedero nuevo. Se distribuyen hacia la médula ósea y los tejidos corporales y finalmente algunos invaden el SNC. Después de multiplicarse mediante fisión binaria en la sangre, la linfa y el líquido cefalorraquídeo, el ciclo se completa cuando otra mosca ingiere los tripomastigotes.

La tripanosomiasis africana implica la formación de complejos inmunitarios, con distintos antígenos tripanosómicos y anticuerpos. Se ha comunicado la existencia de anticuerpos que reaccionan con los galactocerebrósidos, los componentes principales de la mielina, y con los neurofilamentos, los filamentos intermedios de las neuronas, y quizá contribuyan al daño al SNC que produce este parásito. El tripanosoma evade el ataque inmunitario en los mamíferos al modificar periódicamente su cubierta antigénica de glucoproteínas, lo que se produce gracias a un patrón con determinación genética y no por mutación. De esta manera, cada generación de tripomastigotes circulantes cuenta con variantes antigénicas distintas, que se encuentran un paso adelante de la respuesta inmunitaria.



PATOLOGÍA: *Trypanosoma brucei* se multiplica en el lugar de la inoculación, y en ocasiones origina lesiones nodulares localizadas: los "chancros primarios". La afectación generalizada de los ganglios linfáticos y el bazo es prominente en una fase temprana de la enfermedad. Los cambios microscópicos en los ganglios afectados y el bazo incluyen focos de hiperplasia de linfocitos y macrófagos. Finalmente la infección se localiza en los vasos sanguíneos pequeños del SNC, donde los microorganismos en multiplicación causan una vasculitis destructiva, que trae consigo la disminución progresiva de la función mental característica de la enfermedad del sueño. En la infección por *T. brucei rhodesiense*, los microorganismos también se localizan en los vasos sanguíneos cardíacos, lo que en ocasiones causa miocarditis fulminante.

Las lesiones en los ganglios linfáticos, el cerebro, el corazón y varios órganos más (entre los que se encuentra el lugar de la inoculación) revelan vasculitis de los vasos sanguíneos pequeños, con hiperplasia de las células endoteliales e infiltrados perivasculares densos de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. La vasculitis en el SNC produce destrucción de las neuronas, desmielinización y gliosis. El infiltrado perivascular engrosa las leptomeninges y afecta a los espacios de Virchow-Robin (fig. 9-78).

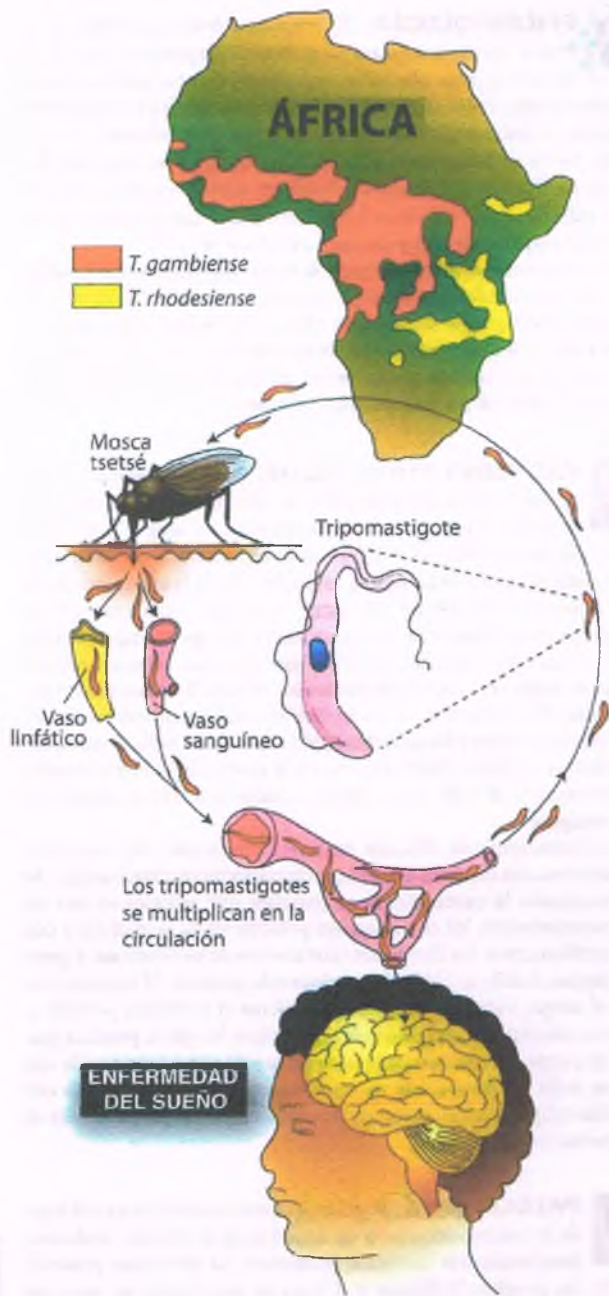


Figura 9-77. Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño). La distribución de las tripanosomiasis gambiense y rodesiense se vinculan con el hábitat de las moscas tsetse vectores (género *Glossina*). Una mosca tsetse pica a un animal o humano infectado e ingiere tripomastigotes, que se multiplican y se transforman en tripomastigotes metacíclicos infecciosos. Cuando la mosca pica de nuevo, los inyecta en el interior de los vasos linfáticos y sanguíneos de un segundo hospedero. En el lugar de la picadura se desarrolla un chancro primario (etapa 1a). Los tripomastigotes se multiplican en la sangre y la linfa, y producen una infección sistémica (etapa 1b). Otra mosca ingiere los tripomastigotes para completar el ciclo. En la etapa 2 la invasión del sistema nervioso central que efectúan los tripomastigotes desencadena meningoencefalomielitis y la sintomatología correspondiente, que incluye letargo y somnolencia diurna. Los pacientes con tripanosomiasis rodesiense pueden morir en pocos meses. *T. gambiense*, *Trypanosoma brucei gambiense*; *T. rhodesiense*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*.



Figura 9-78. Tripanosomiasis africana. Corte del cerebro de un paciente que murió por una infección por *Trypanosoma brucei rhodesiense*, que muestra un infiltrado perivascular de células mononucleares.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La tripanosomiasis africana cuenta con tres fases clínicas:

1. **Chancro primario:** Después de 5 a 15 días, en el lugar de la inoculación aparece un abultamiento papilar de 3 a 4 cm, coronado por una mácula eritematosa central. Muestra resolución espontánea en el transcurso de 3 semanas.
2. **Infección sistémica:** Poco después de la aparición del chancro (si es que se forma) y en el transcurso de 3 semanas desde la picadura, la invasión del torrente sanguíneo se acompaña de fiebre intermitente hasta durante 1 semana y muchas veces de esplenomegalia y linfadenopatía local y generalizada. Las adenomegalias cervicales posteriores, o signo de Winterbottom, son características de la tripanosomiasis gambiense. La enfermedad en evolución se caracteriza por fiebre remitente a intervalos irregulares, cefalea, artralgias, letargo y atrofia muscular progresiva. La miocarditis puede constituir una complicación y es más frecuente y grave en la tripanosomiasis rodesiense. La disfunción pulmonar, renal, hepática y del sistema endocrino se observa con frecuencia en las dos variantes de la enfermedad.
3. **Invasión cerebral:** Las dos variantes de la enfermedad del sueño difieren en particular por el momento en que se produce la invasión al SNC, que en la tripanosomiasis rodesiense es temprana (semanas o meses) y en la variante gambiense es tardía (meses o años). La invasión cerebral se manifiesta por apatía, somnolencia diurna y, en ocasiones, coma. La meningoencefalitis generalizada causa temblor lingual y digital, fasciculaciones de los músculos de las extremidades, la cara, los labios y la lengua, movimientos oscilatorios de brazos, cabeza, cuello y tronco, lenguaje incomprensible y ataxia cerebelosa, que determina dificultad para la marcha.

Meningoencefalitis amebiana primaria

La meningoencefalitis amebiana es mortal y se debe a *Naegleria fowleri*.



EPIDEMIOLOGÍA: *Naegleria fowleri* es una ameba de vida libre que habita en el suelo en las lagunas y los lagos de todas las regiones tropicales y subtropicales, aunque se ha comunicado su detección en zonas templadas, incluso en Estados Unidos. La meningoencefalitis amebiana primaria es rara (menos de 300 casos informados) y afecta a individuos que nadan o se bañan en estas aguas.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:

Naegleria fowleri se inocula en la mucosa nasal cerca de la placa cribiforme cuando la persona nada o practica clavados en el agua que contiene concentraciones altas del microorganismo. Las amebas invaden los nervios olfativos, migran hacia los bulbos olfativos, y luego proliferan en las meninges y el cerebro.

En los cortes históricos los trofozoítos tienen entre 8 y 15 µm de diámetro, con núcleos bien definidos que captan con intensidad la hematoxilina. En el análisis macroscópico, el cerebro se aprecia edematizado y reblandecido, con congestión vascular y exudado meníngeo purulento, que es más prominente sobre sus aspectos laterales y basales. Las amebas invaden el cerebro siguiendo los espacios de Virchow-Robin y causan daño histórico masivo. La trombosis y la destrucción de los vasos sanguíneos se relacionan con hemorragia extensa. El tracto y los bulbos olfativos se encuentran recubiertos y destruidos, y se identifica exudado entre el bulbo y la superficie inferior del lóbulo temporal. La proliferación de *Naegleria* en el cerebro podría dar origen a masas sólidas de amebas (amebomas). La meningitis puede extenderse y afectar a toda la médula espinal.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La meningoencefalitis amebiana primaria debida a *N. fowleri* se instaura súbitamente, con fiebre, náuseas, vómitos y cefalea. La enfermedad evoluciona con rapidez. En pocas horas el paciente sufre un deterioro profundo del estado mental. El líquido cefalorraquídeo contiene neutrófilos numerosos, sangre y amebas. La enfermedad causa la muerte con rapidez.

HELMINTOSIS

Los helmintos, o gusanos, se encuentran entre los patógenos más comunes en el humano. En un momento dado, del 25 al 50% de la población mundial porta por lo menos una especie de helminto. Si bien la mayoría de ellos no producen daño, algunos causan afecciones significativas. La esquistosomiasis, por ejemplo, se encuentra entre las causas principales de morbilidad y mortalidad.

Los helmintos son los organismos más grandes y complejos capaces de vivir dentro del cuerpo humano. Sus formas adultas tienen entre 0,5 mm y más de 1 m de longitud. La mayor parte de ellos pueden observarse a simple vista. Se trata de animales multicelulares con tejidos diferenciados, que incluyen tejidos nerviosos especializados, tejidos digestivos y sistemas reproductores. Su maduración a partir de huevos o larvas en gusanos adultos es compleja, e implica con frecuencia transformaciones morfológicas múltiples (mudas). Algunos sufren estas metamorfosis en distintos hospederos antes de alcanzar la edad adulta, y el hospedero humano podría ser tan sólo uno entre los que permiten este proceso de maduración. Dentro del organismo humano, los helmintos migran en muchas ocasiones a partir del puerto de entrada y a través de distintos órganos hasta un lugar de infección definitiva.

La mayor parte de los helmintos que causan infección en el humano se encuentra bien adaptada para el parasitismo humano y no genera daño histórico en el hospedero, o éste es limitado. Los helmintos se introducen mediante ingestión, penetración cutánea o picaduras de insectos. Con dos excepciones, no se multiplican dentro del cuerpo humano, de manera que un solo organismo no puede causar una infección abrumadora. Las excepciones son *Strongyloides stercoralis* y *Capillaria philippinensis*, capaces de completar su ciclo de vida y multiplicarse dentro del organismo humano.

Los helmintos causan enfermedad por mecanismos diversos. Algunos compiten con el hospedero humano por ciertos nutrientes. Otros crecen y bloquean estructuras vitales y causan enfermedad por efecto de masa. Sin embargo, la mayoría producen disfunción como consecuencia de las respuestas inflamatorias e inmunitarias destructivas que provocan. Por ejemplo, la morbilidad en la esquistosomiasis, la helmintosis más destructiva, deriva de las respuestas granulomatosas contra los huevos que el esquistosoma deposita en los tejidos.

Los eosinófilos contienen proteínas básicas que son tóxicas para ciertos helmintos y constituyen un componente importante de las respuestas inflamatorias contra estos microorganismos. Los helmintos parásitos se catalogan en función de su morfología general y la estructura de sus tejidos digestivos:

- Los **gusanos redondos (nematodos)** son organismos cilíndricos elongados con aparatos digestivos tubulares.
- Los **gusanos planos (trematodos)** son organismos con aplanamiento dorsoventral, con aparatos digestivos que terminan en asa ciega.
- Las **tenias (cestodos)** son organismos segmentados con cabeza y partes corporales separadas; carecen de tubo digestivo y absorben los nutrientes a través de sus paredes externas.

Nematodos del tipo de las filarias

La filariasis linfática desencadena linfedema masivo (elefantiasis)

La filariasis linfática (filariasis bancroftiana y malaya) es una infección parasitaria inflamatoria de los vasos linfáticos, que causan los gusanos redondos *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*. Los gusanos adultos habitan en el sistema linfático, con más frecuencia en los ganglios inguinales, epitrocleares y axilares, así como en los testículos y el epidídimo. Desencadenan linfangitis aguda y, en una minoría de los individuos afectados, producen obstrucción linfática que causa linfedema grave (fig. 9-79). Estos organismos y otros similares se conocen como gusanos del tipo de las filarias porque cuentan con un aspecto similar al de un hilo (de la palabra latina filum).



EPIDEMIOLOGÍA: La elefantiasis que caracteriza a la filariasis linfática era reconocida por los médicos hindúes y persas ya en el 600 a. C. El humano, el único hospedero definitivo de estos nematodos del tipo de las filarias, se infectan a partir de la picadura de por lo menos 80 especies de mosquitos de los géneros *Culex*, *Aedes*, *Anopheles* y *Mansonia*. La infección por *W. bancrofti* es común en el sureste de Asia, el Pacífico, África y algunas regiones de Sudamérica. *Brugia malayi* se distribuye en las costas del sur de Asia y las islas del oeste del Pacífico. Se calcula que en todo el mundo existen entre 100 y 200 millones de personas con la parasitosis.



Figura 9-79. Filariasis bancroftiana. Linfedema masivo (elefantiasis) del escroto y la extremidad inferior izquierda.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La picadura del mosquito transmite las larvas infecciosas, que migran hacia el sistema linfático y los ganglios linfáticos. Una vez que se transforman en su forma adulta transcurridos algunos meses, los gusanos se aparean y la hembra libera microfilarias hacia los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo. Las manifestaciones de la filiarisis derivan de las respuestas inflamatorias contra los gusanos adultos en degeneración dentro del sistema linfático. Las infecciones de repetición son frecuentes en regiones endémicas y desencadenan brotes numerosos de linfangitis (fiebres filariásicas), que provocan cicatrización intensa y obstrucción de los vasos linfáticos con el paso de los años. Este bloqueo desencadena un edema localizado en regiones declive, que es más frecuente en piernas, brazos, genitales y mamas. En su forma más grave (menos del 5% de la población afectada), este cuadro se conoce como **elefantiasis**.

PATOLOGÍA: El nematodo adulto es un gusano blanco similar a un hilo, que se encuentra muy enrollado dentro de los ganglios linfáticos. Las hembras tienen entre 80 y 100 mm de longitud y 0,2 mm a 0,3 mm de ancho, dos veces el tamaño de los machos. En los frotis sanguíneos teñidos con Giemsa las microfilarias se observan como gusanos graciosamente curvos, que miden alrededor de 300 µm de longitud.

Los vasos linfáticos que albergan los gusanos adultos se dilatan. Su recubrimiento endotelial se encuentra engrosado. En los tejidos adyacentes los gusanos se encuentran rodeados por reacciones inflamatorias crónicas, que incluyen eosinófilos. Es posible que se desarrolle una reacción granulomatosa y los gusanos en degeneración tienen capacidad para provocar una inflamación aguda. Las microfilarias se aprecian dentro de los vasos sanguíneos y los linfáticos y las que se encuentran en degeneración también desencadenan una reacción inflamatoria crónica. Tras episodios repetidos de linfangitis, los ganglios y los vasos linfáticos desarrollan fibrosis densa, que con frecuencia contiene remanentes calcificados de los gusanos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En zonas endémicas, la mayor parte de la población infectada cuenta con anticuerpos contra las filarias y carece de parasitosis detectable, o desarrolla microfilaremia asintomática. Un número inferior desarrolla episodios recurrentes de fiebre filariásica, con malestar general, linfadenopatía y linfangitis, que pueden persistir 1 o 2 semanas y luego se resuelven espontáneamente. En un subgrupo pequeño de estos últimos pacientes, las manifestaciones tardías de la enfermedad aparecen después de dos o tres décadas de episodios recurrentes de fiebre filariásica. La obstrucción linfática desencadena edema crónico en los tejidos en posición declive. La piel suprayacente desarrolla engrosamiento y aspecto verrugoso. El diagnóstico se establece al identificar microfilarias en las muestras sanguíneas. La dietilcarbama-zina y la ivermectina son los fármacos con actividad contra la filiarisis linfática.

La **filiarisis oculta**, que se caracteriza por pruebas indirectas de infestación por filarias (anticuerpos antifilariásicos) es la etiología de la **eosinofilia pulmonar tropical**. Esta enfermedad se limita casi en su totalidad al sur de India y algunas islas del Pacífico. Los pacientes se presentan con tos, sibilancias, infiltrados pulmonares generalizados y eosinofilia periférica. Su gravedad varía desde el asma leve hasta la neumonía letal.

La oncocercosis causa amaurosis

La oncocercosis (“ceguera de río”) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, los ojos y el sistema linfático, que causa el nematodo tipo filaria *Onchocerca volvulus*.



EPIDEMIOLOGÍA: La oncocercosis es una de las enfermedades endémicas más importantes del mundo, y se calcula que afecta a 40 millones de personas, entre las cuales 2 millones presentan amaurosis. La enfermedad se transmite por la picadura de la mosca negra *Simulium damnosum*, que transmite las larvas infecciosas al humano, el único hospedero definitivo. Las moscas requieren aguas de corriente rápida para reproducirse. La oncocercosis es así endémica en la distribución de ríos y arroyos (de donde deriva la denominación “ceguera de río”) de ciertas regiones tropicales de África, el sur de México, Centroamérica y Sudamérica.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Los gusanos adultos viven en masas enredadas que se alojan en las fascias profundas y los tejidos subcutáneos. No producen daño hístico ni inducen respuestas inflamatorias, aunque las hembras grávidas liberan millones de microfilarias, que migran hacia la piel, los ojos, los ganglios linfáticos y los órganos profundos, y originan lesiones en esos lugares. La oncocercosis ocular deriva de la migración de las microfilarias hacia todas las estructuras del ojo, desde la córnea hasta la cabeza del nervio óptico.

Una vez que las microfilarias mueren, desencadenan fuertes respuestas inflamatorias e inmunitarias. El daño inflamatorio a la córnea, la coroides o la retina desencadena la pérdida parcial o total de la visión. La inflamación cutánea causa la formación de microabscesos, así como cambios degenerativos crónicos en la epidermis y la dermis. En los ganglios y los vasos linfáticos las respuestas a las microfilarias que mueren producen obstrucción linfática crónica y edema localizado en regiones declive.



PATOLOGÍA: *Onchocerca volvulus* es un nematodo delgado y muy largo; la hembra mide 400 por 0,3 mm, y el macho 30 x 0,2 mm de longitud y grosor, respectivamente. Una cicatriz fibrosa encapsula las masas de gusanos adultos, y genera **nódulos oncocercósicos** pequeños, de 1 a 3 cm, en la dermis profunda y el tejido subcutáneo. Los nódulos se forman sobre las prominencias óseas del cráneo, el omóplato, las costillas, las crestas ilíacas, los trocánteres, el sacro y las rodillas. En el análisis microscópico estos nódulos se ven constituidos por una capa fibrosa externa y un infiltrado inflamatorio central, que podría ser supurativo o granulomatoso. Las lesiones activas en los ojos y el sistema linfático muestran microfilarias en degeneración rodeadas por una reacción inflamatoria crónica, que incluye eosinófilos. La afectación ocular desencadena queratitis esclerosante, iridociclitis, coriorretinitis y atrofia óptica. Los ganglios linfáticos inguinales aumentan su tamaño y luego se fibrosan.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas de la oncocercosis derivan de las respuestas inflamatorias contra las microfilarias en degeneración. Las manifestaciones cutáneas comienzan con prurito generalizado, que se hace tan intenso que puede interrumpir el sueño. El daño persistente da origen a zonas con despigmentación, hipertrofia o atrofia cutáneas. La destrucción progresiva de la córnea, la coroides o la úvea causan pérdida de la visión. La linfadenitis crónica desencadena la formación de edema localizado, que puede producir aumento de volumen crónico (elefantiasis) en piernas, escroto u otras estructuras corporales en zona declive. La terapia antihelmíntica sistémica, en particular con ivermectina, es efectiva.

La loiasis afecta principalmente a los ojos y la piel

La loiasis es una infección que produce el nematodo del tipo de las filarias *Loa loa*, el “gusano del ojo” africano.



EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ETIOLÓGICOS: La loiasis prevalece en las selvas del centro y el oeste de África. El humano y el mandril

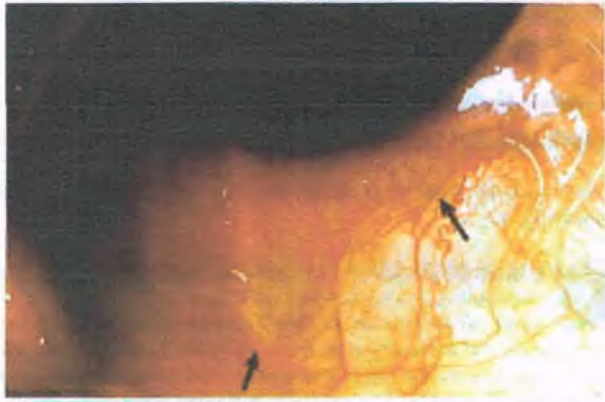


Figura 9-80. Loiasis. *Loa loa* filiforme (flechas) durante su migración por los tejidos subconjuntivales.

son sus hospederos definitivos, y la infección se transmite por medio de las moscas del mango. Los gusanos adultos (4 cm de longitud) migran por la piel y, en ocasiones, atraviesan el ojo bajo la conjuntiva, lo que alerta al paciente en cuanto a la infección (fig. 9-80). Las hembras grávidas liberan microfilarias, que circulan en la sangre durante el día, pero permanecen en los capilares de la piel, los pulmones y otros órganos durante la noche.



PATOLOGÍA: Los gusanos no producen inflamación mientras migran, aunque los que permanecen estáticos se encuentran rodeados por eosinófilos, otras células inflamatorias y una reacción de células gigantes de cuerpo extraño. En raras ocasiones los pacientes pueden desarrollar loiasis generalizada aguda, que se caracteriza por la formación de trombos de fibrina obstructivos, que contienen microfilarias en degeneración y afectan a los vasos pequeños de la

mayor parte de los órganos. La afectación cerebral, debida a obstrucción de los vasos por trombos de filarias, puede causar isquemia cerebral generalizada, súbita y letal.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Casi todas las infecciones se mantienen asintomáticas, aunque duran años. Algunos individuos presentan abultamientos pruriginosos y eritematosos subcutáneos, de “Calabar”, que podrían corresponder a una reacción contra los gusanos adultos que migran o las microfilarias ubicadas en la piel. Entre los síntomas oculares se encuentran el edema palpebral, el prurito y el dolor. Los gusanos pueden extraerse durante su migración bajo la conjuntiva. Las reacciones sistémicas incluyen fiebre, dolor, prurito, urticaria y eosinofilia. Los gusanos muertos que se alojan dentro o cerca de nervios importantes pueden desencadenar parestesias o parálisis. El tratamiento con microfilaricidas puede desencadenar un proceso masivo de muerte entre las microfilarias y provocar fiebre, meningoencefalitis y muerte.

Nematodos intestinales

Las formas adultas de varias especies de nematodos (tabla 9-10) residen en el intestino del humano pero rara vez generan enfermedad sintomática. Los síntomas clínicos aparecen casi exclusivamente en pacientes con un gran número de gusanos o en los inmunodeprimidos. El humano es el hospedero exclusivo o principal de todos los nematodos intestinales y la infestación se transmite de persona a persona por medio de huevos o larvas que se eliminan en las heces o se depositan en la región perianal. La infección tiene prevalencias más altas en situaciones en que no se recurre al lavado de las manos o existe disposición inapropiada de las heces (es decir, en países menos desarrollados). Los climas cálidos y húmedos son necesarios para que las formas infecciosas de muchos nematodos intestinales sobrevivan fuera del cuerpo. Estos gusanos son, por ende, endémicos de regiones tropicales o subtropicales.

Tabla 9-10

Nematodos intestinales

Especie	Nombre común	Ubicación del gusano adulto	Manifestaciones clínicas
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Lombriz intestinal	Intestino delgado	Reacciones alérgicas por la migración pulmonar; obstrucción intestinal
<i>Ancylostoma duodenale</i>	Uncinaria	Intestino delgado	Reacciones alérgicas por la inoculación cutánea y la migración pulmonar; pérdida hemática entérica
<i>Necator americanus</i>	Uncinaria	Intestino delgado	Reacciones alérgicas por la inoculación cutánea y la migración pulmonar; pérdida hemática entérica
<i>Trichuris trichiura</i>	Tricocéfalo	Colon	Dolor abdominal y diarrea; prolapso rectal (infrecuente)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Estrongiloides	Intestino delgado	Dolor abdominal y diarrea; diseminación a sitios extraintestinales en individuos inmunocomprometidos
<i>Enterobius vermicularis</i>	Oxiuro	Ciego, apéndice	Prurito perianal y perineal

La ascariosis suele ser una infestación asintomática del intestino delgado

La ascariosis hace referencia a la infestación que produce el gusano redondo *Ascaris lumbricoides*. Es la infección más frecuente por helmintos en el humano y afecta a por lo menos mil millones de personas, que suelen mantenerse asintomáticas. La infección tiene distribución mundial, aunque es más común en regiones con climas cálidos y servicios sanitarios deficientes.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Los gusanos adultos viven en el intestino delgado, donde las hembras grávidas depositan sus huevos, que se expulsan en las heces. Estos huevos eclosionan una vez que se ingieren. Las larvas de áscaris emergen en el intestino delgado, penetran en la pared intestinal y llegan a los pulmones por medio de la circulación venosa. Salen de los capilares pulmonares y se introducen en los alvéolos, a partir de los cuales emigran por la tráquea hacia la glotis, lugar en que se degluten para alcanzar de nuevo el intestino delgado. En ese lugar maduran y viven como gusanos adultos dentro de la luz, durante 1 o 2 años.

PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los gusanos adultos (de 15 a 35 cm de longitud) no suelen provocar cambios patológicos. Las infecciones graves podrían causar vómitos, desnutrición y en ocasiones obstrucción intestinal (fig. 9-81). En raras ocasiones los gusanos se introducen en la ampolla de Vater o los conductos pancreáticos o biliares, donde pueden generar obstrucción, pancreatitis aguda, colangitis supurativa y abscesos hepáticos. Los huevos que se depositan en el hígado u otros tejidos pueden causar necrosis, inflamación granulomatosa y fibrosis. La neumonía por áscaris, que puede resultar letal, se desarrolla cuando existen larvas abundantes que migran hacia los espacios respiratorios.

La ascariosis se diagnostica mediante la identificación de los huevos en las heces. En ocasiones es posible que los gusanos adultos se expulsen

en las heces o incluso salgan por la nariz o la boca. Los medicamentos ascaricidas son efectivos.

La tricocefalosis es una infestación invasora superficial del colon

La tricocefalosis se debe al nematodo intestinal *Trichuris trichiura* ("gusano látigo").

EPIDEMIOLOGÍA: La infección por el tricocéfalo tiene distribución mundial, y afecta a más de 800 millones de personas. El parasitismo es más frecuente en regiones cálidas y húmedas con servicios de saneamiento deficientes, aunque más de 2 millones de individuos en Estados Unidos lo presentan. Los niños son particularmente susceptibles. Los gusanos adultos viven en el ciego y en el colon proximal, donde las hembras depositan sus huevos, que se expulsan en las heces. Los huevos presentan desarrollo embrionario en el suelo húmedo y adquieren capacidad infecciosa en 3 semanas. Los humanos contraen la parasitosis al ingerir los huevos en la tierra, los alimentos o las bebidas contaminados.

FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA: Las larvas emergen de los huevos ingeridos en el intestino delgado, y migran hacia el ciego y el colon, donde los gusanos adultos anclan sus porciones anteriores en la mucosa superficial (fig. 9-82). Esta invasión produce erosiones pequeñas, inflamación activa focal y pérdida persistente de volúmenes bajos de sangre. *Trichuris trichiura* mide entre 3 y 5 cm de longitud y cuenta con una porción anterior alargada y delgada y otra posterior corta y roma.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de las parasitosis por *T. trichiura* se mantienen asintomáticas. La infección grave puede generar cólico abdominal, diarrea sanguinolenta, pérdida de peso y anemia. El diagnóstico se establece mediante el hallazgo de los huevos característicos en las heces. El mebendazol constituye un tratamiento efectivo.

Las uncinarias causan pérdida hemática intestinal y anemia

Necator americanus y *Ancylostoma duodenale* ("uncinarias") son nematodos entéricos que habitan en el intestino delgado del humano. Laceran la mucosa intestinal y causan pérdida hemática local, que origina un cuadro sintomático en las infecciones graves.



Figura 9-81. Ascariosis. Esta masa de más de 800 gusanos de *Ascaris lumbricoides* obstruyó e infartó el íleon de una niña de 2 años en Sudáfrica.

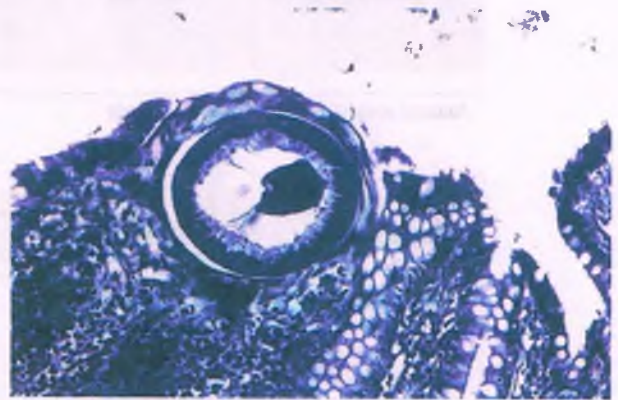


Figura 9-82. Tricocefalosis. El extremo anterior en "látigo" de *Trichuris trichiura* se observa enterrado en la mucosa del colon.

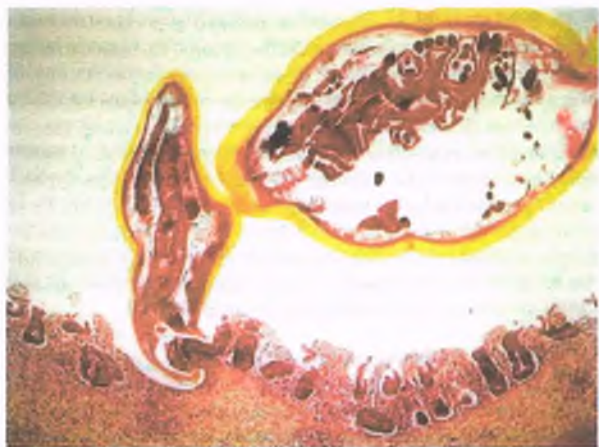


Figura 9-83. Uncinariosis. Corte de íleon que muestra dos porciones de un solo gusano adulto, *Ancylostoma duodenale*. La cavidad bucal de la uncinaria contiene un tapón de mucosa.



EPIDEMIOLOGÍA: Las infecciones por uncinarias se identifican en regiones húmedas, cálidas, templadas y tropicales, y originan problemas graves de salud pública en todo el mundo. De hecho, tanto *A. duodenale* (uncinaria del “Viejo Mundo”) como *N. americanus* (uncinaria del “Nuevo Mundo”) se identifican en casi todos los continentes y sus distribuciones epidemiológicas se superponen. Más de 700 millones de personas presentan infección por uncinarias, lo que incluye a medio millón de individuos en Estados Unidos.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:

Las larvas filariformes penetran directamente a través de la epidermis del humano con la que entran en contacto, y entran hacia la circulación venosa. Viajan hacia los pulmones y se alojan en los capilares alveolares. Después de romper la membrana alveolar, las larvas migran por la tráquea hacia la glotis y luego se degluten. Mudan en el duodeno, se adhieren a la pared de la mucosa con unas placas cortantes similares a dientes, arrancan una sección de la vellosidad y la ingieren (fig. 9-83). En las infecciones graves, en particular las que produce *A. duodenale*, la pérdida hemática puede ser suficiente para desencadenar anemia. Las uncinarias miden alrededor de 1 cm de longitud. Es posible observarlas a simple vista adheridas a la mucosa del intestino delgado, a lo largo de regiones con hemorragias puntiformes. No existe inflamación secundaria.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Así bien la mayor parte de las personas con infección por uncinaria se mantienen asintomáticas, este parásito es la causa más importante de anemia crónica en todo el mundo. En individuos con cargas parasitarias intensas (en particular las mujeres que consumen una dieta deficiente en hierro) y en las poblaciones con consumo inadecuado de hierro, la pérdida hemática intestinal crónica puede desencadenar una anemia ferropénica grave. La penetración cutánea se relaciona a veces con una erupción pruriginosa (“prurito del campo”) y la fase de migración larvaria a través de los pulmones en ocasiones trae consigo síntomas similares al asma.

La estrongiloidosis es una afección diseminada en hospederos inmunodeprimidos

La estrongiloidosis es una infección intestinal producida por el nematodo, *Strongyloides stercoralis*. Si bien casi todos los casos son asintomáticos, la infección puede transformarse en una enfermedad diseminada mortal en personas con inmunodepresión. La parasitosis

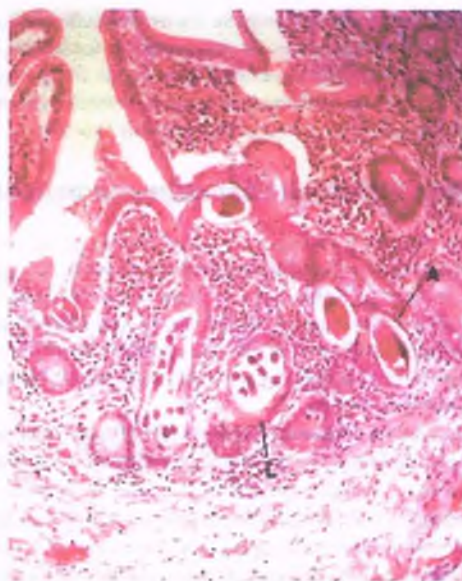
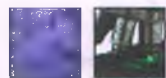


Figura 9-84. Estrongiloidosis. Corte de yeyuno que muestra gusanos adultos (A) y larvas (L).

es más frecuente en regiones con climas cálidos y húmedos y con servicios de saneamiento deficientes. Aún existen bolsas endémicas de estrongiloidosis en Estados Unidos, en particular en la región de los Apalaches, así como en instituciones en las que la higiene personal es deficiente, como los hospitales psiquiátricos.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:

Strongyloides stercoralis es el nematodo intestinal más pequeño, pues mide entre 0.2 y 0.3 cm de longitud. Las hembras adultas se entierran en las criptas del duodeno o el yeyuno, pero no causan alteraciones visibles. En el análisis microscópico se identifica a las hembras enrolladas, junto con los huevos y las larvas en desarrollo, ubicadas en el interior de la mucosa, por lo general sin inflamación concomitante (fig. 9-84).

Las hembras parásitas habitan en la mucosa del intestino delgado, donde depositan huevos que eclosionan con rapidez y liberan larvas rabditoideas. Éstas se eliminan en las heces y en el suelo se transforman en larvas filariformes, la forma infecciosa que penetra en la piel del humano. Al entrar a través de la piel, las larvas de *S. stercoralis* se introducen en la circulación sanguínea y viajan hacia los pulmones y luego el intestino delgado, de manera similar a como lo hacen las uncinarias. Los gusanos maduran en el intestino delgado. A diferencia de otros nematodos entéricos, *S. stercoralis* puede reproducirse en los hospederos humanos por un mecanismo que se conoce como autoinfección. Éste tiene lugar cuando la larva rabditoide se convierte en la forma infecciosa (filariforme) en el intestino del humano y vuelve a penetrar, ya sea a través de la pared intestinal o la piel perianal, con lo que reinicia un nuevo ciclo parasitario en un mismo hospedero.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En su mayoría, los individuos con la parasitosis se mantienen asintomáticos, aunque es frecuente la eosinofilia moderada. La estrongiloidosis diseminada o el síndrome de hiperinfección se presenta en individuos con inhibición de la inmunidad, en particular los que reciben corticosteroides. En estos pacientes el proceso de autoinfección interna se magnifica en gran medida, y un número extraordinario de larvas filariformes penetran en las paredes del intestino y se diseminan hacia órganos distantes. En la estrongiloidosis diseminada el intestino puede presentar

ulceración, edema e inflamación grave. Se desarrolla finalmente sepsis, por lo general por microorganismos gramnegativos, e infección parenquimatosa. La estrongiloidosis diseminada que no recibe tratamiento causa la muerte; incluso con una terapia de inicio rápido con tiabendazol o ivermectina sólo sobrevive una tercera parte de los enfermos.

La oxiurosis (enterobiosis) causa prurito perianal

Enterobius vermicularis ("oxiuro") es un nematodo intestinal con distribución mundial, que se identifica con más frecuencia en regiones templadas. Si bien es posible adquirir la parasitosis a cualquier edad, es más común en niños pequeños. Se calcula que en todo el mundo existen más de 200 millones de personas parasitadas por *E. vermicularis*, entre las que se encuentran cerca de 5 millones de niños en edad escolar en Estados Unidos.

La hembra adulta del gusano reside en el ciego y el apéndice, aunque migra hacia la piel perianal y perineal para depositar sus huevos. Los huevos se adhieren a los dedos, la ropa de cama, las toallas y la vestimenta, y se transmiten con facilidad de persona a persona. Los huevos ingeridos eclosionan en el intestino delgado, y liberan larvas que maduran y se convierten en gusanos adultos. Algunos individuos parasitados se mantienen asintomáticos, aunque la mayor parte de ellos refiere prurito perianal, que deriva de la migración de los gusanos para depositar sus huevos. Varios fármacos, entre los que se encuentra el mebendazol, tienen efectividad contra los oxiuros.

Nematodos hísticos

La triquinosis es una miositis que se adquiere por el consumo de carne de cerdo

La triquinosis se debe al gusano redondo *Trichinella spiralis*.



EPIDEMIOLOGÍA: La infección por *T. spiralis* se verifica en todo el mundo. El humano adquiere la triquinosis al consumir carne con cocimiento inadecuado que contiene quistes larvarios de *T. spiralis*. Las larvas se alojan en los músculos esqueléticos de distintos carnívoros u omnívoros salvajes y domésticos, como cerdos, ratas, osos y morsas. El cerdo es la fuente más común de la triquinosis humana (fig. 9-85).

Los animales se contagian de triquinosis al alimentarse de la carne de otros animales infectados. La parasitosis es común en algunas poblaciones de animales salvajes y puede introducirse con facilidad en los animales domésticos, como los cerdos, cuando se alimentan de basura o carne cruda. Los programas para la inspección de la carne y la restricción de ciertas prácticas de alimentación eliminaron en gran medida *T. spiralis* de los cerdos domésticos en muchos países desarrollados. En Estados Unidos se comunican cada año sólo cerca de 100 casos de triquinosis, aunque sólo corresponden a los cuadros sintomáticos más graves y es posible que la parasitosis sea mucho más común.



FACTORES ETIOLÓGICOS: En el intestino delgado las larvas de *T. spiralis* emergen a partir de los quistes hísticos ingeridos y se entierran en la mucosa intestinal, donde se desarrollan para transformarse en gusanos adultos. Los adultos se aparean y las hembras liberan larvas que invaden la pared intestinal y entran en la circulación. La producción de larvas puede continuar durante 1 a 4 meses, hasta que los gusanos son expulsados finalmente del intestino. Las larvas pueden invadir casi cualquier tejido, aunque sólo sobreviven en el músculo estriado esquelético, donde se enquistan y permanecen viables durante varios años. La miositis que deriva de ello es especialmente prominente en el diafragma, los músculos extrínsecos del ojo, la lengua, los músculos intercostales, el gastrocnemio y el deltoides. En ocasiones también se inflaman el SNC o el corazón, de donde derivan la meningoencefalitis y la miocarditis.



PATOLOGÍA: El músculo esquelético es la estructura con daño hístico predominante en la triquinosis. Cuando las larvas entran en el miocito, la célula sufre degeneración basófila y edema. La parasitación temprana del miocito desencadena un infiltrado inflamatorio grave rico en eosinófilos y macrófagos. Las larvas crecen hasta alcanzar 10 veces su tamaño inicial, se pliegan sobre sí mismas y desarrollan una cápsula. La inflamación cede tras la encapsulación. Varios años después, las larvas mueren y los quistes se calcifican. En el intestino delgado no se aprecian alteraciones en el análisis macroscópico, aunque mediante microscopía es posible identificar gusanos adultos en las bases de las vellosidades cuando existen infecciones graves, que podrían vincularse con un infiltrado inflamatorio.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Casi todas las parasitosis por *T. spiralis* en el humano se relacionan con un número bajo de quistes y se mantienen asintomáticas. La triquinosis sintomática suele ser autolimitada y los pacientes se recuperan en pocos meses. Si se ingiere un número elevado de quistes, es posible el desarrollo de dolor abdominal y diarrea como consecuencia de la invasión del intestino delgado por los gusanos. Suelen desarrollarse varios días después síntomas importantes, como fiebre, debilidad, y dolor intenso espontáneo y a la palpación de los músculos afectados. La eosinofilia puede ser extrema (más del 50% del recuento leucocítico). La afectación de los músculos extraoculares se acompaña de edema periorbitario. La infección del cerebro o el miocardio puede causar la muerte. La triquinosis grave se maneja con corticoesteroides para atenuar la inflamación. Los fármacos antihelmínticos son necesarios para eliminar los gusanos adultos del intestino.

La larva migratoria visceral (toxocariasis) la transmiten los gatos y los perros

La toxocariasis es una parasitosis de los órganos profundos que causan las larvas helmínticas que migran en hospederos aberrantes.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA: La infección es una enfermedad esporádica, que se produce sobre todo en niños pequeños, de manera característica cuando existe hacinamiento y se convive con perros y gatos. Los agentes etiológicos más frecuentes de la larva migratoria visceral son las especies de *Toxocara*, en especial *Toxocara canis* y *Toxocara cati*. Estos gusanos redondos viven en el intestino de perros y gatos y la parasitosis se transmite al humano a partir de la ingestión de huevos con embriones. Los huevos eclosionan y las larvas invaden la pared intestinal. Son transportadas al hígado, que algunas dejan para entrar en la circulación sistémica, con posibilidad de distribuirse hacia cualquier región del organismo. En los tejidos las larvas mueren y desencadenan la formación de granulomas pequeños, que finalmente se resuelven mediante cicatrización.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Muchos de los casos de larva migratoria visceral son asintomáticos, aunque la parasitosis de cualquier grado tiene capacidad de provocar un cuadro grave. El paciente sintomático típico es un niño con eosinofilia grave, neumonitis e hipergammaglobulinemia. En estos pacientes son frecuentes las manifestaciones oculares y el problema principal suele ser la amaurosis unilateral. De hecho, la endoftalmítis por *Toxocara* se ha confundido con cuadros de retinoblastoma y propiciado la enucleación inapropiada. La parasitosis suele ser autolimitada y los síntomas desaparecen en el transcurso de 1 año. Se maneja con dietilcarbamazina y tiabendazol.

La larva migratoria cutánea es una erupción pruriginosa

La larva migratoria cutánea se debe a larvas de nematodos que migran a través de la piel, donde provocan inflamación grave que se muestra

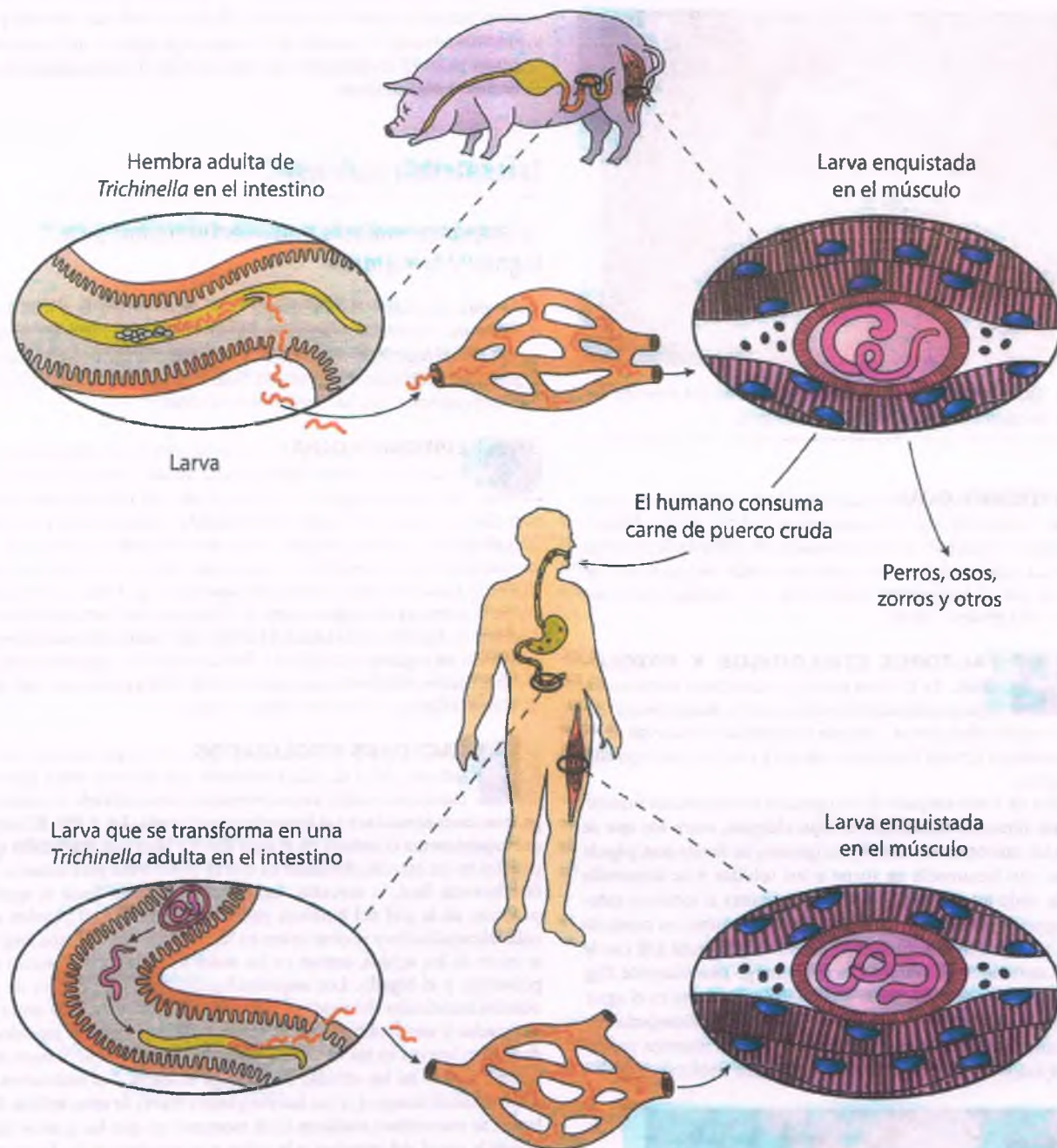


Figura 9-85. Triquinosis. Una vez ingeridos por el cerdo, los quistes de *Trichinella* se digieren en el tubo digestivo, para liberar larvas que maduran y originan gusanos adultos. Los gusanos hembra liberan larvas, que penetran la pared intestinal, se introducen en la circulación y se alojan en el músculo estriado, donde se enquistan. Cuando el humano ingiere carne de cerdo con cocimiento inadecuado, el ciclo se repite y da lugar a la enfermedad muscular que caracteriza la triquinosis.

como tractos serpiginosos urticariales (fig. 9-86). Los nombres que se utilizan para designar a la larva migratoria cutánea son tan variados como los organismos que la producen, y entre otros pueden citarse dermatitis verminosa, gusano arenero, prurito del fontanero, prurito del cazador de patos y epidermis lineal migratoria. Entre las formas larvianas de los nematodos que la causan con más frecuencia se encuentran las de *S. stercoralis*, *Ancylostoma braziliensis* y *N. americanus*. Los perros y los gatos infectados por uncinarias son la fuente principal de la enfermedad. En las playas subtropicales y tropicales se presentan brotes de larva migratoria cutánea. Los fontaneros que realizan incursiones bajo las

casas y los cuidadores de animales se infectan con frecuencia. El tiabendazol es el tratamiento de elección.

La dracunculosis se caracteriza por la presencia de gusanos adultos largos bajo la piel

La dracunculosis (gusano de Guinea) es una parasitosis producida por el gusano de Guinea, *Dracunculus medinensis*, en los tejidos conjuntivos y subcutáneos.



Figura 9-86. Larva migratoria cutánea. La piel muestra una erupción vermiforme, con la lesión elevada serpiginosa característica.



EPIDEMIOLOGÍA: La dracunculosis es habitual en regiones rurales del África Subsahariana, Oriente Medio, India y Pakistán, donde se calcula que existen 10 millones de personas parasitadas. La enfermedad se transmite por medio del agua potable contaminada por el hospedero intermedio, un crustáceo acuático microscópico del género *Cyclops*.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA: La hembra adulta del nematodo reside en los tejidos subcutáneos y libera larvas numerosas a través de una ampolla decapitada. Cuando la ampolla se sumerge en el agua, los crustáceos *Cyclops* ingieren las larvas y a su vez son ingeridos por los humanos.

Alrededor de 1 año después de la ingestión de crustáceos infectados aparecen síntomas sistémicos de tipo alérgico, entre los que se encuentran un exantema urticarial pruriginoso. Se forma una pápula eritematosa, con frecuencia en torno a los tobillos y se desarrolla vesiculación. Bajo esta ampolla estéril se encuentra el extremo anterior del gusano hembra. La ampolla se rompe al entrar en contacto con el agua y la hembra del gusano, que ahora mide hasta 120 cm de longitud y contiene 3 millones de larvas, emerge parcialmente (fig. 9-87). El gusano deposita entonces una miriada de larvas en el agua. La infección secundaria de la ampolla es frecuente y la acompaña con frecuencia una celulitis que se propaga. Los gusanos muertos provocan una respuesta inflamatoria grave, que genera debilitamiento en



Figura 9-87. Dracunculosis. Se observa la salida del gusano de Guinea hembra en el pie, que presenta inflamación por efecto de una infección bacteriana secundaria.

muchos pacientes con dracunculosis. El gusano suele ser extraído por los médicos locales al enrollarlo de manera progresiva utilizando un pequeño palo. El tratamiento también incluye la administración de fármacos antihelmínticos.

Trematodos (duelas)

La esquistosomiasis causa enfermedad en el hígado y la vejiga

La esquistosomiasis (*bilharziosis*) es la helmintosis humana más importante. Genera respuestas inflamatorias e inmunitarias graves que dañan el hígado, el intestino o la vejiga urinaria. Tres especies de esquistosoma, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium* y *Schistosoma japonicum*, son los organismos causales.



EPIDEMIOLOGÍA: La esquistosomiasis produce una morbilidad y una mortalidad mucho mayores que el resto de las infecciones por gusanos. Afecta a cerca del 10% de la población mundial y es la segunda causa de enfermedad discapacitante, después del paludismo. Los tres patógenos del género *Schistosoma* se identifican en distintas regiones geográficas, a partir de la distribución de las especies específicas de caracol terrestre hospedero (fig. 9-88). *Schistosoma mansoni* se encuentra en gran parte de África tropical, partes del Sureste Asiático, Sudamérica y las islas del Caribe. *Schistosoma haematobium* es endémico en regiones grandes de África tropical y algunas zonas de Oriente Medio. *Schistosoma japonicum* se identifica en algunas regiones de China, Filipinas, el Sureste Asiático e India.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Los esquistosomas cuentan con ciclos de vida complejos, que alternan entre generaciones asexuadas en su hospedero invertebrado (caracol) y generaciones sexuadas en el hospedero vertebrado (fig. 9-89). El huevo del esquistosoma eclosiona en el agua dulce y libera un miracidio que penetra en un caracol, el mismo en que se transforma para alcanzar su fase larvaria final, la cercaria. Las cercarias escapan hacia el agua y penetran en la piel del humano, proceso durante el cual pierden sus colas ahorquilladas y se convierten en "esquistosómulos". Éstos migran a través de los tejidos, entran en los vasos sanguíneos y alcanzan los pulmones y el hígado. Los esquistosómulos maduran dentro de las vénulas intestinales del sistema portal y forman parejas, cada uno con un macho y una hembra. Las hembras de *S. mansoni* y *S. japonicum* depositan huevos en las vénulas intestinales, mientras que *S. haematobium* los pone en las vénulas de la vejiga urinaria. Los embriones se desarrollan al tiempo que los huevos pasan a través de estos tejidos. Las larvas se encuentran maduras en el momento en que los huevos atraviesan la pared del intestino o la vejiga y se expulsan en las heces o la orina. Eclosionan en el agua dulce, para liberar miracidios y completar el ciclo de vida.



PATOLOGÍA: La lesión básica es un granuloma circunscrito o un infiltrado de eosinófilos y neutrófilos en torno a un huevo. Los esquistosomas adultos no desencadenan inflamación mientras se encuentran vivos dentro de las venas. Los granulomas que se forman en torno a los huevos también obstruyen el flujo sanguíneo microvascular y causan daño isquémico al tejido adyacente. El resultado es la cicatrización progresiva y la disfunción de los órganos afectados.

Las hembras del gusano depositan cientos o miles de huevos cada día durante 5 a 35 años. La mayor parte de las personas parasitadas alberga menos de 10 hembras adultas. Sin embargo, si la carga de gusanos es grande, la respuesta granulomatosa al gran número de huevos desencadena problemas significativos. El lugar de afectación depende del tropismo de la especie de esquistosoma de que se trate.

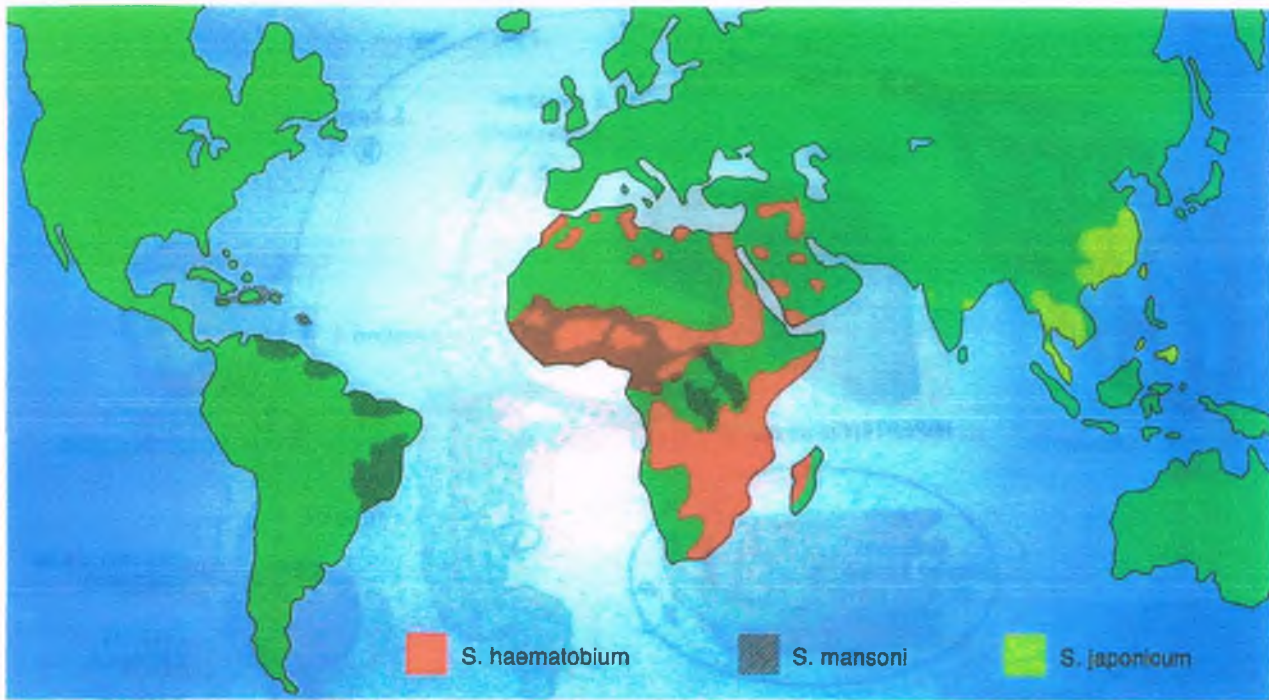


Figura 9-88. Distribución de la esquistosomiasis debida a *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium* y *Schistosoma japonicum*.

- *Schistosoma mansoni* habita en las ramas de la vena mesentérica inferior, por lo que afecta al colon distal y al hígado.
- *Schistosoma haematobium* se aloja en las venas que irrigan el recto, la vejiga y los órganos pélvicos.
- *Schistosoma japonicum* deposita sus huevos predominantemente en las ramas de la vena mesentérica superior, por lo que daña el intestino delgado, el colon ascendente y el hígado.

La **hepatopatía** que producen *S. mansoni* o *S. japonicum* comienza con una inflamación granulomatosa periportal (fig. 9-90) y se transforma en una fibrosis periportal densa (**fibrosis en tubería**; fig. 9-91). En la esquistosomiasis hepática grave esto genera obstrucción al flujo sanguíneo portal e hipertensión portal. *Schistosoma mansoni* y *S. japonicum* también dañan el intestino, donde las respuestas granulomatosas originan pólipos inflamatorios y focos de fibrosis mucosa y submucosa.

En la **esquistosomiasis urogenital**, que produce *S. haematobium*, los huevos son más numerosos en la vejiga, los uréteres y las vesículas seminales, aunque también pueden llegar a los pulmones, el colon y el apéndice. Los huevos en la vejiga y los uréteres provocan una reacción granulomatosa, así como la formación de protuberancias inflamatorias y parches de fibrosis mucosa y parietal. Esto podría obstruir el flujo urinario y también causar daño inflamatorio secundario a la vejiga, los uréteres y los riñones. La enfermedad vesical que produce *S. haematobium* puede conducir al desarrollo de un **carcinoma vesical de células escamosas**. En las regiones en las que prevalece *S. haematobium*, esta variante de carcinoma es la más frecuente.

Los granulomas de la esquistosomiasis rodean a los huevos del parásito. Los eosinófilos suelen predominar en los granulomas tempranos. En los granulomas de mediana evolución los macrófagos epitelioides y las células gigantes son prominentes, mientras que en los granulomas más antiguos se observa fibrosis densa. Los huevos de las distintas especies de esquistosoma se identifican en función de su tamaño y configuración.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La penetración cutánea de las larvas del esquistosoma se relaciona en ocasiones con un exantema autolimitado muy pruriginoso. La mayor parte de los casos muestra predominio de las manifestaciones del daño hístico granulomatoso crónico. La afectación hepática desencadena hipertensión portal, esplenomegalia, ascitis y hemorragia por várices esofágicas. La enteropatía suele generar sintomatología mínima, aunque algunos individuos refieren dolor abdominal y evacuaciones sanguinolentas. La esquistosomiasis vesical desencadena hematuria, infecciones recurrentes de las vías urinarias y en ocasiones obstrucción progresiva que causa insuficiencia renal. La identificación de los huevos del esquistosoma en la orina o las heces permite establecer el diagnóstico. Los esquistosomas se eliminan de forma efectiva con el uso de fármacos antihelmínticos sistémicos, aunque los cambios estructurales secundarios a la cicatrización generalizada son irreversibles.

La clonorquiosis conduce a la obstrucción biliar

La clonorquiosis es una infección del sistema biliar intrahepático que produce la duela hepática china por *Clonorchis sinensis*. Si bien la duela sólo suele inducir sintomatología leve, en ocasiones se vincula con litiasis biliar, colangitis y cáncer de los conductos biliares.



EPIDEMIOLOGÍA: La clonorquiosis es endémica en el este de Asia, desde Vietnam hasta Corea, donde un alimento común es la carne de pescado de agua dulce sin cocinar. En algunas regiones de Vietnam, China y Japón, más del 50% de la población adulta se encuentra parasitada. La infestación en el humano se adquiere mediante la ingestión de pescado de agua dulce mal cocido que contiene larvas de *C. sinensis*.

Los gusanos adultos son planos y transparentes, viven en los conductos biliares humanos, y expulsan sus huevos hacia el intestino y las heces. Tras la ingestión de un caracol específico, el huevo eclosiona y origina un miracidio. Las cercarias escapan del caracol y buscan un tipo

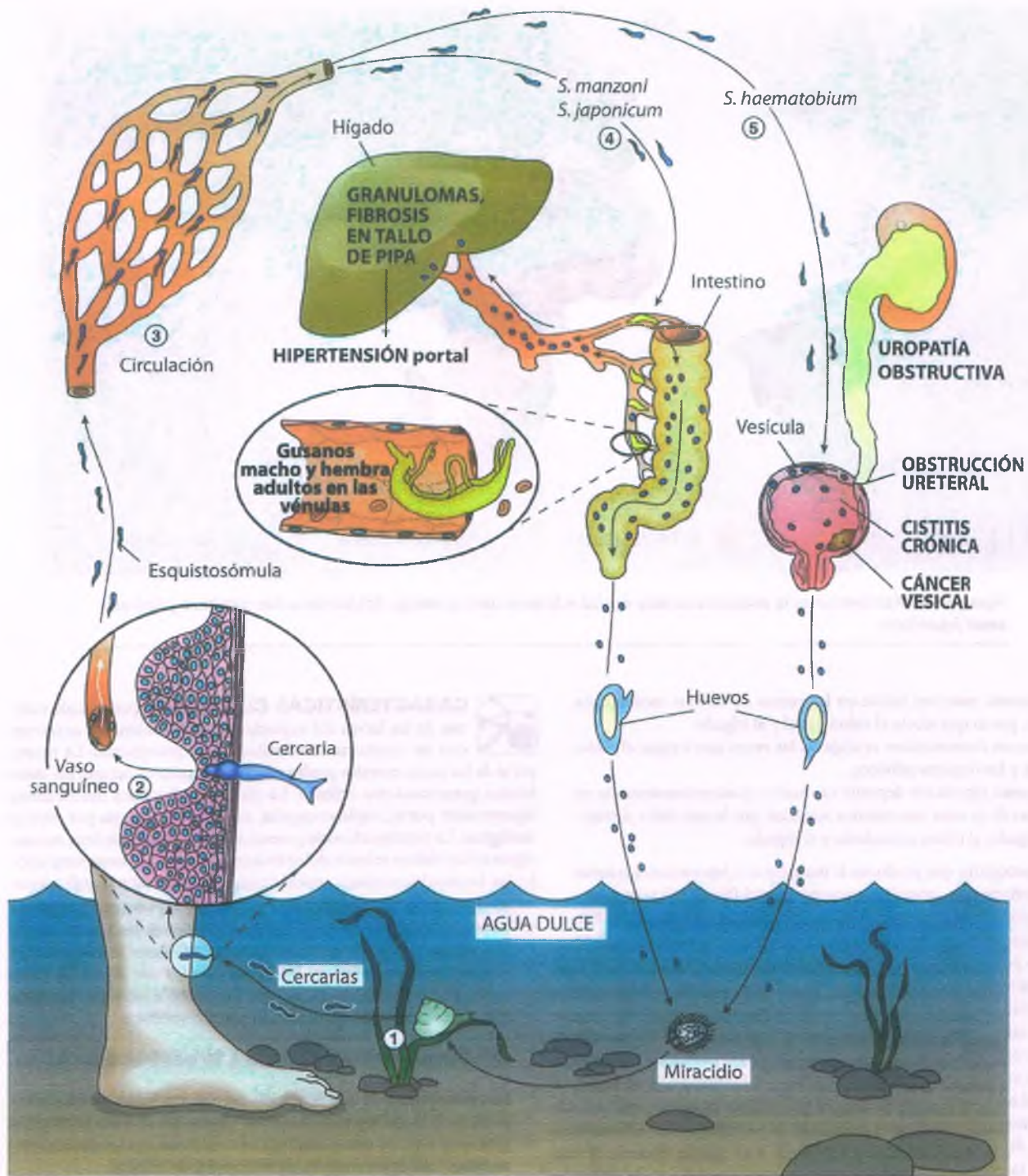


Figura 9-89. Ciclo de vida del esquistosoma y características clínicas de la esquistosomiasis. El huevo del esquistosoma eclosiona en el agua, libera un miracidio que penetra en un caracol, se desarrolla mediante el paso por dos fases y constituye un esporoquiste, para luego convertirse en la forma larvaria final, la cercaria. (1) La cercaria escapa del caracol hacia el agua, "nada" y penetra la piel de un hospedero humano. (2) La cercaria pierde su cola bifida para convertirse en un esquistosómulo, que migra a través de los tejidos, penetra un vaso sanguíneo y (3) es llevado hacia el pulmón y luego al hígado. En las vénulas portales hepáticas, el esquistosómulo adquiere madurez sexual y forma parejas de gusanos, cada uno con un macho y una hembra; en esta situación el gusano hembra se aloja en el canal ginecóforo del macho. El microorganismo causa lesiones en el hígado, lo que incluye la formación de granulomas, fibrosis portal ("en tubería") e hipertensión portal. (4) El gusano hembra deposita huevos inmaduros en las vénulas pequeñas del intestino y el recto (*Schistosoma mansoni* y *Schistosoma japonicum*) o (5) la vejiga urinaria (*Schistosoma haematobium*). La infestación de la vejiga desencadena uropatía obstructiva, obstrucción ureteral, cistitis crónica y cáncer vesical. Los embriones se desarrollan durante el tránsito de los huevos por los tejidos, y las larvas alcanzan la madurez al tiempo que los huevos atraviesan la pared del intestino o la vejiga urinaria. Los huevos eclosionan en el agua y liberan miracidios, para completar el ciclo.

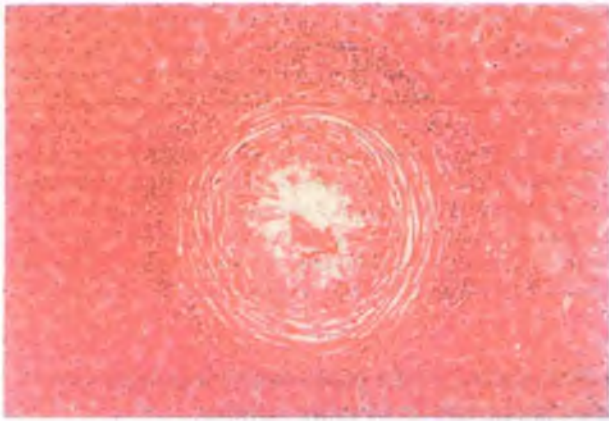


Figura 9-90. Esquistosomiasis hepática. Granuloma hepático que rodea un huevo de *Schistosoma mansoni* en degeneración.

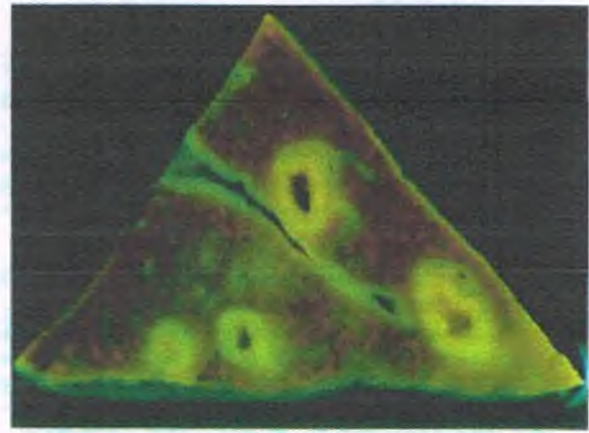


Figura 9-92. Clonorchiosis hepática. Conductos biliares muestran gran engrosamiento y dilatación, secundarios a la presencia de duelas adultas (*Clonorchis sinensis*).

específico de pez, al cual penetran y en el que se enquistan. Cuando el humano consume el pescado, las cercarias se liberan en el duodeno, entran en el conducto biliar común a través de la ampolla de Vater y maduran en los conductos biliares distales para convertirse en duelas adultas.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:

La presencia de *Clonorchis* en los conductos biliares origina una reacción inflamatoria que no elimina al gusano, pero produce dilatación y fibrosis de los conductos. En ocasiones los gusanos desencadenan la formación de cálculos dentro de los conductos biliares intrahepáticos, que causan obstrucción ductal. La *Clonorchis* adulta permanece en los conductos durante décadas y la infección crónica se asocia con el aumento de la incidencia del carcinoma de los conductos biliares (colangiocarcinoma).

En las infestaciones graves por *Clonorchis*, el tamaño del hígado puede aumentar hasta tres veces el normal. A través de la cápsula es posible observar conductos biliares dilatados, y la superficie de corte tiene un aspecto moteado, que determinan los conductos biliares dilatados con pared engrosada (fig. 9-92). En ocasiones es posible extraer a partir de los conductos biliares miles de duelas (de hasta 2,5 cm de longitud). El estudio microscópico revela que al principio el recubrimiento epitelial de los conductos desarrolla hiperplasia y luego metaplasia. El estroma circundante presenta fibrosis. La infección bacteriana secundaria es frecuente y podría relacionarse con colangitis supurativa. Los huevos depositados en el parénquima hepático desencadenan una reacción fibrosa y granulomatosa. Es posible que masas de huevos se alojen en los conductos biliares y produzcan colangitis. Los conductos

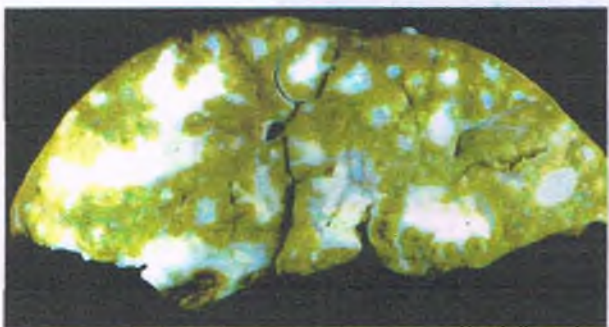


Figura 9-91. Esquistosomiasis hepática. Infección hepática crónica por *Schistosoma japonicum*, que indujo la fibrosis característica en "tubería".

pancreáticos también pueden mostrar invasión, dilatación y engrosamiento, encontrarse recubiertos con epitelio metaplásico y finalmente quedar circundados por fibrosis.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La migración de *C. sinensis* hacia el interior de los conductos biliares causa fiebre transitoria y escalofríos, aunque la mayor parte de las personas infectadas se mantienen asintomáticas. Los pacientes con clonorchiosis pueden morir por distintas complicaciones, entre otras obstrucción biliar, colangitis bacteriana, pancreatitis y colangiocarcinoma. El diagnóstico se establece mediante la identificación de los huevos de *C. sinensis* en las heces o los aspirados duodenales. La infección se trata de manera efectiva con fármacos antihelmínticos sistémicos.

La paragonimosis es una neumopatía

La paragonimosis es una parasitosis intestinal que producen varias especies del género *Paragonimus*, la dueña pulmonar oriental. El patógeno más frecuente en el humano es *Paragonimus westermani*, frecuente en países asiáticos (Corea, Filipinas, Taiwán y China), donde los cangrejos frescos crudos, ligeramente salteados o remojados en vino se consideran un manjar. El uso de los jugos crudos del cangrejo como medicamentos o productos para sazonar también se relaciona con la parasitosis.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La paragonimosis pulmonar suele diagnosticarse erróneamente como tuberculosis. Se manifiesta por fiebre, malestar general, sudación nocturna, dolor torácico y tos. Sin embargo, a diferencia de la tuberculosis, es habitual la eosinofilia periférica. En ocasiones, el esputo muestra trazas sanguinolentas y las radiografías del tórax revelan infiltrados pulmonares generalizados transitorios. El pronóstico en la paragonimosis pulmonar es bueno, si bien las lesiones ectópicas cerebrales pueden causar la muerte. Los huevos en el esputo o las heces permiten establecer el diagnóstico definitivo.

La fasciolosis es una afección biliar que se adquiere a partir de la oveja

La fasciolosis es una infección hepática que produce la dueña hepática de la oveja, *Fasciola hepatica*. El humano puede adquirir la parasitosis en cualquier lugar en que se críen ovejas. El individuo se parasita al consumir vegetales, como el berro, que se encuentran contaminados con los quistes que elimina la oveja.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Una vez que alcanzan el duodeno, los quistes liberan metacercarias que entran en la cavidad peritoneal, penetran en el hígado y migran por el parénquima hepático hacia los conductos biliares. Las larvas se convierten en adultos, y viven tanto en los conductos biliares intrahepáticos como extrahepáticos. En una fase posterior, las duelas adultas atraviesan la pared de los conductos biliares y migran de nuevo al parénquima hepático, donde se alimentan de los hepatocitos y depositan sus huevos.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los huevos de *F. hepatica* conducen a la formación de abscesos y granulomas hepáticos. Los gusanos inducen hiperplasia del epitelio de los conductos biliares, fibrosis portal y periductal, proliferación de los conductillos biliares y grados variables de obstrucción biliar. Eosinofilia, vómitos y dolor gástrico agudo son característicos. La parasitosis grave que no recibe tratamiento puede causar la muerte. El diagnóstico se establece en función de la recuperación de los huevos en las heces o los conductos biliares.

La fasciolopsiosis es una infestación del intestino delgado

La fasciolopsiosis se debe a la duela intestinal gigante, *Fasciolopsis buski*. La enfermedad es común en Asia. El humano se parasita al consumir vegetales acuáticos contaminados con cercarias enquistadas. El gusano es grande (3 × 7 cm). Se adhiere a la pared del duodeno o yeyuno, que podría ulcerarse, infectarse y producir dolor similar al de una úlcera gastroduodenal. Los síntomas agudos también pueden derivar de la obstrucción intestinal o de toxinas que liberan las numerosas duelas. El diagnóstico se establece mediante la identificación de huevos de *F. buski* en las heces. El tratamiento consiste en la administración de antihelmínticos sistémicos.

Cestodos: tenias intestinales

Taenia saginata, *Taenia solium* y *Diphyllobothrium latum* son tenias que parasitan al humano y alcanzan su forma adulta dentro del intestino (tabla 9-11). La presencia de estos gusanos adultos rara vez daña al hospedero humano.



EPIDEMIOLOGÍA: Las infecciones intestinales por tenias se adquieren a partir del consumo de carne de vacuno (*T. saginata*), cerdo (*T. solium*) o pescado (*D. latum*) que contiene larvas y está mal cocinada. El ciclo de vida de la tenia incluye fases quísticas larvarias en animales y fases de gusano en el humano. Los ciclos de vida de las tenias de vacuno y cerdo hacen necesario que los animales ingieran material contaminado con heces humanas parasitadas. Las formas quísticas larvarias se desarrollan en los músculos de

los animales. Las prácticas de crianza modernas del ganado bovino y porcino, además de la inspección de la carne, eliminan en gran medida las tenias de estas especies en los países industrializados, aunque la parasitosis sigue siendo frecuente en el mundo subdesarrollado. La parasitosis por la tenia del pescado prevalece en regiones en las que un alimento común lo constituye la carne de pescado de agua dulce crudo, encurtido o con cocimiento parcial. Las infestaciones por tenias suelen ser asintomáticas, aunque pueden causar tensión cuando la persona afectada expulsa fracciones del gusano en las heces. La tenia del pescado (*D. latum*) consume la vitamina B₁₂ y una cantidad pequeña (<2%) de los individuos parasitados desarrolla anemia perniciosa (v. cap. 20).

La cisticercosis es una parasitosis sistémica que inducen las larvas de la tenia porcina

La forma adulta de *T. solium* se propaga mediante el consumo de carne de cerdo mal cocida parasitada por cisticercos.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Los cerdos adquieren los cisticercos al ingerir los huevos de *T. solium* en las heces humanas. Esta parte del ciclo, si bien constituye un problema de salud pública, es en esencia benigna tanto para los humanos como para los cerdos. Sin embargo, cuando los humanos ingieren de manera accidental los huevos de tenia de las heces humanas y se infectan con cisticercos, las consecuencias pueden ser extremadamente graves. Los huevos liberan oncosferas, que penetran la pared intestinal, entran en el torrente sanguíneo, se alojan en el tejido, se enquistan y se diferencian en cisticercos.



PATOLOGÍA: El cisticerco es un quiste esférico blanco lechoso de alrededor de 1 cm de diámetro, que contiene líquido y un escólex invaginado (cabeza del gusano), con ganchillos birrefringentes. Los quistes pueden permanecer viables durante un período indefinido sin provocar inflamación; más bien, al tiempo que crecen comprimen los tejidos adyacentes. Los quistes en degeneración son los habituales responsables de la sintomatología. Se adhieren al tejido y desencadenan una inflamación grave mediada por eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas. Los cisticercos múltiples en el cerebro pueden conferirle al tejido un aspecto de "queso suizo" (fig. 9-93).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La cisticercosis cerebral se manifiesta por cuadros de cefalea o convulsiones, y los síntomas varían según el lugar afectado. La cisticercosis cerebral masiva desencadena convulsiones y muerte. Los cisticercos en la retina ciegan al paciente. En el corazón, podrían producir arritmias y muerte súbita. En función del lugar afectado, la cisticercosis se trata con cirugía o terapia antihelmíntica.

Tabla 9-11

Infecciones por tenias

Especie	Enfermedad en el humano	Fuente de la infección humana
<i>Taenia saginata</i>	Tenia adulta en el intestino	Carne de res
<i>Taenia solium</i>	Tenia adulta en el intestino; cisticercosis	Carne de puerco; heces humanas
<i>Diphyllobothrium latum</i>	Gusano adulto en el intestino	Carne de pescado
<i>Echinococcus granulosus</i>	Hidatidosis	Heces caninas

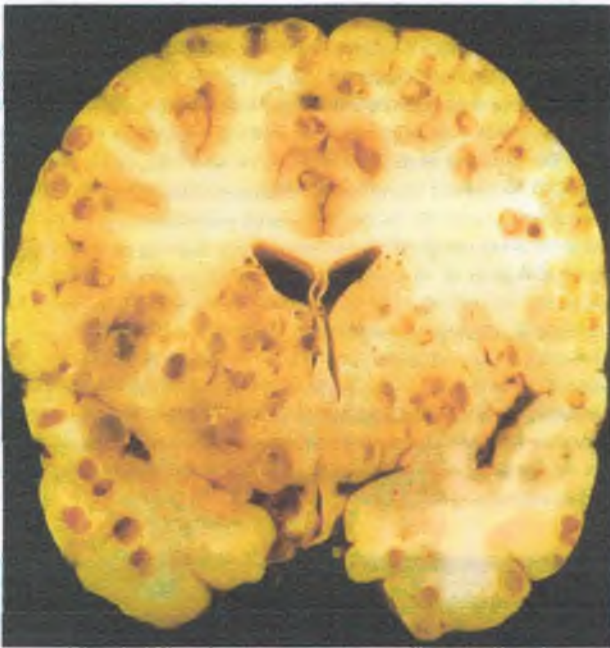


Figura 9-93. Cisticercosis. Corte transversal del cerebro de un paciente infectado por larvas de *Taenia solium*, que muestra gran cantidad de cisticercos en la materia gris, que le confieren un aspecto en "queso suizo".

La hidatidosis se caracteriza por quistes hepáticos y pulmonares

La hidatidosis (equinococosis) es una zoonosis causada por las larvas de los cestodos del género *Echinococcus*. El agente más frecuente es *Echinococcus granulosus*, que produce la enfermedad por quistes hidatídicos. En raras ocasiones, *Echinococcus multilocularis* y *Echinococcus vogeli* parasitan al humano.



EPIDEMIOLOGÍA: La infestación por *E. granulosus* es endémica en ganado ovino, caprino y bovino, así como en los perros que los pastorean. Los perros contaminan sus hábitats (y a sus cuidadores humanos) con los huevos infecciosos. El humano se parasita cuando ingiere inadvertidamente los huevos de la tenia. La enfermedad hidatídica que resulta se observa en todo el mundo en las poblaciones de pastores que habitan en cercanía de perros y animales de pastoreo, en especial en Australia, Nueva Zelanda, Argentina, Grecia y los países en que se practica el pastoreo de África y Oriente Medio. En Estados Unidos la enfermedad por quistes hidatídicos se observa en inmigrantes y en poblaciones locales que se dedican al pastoreo de ovejas en el suroeste.

Echinococcus multilocularis produce hidatidosis alveolar en el humano. Los perros y los gatos son los hospederos domésticos definitivos; el hospedero doméstico intermedio es el ratón casero. En Alemania, Suiza, China y las repúblicas de la antigua Unión Soviética se han comunicado casos aislados de parasitación por *E. multilocularis*.

Los perros son el hospedero definitivo de *E. vogeli*. El humano puede convertirse en un hospedero intermedio accidental de *E. vogeli* al ingerir los huevos que expulsan los perros domésticos. Se han identificado casos de hidatidosis poliquistica por *E. vogeli* en Centroamérica y Sudamérica.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Las tenias adultas (de 2 a 6 mm de longitud) habitan en el intestino delgado de los hospederos carnívoros (p. ej., lobos, zorros y otros; fig. 9-94).



Figura 9-94. Ciclo de vida de *Echinococcus granulosus* e hidatidosis. El cestodo adulto vive en el intestino delgado del perro (su hospedero definitivo). Una proglótide grávida se rompe y libera huevos del cestodo, que se expulsan en las heces del perro. El ganado bovino u ovino (hospederos intermedios) ingiere los huevos del cestodo, que eclosionan en el intestino y liberan oncosferas que penetran en la pared intestinal, entran en la circulación, se diseminan a distintos órganos profundos y crecen para constituir quistes hidatídicos, que contienen cápsulas germinativas y escólices. Cuando otro perro ingiere la carne fresca del ganado bovino u ovino, los escólices ingeridos se transforman en gusanos adultos dentro del intestino del animal, para completar el ciclo. Una persona que ingiere huevos de cestodo en la materia vegetal contaminada se convierte en un hospedero intermedio accidental. Las larvas aumentan su tamaño, pero el parásito "llega a un callejón sin salida", sin poder convertirse en adulto. Los quistes hidatídicos en el humano se desarrollan predominantemente en el hígado, pero también pueden identificarse en el pulmón, el riñón, el cerebro y otros órganos.

Echinococcus granulosus cuenta con un escólex con ventosas y ganchillos numerosos para asirse a la mucosa intestinal. A su cuello corto le siguen tres segmentos (proglótides). La proglótide grávida terminal se desprende y libera huevos, que se expulsan en las heces. Los hospederos intermedios herbívoros consumen entonces las hierbas contaminadas, como en el caso del ganado bovino y ovino. El humano también se parasita al ingerir material vegetal contaminado con los huevos de los cestodos. Las larvas que liberan los huevos penetran en la pared intestinal, entran en la circulación sanguínea y se distribuyen en los órganos profundos, en los que crecen para dar origen a quistes grandes que contienen cápsulas germinativas y escólices. Si la carne del herbívoro la consume un carnívoro, los escólices se desarrollan en éste para dar origen a gusanos con madurez sexual, de manera que se completa el ciclo.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

El quiste hidatídico de crecimiento lento se identifica incidentalmente o se pone en evidencia una vez que su tamaño y posición interfieren en las funciones normales. Un quiste hepático podría manifestarse como una masa palpable en el

cuadrante superior derecho. La compresión de los conductos biliares intrahepáticos que genera el quiste podría desencadenar ictericia obstructiva. Los quistes pulmonares (fig. 9-95) son en muchas ocasiones asintomáticos y se descubren casualmente en una radiografía del tórax.

Una complicación importante de la rotura del quiste es la diseminación de las cápsulas germinativas y los escólices hacia los tejidos adyacentes. Cuando estas "siembras" germinan, producen muchos quistes adicionales, cada uno de los cuales tiene un potencial de crecimiento idéntico al del quiste original. La rotura traumática de un quiste hidatídico en el hígado o en otro órgano abdominal genera dolor difuso intenso, que se asemeja al de la peritonitis. La rotura de un quiste pulmonar puede producir neumotórax y empiema. Por otra parte, cuando el quiste hidatídico drena hacia una cavidad corporal, la liberación del contenido de la lesión puede producir reacciones alérgicas letales. Para el tratamiento de los quistes equinocócicos se requiere su extirpación quirúrgica cuidadosa: los quistes deben esterilizarse con formalina antes de drenarse o extirparse, con el objetivo de prevenir un choque anafiláctico transoperatorio.

INFECCIONES EMERGENTES Y REEMERGENTES

Hace varias décadas, la revolución antibiótica, las vacunaciones y las medidas modernas de salud pública condujeron comprensiblemente a la noción de que se había acorralado a los azotes mundiales tradicionales producidos por las enfermedades infecciosas. Sin embargo, en las últimas décadas se ha atestiguado la reemergencia de amenazas microbianas, entre las que se encuentra el resurgimiento de agentes bien conocidos (p. ej., cólera, dengue, gripe, ántrax), así como la aparición de otros patógenos desconocidos. La resistencia a antibióticos entre los microorganismos, en particular los transmisibles, como el de la tuberculosis, implica una serie nueva de retos.

Importancia idéntica reviste el descubrimiento de patógenos nuevos que pertenecen a todas las clases: virus, bacterias, parásitos y hongos. El SIDA y la hepatitis C se desconocían en la década de 1970, y por sí solos han causado millones de muertes, pese a los avances terapéuticos. La resiliencia del virus de la gripe como patógeno la ponen en relieve las pandemias a las que ha dado origen (p. ej., H1N1 y H5N1).

El tabla 9-12 contiene un listado parcial de las infecciones de reconocimiento reciente en el humano. Debe funcionar como un recordatorio de que el equilibrio entre el humano y los patógenos que se enfrentan a él es dinámico: resulta obligada la vigilancia continua y la complacencia invita al desastre. Se remite al lector a otras fuentes para obtener información sobre las infecciones que no se analizan en los apartados previos.

Agentes usados en la guerra biológica

Los agentes biológicos se han utilizado como armas desde tiempos remotos. La primera documentación del uso de armas biológicas se describe en textos hititas que datan del 1500 al 2000 a. C., en los que las víctimas de la peste eran conducidas hacia las tierras enemigas. El gran guerrero cartaginés Aníbal utilizó armas biológicas por vez primera en el año 184 a. C., cuando mientras se preparaba para una batalla naval contra el rey Eumenes de Pérgamo su armada llenó ollas de barro con serpientes y las arrojó a los muelles de los barcos enemigos. En 1346, los tártaros mantuvieron sitiado el puerto marítimo de Caffa (en la actualidad, Teodosia, en Ucrania), controlado por los genoveses. Durante el sitio, los tártaros fueron devastados por la peste. El líder tártaro catapultó a sus propios soldados muertos, víctimas de la enfermedad, al interior del pueblo sitiado para diseminar la epidemia y forzó a la armada genovesa a huir hacia Italia. Algunas tácticas similares fueron utilizadas en Karlstein, en Bohemia, en 1422, y por las tropas rusas que lucharon contra las fuerzas suecas en Reval (actual Tallin), en 1710.

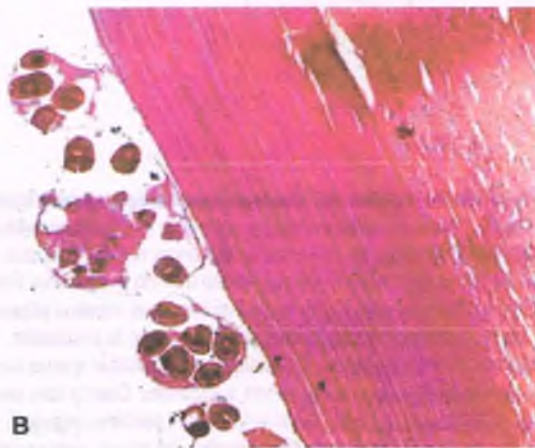
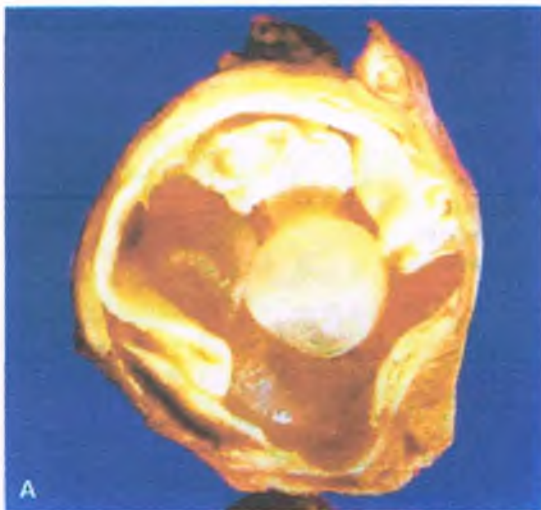


Figura 9-95. Quiste equinocócico. **A** Quiste de equinococo, dentro del cual se observan quistes hijos, que se resecó a partir del hígado de un paciente infectado por *Echinococcus granulosus*. **B** Microfotografía de la pared del quiste que muestra (de derecha a izquierda) una capa laminada carente de núcleos, una capa germinativa nucleada con cápsulas germinativas adheridas y escólices numerosos dentro de la cavidad quística.

Tabla 9-12

Ejemplos de infecciones de descubrimiento reciente y en surgimiento

Año	Agente	Enfermedad en el humano/asociación
2010	<i>Listeria ivanovii</i>	Gastroenteritis y bacteremia
2009	Virus de la influenza "porcina" H1N1	Neumonía
2009	Rinovirus humano tipo C	Enfermedad respiratoria, pericarditis
2008	Parvovirus humano tipo 4	Se desconoce
2008	Poliomavirus de células de Merkel	Identificado en tejidos de carcinoma de células de Merkel
2007	<i>Segniliparus rugosus</i>	Enfermedad respiratoria
2007	<i>Mycobacterium massiliense</i>	Sepsis
2007	<i>Schineria larvae</i>	Miosis humana
2007	Virus de Saffold	Gastroenteritis aguda
2007	Virus KI	Respiratoria
2007	Virus WU	Respiratorio
2006	<i>Rickettsia massiliae</i>	Fiebre manchada por rickettsias
2006	<i>Mycobacterium tilburgii</i>	Enfermedad multiorgánica
2005	Coronavirus HCoV-HKU-1	Neumonía
2005	<i>Rickettsia mongolotimonae</i>	Linfangitis
2004	Influenza "aviar" H5N1	Neumonía
2004	<i>Arcobacter</i> spp.	Infección intestinal
2004	<i>Rickettsia parkeri</i>	Fiebre manchada por rickettsias
2002	Coronavirus asociado al SRAG	Neumonía atípica grave
2002	<i>Rickettsia aeschlimannii</i>	Fiebre manchada por rickettsias
2000	<i>Rickettsia felis</i>	Fiebre manchada por rickettsias
2000	Metaneumovirus humano	Infecciones de vías respiratorias
1999	Virus de Nipah	Acute respiratory syndrome
1997	Virus de la fiebre hemorrágica de Alkhurma	Fiebre hemorrágica de Arabia Saudita
1997	<i>Rickettsia slovaca</i>	Adenomegalias (linfadenopatía transmitida por garrapatas); TIBOLA
1996	<i>Rickettsia africae</i>	Fiebre africana por mordedura de garrapata
1995	Variante nueva de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Encefalopatía esponjiforme ("enfermedad de las vacas locas")
1994	Virus Hendra	Síndrome respiratorio agudo
1994	Virus Sabia	Fiebre hemorrágica brasileña
1994	Herpesvirus humano tipo 8 (VHH-8)	Sarcoma de Kaposi, linfomas de cavidades corporales
1994	Agente similar a <i>Ehrlichia phagocytophilia</i>	Ehrlichiosis granulocítica humana
1993	<i>Balamuthia mandrillaris</i>	Meningoencefalitis amibiana
1993	<i>Cyclospora cayetanensis</i>	Diarrea por coccidios
1993	Virus sin nombre	Síndrome pulmonar por hantavirus
1993	<i>Septata intestinalis</i> (conocida como <i>Encephalitozoon intestinalis</i>)	Microsporidiosis intestinal y diseminada
1992	<i>Vibrio cholerae</i> O139	Cólera epidémico
1992	<i>Bartonella henselae</i>	Angiomatosis bacilar, fiebre por arañazo de gato
1991	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Ehrlichiosis humana
1991	Virus Guanarito	Fiebre hemorrágica venezolana
1991	<i>Encephalitozoon hellem</i>	Microsporidiosis diseminada
1990	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Anaplasmosis granulocítica humana
1990	<i>Haemophilus influenzae</i> biotipo <i>aegyptius</i>	Fiebre purpúrica brasileña

(continúa)

Tabla 9-12

Ejemplos de infecciones de descubrimiento reciente y en surgimiento (continuación)

Año	Agente	Enfermedad en el humano/asociación
1990	Herpesvirus humano tipo 7 (HVH-7)	Meningitis aséptica
1989	<i>Pythium insidiosum</i>	Infecciones cutáneas y micóticas profundas
1989	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (TWAR)	Infección respiratoria
1989	Virus de la hepatitis C	Hepatitis crónica, cirrosis, cáncer hepático
1989	Virus del bosque de Barmah	Poliartritis
1986	Herpesvirus humano tipo 6 (HVH-6)	Roséola (exantema súbito)
1986	Virus Porogia	Fiebre hemorrágica/síndrome renal
1986	VIH-2	Enfermedad similar al SIDA
1985	<i>Enterocytozoon bienewisi</i>	Microsporidiosis intestinal y hepatobiliar
1983	VIH-1	SIDA
1983	<i>Helicobacter pylori</i>	Infección gástrica y duodenal, úlceras
1983	Virus de la hepatitis E	Hepatitis "epidémica" no A, no B
1983	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Enfermedad de Lyme

SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; SRAG, síndrome respiratorio agudo grave.

Francisco Pizarro utilizó la viruela como arma biológica durante su conquista de Sudamérica en el siglo XV, cuando entregó ropas contaminadas con la enfermedad a manera de presentes. Los ingleses utilizaron una táctica similar en la Guerra franco-hindú en 1763, cuando Sir Jeffrey Amherst entregó cobertores contaminados con viruela a los indios delaware leales a los franceses. Los colonos estadounidenses también enviaron la viruela a sus adversarios durante la Guerra de Independencia. Los colonos eran inmunes a la viruela, puesto que el general George Washington había ordenado la vacunación obligatoria (resulta interesante señalar que esta vacunación se logró mediante variolización, en la que se inoculaba a los receptores utilizando pústulas de viruela, proceso que difiere de la vacunación utilizada por Jenner).

Durante la Primera Guerra Mundial surgieron acusaciones de guerra biológica. Se informó de que los alemanes habían diseminado el cólera en Italia, la peste en San Petersburgo, y el ántrax y el muermo en Estados Unidos y otros lugares. Si bien la Liga de las Naciones, que hizo el seguimiento de la guerra, no encontró pruebas definitivas de que Alemania incurriera en alguna de estas acciones, se definió con claridad el impacto psicológico del uso potencial de armas biológicas para infundir terror en los tiempos modernos. Estados Unidos estableció el Campo Detrick en Maryland en 1942-1943 para investigar armas biológicas.

El siglo XX ha sido desafortunadamente testigo de muchos programas nacionales de armas biológicas, en su mayoría encubiertos, y algunos notorios por la experimentación en humanos. Durante la Guerra chino-japonesa, de 1937 a 1945, la Unidad Armada 731 de Japón condujo experimentos con armas biológicas en muchos miles de civiles chinos, así como en prisioneros de guerra rusos y estadounidenses. El Ejército japonés utilizó armas biológicas durante las campañas militares contra los soldados y los civiles chinos. En 1940, aviones japoneses bombardearon Ningbo con bombas de cerámica que contenían moscas infectadas por peste. Se calcula que 400 000 chinos murieron como resultado directo de esta aplicación de armas biológicas.

También se ha producido alguna contaminación biológica accidental. En 1942, la isla Gruinard, frente a la costa noroeste de Escocia, se volvió inhabitable durante casi 50 años después de la realización de estudios de campo ingleses con ántrax. En 1979, la liberación accidental de ántrax desde una instalación militar en Sverdlovsk (actualmente Yekaterinburgo), el Complejo 19, fue quizá el accidente más importante

conocido vinculado con armas biológicas; las ovejas desarrollaron ántrax a 200 km a la redonda del lugar de liberación y murieron más de 60 personas.

En la actualidad existe un temor justificado en cuanto al uso de armas biológicas como instrumento terrorista. En septiembre de 1984 los seguidores del gurú hindú Bagwan Shree Rajneesh en Oregon causaron un brote de gastroenteritis por *Salmonella*, en el que se infectaron más de 700 personas. En 1993 una secta apocalíptica japonesa roció esporas de ántrax desde un rascacielos en Tokio, pero nadie resultó dañado. Se descubrió que el mismo grupo estaba preparando grandes cantidades de esporas de *C. difficile* para uso terrorista. En 1995, la American Type Culture Collection (ATCC), una organización sin ánimo de lucro que surte especímenes biológicos a los científicos, atendió la solicitud de un extremista político en Ohio y envió un paquete que contenía tres frascos de *Y. pestis* a su casa. Una búsqueda en su domicilio descubrió distintas armas explosivas, fusibles de detonación y gatillos. En fecha más reciente, se envió ántrax desecado en sobres por todo el sistema postal estadounidense, lo que generó cinco fallecimientos.

Sólo se ha analizado o comprobado la efectividad de unos cuantos agentes biológicos como armas para la guerra biológica o el bioterrorismo (tabla 9-13). Entre los factores clave que determinan la utilidad de un agente infeccioso para la guerra biológica a gran escala se encuentran 1) la facilidad para su producción masiva; 2) su capacidad para causar muerte o incapacidad en el humano en dosis susceptibles de administración; 3) el tamaño apropiado de la partícula al aerosolizarse; 4) la facilidad para su diseminación; 5) su estabilidad durante el almacenamiento y en el ambiente o la colocación en un sistema de administración, y 6) la susceptibilidad de las víctimas potenciales, aunada a la resistencia de las fuerzas aliadas. Algunas armas biológicas son extremadamente letales: 1 g de toxina botulínica purificada podría matar a 10 millones de personas.

Organismos microbianos extraterrestres

Una inquietud importante desde los primeros años de los programas espaciales es la posibilidad de introducir agentes infecciosos extraterrestres una vez que el astronauta o el vehículo espacial regresan a la Tierra.

Tabla 9-13

Agentes potenciales para la guerra biológica y el bioterrorismo

Bacterias

<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Brucella abortus</i> , <i>Brucella suis</i> , <i>Brucella melitensis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Vibrio cholerae</i>
<i>Rickettsia prowazekii</i> , <i>Rickettsia rickettsii</i>
<i>Burkholderia mallei</i> , <i>Burkholderia pseudomallei</i>
<i>Coxiella burnetii</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Yersinia pestis</i>
<i>Clostridium botulinum</i> y especies de <i>Clostridium</i> productoras de neurotoxina botulínica

Virus

Arenavirus—Lassa, Machupo, Sabia, Junín, Guanarito
Bunyavirus—virus de la fiebre del Valle del Rift, virus de la fiebre hemorrágica de Congo-Crimea
Filovirus—virus del Ébola y Marburg
Flavivirus—enfermedad del bosque de Kyasanur
Gripe
Kumlinge, fiebre hemorrágica de Omsk, encefalitis rusa de primavera-verano, encefalitis transmitida por garrapatas
Poxvirus—viruela y viruela de los monos
Togavirus—virus de la encefalitis equina del Este
Virus de la encefalitis equina venezolana

Toxinas biológicas

Botulínica, toxina de <i>Clostridium perfringens</i>
Enterotoxina estafilocócica tipo B
Shigatoxina
Conotoxinas
Abrina
Ricina
Tetrodotoxina
Saxitoxina
Toxina T-2
Diacetoxiscirpenol
Microcistinas
Aflatoxinas
Satratoxina H
Palitoxina
Anatoxina A

Como consecuencia, se colocaron en cuarentena las muestras lunares traídas a la Tierra por los astronautas de la Apollo en 1969, así como de las misiones sucesivas, al igual que los astronautas involucrados. Se habilitó con ese propósito un laboratorio de recepción lunar en la NASA. Las agencias espaciales estadounidenses, europeas y rusas planean la cuarentena para la misión tripulada a Marte, que se realizará en las próximas décadas. Además, Marte debe ser protegido de la contaminación por los microbios terrestres (**contaminación anterógrada**), con el objetivo de conservar sus formas de vida marcianas originarias, de existir, para el estudio futuro, y también para proteger la biosfera extraterrestre autóctona de la devastación que generan las bacterias terrestres. Otro riesgo es que accidentalmente los microbios extraterrestres traídos de Marte en muestras del planeta pudieran introducirse en la biosfera de la Tierra (**contaminación retrógrada**). El propósito de la cuarentena tras el retorno de un viaje a Marte es la protección de la Tierra de la contaminación microbiana retrógrada. Distintos microorganismos que habitan en la Tierra en condiciones ambientales extremas, los “extremófilos” se están estudiando como análogos potenciales de los microbios que podrían vivir en los ambientes lunares y marcianos adversos. Por supuesto, es posible que los microbios extraterrestres se hayan originado en la Tierra, y hayan sido expulsados al espacio por impactos ancestrales de meteoritos. Dado su origen preevolutivo potencial, no puede descartarse su patogenicidad para los habitantes actuales de la Tierra.

Faded, illegible text in the left column of the page, possibly bleed-through from the reverse side.

Faded, illegible text in the right column of the page, possibly bleed-through from the reverse side.



Estructura de los vasos sanguíneos

Arterias
Capilares
Venas
Vasos linfáticos

Células de la pared de los vasos sanguíneos

Células endoteliales
Células de músculo liso
Leucocitos
Pericitos
Células vasculares progenitoras

Hemostasia y trombosis

Coagulación sanguínea
Adhesión y agregación plaquetaria
Factores endoteliales
Reparación endotelial
Lisis de coágulos

Aterosclerosis**Vasculopatía hipertensiva****Esclerosis de Mönckeberg de la media****Fenómeno de Raynaud****Displasia fibromuscular****Vasculitis**

Panarteritis nudosa
Angitis por hipersensibilidad
Arteritis de células gigantes
Granulomatosis de Wegener
Granulomatosis y angitis alérgicas
Arteritis de Takayasu
Enfermedad de Kawasaki

Tromboangitis obliterante
Enfermedad de Behçet
Vasculitis por radiación
Vasculitis por rickettsias

Aneurismas

Aneurismas de la aorta abdominal
Aneurismas de las arterias cerebrales
Aneurisma disecante
Aneurismas sífilíticos
Aneurismas micóticos (infecciosos)

Venas

Varices en piernas
Otras venas varicosas
Trombosis venosa profunda

Vasos linfáticos

Linfangitis
Obstrucción linfática

Tumores benignos de los vasos sanguíneos

Hemangiomas
Tumor glómico
Hemangioendotelioma

Tumores malignos de los vasos sanguíneos

Angiosarcoma
Hemangiopericitoma
Sarcoma de Kaposi

Tumores del sistema linfático

Linfangioma capilar
Linfangioma quístico
Linfangiosarcoma

Estructura de los vasos sanguíneos**Las arterias cuentan con vasos de conducción y de resistencia**

La porción vascular del sistema circulatorio se compone de distintos compartimentos vasculares que se clasifican según su tamaño, estructura y función. Entre éstos se encuentran las arterias, que son vasos de conducción y de resistencia, los capilares y las venas (fig. 10-1).

Arterias elásticas

Los mayores vasos sanguíneos del organismo, la aorta y las arterias elásticas, son conductos que permiten el flujo de la sangre hacia las ramas arteriales de menor calibre, y se componen de tres capas:

- **Túnica íntima:** Consiste en una sola capa de células endoteliales, un compartimento subendotelial que contiene células de músculo liso escasas y tejido conjuntivo que se extiende hasta el lado luminal de la lámina elástica interna. La íntima de la aorta es más gruesa que la

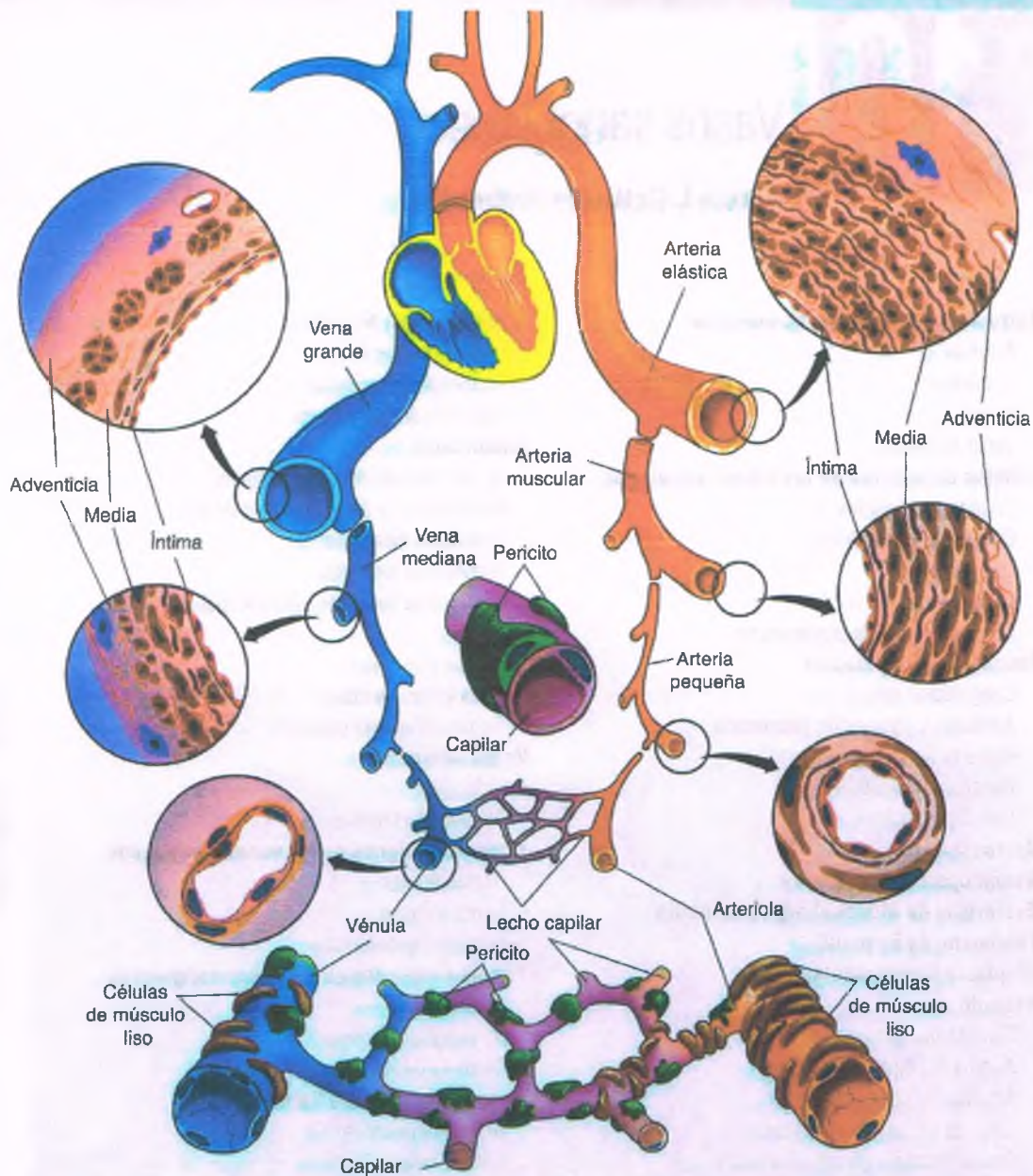


Figura 10-1. Subdivisiones y estructura histológica del sistema vascular. Cada subdivisión sufre una serie de cambios patológicos condicionados por la relación entre estructura y función en esa región del sistema. Por ejemplo, la aorta, una arteria elástica que se somete a gran presión, muestra con frecuencia dilatación patológica (aneurisma) si se daña la media elástica de soporte. Las arterias musculares constituyen la ubicación más importante de la aterosclerosis. Las arterias pequeñas, en particular las arteriolas, son lugares en los que se producen cambios hipertensivos. Los lechos capilares, las vénulas y las venas muestran tipos específicos de cambios patológicos.

de otras arterias elásticas y contiene proteínas de la matriz, como colágeno, proteoglicanos y cantidades bajas de elastina. Normalmente, también se identifican en ella linfocitos fijos ocasionales, macrófagos y otras células inflamatorias provenientes de la sangre.

- **Túnica media:** La capa siguiente hacia el exterior es la túnica media, la más gruesa de todas. La limitan las láminas elásticas interna y externa, y está conformada por numerosas láminas elásticas y células de músculo liso contenidas en una matriz extracelular de tejido conjuntivo. En la aorta, la media se organiza en unidades laminares, que consisten cada una en dos láminas elásticas concéntricas con células de músculo liso, así como de la matriz asociada, que se ubica entre

ambas láminas. La media de la aorta torácica contiene más elastina, mientras que en la aorta abdominal es más rica en colágeno. En las arterias elásticas, las fibras elásticas se encuentran dispersas entre las células de músculo liso y sirven para reducir al mínimo la pérdida de energía al tiempo que se producen los cambios de presión entre la sístole y la diástole.

En las arterias elásticas más pequeñas, la nutrición de la media depende de la difusión a partir de la luz del vaso sanguíneo. Los nutrientes atraviesan el endotelio y las capas de músculo liso. No obstante, los vasos sanguíneos con más de 28 capas de músculo liso cuentan con una vasculatura propia, los **vasos vasculares**. Estos

vasos finos se desprenden de las ramas viscerales y parietales de la aorta y conforman un plexo superficial que se distribuye en el lugar en que confluyen la túnica adventicia y la media, para penetrar a través de los dos tercios externos de esta última. La túnica media también aloja fibras nerviosas autónomas, que influyen sobre la contractilidad vascular.

- **Túnica adventicia:** La capa externa de la pared de los vasos sanguíneos contiene fibroblastos, tejido conjuntivo, nervios y vasos delgados de los cuales derivan los vasos vasculares. En la adventicia también pueden identificarse ocasionalmente células inflamatorias, así como cúmulos de linfocitos.

Arterias musculares

La sangre que contienen las arterias elásticas se distribuye hacia los distintos órganos por medio de arterias musculares de gran calibre (figs. 10-1 y 10-2). La túnica media de una arteria muscular está constituida por capas de células de músculo liso sin bandas importantes de elastina, aunque cuenta con una lámina elástica interna prominente y, por lo general, con una lámina elástica externa. Las fenestraciones interrumpen la continuidad de la lámina elástica interna y permiten que las células de músculo liso migren desde la media hasta la íntima. Puesto que carecen de capas pesadas de elastina, las arterias musculares se contraen de manera más eficiente. La íntima de las arterias musculares, como la de la aorta, también contiene células de músculo liso escasas, tejido conjuntivo y células inflamatorias ocasionales. Los vasos vasculares se distribuyen en la pared externa de las arterias musculares más gruesas, pero no se identifican en las más delgadas. Al tiempo que el árbol vascular se ramifica en mayor grado, la túnica media se adelgaza y, excepto por el endotelio, la túnica íntima desaparece.

Las arterias musculares de pequeño calibre son reguladoras importantes del flujo sanguíneo. Sus luces estrechas incrementan la resistencia, con lo que reducen la presión de la sangre hasta niveles apropiados para el intercambio de agua y constituyentes del plasma a través de los capilares de pared delgada ubicados en puntos distales. Las arterias musculares finas, que en ocasiones se denominan **vasos de resistencia**, también mantienen la presión sanguínea sistémica al regular la resistencia periférica total.

Arteriolas

Las arteriolas son los elementos más pequeños del sistema arterial. Cuentan con un recubrimiento endotelial, al que rodean una o dos capas de células de músculo liso. No se observan en ellas capas elásticas. Las arteriolas más finas permiten una regulación dinámica del flujo sanguíneo mediante vasomovilidad (modificación del calibre de una arteria), de manera que controlan la distribución de la sangre en el árbol capilar.

Los capilares permiten el transporte desde la sangre hasta el intersticio

En estos vasos sanguíneos, los de menor calibre, el endotelio sólo recibe respaldo de una pequeña cantidad de células de músculo liso. El endotelio capilar permite el intercambio de solutos y células entre la sangre y el líquido extracelular. Una característica necesaria de este intercambio es una reducción intensa de la presión, que impide el desplazamiento del líquido intravascular hacia el espacio extracelular.

El endotelio capilar es una membrana semipermeable, en la que el intercambio de solutos plasmáticos con el líquido extracelular se encuentra controlado por las dimensiones y la carga de las moléculas. La permeabilidad de los capilares depende de sus células endoteliales. Los capilares cerebrales son muy impermeables debido a que las uniones entre sus células endoteliales se encuentran selladas, lo que impide el intercambio de proteínas a través de la pared vascular. El transporte

en otros lechos capilares tiene lugar bien por efecto del paso de moléculas a través de uniones celulares incompletas o mediante pinocitosis, proceso por el que las moléculas atraviesan el citoplasma gracias al transporte por medio de las vesículas. Algunos investigadores sugieren que las vesículas se conectan entre sí para constituir un canal para el transporte directo de las proteínas plasmáticas a través del citoplasma. En ciertas regiones, el endotelio capilar mismo cuenta con canales permanentes que traspasan las células endoteliales, o existen brechas dispersas entre éstas. Los capilares fenestrados de los glomérulos renales tienen una adaptación específica para la filtración del plasma. Los sinusoides hepáticos, que no son capilares verdaderos, también cuentan con un endotelio fenestrado, lo que permite el acceso libre del plasma a las células hepáticas.

Las venas devuelven la sangre al corazón

Las vénulas son los primeros vasos que reciben la sangre de los capilares. Su capa media delgada es apropiada para un vaso que no se enfrenta a presiones intraluminales altas. Las vénulas se unen para originar venas delgadas y medianas, que a su vez convergen para constituir venas grandes. Las paredes de las venas de gran calibre no cuentan con las láminas elásticas características de las arterias elásticas; incluso la lámina elástica interna sólo alcanza un desarrollo completo en las venas de mayor calibre. La media es delgada y las venas afluentes más pequeñas casi carecen de ella. Muchas venas, en particular en las extremidades, están provistas de válvulas formadas por pliegues de la capa íntima cubiertos por endotelio que impiden el flujo retrógrado y facilitan el desplazamiento de la sangre en las condiciones de presión baja propias de la circulación venosa. Las vénulas poscapilares son el lugar en que se produce la migración transendotelial de los leucocitos hacia el tejido en las reacciones inflamatorias (v. cap. 2).

Los vasos linfáticos drenan el líquido intersticial

La circulación linfática se compone de capilares linfáticos en asa ciega, conformados por 1) endotelio que carece de pericitos, 2) vasos linfáticos precolectores y 3) vasos linfáticos colectores, que bombean la linfa hacia los ganglios linfáticos, los troncos linfáticos y por último los conductos torácico y linfático derecho, que devuelven la linfa a la sangre. El filtrado de los capilares y las vénulas entra en los vasos linfáticos, que actúan como vía de transporte de células, material extraño y microorganismos hacia los ganglios linfáticos regionales. Los vasos linfáticos colectores cuentan con una capa de músculo liso con contractilidad intrínseca, que impulsa la linfa en sentido anterógrado. Sus válvulas intraluminales, como las de las venas, impiden el reflujo. El desarrollo embrionario y el crecimiento posnatal de los vasos linfáticos se encuentra bajo la regulación de factores vasculares de crecimiento endotelial y factores de crecimiento derivados de plaquetas, así como de las angiopoyetinas 1 y 2.

Células de la pared de los vasos sanguíneos

Las células de la pared de los vasos sanguíneos cuentan con propiedades únicas que resultan cruciales para su trabajo fisiológico normal y para la patogenia de las vasculopatías.

Una sola capa de células endoteliales constituye una barrera macromolecular confluyente

Las células endoteliales muestran una actividad metabólica intensa y tienen una participación estrecha en distintas funciones biológicas, entre otras la coagulación, la regulación plaquetaria, la fibrinólisis, la inflamación, la inmunorregulación y la reparación. También modulan la función de las células de músculo liso vascular por medio de vías

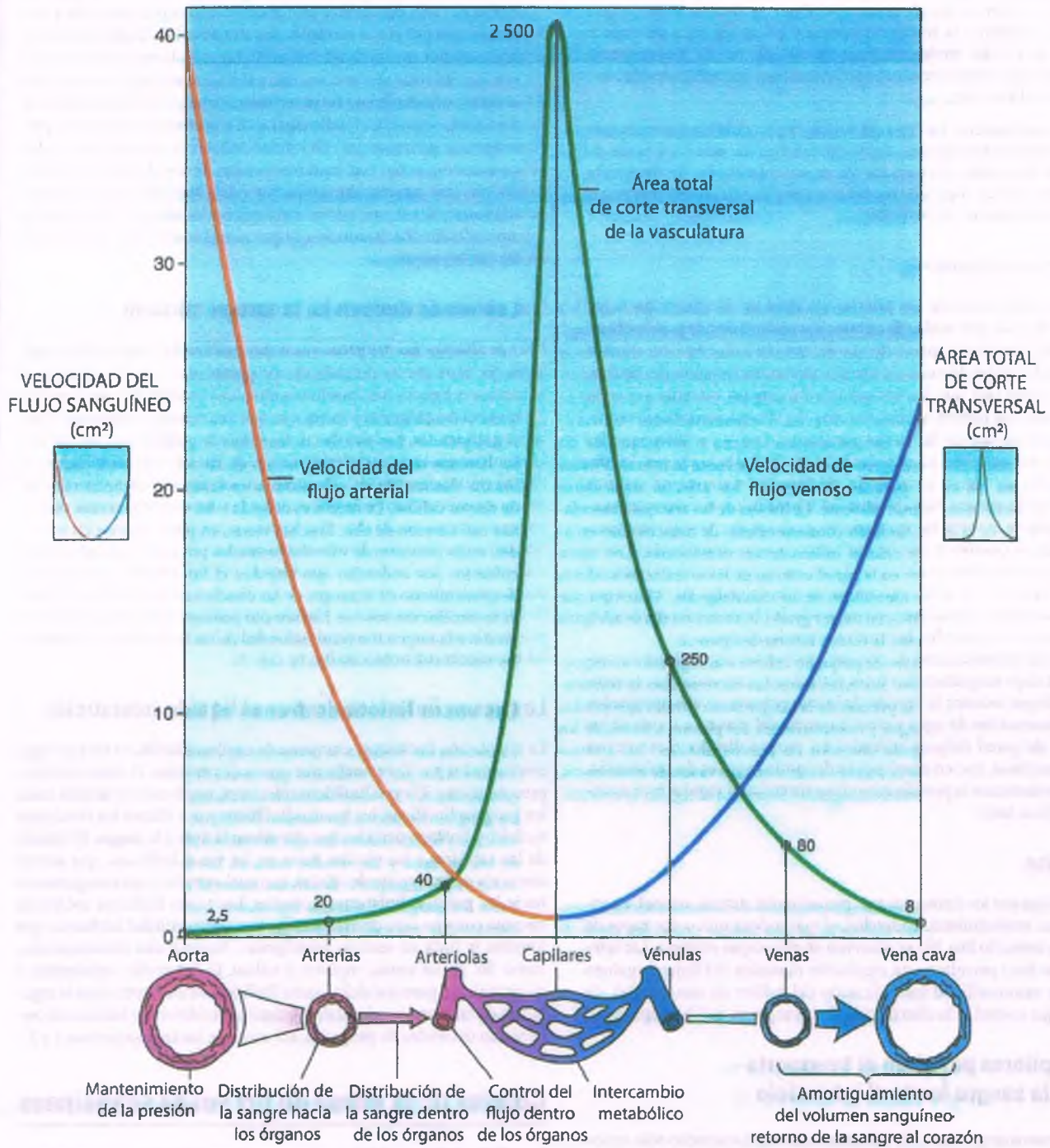


Figura 10-2. Relación entre la velocidad del flujo sanguíneo y el área de corte transversal de la vasculatura. El árbol vascular es un circuito que conduce la sangre a partir del corazón a través de vasos de conducción de gran diámetro y baja resistencia hasta las arterias pequeñas y las arteriolas, que reducen la presión de la sangre y protegen los capilares. Los capilares cuentan con una pared delgada y permiten el intercambio de nutrientes y productos de desecho entre el tejido y la sangre, proceso que requiere un área de superficie muy amplia. El circuito de retorno al corazón lo completan las venas, que son distensibles y constituyen un amortiguador de volumen que funciona como elemento de capacitación en el circuito vascular.

paracrinas. Las células endoteliales constituyen asimismo una estructura única de transducción mecánica, que modula los efectos de la fuerza de desgarro hemodinámica que se ejerce sobre la pared del vaso. Por efecto de la detección de fenómenos mecánicos, las membranas celulares endoteliales pueden deformarse, con lo que activan la señalización bioquímica y conducen a la expresión de compuestos vasoactivos, factores de crecimiento, factores de la coagulación, la fibrinólisis y el complemento, enzimas de degradación de la matriz, mediadores inflamatorios y moléculas de adhesión.

La integridad del endotelio depende de varios tipos de complejos de adhesión que favorecen la adherencia entre la célula y el sustrato y la que se produce entre células.

- Las **moléculas de adhesión entre células y sustratos** unen a las células endoteliales con su sustrato (p. ej., lámina basal). Forman complejos con el citoesqueleto intracelular, que participa en la transducción de señales intracelulares. Por ejemplo, las integrinas son moléculas heterodiméricas transmembrana que unen las células endoteliales a las moléculas de adhesión de la matriz extracelular, entre las que se encuentran la laminina, la fibronectina, el fibrinógeno, el factor de Von Willebrand y la trombospodina. Las colas citoplasmáticas de las integrinas se enlazan con el complejo de proteínas que regula la adhesión en lugares específicos de contacto y se asocian con los microfilamentos de actina y los microtúbulos del citoesqueleto (fig. 10-3).
- Las **moléculas de adhesión entre células** unen una célula endotelial con su vecina. De esa forma, la cadherina se ubica en las uniones de adhesión intracelulares y permite la oclusión en las uniones estrechas intercelulares. Las cadherinas se enlazan al citoesqueleto de actina por medio de las cateninas.

Las células endoteliales llevan a cabo un gran número de funciones metabólicas importantes (tabla 10-1). Muchas de estas funciones se

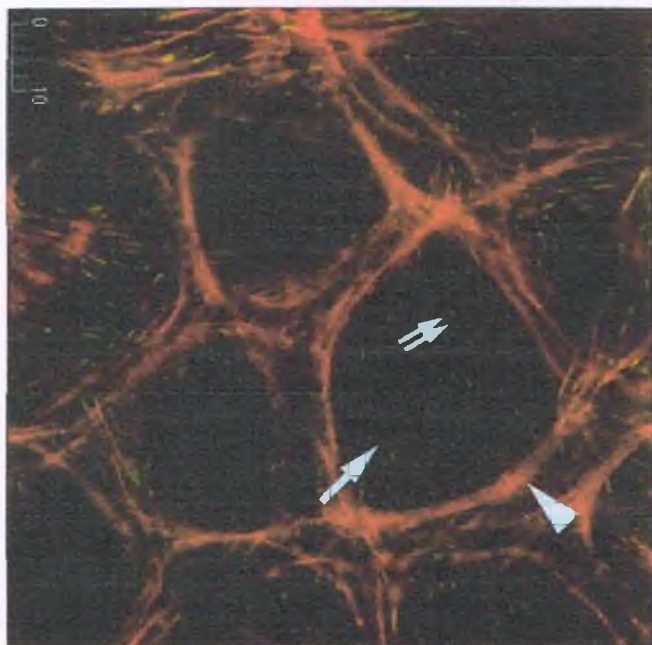


Figura 10-3. Vinculina, proteína de adhesión focal. Células endoteliales de la aorta porcina que se cultivaron hasta la confluencia, con tinción doble para actina y vinculina. Las células endoteliales en capas únicas confluentes contienen una banda periférica densa de haces de microfilamentos de actina (*punta de flecha*) y filamentos centrales o "fibras de tensión" (*flecha*). En una capa celular confluyente única, la vinculina se ubica en los extremos de las fibras de tensión (*flecha doble*).

Tabla 10-1

Funciones de las células endoteliales de los vasos sanguíneos

Barrera de permeabilidad
Factores vasoactivos: óxido nítrico, factor de relajación derivado del endotelio, endotelina
Producción de factores antitrombóticos: prostaciclina (PGI ₂), metabolitos de adenina
Producción de anticoagulantes: trombosmodulina, otras proteínas
Producción de factores fibrinolíticos: activador hístico del plasminógeno, factor similar a la urocinasa, inhibidor de la vía del factor hístico
Producción de procoagulantes: factor hístico, activador e inhibidor del plasminógeno, factor V, factor VIIIa (factor de Von Willebrand)
Producción de mediadores inflamatorios: interleucina 1, moléculas de adhesión celular
Receptores de los factores IX y X, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de baja densidad modificadas, trombina
Producción de factores de crecimiento: factores estimulantes de colonias de células sanguíneas, factores de crecimiento insulinoideos, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas
Inhibidor del crecimiento: heparina
Multiplicación

encuentran bajo la regulación de factores séricos y hemodinámicos, que activan receptores de superficie y generan señales en las vías de transducción, regulan la transcripción de genes o desempeñan ambas funciones. Las células del endotelio normalmente no proliferan, aunque tras la lesión vascular y la pérdida de otras células endoteliales, se diseminan, migran y proliferan con rapidez para restablecer la integridad estructural de ese tejido, de manera que protegen la pared de una posible enfermedad (fig. 10-4).

Las células endoteliales liberan distintos factores con actividad biológica cuando se activan. Algunas de estas moléculas bioactivas potentes sufren liberación local, actúan a poca distancia y se inactivan con rapidez. Por ejemplo, la prostaciclina (PGI₂), que se sintetiza por la vía de la ciclooxigenasa (COX), relaja el músculo liso e inhibe la agregación plaquetaria. La sintetasa del óxido nítrico (SON) del endotelio convierte la L-arginina y el O₂ en L-citrulina y óxido nítrico (NO•). El NO• inhibe la adhesión y la agregación de los trombocitos. También modula el tono vascular y la proliferación de las células de músculo liso vascular al incrementar la concentración de monofosfato-3',5' cíclico de guanosina (cGMP), que a su vez activa a la cinasa de proteínas dependiente de cGMP. Es probable que el NO• ayude a controlar el tono muscular de las arterias grandes y los vasos de resistencia. Tras estimular a los receptores de las células endoteliales con agonistas se liberan prostaciclina y NO•, e inhiben juntos la agregación plaquetaria. Entre los compuestos que favorecen la liberación del NO• pueden mencionarse la acetilcolina, la bradicinina y la adenosina difosfato (ADP). El NO• es incluso más lábil que la prostaciclina, con una semivida de 6 s.

Varios péptidos bioactivos actúan también sobre el tono vascular. Las **endotelinas** son una familia de proteínas vasoconstrictoras potentes que sintetizan las células endoteliales. Se unen a dos subtipos de receptores; ambos se identifican en las células de músculo liso, pero sólo uno en las células endoteliales. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) del endotelio transforma la angiotensina I en angiotensina II, un vasoconstrictor potente con importancia en la patogenia de la hipertensión.

Los factores que derivan de las células endoteliales también controlan ciertas respuestas inmunitarias. Al igual que los macrófagos, las

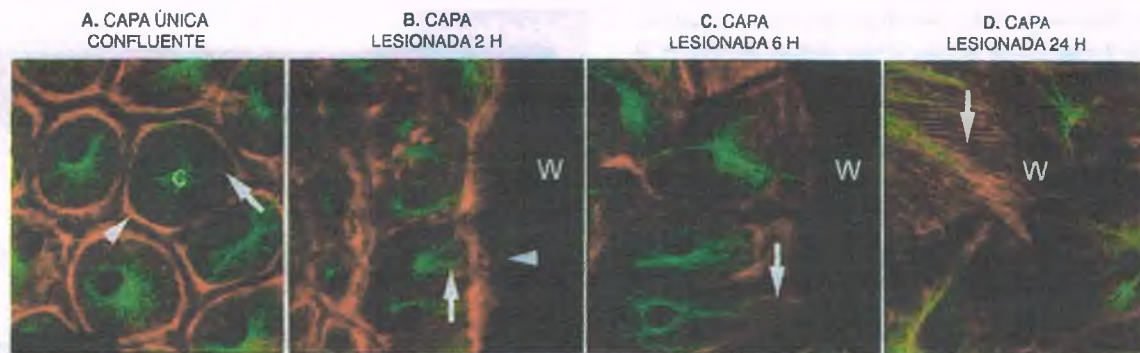


Figura 10-4. Remodelación en respuesta a la pérdida de la integridad endotelial. Se cultivaron células endoteliales de aorta porcina hasta la confluencia, y se creó una herida de 1 mm utilizando un raspador. Las células se fijaron y se les aplicó una doble tinción para actina y tubulina a las 2 h, 6 h y 24 h después de producir la herida. **A.** Las células endoteliales en capas únicas confluentes contienen una banda periférica densa formada por haces de microfilamentos de actina (*punta de flecha*) y centrosomas (C) que se orientan hacia la periferia de la célula. **B.** 2 h después de producir la herida, se observa la formación de lamelipodios (*punta de flecha*) y las fibras de esfuerzo (*flecha*) se reacomodan para ubicarse en paralelo al borde de la herida (H). Los centrosomas migran en torno al núcleo y se dirigen hacia el borde de la herida, y los microtúbulos comienzan a emanar hacia la herida (H). **C.** A las 6 h los cambios en los microtúbulos y los microfilamentos son más prominentes y las redes que esos dos tipos de elementos constituyen (*flecha*) comienzan a reorganizarse en sentido perpendicular al borde de la herida (H) al tiempo que las células comienzan a diseminarse. **D.** 24 h después de producir la herida, las redes de microtúbulos y microfilamentos (*flecha*) se observan alineadas en sentido perpendicular al borde de la herida (H), al tiempo que las células migran al interior de la misma.

células endoteliales expresan antígenos de histocompatibilidad de clase II cuando reciben estimulación. Así, pueden colaborar con los monocitos –o incluso sustituirlos– para activar los linfocitos. Las respuestas inmunitarias contra las células endoteliales son un componente primordial del rechazo de órgano tras el trasplante, y podrían desempeñar algún papel en la patogenia de la arterioesclerosis del injerto.

Las células de músculo liso mantienen la integridad de los vasos sanguíneos

Las células de músculo liso vascular se forman a partir del mesodermo local una vez que aparecen los tubos endoteliales embrionarios (fig. 10-5). Sin embargo, las células de músculo liso de las arterias de gran calibre del segmento superior del cuerpo derivan de la cresta neural. Así, la diversidad estructural y funcional de las células de músculo liso vascular tiene como base el desarrollo embrionario, lo que podría tener implicaciones patógenas para las afecciones del sistema vascular en el adulto.

Las células de músculo liso mantienen la integridad de los vasos sanguíneos y dan soporte al endotelio. Controlan el flujo sanguíneo al contraerse o dilatarse en respuesta a estímulos específicos. Las células de músculo liso sintetizan la matriz de tejido conjuntivo de la pared vascular, que contiene elastina, colágeno y proteoglucanos, así como enzimas proteolíticas e inhibidores de éstas, para la remodelación y la reparación hística. En las arterias normales, las células de músculo liso rara vez se dividen. Más bien, al igual que las células endoteliales, proliferan en respuesta a la lesión, y tienen relevancia en la patogenia de las placas ateroscleróticas. Las células de músculo liso son productoras importantes de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas que participan en la aterogénesis.

Los leucocitos entran en las paredes vasculares y tienen importancia en la aterosclerosis

En particular, los macrófagos y los linfocitos promueven la vasculopatía. La aterosclerosis (v. a continuación) podría considerarse una enfermedad inflamatoria en la que tienen gran relevancia los macrófagos derivados de monocitos. Los linfocitos T se localizan en la adventicia de las arterias normales y su número aumenta en las placas ateroscleróticas. Las células dendríticas se identifican en las lesiones

ateroscleróticas de la íntima y los leucocitos de la adventicia se organizan en cúmulos que se asemejan al tejido linfoide en las zonas subyacentes a las placas. Los leucocitos polimorfonucleares son relevantes en la vasculitis aguda y las células T en la vasculitis aguda y crónica.

Los pericitos son células de músculo liso modificadas que rodean los capilares

Se localizan en contacto estrecho con las células endoteliales y ambas células comparten una membrana basal. Las funciones de los pericitos se desconocen en gran medida. Podrían ser contráctiles, o regular la función y la proliferación de las células endoteliales adyacentes. La adventicia capilar se mezcla, y se vuelve indistinguible, del tejido conjuntivo circundante.

Las células vasculares progenitoras o blastocitos regulan la vasculogénesis

El descubrimiento de células vasculares progenitoras o blastocitos impulsó el conocimiento sobre la lesión y la reparación de los vasos sanguíneos. Se han identificado varios tipos de células progenitoras o blastocitos. Los **blastocitos endoteliales** derivan de la médula ósea y se diferencian a partir de los hemangioblastos perinatales; se encuentran presentes en la médula ósea del adulto y la circulación periférica. Los blastocitos endoteliales se identifican por su expresión de CD133, CD34, c-kit, VEGFR-2, CD144 y Sca-1. Son células inmaduras multipotenciales capaces de proliferar, migrar y diferenciarse en células endoteliales. A diferencia de las células endoteliales maduras, expresan CD133, pero no cadherina endotelial o factor de Von Willebrand. La presencia de blastocitos endoteliales circulantes en el adulto sugiere que el crecimiento de los vasos sanguíneos nuevos se produce por **vasculogénesis** y no por **angiogénesis**, como se creía (el término angiogénesis hace referencia al brote de capilares nuevos a partir de los vasos sanguíneos existentes, mientras que la vasculogénesis consiste en la diferenciación de angioblastos [células precursoras] en células endoteliales, que constituyen una red vascular de novo). La vasculogénesis, presente en el embrión en desarrollo, reaparece en los adultos cuando los blastocitos endoteliales se movilizan y son reclutados hacia regiones en las que se forman vasos sanguíneos nuevos.

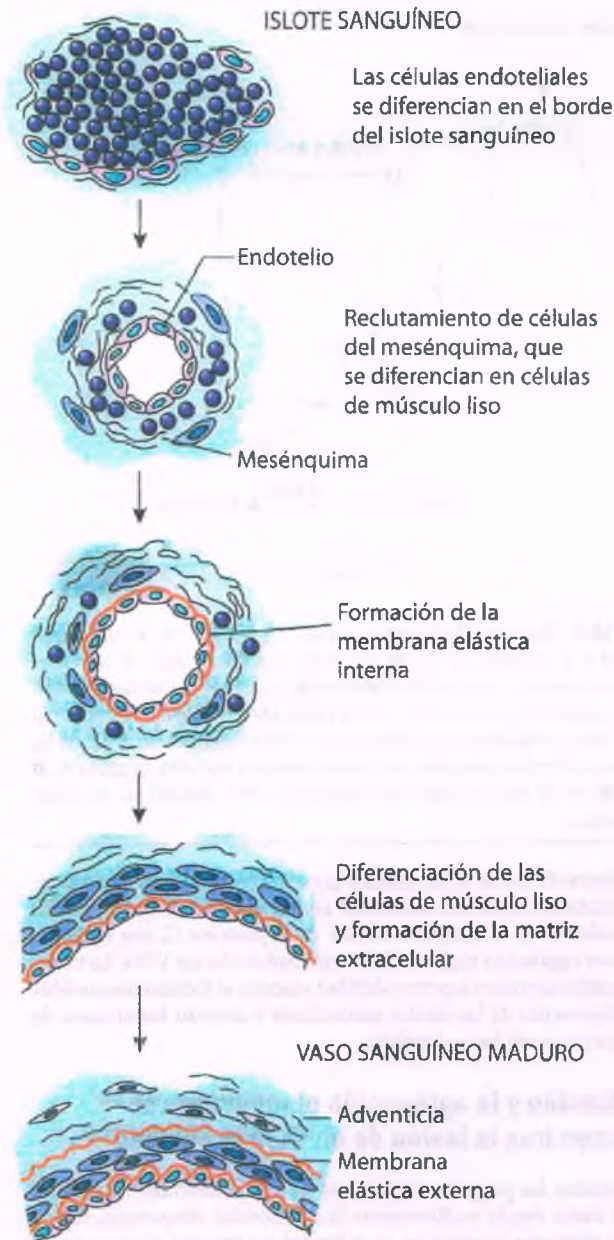


Figura 10-5. Diferenciación de los vasos en el embrión temprano. La serie de episodios que se producen a partir del desarrollo de los islotes sanguíneos en la membrana corioalantoidea comienza con la diferenciación del endotelio y procede hasta el desarrollo completo de arterias y venas.

La vasculogénesis embrionaria y la adulta muestran gran semejanza, lo que sugiere que los estímulos incitadores y las vías reguladoras para ambos procesos son similares.

El número de blastocitos endoteliales circulantes y su actividad migratoria se reducen en personas con arteriopatía coronaria estable y guardan relación inversa con el número de factores de riesgo en individuos con arteriopatía coronaria. La proliferación de blastocitos endoteliales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es significativamente menor que en controles y los blastocitos endoteliales de sujetos con riesgo alto de episodios cardiovasculares envejecen en el cultivo con

más facilidad que las células de individuos con riesgo bajo. Estos signos sugieren que los blastocitos endoteliales podrían ser indicadores sensibles del incremento del riesgo cardiovascular, en especial de aterosclerosis.

Los blastocitos endoteliales han sido tema de investigación intensa tanto experimental como clínica, debido a su potencial terapéutico en la regeneración cardiovascular. El trasplante de blastocitos endoteliales para favorecer la circulación colateral constituye una terapia innovadora para el tratamiento de la isquemia hística. Los blastocitos endoteliales de la sangre obtenidos a partir de humanos saludables pueden diferenciarse en células endoteliales y mejorar la irrigación sanguínea en extremidades con daño provocado experimentalmente, así como contribuir a la neovascularización tras el infarto del miocardio provocado experimentalmente. La terapia con blastocitos endoteliales también inhibe la fibrosis del ventrículo izquierdo y conserva la función de esa cavidad.

Por otra parte, los blastocitos endoteliales pueden contribuir a conservar la permeabilidad de los vasos sanguíneos tras la colocación de endoprótesis vasculares (stents) con fines terapéuticos. Las tecnologías diseñadas para la captura de blastocitos endoteliales, así como la incorporación de anticuerpos contra CD34 en las endoprótesis vasculares, resultan esperanzadoras puesto que retrasan o impiden el desarrollo de reestenosis en los dispositivos implantados. Por ende, el descubrimiento de blastocitos endoteliales circulantes en el adulto podría ampliar el conocimiento sobre la lesión de los vasos sanguíneos y su reparación, a la vez que contribuir al tratamiento de la insuficiencia vascular.

Hemostasia y trombosis

La hemostasia es un proceso fisiológico que se encuentra bajo un control extremo y se pone en marcha para detener la hemorragia mediante la formación de un coágulo sanguíneo. Se trata de una respuesta a la lesión vascular, en la que participan la vasoconstricción local, la tumefacción hística, la coagulación y la adhesión, la agregación y la activación plaquetarias, que tienen como resultado la formación de un tapón hemostático que se extiende por los espacios intravascular y extravascular en las áreas de lesión.

La trombosis es un proceso patológico que conduce a la formación de un coágulo sanguíneo, o trombo, dentro del sistema circulatorio. Un trombo es un conglomerado de sangre coagulada que contiene plaquetas, fibrina, leucocitos y eritrocitos. Su formación implica una "lucha" entre los factores que favorecen la coagulación y los que la inhiben. Los trombos se forman cuando los sistemas antitrombóticos son incapaces de oponerse a los procesos protrombóticos. La trombosis implica 1) la activación de las plaquetas; 2) la activación de las vías de la coagulación; 3) la participación del sistema de monocitos y macrófagos, y 4) la participación activa de las células endoteliales de la pared vascular.

La coagulación puede inducirse in vitro dentro de un tubo de ensayo, a partir de la activación de la cascada de la coagulación. La hemostasia in vivo implica la participación de la red de enzimas activadoras e inactivadoras de la coagulación, al igual que de cofactores que derivan de distintas células y tejidos diversos, algunos circulantes y otros de síntesis local (tabla 10-2). Los trastornos de la hemostasia se analizan con detalle en los capítulos 7 y 20.

La coagulación de la sangre tiene lugar cuando el fibrinógeno se convierte en fibrina

El objetivo final de la coagulación de la sangre es la conversión del fibrinógeno soluble del plasma en fibrina polimérica fibrillar insoluble, reacción que cataliza la trombina, una enzima proteasa de serina. Este proceso debe controlarse cuidadosamente para prevenir la activación masiva del sistema y la coagulación generalizada en todo el árbol vascular. Diversos factores de coagulación participan en una serie de pasos que se verifican en gran sintonía (tabla 10-2), muchos de los cuales están limitados por inhibidores específicos. Esta cascada de la

Tabla 10-2

Designación de los factores de la coagulación

Factor	Nombre estandarizado
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Factor hístico
IV	Iones de calcio
V	Proacelerina
VII	Proconvertina
VIII	Factor antihemófilo
IX	Tromboplastina plasmática
X	Factor de Stuart
XI	Antecedente plasmático de la tromboplastina
XII	Factor de Hageman
XIII	Factor estabilizador de la fibrina
-	Precalicrofina
-	Cinínógeno de peso molecular alto

coagulación amplifica la señal inicial hasta la generación final de trombina, cuya producción es clave para el desarrollo y la estabilización del trombo. Por ejemplo, una molécula de un factor de la coagulación con acción proximal en la cascada, el factor Xa, genera cerca de 1 000 moléculas de trombina.

Antes, la cascada de la coagulación se dividía en una vía "intrínseca", ahora denominada **vía de la activación por contacto**, y una vía "extrínseca", que se conoce en la actualidad como **vía del factor hístico**. Sin embargo, esta dicotomía no se corresponde de manera precisa con los mecanismos principales de la coagulación y la vía intrínseca de activación por contacto desempeña un papel menor en ese proceso.

La perspectiva actual en cuanto a la coagulación (fig. 10-6) resalta la importancia del **factor hístico**, una glucoproteína unida a la membrana. La asociación dinámica de complejos factor VIIa-factor hístico con el inhibidor de la vía del factor hístico es crucial para la trombosis. El inhibidor de la vía del factor hístico inhibe el inicio de la coagulación al unirse al complejo factor hístico-factor Xa-factor VIIa. Así, es posible que una reserva importante de inhibidor de la vía del factor hístico en la superficie de las células endoteliales regule la coagulación. La hemostasia comienza cuando el factor VII activado (VIIa) encuentra factor hístico en el lugar de la lesión, y forma el complejo factor hístico-VIIa. Este complejo activa a los factores IX y X en concentraciones bajas, para obtener los factores IXa y Xa. Los factores VIIIa y IXa promueven la transformación de cantidades mayores de factor X en Xa. El factor Xa transforma pequeñas cantidades de protrombina en trombina y estas trazas de trombina catalizan la activación del factor XI, que a su vez intensifica la conversión del factor IX en IXa. En presencia de calcio, el Xa se une al Va para formar el **complejo de protrombinasa** sobre los fosfolípidos de las membranas plaquetarias. Este complejo cataliza entonces la activación de la protrombina, un cimógeno inactivo, en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en monómeros de fibrina, que luego constituyen polímeros. La trombina también activa el factor XIII para obtener factor XIIIa, con lo que se forman tiras de fibrina con enlaces cruzados que estabilizan el coágulo.

Además de su papel importante en la coagulación y la agregación plaquetaria, la trombina participa en la producción de moléculas fibrinolíticas y en la regulación de factores de crecimiento y moléculas de adhesión leucocítica. Asimismo influye en la vía anticoagulante de la proteína C al unirse a la trombomodulina en la superficie de las células

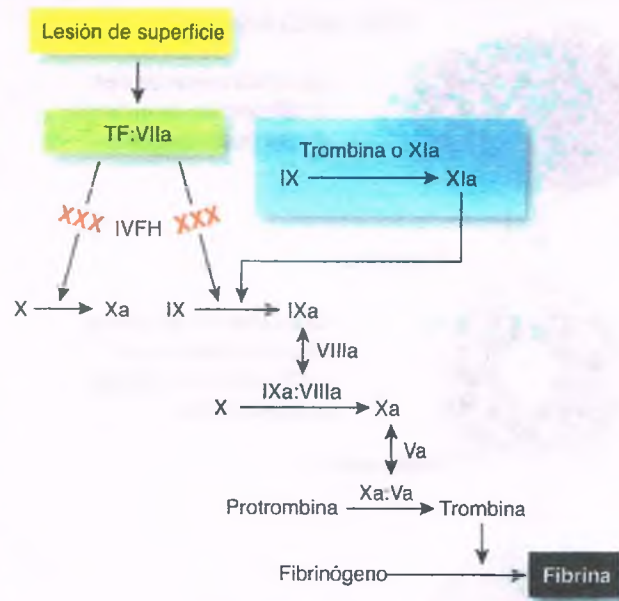


Figura 10-6. Cascada de la coagulación. La cascada de la coagulación comienza al producirse una lesión endotelial, que libera factor hístico. Este último se combina con factor VII activado (VIIa) para constituir un complejo que activa cantidades bajas de factor X en Xa y IX en IXa. El complejo del factor IXa unido al factor VIIIa activa a su vez el factor X. El complejo del factor Xa y el Va cataliza entonces la conversión de la protrombina en trombina, después de lo cual la fibrina se forma a partir del fibrinógeno. IVFH, inhibidor de la vía del factor hístico.

endoteliales. El factor V, un cofactor proteico esencial para la coagulación, también cuenta con actividad anticoagulante al desempeñarse como cofactor en el sistema activado de la proteína C, que entonces ejerce una regulación negativa de la actividad del factor VIIIa. La trombina también aumenta la permeabilidad vascular al facilitar los cambios de configuración de las células endoteliales y destruir las uniones de adhesión entre células endoteliales.

La adhesión y la agregación plaquetarias se producen tras la lesión de un vaso sanguíneo

De ordinario, las plaquetas circulantes no son adherentes. A pesar de esto, la lesión regula positivamente la adhesividad plaquetaria, tras lo cual las plaquetas interactúan para formar un trombo plaquetario, es decir, un cúmulo de plaquetas activadas (fig. 10-7). Para este proceso se requieren cambios de la configuración de las plaquetas, que reflejan la reorganización de sus microfilamentos de actina. Varias moléculas tienen capacidad para promover la agregación plaquetaria, incluyendo la trombina, el colágeno, la ADP, la adrenalina, el tromboxano A², el factor activador de plaquetas y la vasopresina. Los agregados plaquetarios ocluyen los vasos sanguíneos pequeños lesionados e impiden el escape de la sangre.

Una vez que se estimula a las plaquetas para adherirse a la pared del vaso, se libera el contenido de sus gránulos, en parte debido a la contracción del citoesqueleto plaquetario. Estos gránulos favorecen la agregación de otras plaquetas. La adhesión plaquetaria se facilita gracias a la liberación de factor de Von Willebrand subendotelial, que permite la adhesión de la glucoproteína (Gp) IIb, una proteína de membrana plaquetaria, y de fibrinógeno. Las plaquetas activadas también liberan ADP y tromboxano A², un producto del metabolismo del ácido araquidónico, que recluta plaquetas adicionales para participar en el proceso. El complejo proteico GpIIb-IIIa de la membrana plaquetaria se enlaza al fibrinógeno para constituir con éste puentes entre plaquetas, promover

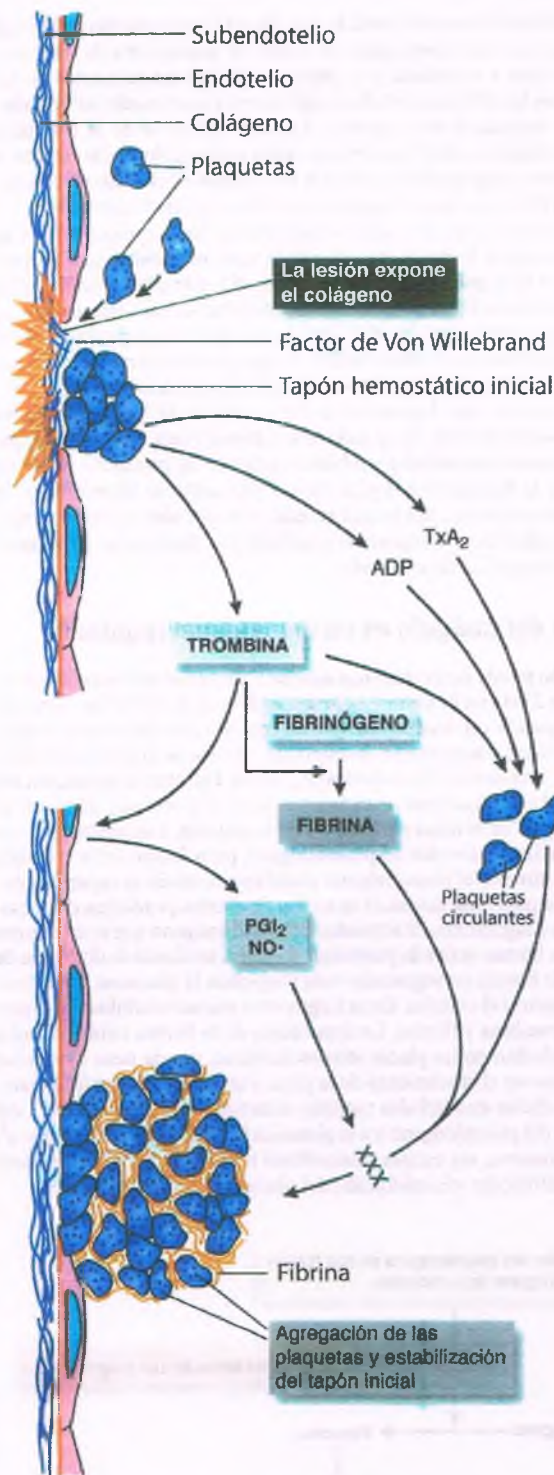


Figura 10-7. Papel de las plaquetas en la trombosis. Tras una lesión de la pared vascular y la alteración del flujo, las plaquetas se adhieren y luego muestran agregación. Se liberan adenosina difosfato (ADP) y tromboxano A₂ (TxA₂) y, junto con la trombina que se genera en el lugar, reclutan plaquetas adicionales y hacen que la masa aumente de tamaño. El trombo plaquetario en crecimiento se estabiliza con fibrina. Otros elementos, entre otros los leucocitos y los eritrocitos, también se incorporan al trombo. La liberación de prostaciclina (PGI₂) y óxido nítrico (NO•) a partir de las células endoteliales regula el proceso al inhibir la agregación plaquetaria.

la agregación y estabilizar al trombo naciente. Las plaquetas activadas liberan a su vez factores que desencadenan la coagulación, con lo que se origina un trombo complejo sobre la pared del vaso. La trombina misma estimula la liberación de gránulos plaquetarios adicionales y el reclutamiento subsiguiente de otros trombocitos.

Las células endoteliales sintetizan factores que regulan los procesos procoagulantes y anticoagulantes

Los moduladores de la coagulación que derivan del endotelio se enumeran en la tabla 10-3. Las células endoteliales sintetizan y secretan PGI₂, que inhibe la agregación plaquetaria. El NO• endotelial inhibe con intensidad la agregación y la adhesión plaquetaria a la pared vascular. Las células endoteliales metabolizan el ADP, un promotor potente de la trombogénesis, para convertirlo en metabolitos antitrombógenos. La superficie luminal del endotelio está recubierta con sulfato de heparano, que se une a distintos factores de la coagulación, entre otros la macroglobulina β₂, una enzima inhibidora de proteasas. El sulfato de heparano del endotelio activa a la antitrombina, que se une a diversos factores de la coagulación (IIa, IXa, Xa, XIa y XIIa) que se encuentran

Tabla 10-3

Regulación de la coagulación en la superficie endotelial

Regulación negativa

- Inactivadores de la trombina
 - Antitrombina III
 - Trombomodulina
- Vía de la proteína C activada
 - Síntesis y expresión de la trombomodulina
 - Síntesis y expresión de la proteína S
 - Activación de la proteína C mediada por trombomodulina
 - Inactivación de los factores Va y VIIIa por efecto del complejo PAC-proteína S
- Inhibición de la vía del factor histico
- Fibrinólisis
 - Síntesis de activador histico del plasminógeno, activador urocina-plasminógeno e inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno
 - Conversión de plasminógeno Glu en plasminógeno Lys
 - Potenciación mediada por PAC
- Síntesis de metabolitos de ácidos grasos insaturados
 - Metabolitos de la lipooxigenasa – 13-HODE
 - Metabolitos de la ciclooxigenasa – PGI₂ y PGE₂

Vías procoagulantes

- Síntesis y expresión de:
 - Factor histico (tromboplastina)
 - Factor V
 - Factor activador de plaquetas
- Unión de factores de coagulación IX/IXa, X (complejo protrombina)
- Regulación negativa de la vía PAC
- Incremento de la síntesis de inhibidor del activador del plasminógeno
- Síntesis de 15-HPETE

PAC = poliposis adenomatosa colónica; 13-HODE = ácido hidroxi-octadecadienoico; HPETE = ácido hidroperoxieicosatetraenoico; PGE₂ = prostaglandina E₂; PGI₂ = prostaciclina.

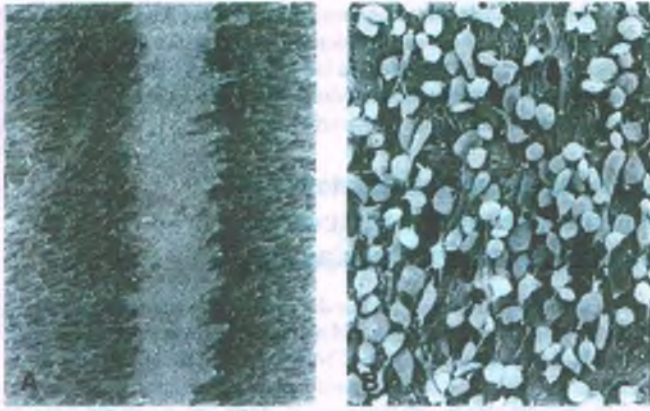


Figura 10-8. Microfotografía electrónica de barrido de la superficie endotelial de la aorta de una rata, 1 h después de eliminar las células endoteliales mediante raspado con un filamento de nylon. **A.** Endotelio intacto y porción raspada. **B.** La imagen de alta resolución del área raspada muestra un empedrado de plaquetas intactas que se adhiere al tejido conjuntivo subyacente en el torrente arterial de alta velocidad.

libres, y no unidos en complejos o al coágulo. Las células endoteliales también pueden lisar algunos coágulos al tiempo que se forman, por medio del sistema plasminógeno-activador del plasminógeno-plasmina.

Las células endoteliales tienen otras acciones anticoagulantes. Un cofactor de la superficie de la célula endotelial inactiva la trombina al formar un complejo con ésta y la antitrombina III (una enzima plasmática inhibidora de proteasas). La misma trombina activa la proteína C al unirse a su receptor, la **trombomodulina**, en las superficies de las células endoteliales. Tanto la proteína C como la trombomodulina se sintetizan en las células endoteliales. La proteína C activada destruye los factores de coagulación V y VIII. El inhibidor de la vía del factor histico que se genera durante la coagulación se encuentra unido al endotelio, donde inhibe el complejo factor histico-VIIa (fig. 10-6). Las células endoteliales sintetizan y secretan el factor histico y el inhibidor de la vía del factor histico, al igual que otras células vasculares.

El endotelio también tiene una participación estrecha en el inicio y la propagación de la trombosis. El fenómeno que desencadena la mayoría de los episodios de trombosis es la lesión endotelial, que confiere una cualidad protrombótica al endotelio (fig. 10-7). Las células endoteliales sintetizan al factor de Von Willebrand, que favorece la adherencia plaquetaria y activa el factor V de la coagulación. Las células endoteliales también se unen a los factores IX y X, proceso que favorece la coagulación en la superficie endotelial. Por último, los agentes proinflamatorios, entre los que se encuentran las citocinas que liberan los monocitos, activan sustancias procoagulantes en la superficie del endotelio conservado. La interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral inducen a las células endoteliales a presentar su tromboplastina al plasma, lo que tiene el potencial de activar la vía extrínseca de la coagulación.

De esta manera, los trombos pueden formarse cuando la función endotelial se modifica, cuando se pierde la continuidad del endotelio o cuando el flujo sanguíneo dentro de un vaso se vuelve anormal, como en el caso de existir turbulencia o estasis. La pérdida aislada de células endoteliales o la lesión en un vaso con flujo adecuado provoca la marginación plaquetaria, pero no la trombosis (fig. 10-8).

Las células endoteliales reparan las anomalías al extenderse y migrar hacia las áreas afectadas

La lesión que provoca desolladura con más frecuencia es la destrucción progresiva del endotelio que genera una placa aterosclerótica. La lesión por desolladura del endotelio también se describe en la homocistinuria, la hipoxia y la endotoxemia, así como en el transcurso de procedimien-

tos terapéuticos invasivos como la cosecha y la implantación de la vena safena con fines de injerto para un puente, la angioplastia, la inserción de endoprótesis vasculares y la aterectomía. Las interacciones de un trombo con las células endoteliales subyacentes pueden afectar por añadidura la integridad del endotelio. Tanto la fibrina como la trombina ejercen influencia sobre los citoesqueletos endoteliales y dan origen a cambios de configuración locales que permiten la formación de brechas entre las células, las mismas que afectan a la integridad endotelial.

En esta situación, las células endoteliales pueden extenderse con rapidez y migrar hacia el área desollada para restablecer una barrera resistente a la trombosis (fig. 10-4). A esto sigue la proliferación de las células endoteliales para restaurar la densidad celular normal. Estos mecanismos pueden mostrar disfunción en áreas en las que existe daño persistente a las células endoteliales, lo que podría tener como consecuencia la formación de erosiones, úlceras y fisuras localizadas.

Otro mecanismo hipotético de reparación es la migración de los blastocitos endoteliales (v. apartados anteriores y cap. 3). Se piensa que los blastocitos endoteliales proliferan una vez se producen la lesión vascular y la tensión fisiológica. En ese momento se liberan hacia la circulación periférica, por la cual acceden a las paredes vasculares lesionadas, se adhieren a la superficie desollada y se diferencian para restablecer la integridad del endotelio.

La lisis del coágulo es un mecanismo regulador

Un trombo puede tener distintos destinos, entre los que se encuentran 1) la lisis; 2) el crecimiento y la propagación; 3) la embolización, y 4) la organización y la recanalización. La combinación de plaquetas agregadas y sangre coagulada se desestabiliza a causa de la activación de la plasmina, una enzima fibrinolítica (fig. 10-9). Durante la formación del coágulo, el plasminógeno se encuentra unido a la fibrina y por ende es parte integral de la masa plaquetaria en formación. Las células endoteliales sintetizan activador del plasminógeno, pero dentro de los trombos de mayor tamaño el plasminógeno circulante también es capaz de convertirse en plasmina mediante la acción de ciertos productos de la cascada de la coagulación. El activador del plasminógeno que se encuentra unido a la fibrina activa la plasmina. A su vez, mediante la digestión de las tiras de fibrina en segmentos más pequeños, la plasmina lisa el coágulo y destruye el trombo. Estos fragmentos menores inhiben la formación de trombina y fibrina. La depuración de la fibrina también limita su acumulación en las placas ateroscleróticas, donde tiene capacidad para promover el crecimiento de la placa y atraer las células inflamatorias. Las células endoteliales también sintetizan el inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno y a la plasmina la inhibe la antiplasmina- α_2 . De esta manera, un estado fibrinolítico regional refleja el equilibrio entre la activación y la inhibición del plasminógeno y la plasmina.

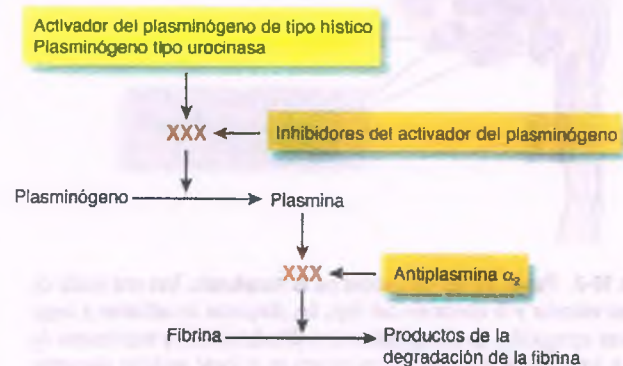


FIGURE 10-9. Mecanismos de la fibrinólisis. La plasmina que se forma a partir del plasminógeno lisa la fibrina. La conversión de plasminógeno en plasmina y la actividad de la plasmina misma se inhiben mediante la acción de inhibidores específicos.

Tabla 10-4

Aterogénesis

- La formación y el crecimiento de un ateroma lipídico fibroinflamatorio es un proceso dinámico de evolución lenta con episodios superpuestos agudos.
- Algunos factores de riesgo aceleran la evolución.
- Su patogenia es multifactorial y, por ende, la importancia relativa de factores genéticos y ambientales específicos puede variar entre los individuos.
- Las interacciones entre los componentes celulares y de la matriz en la pared del vaso y los constituyentes del suero, los leucocitos, las plaquetas y las fuerzas fisiológicas regulan la formación del ateroma lipídico fibroinflamatorio.

Los trombos pueden sufrir organización y quedar incorporados a las paredes vasculares. Las células de músculo liso de las arterias o los fibroblastos de las venas migran hacia el interior de la red de fibrina con enlaces cruzados del trombo y dan origen a una matriz. Las enzimas proteolíticas de la matriz y sus inhibidores remodelan el trombo, digieren la fibrina y constituyen una estructura fibrosa con sus propios vasos sanguíneos nuevos, cuya formación es inducida por los factores angiogénicos presentes en el trombo. Esta revascularización se denomina **recanalización**. También es probable que los macrófagos participen en esta remodelación al liberar enzimas proteolíticas.

Ateroesclerosis

En la aterosclerosis se acumulan de manera progresiva células inflamatorias e inmunitarias, células de músculo liso, lípidos y tejido conjuntivo en la íntima de las arterias elásticas y musculares de grande y mediano calibre. La lesión aterosclerótica clásica se describe con más precisión como una placa lipídica fibroinflamatoria (ateroma). Estas placas se desarrollan en el transcurso de décadas (tablas 10-4 y 10-5). Su crecimiento adicional genera invasión de la media de la pared arterial y de la luz del vaso sanguíneo, con lo que reduce su diámetro. Las lesiones ateroscleróticas también se denominan placas ateroscleróticas, ateromas, placas fibrosas o lesiones fibroadiposas.

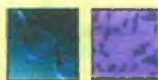
Tabla 10-5

Componentes importantes del ateroma lipídico fibroinflamatorio

Células	– Células endoteliales	Lípidos y lipoproteínas
	– Células espumosas	Proteínas séricas
	– Células gigantes	Productos de plaquetas y leucocitos
	– Linfocitos	Detritos necróticos
	– Células cebadas	Microvasos nuevos
	– Macrófagos	Cristales de hidroxipatita
Matriz	– Colágeno	Factores de crecimiento
	– Elastina	Oxidantes/antioxidantes
	– Glucoproteínas	Enzimas proteolíticas
	– Proteoglucanos	Factores procoagulantes



EPIDEMIOLOGÍA: Las complicaciones principales de la aterosclerosis, entre las que se cuentan la cardiopatía isquémica (arteriopatía coronaria), el infarto del miocardio, el accidente cerebrovascular y la gangrena de las extremidades, generan cada año más de la mitad de los casos de mortalidad en Estados Unidos, siendo la cardiopatía isquémica la causa principal de muerte. La incidencia de muerte por cardiopatía isquémica en los países occidentales alcanzó su punto máximo al final de la década de 1960, para luego declinar más del 30%. Existen variaciones geográficas y raciales amplias en cuanto a la incidencia de la cardiopatía isquémica y su evolución a una afección con relevancia clínica.


PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:

A lo largo de los años se han propuesto muchas teorías para explicar el origen de las placas ateroscleróticas. Con el conocimiento reciente derivado de las observaciones experimentales y clínicas es posible construir en la actualidad una descripción integral de la patogenia de la aterosclerosis, con la excepción de que la formación, el crecimiento y la presentación clínica de cada placa pueden variar de un paciente a otro. Esto se debe a que los factores genéticos y ambientales de riesgo varían entre los individuos.

Una teoría unificadora de la aterogénesis

La secuencia de acontecimientos en la aterogénesis (figs. 10-10 a 10-13) podría tener su origen en la vida fetal, con la formación de las masas de células de la íntima, o quizá poco después del nacimiento, cuando comienzan a desarrollarse las estrías lipídicas. Sin embargo, la lesión aterosclerótica característica, que carece de significado clínico en su inicio, requiere habitualmente entre 20 y 30 años para formarse. Una excepción se produce en la hipercolesterolemia familiar homocigótica, en la que las lesiones se desarrollan durante la primera década de vida. Una vez formadas, es posible la presentación de complicaciones agudas graves o de lesiones complicadas después de varios años de desarrollo adicional.

La vida de una placa puede dividirse en tres fases: 1) de inicio y formación; 2) de adaptación, y 3) clínica. Las moléculas con actividad biológica regulan distintas funciones celulares dinámicas. La identificación de un solo gen aterógeno “maestro” en la aterosclerosis es poco probable. Más bien, debe considerarse que existen anomalías genéticas múltiples, con o sin polimorfismos, que interactúan con el ambiente y entre sí. Cuando existe un desequilibrio entre los factores y los procesos aterógenos y antiaterógenos que favorece la aterogénesis, se originan y crecen las placas ateroscleróticas.

Fase de inicio y formación

1. Las lesiones de la íntima se presentan en un principio en zonas que parecen tener predisposición a la lesión a causa de algunas características estructurales (masa de células de la íntima, bifurcaciones y curvaturas arteriales) y disfunción endotelial, que podría ser secundaria a la fuerza de desgarro hemodinámica o ser de tipo constitutivo, en relación con la estructura de la pared vascular. Las lesiones ateroscleróticas tienden a formarse en lugares en los que la fuerza de desgarro es baja, aunque fluctúa con rapidez (p. ej., en puntos de ramificación y bifurcación). Las células de músculo liso subendoteliales se acumulan en una masa celular íntima en puntos de ramificación o de otros tipos en ciertos vasos. Esta masa celular predispone a la formación de la placa. Las arterias coronarias se ven afectadas especialmente en este sentido.

ATEROMA LIPÍDICO FIBROINFLAMATORIO

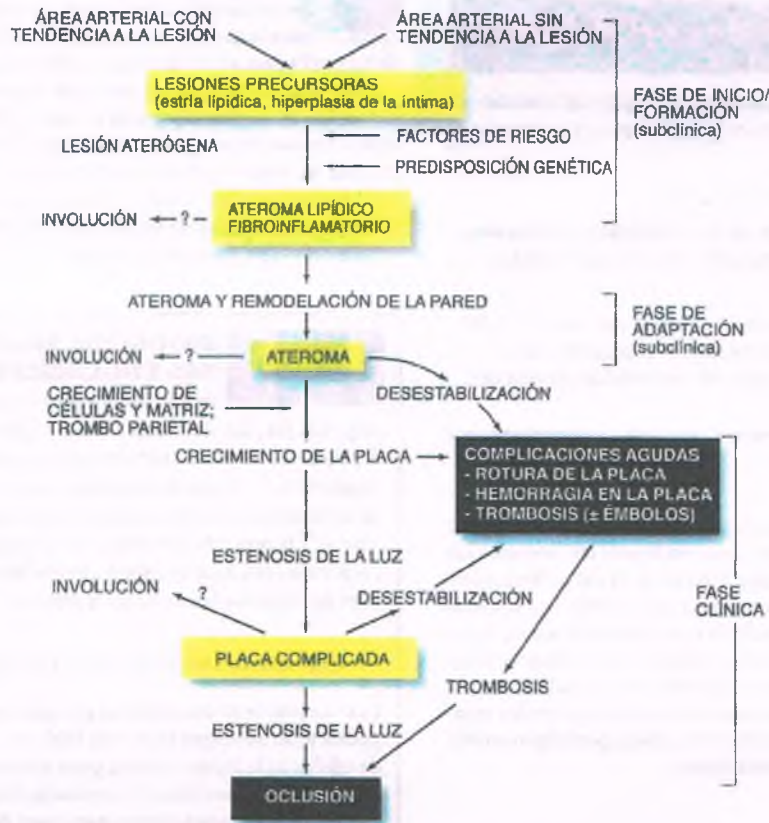


Figura 10-10. Hipótesis unificadora de la patología de la aterosclerosis.

En los lugares en los que existe tendencia al desarrollo de placa, se incrementa en las células endoteliales la expresión de genes pro-inflamatorios, de la molécula de adhesión celular vascular-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) y de la molécula de adhesión intercelular-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1). Estas moléculas son importantes para reclutar los monocitos hacia el interior de las paredes vasculares. El reclutamiento de monocitos y macrófagos es uno de los episodios tempranos de la

aterogénesis y se encuentra organizado por medio de un proceso de pasos múltiples que incluye la adhesión y la migración transendotelial. La adhesión se encuentra bajo la regulación de moléculas de adhesión de superficie celular, como la selectina P, la selectina E, la VCAM-1, la ICAM-1 y varias quimiocinas. La migración transendotelial implica la participación de la molécula plaquetaria tipo 1 de adhesión a las células endoteliales (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1).

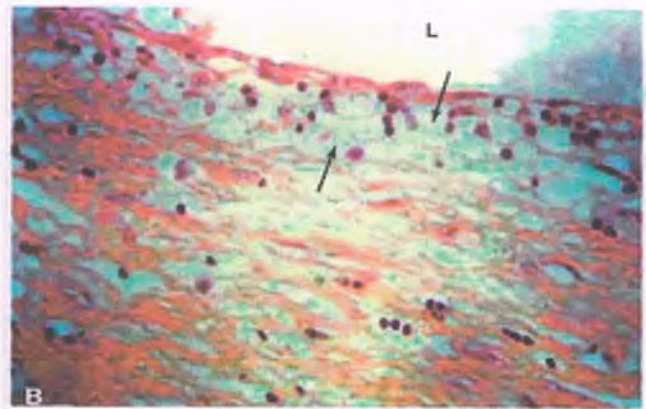
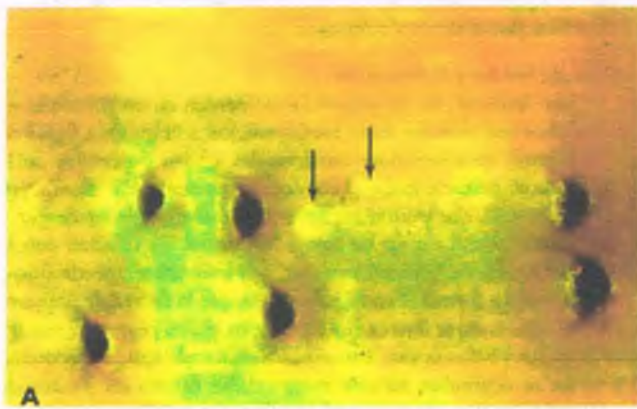


Figura 10-11. Estrías lipídicas y aterosclerosis. A. Estría lipídica. Fotografía macroscópica de estrías lipídicas amarillas (flechas) en la aorta torácica **B.** Estría lipídica. Características microscópicas de una estría lipídica en una pared arterial, que contiene células espumosas en la íntima (flechas). L, luz. (Continúa)

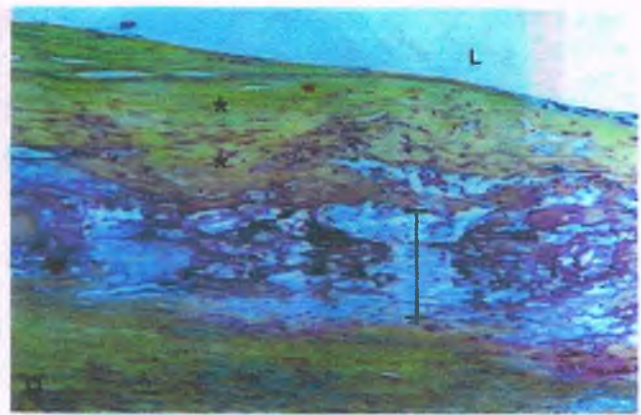
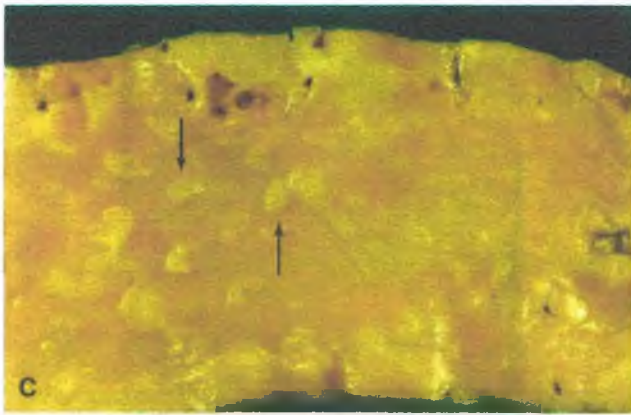


Figura 10-11. (Continuación) **C.** Placas lipídicas fibroinflamatorias. Placas elevadas localizadas, en la aorta torácica. L, luz. **D.** Placas lipídicas fibroinflamatorias. Cápsula fibrosa (*asterisco*) que separa la luz (L) del núcleo necrótico central (*corchete*).

La distribución de las lesiones ateroscleróticas en los vasos grandes y las diferencias en cuanto a su ubicación y frecuencia en distintos lechos vasculares incita a creer que existe participación de los factores hemodinámicos en el proceso. El hecho de que la hipertensión incremente la gravedad de las lesiones ateroscleróticas (p. ej., en la arteria pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar) confiere respaldo adicional al papel de los factores hemodinámicos en la aterosclerosis. Las fuerzas hemodinámicas provocan patrones únicos de expresión génica, que en las células endoteliales incluyen varios factores que parecen promover la aterosclerosis, como el factor tipo 2 de crecimiento de fibroblastos, el factor hístico, el activador del plasminógeno, la endotelina y la PECAM. A pesar de esto, la fuerza de desgarro también provoca la expresión génica de sustancias que pudieran tener un efecto antiaterógeno, como la sintetasa de óxido nítrico y el inhibidor tipo 1 del activador del

plasminógeno. En personas con aumento del riesgo de aterosclerosis, las lesiones también se desarrollan en zonas sin predisposición a la enfermedad.

2. La acumulación de lípidos depende de la afectación de la integridad de la barrera endotelial debido a la pérdida de células y su disfunción, o cualquiera de ellas. El estrés oxidativo en las células endoteliales y los macrófagos conduce al daño y a la disfunción celulares. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) transportan a los lípidos hacia la íntima. Puesto que la LDL oxidada activa las moléculas de adhesión celular, los macrófagos pueden adherirse a las células endoteliales activadas y tener migración transendotelial para alcanzar la íntima, al tiempo que llevan con ellos a los lípidos. Las modificaciones en cuanto al tipo de proteoglicanos de la matriz que sintetizan las células de músculo liso en la íntima también convierten estos sitios en puntos para la acumulación de lípidos, al unirse a esas moléculas.

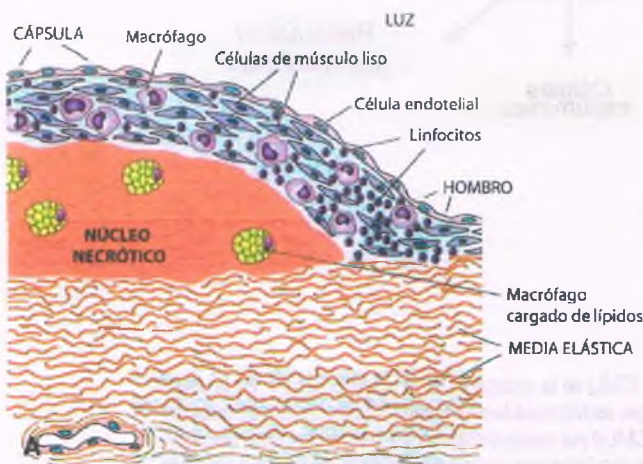


Figura 10-12. Placa fibrolipídica de la aterosclerosis. **A** En esta placa fibrosa con desarrollo completo, el núcleo contiene macrófagos cargados con lípidos y detritos necróticos de células de músculo liso. La cápsula "fibrosa" se compone en gran medida de células de músculo liso, que sintetizan colágeno, cantidades escasas de elastina y glucosaminoglicanos. También se muestran los macrófagos y los linfocitos infiltrantes. Obsérvese que el endotelio que se ubica sobre la superficie de la cápsula fibrosa se encuentra conservado con frecuencia. **B.** Fase de adaptación, en que se aprecia la dilatación de la placa aterosclerótica y la pared del vaso para mantener el área normal de la luz. La pared normal de la arteria se ubica en la parte superior. (Continúa)

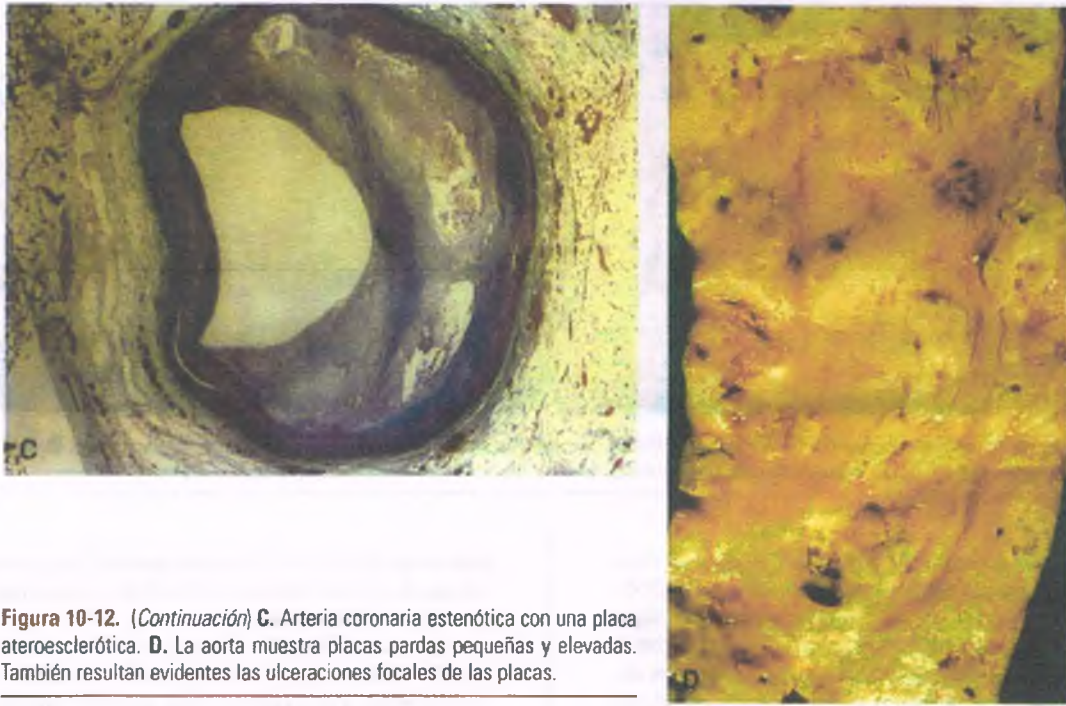


Figura 10-12. (Continuación) C. Arteria coronaria estenótica con una placa aterosclerótica. D. La aorta muestra placas pardas pequeñas y elevadas. También resultan evidentes las ulceraciones focales de las placas.

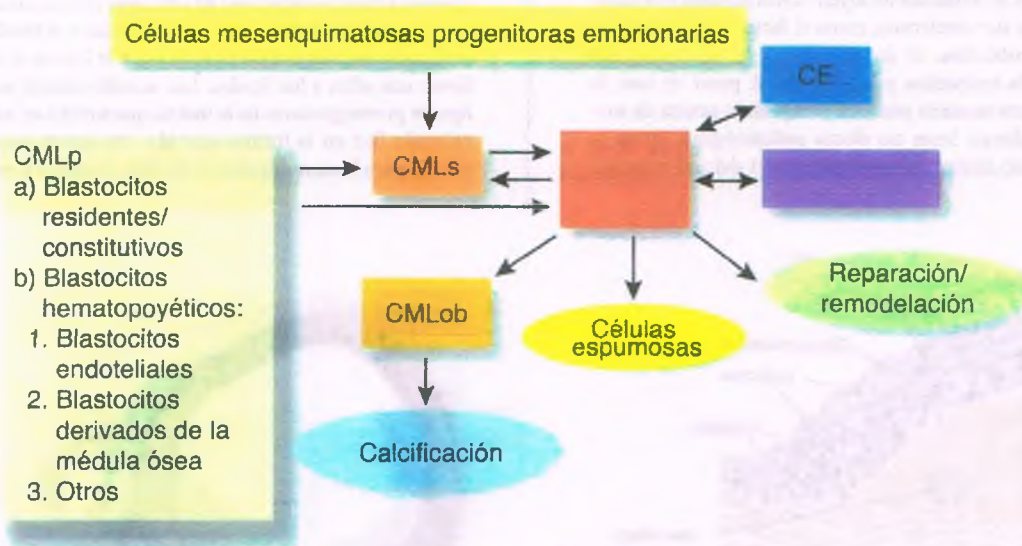


Figura 10-13. Papeles hipotéticos de las células de músculo liso (CML) en la patogénesis de la aterosclerosis. En la pared normal de la arteria, las CML se mantienen silentes (CMLs) y su origen embrionario lo constituyen las células progenitoras del mesénquima y las células de la cresta neural. Las CML se activan (CMLa) por medio de lípidos y distintas citocinas, quimiocinas y otros mediadores que secretan los macrófagos y las células endoteliales por vías paracrinas en la lesión, y tienen como función la reparación y la remodelación de la lesión. Las CMLa migran, proliferan y secretan una matriz extracelular prominente, mientras que las CMLs muestran un fenotipo diferenciado y contráctil. Las CMLa pueden acumular lípidos y convertirse en células espumosas en las lesiones. Las CMLa también pueden sufrir un cambio de fenotipo y desempeñar funciones osteoblásticas (CMLob), que promueven la calcificación en la lesión aterosclerótica. Las CML progenitoras (CMLp), como los blastocitos residentes, los blastocitos hematopoyéticos derivados de la médula ósea, los blastocitos endoteliales y los blastocitos mesenquimatosos derivados de la médula ósea pueden restituir las CML en la vasculatura, en particular durante una respuesta a la lesión. Las CMLa interactúan con las células endoteliales (CE) y los macrófagos de manera directa o indirecta, para regular el crecimiento de la placa aterosclerótica.

las y atraparlas dentro de la íntima. **La disminución de la salida de lípidos de la pared arterial también promueve la acumulación de estas moléculas.**

3. Los macrófagos mononucleares, además de desempeñar un papel central en la aterogénesis al participar en la acumulación de lípidos, liberan también factores de crecimiento que estimulan la acumulación adicional de células de músculo liso. Las **lipoproteínas oxidadas** causan daño histico y reclutan macrófagos. Los monocitos y los macrófagos sintetizan factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de necrosis histico (TNF), interleucina (IL)-1, interferón alfa (IFN- α) y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), cada uno de los cuales puede estimular o inhibir el crecimiento de las células de músculo liso o endoteliales. Por ejemplo, el IFN- γ y el TGF- γ limitan la proliferación de las células y podrían explicar la incapacidad de las células endoteliales para mantenerse en continuidad sobre una lesión. Alternativamente, podrían inhibir los péptidos estimuladores del crecimiento. La IL-1 y el TNF estimulan las células endoteliales para sintetizar factor activador de plaquetas, factor histico e inhibidor del activador del plasminógeno. De esta manera, la combinación de macrófagos y células endoteliales tiene capacidad para transformar la superficie vascular anticoagulante normal en una con cualidades procoagulantes.
4. Al tiempo que la lesión avanza, pueden formarse trombos parietales sobre la superficie dañada de la íntima. Esto estimula la liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas, lo que acelera la proliferación de células de músculo liso y la secreción de componentes de la matriz. El trombo puede crecer, lisarse, u organizarse e incorporarse a la placa.
5. Las regiones más profundas de la íntima engrosada reciben una nutrición deficiente debido a la limitación que deriva de la distancia a la cual es posible la difusión de los nutrientes. Este tejido sufre necrosis isquémica, que se intensifica por la actividad de las enzimas proteolíticas que liberan los macrófagos (p. ej., catepsinas) y el daño histico que causan la LDL oxidada, las especies reactivas de oxígeno y otros agentes. Este fenómeno, junto con factores angiogénicos específicos derivados de plaquetas y macrófagos, desencadena la angiogénesis y la formación de vasos vasculares nuevos dentro de la placa.
6. Se forma la placa lipídica fibroinflamatoria, con un núcleo necrótico central y una cápsula fibrosa, que separa el núcleo de la sangre que circula por la luz. Las células inflamatorias e inmunitarias se infiltran y se entrecruzan con las células de músculo liso, los lípidos depositados y la matriz con organización variable. El TGF- β , un regulador clave para el depósito de matriz extracelular, induce la síntesis de distintos tipos de colágeno, fibronectina y proteoglicanos. También favorece la expresión de los inhibidores de las enzimas proteolíticas que favorecen la degradación de la matriz. El TGF- β también cuenta con propiedades antiinflamatorias y se ha señalado que promueve el crecimiento de las células de músculo liso, dependa o no del factor de crecimiento derivado de plaquetas. Puesto que sus efectos varían según el ambiente, el TGF- β puede tener efecto aterógeno o antiaterógeno.
7. El sistema inmunitario participa en la aterogénesis. La expresión del antígeno leucocítico humano (HLA) DR sobre las células endoteliales y de músculo liso de las placas implica que estos elementos podrían haber sufrido activación inmunitaria, quizá en respuesta al IFN- γ que liberan las células T activadas dentro de la placa. En esta situación, la presencia de células T representa una respuesta autoinmunitaria (p. ej., contra la LDL oxidada, que resulta importante para la progresión de las lesiones ateroscleróticas). Las células dendríticas y los linfocitos T también aumentan dentro de la placa.

Fase de adaptación

8. Al tiempo que la placa protruye hacia la luz (p. ej., en las arterias coronarias), la pared de la arteria se remodela para conservar el área de corte luminal. Cuando una placa ocupa alrededor de la mitad de la luz, este tipo de remodelación pierde capacidad de compensación y la luz arterial se reduce (estenosis). La fuerza de desgarro hemodinámica, un regulador importante de la remodelación de la pared vascular, actúa por medio de las propiedades de transducción mecánica de las células endoteliales. El recambio, la proliferación y la apoptosis de las células de músculo liso, así como la síntesis y la degradación de la matriz, modulan la remodelación del vaso y la placa cuando existe aterosclerosis. Las metaloproteinasas (MMP) de la matriz y sus inhibidores histicos son importantes en este proceso (v. cap. 3). Así como la remodelación del vaso conserva su permeabilidad, permite que una placa mantenga un "silencio clínico". Incluso una placa pequeña en esta fase puede romperse, con consecuencias extremadamente graves, como se señala a continuación.

Fase clínica

9. Al tiempo que una placa ocupa la luz, una hemorragia dentro de su estructura puede incrementar su tamaño sin causarle rotura. Esta hemorragia se presenta cuando se forman vasos frágiles nuevos dentro de la placa, que pueden romperse. Los macrófagos retiran el material hemorrágico.
10. Se presentan complicaciones en la placa, entre otras ulceración de la superficie, formación de fisuras, calcificación y formación de aneurismas. Las células cebadas activadas en los puntos de erosión pueden liberar mediadores proinflamatorios y citocinas. El crecimiento persistente de la lesión desencadena estenosis grave u oclusión de la luz. La rotura de la placa, que afecta a su cápsula fibrosa, así como la trombosis y la oclusión subsiguientes, pueden precipitar episodios extremadamente graves en estas lesiones en fase avanzada (p. ej., infarto agudo del miocardio). Sin embargo, estudios angiográficos recientes sugieren que incluso las placas que producen una estenosis menor del 50% pueden presentar rotura súbita. Existen varias condiciones que parecen favorecer la rotura, como se señala en la figura 10-10.

La figura 10-10 muestra cómo estos mecanismos hipotéticos podrían operar en la aterogénesis.

Lesión inicial de la aterosclerosis



PATOLOGÍA: Se han identificado dos lesiones específicas como precursoras de las placas ateroscleróticas.

ESTRÍA LIPÍDICA: Las estrías lipídicas son lesiones planas o un tanto elevadas, que se ubican en la íntima y en las que se acumulan lípidos intracelulares y extracelulares. Se observan tanto en niños pequeños como en adultos. Se acumulan células llenas de gotas lipídicas ("células espumosas"; fig. 10-11). La mayoría de los lípidos se ubican dentro de los macrófagos, aunque las células de músculo liso también los albergan.

En niños que mueren accidentalmente, es posible identificar estrías lipídicas importantes en muchas regiones del árbol arterial. A pesar de esto, su distribución no se corresponde con la de las lesiones ateroscleróticas en los adultos: las estrías lipídicas son frecuentes en la aorta torácica en los niños, aunque la aterosclerosis en el adulto es mucho más prominente en la aorta abdominal. Independientemente de esto, muchos consideran que la infiltración grasa es una lesión precursora de la aterosclerosis y que otros factores controlan la transición de una estría lipídica en una placa aterosclerótica con relevancia clínica.

MASA DE CÉLULAS DE LA ÍNTIMA: La masa de células en la íntima es otra lesión candidata a figurar como precursora de la aterosclerosis. Las masas de células de la íntima son áreas blancas y engrosadas que se ubican en puntos de ramificación en el árbol arterial. Desde la perspectiva microscópica, contienen células de músculo liso y tejido

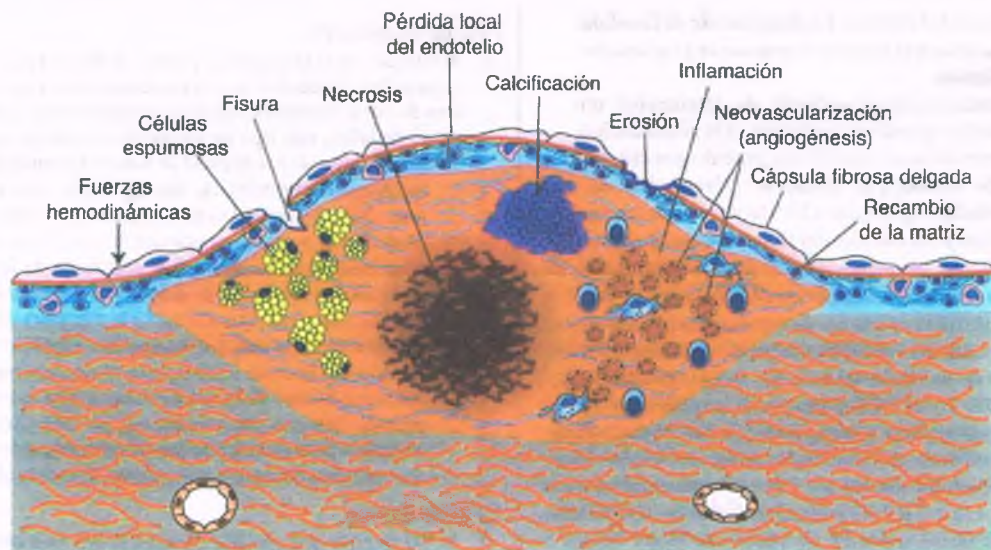


Figura 10-14. Lesiones ateroscleróticas complicadas. La superficie luminal de la aorta abdominal y las arterias ilíacas comunes creció y muestra numerosas placas fibrosas, lesiones ulceradas que contienen desmenuzados, restos de ateroma. La porción distal de la aorta muestra una pequeña dilatación aneurismática.

conjuntivo, pero no lípidos. La ubicación de estas lesiones, también conocidas como "cojinetes", en los puntos de ramificación arterial guarda correlación con la ubicación posterior de las lesiones ateroscleróticas.

LESIÓN CARACTERÍSTICA DE LA ATEROESCLEROSIS: La lesión característica de la aterosclerosis es la placa lipídica fibroinflamatoria. Las placas simples son lesiones localizadas, elevadas, de color amarillo claro y superficie lisa, con forma irregular pero bordes bien definidos. Las placas fibroadiposas (fig. 10-12) representan lesiones más avanzadas y tienden a ser ovaladas, con un diámetro de hasta 12 cm. En los vasos más pequeños, como en las arterias coronarias o las cerebrales, es frecuente que la placa sea excéntrica; esto es, que sólo ocupe una parte de la circunferencia de la luz. En fases posteriores, la fusión de placas en las arterias musculares puede dar origen a lesiones mayores, que ocupan varios centímetros cuadrados.

En el análisis microscópico, las placas ateroscleróticas se encuentran en un principio cubiertas por endotelio y tienden a incluir la íntima y una porción muy limitada de región superior de la media (fig. 10-12 B). El área que se ubica entre la luz y el núcleo necrótico —la **cápsula fibrosa**— contiene células de músculo liso, macrófagos, linfocitos, células cargadas de lípidos (células espumosas) y componentes del tejido conjuntivo. El núcleo central contiene detritos necróticos. Podrían existir cristales de colesterol y células gigantes de cuerpo extraño dentro del tejido fibroso y las áreas necróticas. Las células espumosas corresponden tanto a macrófagos como a células de músculo liso que han retenido lípidos. Existen células inflamatorias e inmunitarias numerosas, en particular células T, dentro de la placa.

La neovascularización es un elemento que contribuye de forma relevante al crecimiento de la placa y a su complicación subsiguiente (fig. 10-13). Se postula que los vasos crecen hacia el interior a partir de los vasos vasculares. Son infrecuentes en arterias coronarias saludables, pero abundan en las placas ateroscleróticas. Los vasos sanguíneos neoformados son frágiles y pueden romperse, lo que genera una expansión aguda de la placa por efecto de la hemorragia interna. Es frecuente identificar focos de macrófagos cargados con hemosiderina en las placas, que muestran una hemorragia remota dentro de esas lesiones.

PLACAS ATEROESCLERÓTICAS COMPLICADAS: Una **placa complicada** puede derivar de varias situaciones: erosión, ulceración o formación de fisuras en la superficie de la lesión, hemorragia dentro de

la placa, trombosis parietal, calcificación y formación de aneurisma (figs. 10-12 C y D, 10-14 y 10-15). La transformación de una placa aterosclerótica fibroadiposa simple en una lesión complicada puede tener lugar durante la tercera década de vida, aunque la mayor parte de los individuos afectados tiene 50 o 60 años de edad.

Las interacciones celulares propias de la progresión de las lesiones ateroscleróticas se resumen en la figura 10-16.

- La **calcificación** se produce en zonas de necrosis y en otros puntos de la placa. Se piensa que la calcificación en la arteria depende del depósito y la resolución de minerales, procesos que se encuentran regulados por células similares a osteoblastos y osteoclastos, dentro de la pared vascular. Estas células se consideran precursores extraños en la pared arterial, que tal vez deriven de células del tipo de las de músculo liso que sufren transformación fenotípica, o que quizá correspondan a blastocitos o células precursoras circulantes que provienen de la médula ósea. La calcificación también puede reflejar cambios de las propiedades físicas y químicas de una pared vascular enferma que conducen a la formación de cristales de hidroxiapatita.
- La **trombosis parietal** deriva del flujo sanguíneo anómalo en torno a la placa, en el punto en que protruye hacia la luz y genera turbulencia, disminución del flujo luminal o estasis. La alteración del flujo también causa daño al recubrimiento endotelial, que podría desarrollar disfunción o desollamiento local, y dejar de constituir una superficie resistente a la formación de trombos. Es habitual que los trombos se generen en puntos de erosión y formación de fisuras en la superficie de la cápsula fibrosa. Los trombos parietales en la región proximal de una arteria coronaria pueden embolizar hacia puntos distales.
- El **ateroma vulnerable** muestra alteraciones estructurales y funcionales que predisponen a la desestabilización de la placa. Existe una gran cantidad de investigaciones para la identificación de pacientes con placas vulnerables, en especial mediante biomarcadores séricos.
- La **desestabilización del ateroma**, que con frecuencia provoca síndromes coronarios agudos, puede producirse en cualquier momento en el que se trastoque el equilibrio dinámico de los procesos biológicos y físicos opuestos, y conducir a la trombosis parietal, la rotura de la cápsula fibrosa o la hemorragia en la placa. Se presentan roturas silentes, que pueden curarse. En una placa con rotura, el material necrótico que entra en contacto con la sangre contiene factor histico

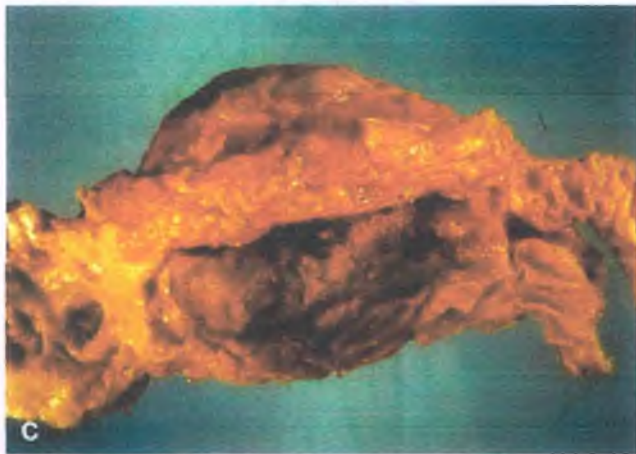
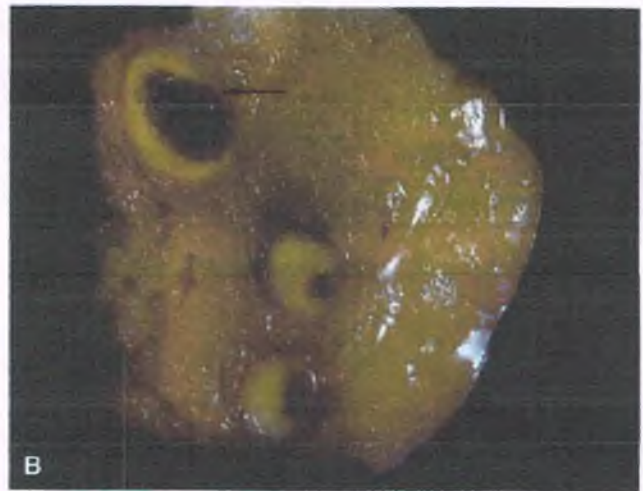
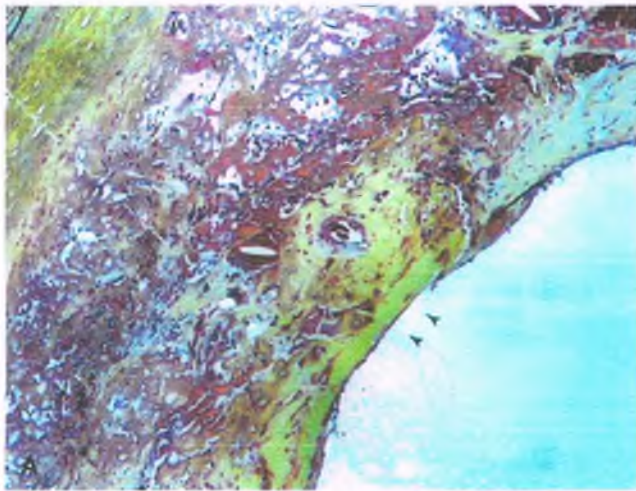


Figura 10-15. Complicaciones de la aterosclerosis. **A. Placa lipídica fibroinflamatoria.** Características microscópicas de la erosión de la placa (*puntas de flecha*) y formación de una fisura (*flecha*). **B. Placa lipídica fibroinflamatoria con trombosis luminal oclusiva** (*flecha*). **C. Aneurisma aórtico abdominal con trombo.** **D. Rotura de la cápsula fibrosa y trombosis luminal oclusiva** (*flecha*) en una arteria coronaria aterosclerótica.

y tiene gran capacidad trombógena. El epitelio adyacente muestra concentraciones reducidas del inhibidor de la vía del factor hístico, así como una actividad antiplaquetaria y fibrinolítica menor, todo lo cual favorece la coagulación. La presencia de marcadores circulantes de inflamación sugiere que también participan en el proceso los mediadores inflamatorios procoagulantes.

Una vez que se presenta la **rotura de la placa**, el material trombógeno expuesto favorece la formación de un coágulo en la luz, lo que origina un trombo oclusivo. La rotura de la placa también puede resolverse sin complicaciones clínicas. La hemorragia de la placa secundaria a la rotura de vasos delgados neoformados dentro de ella puede causar o no la rotura subsiguiente de la cápsula fibrosa. En el último caso la hemorragia puede expandir la placa y de esa manera reducir aún más la luz. La hemorragia dentro de la placa se reabsorbe al transcurrir el tiempo y deja como testigos los macrófagos residuales cargados de hemosiderina.

La mayoría de las placas que se rompen generan una estenosis luminal menor del 50%, y en más del 95% de los casos la estenosis es inferior al 70%. Es frecuente que la rotura de la placa se produzca en el hombro de la misma, lo que sugiere que la fuerza de desgarro hemodinámica debilita y rompe la cápsula fibrosa. Si no se repara, la pérdida endotelial

conduce a la erosión de la placa, lo que debilita la cápsula fibrosa y expone a la placa a los constituyentes de la sangre. La rotura de la placa se relaciona con 1) áreas de inflamación; 2) un gran tamaño del núcleo lipídico; 3) una cápsula fibrosa delgada ($<65 \mu\text{M}$); 4) disminución del número de células de músculo liso mediante apoptosis; 5) desequilibrio entre enzimas proteolíticas y sus inhibidores en la cápsula fibrosa; 6) calcificación de la placa, y 7) hemorragia dentro de la placa, que conduce a la rotura de la cápsula fibrosa de dentro afuera.

Varios marcadores circulantes se relacionan con el número de placas existentes, entre los que se encuentran la proteína C reactiva, el fibrinógeno, la VCAM soluble, la IL-1, la IL-6 y el TNF.

Complicaciones de la aterosclerosis

Las complicaciones de la aterosclerosis dependen de la ubicación y el calibre del vaso afectado (fig. 10-17), así como del tiempo de evolución del proceso.

- **Oclusión aguda:** La trombosis en una placa aterosclerótica puede ocluir abruptamente la luz de una arteria muscular (fig. 10-18). El resultado es la necrosis isquémica (infarto) del tejido irrigado por ese vaso, cuya manifestación clínica puede ser un infarto del miocardio,

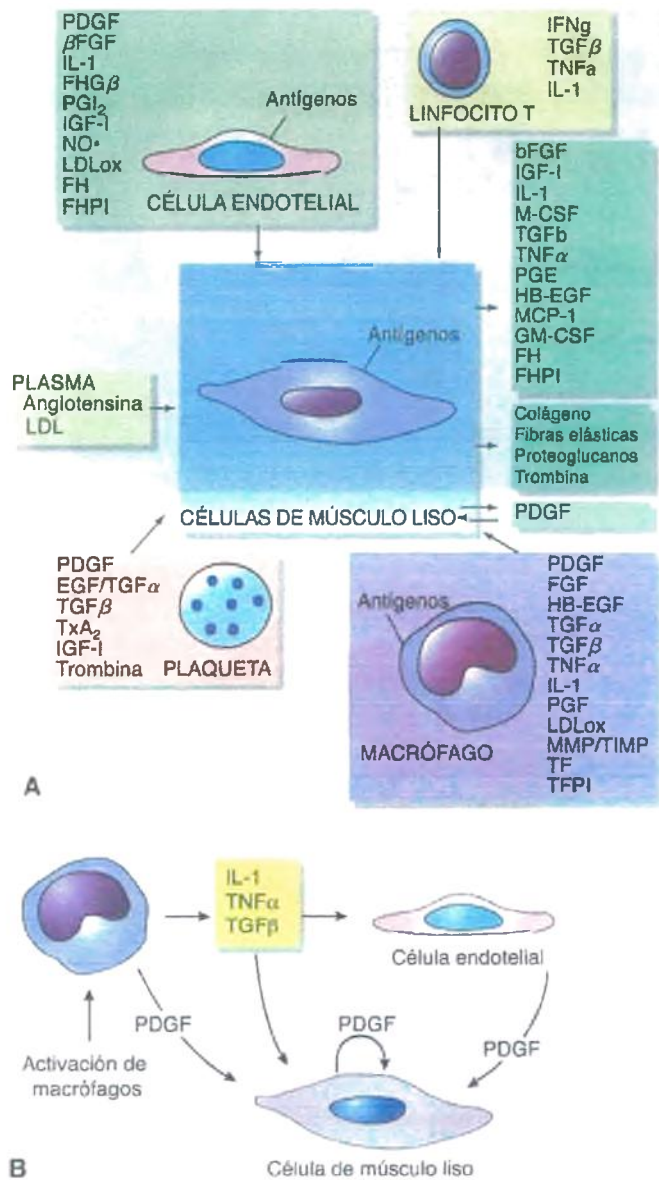


Figura 10-16. Interacciones celulares en la evolución de la placa aterosclerótica. A. Endotelio, plaquetas, macrófagos, linfocitos T y células de músculo liso sintetizan una serie de citocinas, factores de crecimiento y otras sustancias. El esquema que se ilustra aquí enfatiza su actividad sobre las células de músculo liso. B. Interacciones celulares que favorecen la proliferación de las células de músculo liso. EGF = factor de crecimiento endotelial; FGF = factor de crecimiento de fibroblastos; FH = factor hístico; HB-EGF = factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina; IFN = interferón; IGF-1 = factor de crecimiento insulinoide I; IL = interleucina; MCP-1 = proteína tipo 1 para quimiotaxia de monocitos; M-CSF = factor estimulante de colonias de macrófagos; MMP = metaloproteinasas de la matriz; NO• = óxido nítrico; LDLox = lipoproteínas de baja densidad oxidada; PDGF = factor de crecimiento derivado de plaquetas; PGE = prostaglandina E; PGI₂ = prostaciclina; TGF = factor de crecimiento tumoral; TNF = factor de necrosis tumoral; TIMP = inhibidor de las MMP; TxA₂ = tromboxano A₂.

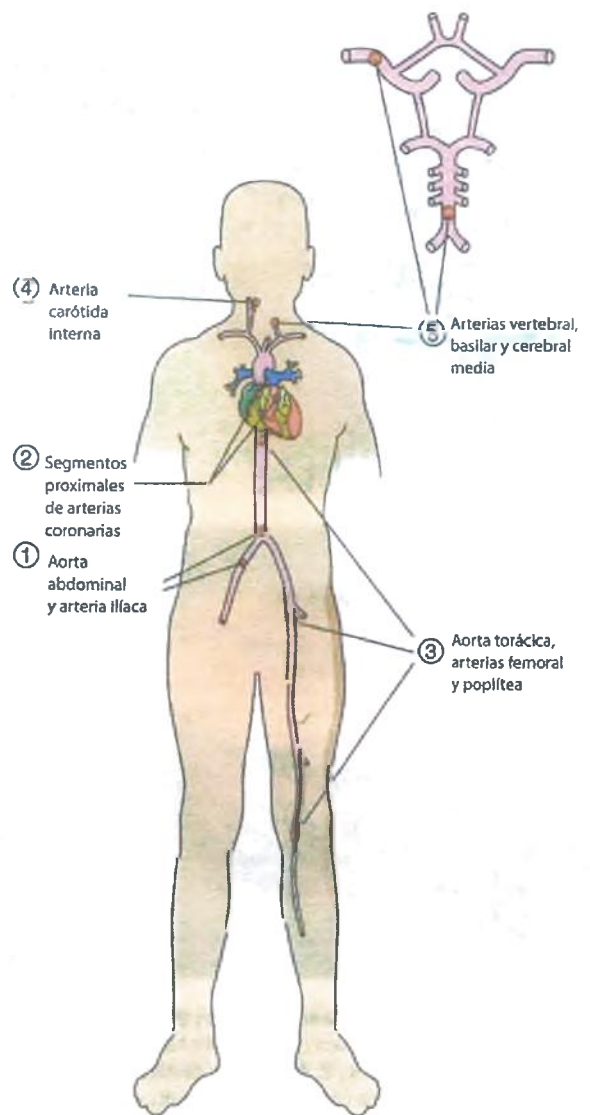


Figura 10-17. Localización de las lesiones graves de aterosclerosis en orden de frecuencia.

un accidente cerebrovascular o la gangrena del intestino o las extremidades inferiores. Algunos trombos oclusivos pueden disolverse mediante la administración de enzimas que inducen la actividad fibrinolítica del plasma, como la estreptocinasa y el activador hístico del plasminógeno.

- **Reducción crónica de la luz vascular:** Al tiempo que la placa aterosclerótica crece, puede ocupar la luz vascular y limitar progresivamente el flujo sanguíneo hacia el tejido que irriga la arteria. La isquemia crónica del tejido afectado provoca la atrofia del órgano, como lo ejemplifican 1) una estenosis unilateral de la arteria renal, que genera atrofia renal; 2) la aterosclerosis de la arteria mesentérica, que desencadena estenosis intestinal, o 3) la atrofia isquémica cutánea que se presenta en un paciente diabético con vasculopatía periférica grave.
- **Formación de aneurisma:** Las lesiones ateroscleróticas complicadas pueden extenderse hasta la íntima media de las arterias elásticas y debilitar sus paredes, de manera que permiten el desarrollo de un aneurisma, que característicamente afecta a la aorta abdominal. La rotura súbita de estos aneurismas puede precipitar un accidente vascular extremadamente grave.



Figura 10-18. Trombosis en arteria coronaria. Corte microscópico de una arteria coronaria que revela aterosclerosis grave y un trombo reciente dentro de la luz reducida.

- **Embolia:** Un trombo que se forma sobre una placa aterosclerótica puede desprenderse y alojarse en un vaso distante. Por ejemplo, un émbolo que deriva de un trombo formado en un aneurisma aórtico abdominal puede producir oclusión aguda de la arteria poplítea, con gangrena subsiguiente de la pierna. La ulceración de una placa aterosclerótica también puede permitir el desprendimiento de detritos ateromatosos y dar origen a los llamados “émbolos de cristales de colesterol”, que se aprecian como espacios con forma de aguja en los tejidos afectados (fig. 10-19), más frecuentes en el riñón.

Restenosis

La angioplastia coronaria transluminal percutánea es una modalidad terapéutica importante para la vasculopatía aterosclerótica estenótica, en especial la que afecta a las arterias coronarias del epicardio. Con un procedimiento que se realiza a través de un catéter, las arterias coronarias se revascularizan mediante la insuflación del balón del dispositivo, que busca dilatar la porción estenótica de la arteria. El balón causa daño endotelial y desgarrar la placa y la media. En un 30 a 40% de los casos en los que se logra una dilatación satisfactoria de la luz vascular, se produce reestenosis en el transcurso de 3 a 6 meses.

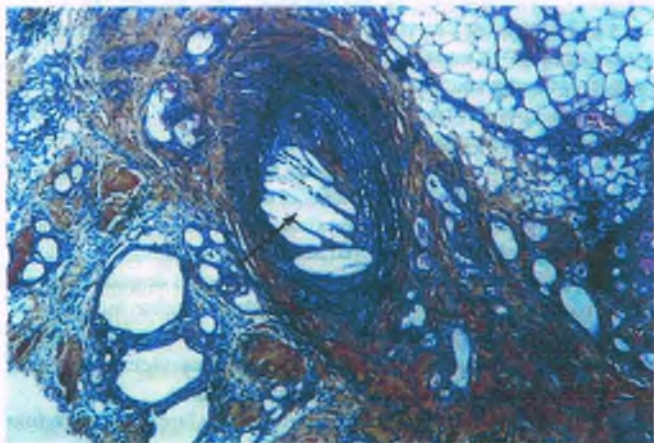


Figura 10-19. Émbolo de cristal de colesterol. Anomalías con forma de aguja (flecha) dentro de un émbolo aterosclerótico que ocluye una arteria pequeña.

La hiperplasia de la íntima que deriva de la proliferación de células de músculo liso y el depósito de matriz extracelular, ya sea por la presencia o no de un trombo parietal organizado en la superficie luminal, provoca la reestenosis. Además, la remodelación de la pared vascular que causa en parte el traumatismo directo y la afectación de la adventicia, también desencadena el estrechamiento de la luz debido a la contracción de la pared del vaso.

La reestenosis es menos frecuente cuando se coloca una endoprótesis vascular, un implemento tubular que evita la crisis vascular para mantener abierta la arteria aterosclerótica enferma. En un principio, se utilizaban endoprótesis vasculares de metal descubiertas, pero debido a la reestenosis frecuente se sustituyeron por prótesis cubiertas con polímeros biocompatibles y agentes con actividad biológica, con una tasa mucho menor de reestenosis. Por ejemplo, las endoprótesis vasculares que liberan fármacos de tipo antiproliferativo bloquean el ciclo celular e inhiben de esa forma el sobrecrecimiento de las células de músculo liso en la pared vascular. Si bien no se conocen en su totalidad sus complicaciones a largo plazo, en particular las vinculadas con la trombosis, las endoprótesis vasculares liberadoras de fármacos se utilizan ampliamente.

Las venas safenas que se trasplantan a manera de autoinjertos para las cirugías de puente arterial coronario sufren una serie de cambios adaptativos y de reparación. Entre otros pueden mencionarse 1) el engrosamiento de la íntima relacionado con fleboesclerosis; 2) la calcificación ocasional de la media; 3) la hipertrofia focal de las células musculares, y finalmente 4) la cicatrización de la adventicia. Sin embargo, los injertos venosos que se conservan durante algunos años desarrollan placas ateroscleróticas indistinguibles de las que se identifican en las arterias coronarias naturales (fig. 10-20). La mitad de los injertos para puente se ocluyen en el transcurso de 5 a 10 años, como consecuencia de la hiperplasia de la neoíntima y la aterosclerosis.

Factores de riesgo para aterosclerosis

Los factores que se relacionan con un aumento de dos veces o más del riesgo de cardiopatía isquémica incluyen:

- **Hipertensión:** La presión arterial elevada se relaciona de forma constante con el aumento del riesgo de infarto del miocardio. Pruebas recientes indican que tanto la hipertensión diastólica como la sistólica contribuyen en el mismo grado a esta elevación del riesgo. Los varones con presiones sistólicas mayores de 160 mm Hg tienen una incidencia de infarto del miocardio que casi triplica a la propia de presiones sistólicas menores de 120 mm Hg. El control de la hipertensión ha reducido significativamente la incidencia de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular.
- **Concentración de colesterol en sangre:** Las concentraciones de colesterol en el suero guardan correlación directa con el desarrollo de cardiopatía isquémica y explican en gran parte la variación geográfica observada en la incidencia de la arteriopatía coronaria. En ausencia de trastornos genéticos del metabolismo de los lípidos (v. a continuación), la concentración del colesterol en sangre guarda una relación estrecha con el consumo de grasas saturadas en la dieta. El uso de fármacos hipolipemiantes disminuye el riesgo de infarto del miocardio. El colesterol sérico total no predice invariablemente el riesgo individual de cardiopatía isquémica, toda vez que el colesterol se transporta en lipoproteínas aterógenas y antiaterógenas. Así pues, las decisiones terapéuticas se toman en función de los valores de colesterol en LDL.
- **Tabaquismo:** La aterosclerosis coronaria y aórtica es más grave y extensa en fumadores que en no fumadores, y el efecto guarda relación con la dosis (cap. 8). De esta manera, el tabaquismo aumenta en gran medida el riesgo de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y formación de aneurisma aórtico abdominal.
- **Diabetes:** Los diabéticos tienen un riesgo más alto de sufrir vasculopatía aterosclerótica oclusiva en muchos órganos. A pesar de esto, no se encuentra bien definida la contribución relativa de la intolerancia a los carbohidratos de forma aislada, en contraste con la hipertensión y las hiperlipidemias frecuentes en los diabéticos (v. cap. 22).

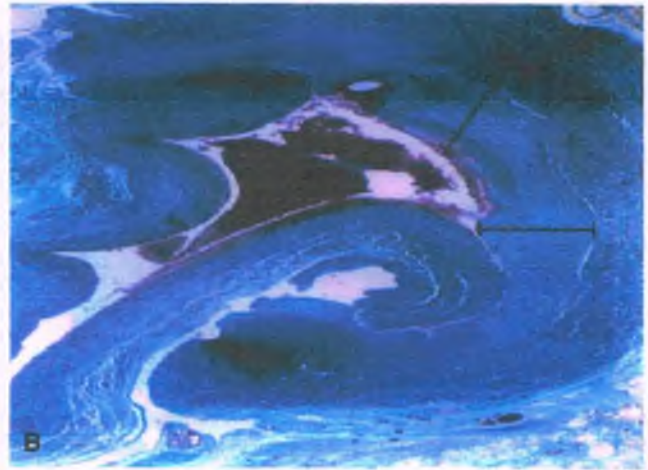
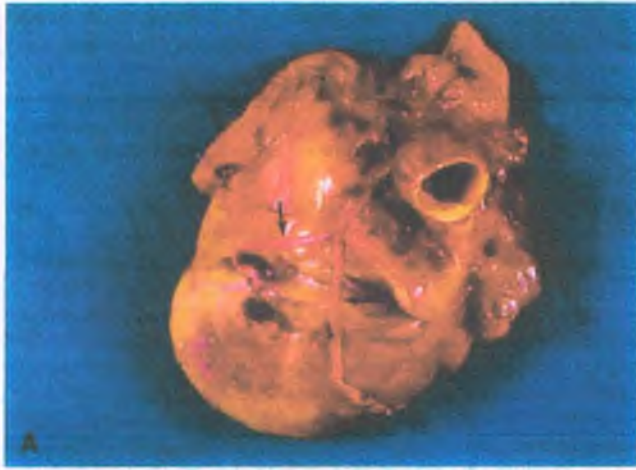


Figura 10-20. Puente aortocoronario con vena safena. **A.** Se aprecia un puente aortocoronario de vena safena en la superficie del corazón (epicardio; flechas). **B.** Lugar de la anastomosis distal con la arteria coronaria aterosclerótica (corchetes).

- **Aumento de la edad y sexo masculino:** Estos factores tienen una relación estrecha con el riesgo de infarto del miocardio, pero es posible que ambos sean un reflejo de los efectos acumulados a causa de otros factores de riesgo.
- **Inactividad física y patrones de vida estresantes:** Estos dos factores se correlacionan con el aumento del riesgo de cardiopatía isquémica, pero su papel en la evolución de la aterosclerosis no queda claro.
- **Homocisteína:** La homocistinuria es un trastorno autosómico recesivo infrecuente que deriva de mutaciones del gen que codifica la cistationina sintetasa. El trastorno causa aterosclerosis prematura y grave. Las ligeras elevaciones de la homocisteína plasmática en personas que no padecen este trastorno son frecuentes y constituyen un factor de riesgo independiente de aterosclerosis en las arterias coronarias y otros grandes vasos. El aumento del riesgo que se relaciona con la concentración elevada de homocisteína en el plasma es similar en magnitud al que causan el tabaquismo y la hiperlipidemia. La homocisteína es tóxica para las células endoteliales y afecta a distintos mecanismos anticoagulantes en ellas. Inhibe la trombomodulina en la superficie de la célula endotelial, la actividad de unión a la antitrombina III del proteoglicano sulfato de heparano, la unión del activador histórico del plasminógeno y la actividad de la ectoadenosina difosfatasa (ADPasa) en la superficie de las células endoteliales, lo que promueve la agregación plaquetaria. Además, se demostró que existen interacciones oxidativas entre la homocisteína, las lipoproteínas y el colesterol. El consumo bajo de folatos en la dieta podría agravar la predisposición genética a la hiperhomocisteinemia, aunque se desconoce si el tratamiento con ácido fólico protege de la vasculopatía aterosclerótica.
- **Proteína C reactiva:** La proteína C reactiva es una proteína de la fase aguda que sintetizan ante todo los hepatocitos. Constituye un marcador sérico de la inflamación sistémica y se la vincula con el aumento del riesgo de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular isquémico. Esta observación, junto con la presencia de la proteína C reactiva en las placas ateroscleróticas, sugiere que la inflamación sistémica podría contribuir a la aterogénesis.

Infección y aterosclerosis

Los estudios seroepidemiológicos sugieren que algunos agentes infecciosos podrían contribuir a la aterosclerosis. *Chlamydia pneumoniae* y los citomegalovirus son los más estudiados, aunque también existe interés en *Helicobacter pylori*, los virus del herpes y otros microorganismos.

El ADN de estos agentes se ha identificado en lesiones ateroscleróticas humanas, pero la naturaleza de esa asociación se desconoce.

Metabolismo lipídico

Desde que Rudolf Virchow identificó por vez primera los cristales de colesterol en las lesiones ateroscleróticas en el siglo XIX, se ha acumulado una cantidad considerable de información sobre las lipoproteínas y sus papeles en el transporte de lípidos y el metabolismo en la aterosclerosis. Puesto que el colesterol y otros lípidos (en particular los triglicéridos) son insolubles, el sistema de partículas lipoproteicas funciona como un sistema especial de transporte (tabla 10-6 y fig. 10-21). Estas partículas difieren en su composición de proteínas y lípidos, su tamaño y su densidad. Se catalogan en función de esta última:

- Quilomicrones
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Cada una de estas partículas cuenta con un núcleo lipídico con proteínas asociadas (apolipoproteínas; tabla 10-6). Las vías metabólicas de las lipoproteínas que contienen apolipoproteínas B (apoB) son dos cascadas lipoproteicas importantes, una intestinal y otra hepática (fig. 10-22).

VÍA EXÓGENA: Esta vía metabólica atañe a los quilomicrones que contienen apoB-48, secretado por el intestino. Después de su secreción, los quilomicrones adquieren con rapidez apoCII y apoE a partir de las HDL. Estas lipoproteínas ricas en triglicéridos transportan ante todo lípidos desde el intestino hasta el hígado. Los triglicéridos que contienen los quilomicrones son hidrolizados por la lipasa de lipoproteínas en la superficie de las células endoteliales capilares. La apoCII activa la lipasa de lipoproteínas e induce la extracción de los triglicéridos, para convertir los quilomicrones en "remanentes" y, por último, en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Los remanentes de quilomicrones son retirados por los hepatocitos por medio de un proceso mediado por el receptor de apoE (remanente). A medida que se adquiera más información sobre la naturaleza de las partículas lipoproteicas, sin duda podrán identificarse blancos terapéuticos adicionales.

VÍA ENDÓGENA: Esta serie de reacciones incluye las lipoproteínas ricas en triglicéridos que contienen apoB-100, que se secreta en el hígado. Las partículas hepáticas de VLDL adquieren apoCII y apoE a partir de la HDL poco después de su secreción. Los triglicéridos en las VLDL se hidrolizan por medio de la acción de la lipasa de lipoproteínas.

Tabla 10-6

Apolipoproteínas

Apolipoproteína	Peso molecular aproximado	Clase de densidad principal	Sitios principales de síntesis en el humano	Función principal en el metabolismo de las lipoproteínas
AI	28 000	HDL	Hígado, intestino	Activa la aciltransferasa lecitina:colesterol
AII	18 000	HDL	Hígado, intestino	
AIV	45 000	Quilomicrones	Intestino	
B-100	250 000	VLDL, IDL, LDL	Hígado	Se une al receptor de LDL
B-48	125 000	Quilomicrones, VLDL, IDL	Intestino	
CI	6 500	Quilomicrones, VLDL, HDL	Hígado	Activa la aciltransferasa lecitina:colesterol
CII	10 000	Quilomicrones, VLDL, HDL	Hígado	Activa la lipasa de las lipoproteínas
CIII	10 000	Quilomicrones	Hígado	Inhibe la captación hepática de lipoproteínas
D	20 000	HDL		Proteína de intercambio de ésteres de colesterol
E	40 000	Quilomicrones, VLDL, HDL	Hígado, macrófagos	Se une al sistema del receptor E

HDL = lipoproteínas de alta densidad; IDL = lipoproteínas de densidad intermedia; LDL = lipoproteínas de baja densidad; VLDL = lipoproteínas de muy baja densidad.

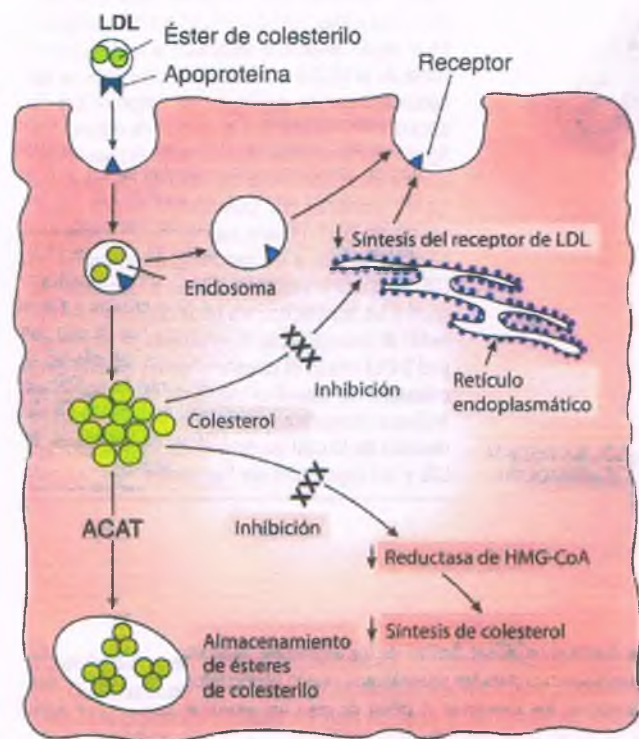


Figura 10-21. Relación entre fracciones circulantes de colesterol en lipoproteínas de baja densidad (LDL), receptores de LDL y síntesis de colesterol. Las LDL, que contienen ésteres de colesterol, entran en las células dentro de vesículas por una vía mediada por receptores, con el objetivo de constituir un endosoma. El receptor y los lípidos se disocian y el receptor regresa a la superficie. El colesterol exógeno, ahora en el citoplasma, causa una disminución de la síntesis de receptores en el retículo endoplasmático e inhibe la actividad de la reductasa de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) en la vía para la síntesis del colesterol. El exceso de colesterol dentro de la célula se esterifica para obtener ésteres de colesterol, y se almacena dentro de vacuolas. ACAT, aciltransferasa de acil-CoA:colesterol.

Las partículas que contienen apoB-100 se convierten al principio en IDL y luego en LDL. La lipasa de lipoproteínas hepática convierte, al menos en parte, las IDL en LDL, tras lo cual la mayor parte de la apoCII y de la apoE se disocian de esas partículas y vuelven a asociarse con las HDL. La lipasa de lipoproteínas actúa como una hidrolasa de triglicéridos y como una fosfolipasa, función esta última que reviste mayor importancia. Las LDL, que contienen apoB-100, interactúan con los receptores de afinidad alta en los hepatocitos y otras células, entre las que se encuentran las de músculo liso, los fibroblastos y las células suprarrenales (fig. 10-22). La interacción de las LDL con su receptor desencadena la endocitosis mediada por este último, que conduce al catabolismo de las LDL.

LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD: Las HDL que contienen apoAI y apoAII se sintetizan por medio de distintas vías. Entre éstas se encuentran la secreción directa de HDL en el intestino y el hígado, así como la transferencia de constituyentes lipídicos y apolipoproteicos que se liberan durante la lipólisis de las lipoproteínas que contienen apoB. Se ha sugerido que la HDL desempeña dos funciones principales: 1) funciona como reservorio de apolipoproteínas, en particular de apoCII y apoE, y 2) interactúa con las células en el sistema de transporte para llevar hacia el hígado el colesterol extrahepático, lo que incluye el de la pared arterial, y eliminarlo por último del organismo. Esta última función se ha denominado **transporte inverso de colesterol**. El colesterol que se elimina de las células es ante todo colesterol libre, que se esterifica con rapidez para formar ésteres de colesterol. Los ésteres de colesterol se transfieren hacia los núcleos de las partículas lipoproteicas o se intercambian con las VLDL y las LDL. Estos desplazamientos están mediados por proteínas de transferencia específicas (p. ej., proteína de transferencia de ésteres de colesterol). Los defectos de la transferencia y el intercambio de ésteres de colesterol desencadenan dislipoproteinemias, incremento de las concentraciones intracelulares de ésteres de colesterol y aterosclerosis prematura.

A las HDL se las conoce como "el colesterol bueno". *Se ha identificado una correlación inversa entre la cardiopatía isquémica y las concentraciones de colesterol en HDL.* Los factores que aumentan las concentraciones de HDL incluyen el sexo femenino, los estrógenos, el ejercicio intenso y el consumo moderado de alcohol. La disminución de la concentración de HDL tiene lugar cuando existen dietas bajas en grasas o ricas en grasas poliinsaturadas, obesidad central, diabetes, tabaquismo y administración de andrógenos.

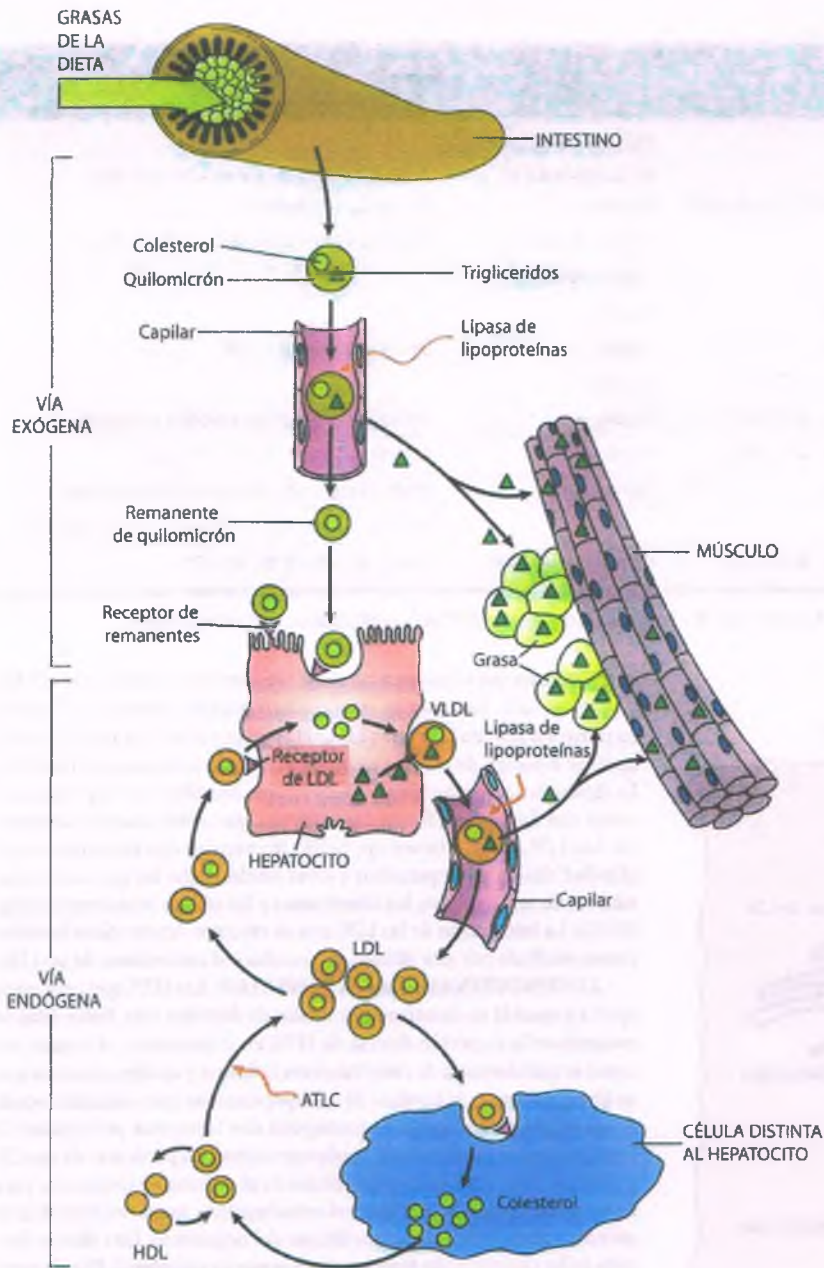


Figura 10-22. Vías exógena y endógena de transporte del colesterol. En la vía exógena, el colesterol y los ácidos grasos que provienen de los alimentos se absorben a través de la mucosa intestinal. Las cadenas de ácido graso se enlazan con glicerol para constituir triglicéridos. Los triglicéridos y colesterol se empaquetan dentro de quilomicrones, que regresan a la sangre por medio de la linfa. Los lípidos se acoplan a proteínas por medio de la acción de enzimas como el complejo de la proteína de transferencia microsómica. En los capilares (en particular en el tejido adiposo y el músculo, pero también en los de otros tejidos), estos enlaces tipo éster que mantienen unidos los triglicéridos y el glicerol se escinden por medio de la acción de la lipasa de las lipoproteínas. Los ácidos grasos se retiran, lo que permite la obtención de remanentes lipoproteicos ricos en colesterol. Éstos se unen a receptores especiales de remanentes, y son captados por los hepatocitos. El colesterol del remanente puede secretarse hacia el intestino, en gran medida en forma de ácidos biliares, o se incluye en las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que se secretan entonces hacia la circulación. Este primer paso constituye el ciclo endógeno. En el tejido adiposo o muscular, el triglicérido se retira de la VLDL con el auxilio de la lipasa de las lipoproteínas. Las partículas de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, que no se muestran en la figura) permanecen en la circulación. El hígado captura de inmediato cierta cantidad de IDL gracias a los receptores de LDL para apoB/E. Las IDL remanentes en la circulación pueden ser captadas por células distintas a las hepáticas o convertirse en LDL. La mayor parte de las LDL en la circulación se unen a los hepatocitos o a otras células y son retiradas de la sangre. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) retiran el colesterol de las células. Este colesterol se esterifica mediante la acción de la enzima aciltransferasa de lecitina:colesterol (ATLC), después de lo cual los ésteres se transfieren a las LDL y son capturados por las células.

LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD: Las LDL contienen apoB-100 y ésteres de colesterol como entidades lipídicas principales. Las LDL son heterogéneas en cuanto a su densidad como partículas, lo que guarda correlación con su aterogenicidad diversa. Los macrófagos, las células endoteliales y las células de músculo liso en las lesiones ateroscleróticas tienen la capacidad de oxidar las LDL, lo que incrementa la aterogenicidad de estas partículas, facilita su reconocimiento por el receptor de captura de los macrófagos y conduce a la captación masiva de colesterol en esas células. Las lipoproteínas oxidadas también modifican otros procesos que podrían contribuir a la aterogénesis, como la regulación del tono vascular, la activación de las respuestas inflamatorias e inmunitarias y la coagulación. Los autoanticuerpos contra las LDL oxidadas pueden detectarse tanto en el plasma como en las placas ateroscleróticas en pacientes con aterosclerosis y podrían ser importantes para el desarrollo de la placa. Las LDL oxidadas son tóxicas para las células de la pared vascular, tienen capacidad de afectar a la integridad endotelial y conducir a la acumulación

de detritos celulares dentro de los ateromas. También tienen una función quimiotáctica para los macrófagos, con lo que intensifican su acumulación dentro de los ateromas. A pesar de esto, los estudios clínicos con antioxidantes para la prevención de la cardiopatía isquémica no han demostrado su protección.

Dislipoproteinemias hereditarias

La distribución familiar de las cardiopatías isquémicas se encuentra bien documentada (tabla 10-7).

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: En 1985 se otorgó el Premio Nobel de Fisiología o Medicina a Michael S. Brown y a Joseph L. Goldstein por el descubrimiento del receptor de las LDL. Su trabajo permitió identificar las vías metabólicas que regulan la homeostasis del colesterol (fig. 10-21), y aportó una base esencial para la comprensión de la endocitosis mediada por receptores y la regulación de los recepto-

Tabla 10-7

Anomalías moleculares en las dislipoproteinemias

Enfermedad	Anomalía genética	Características clínicas
Anomalías de las apolipoproteínas		
Deficiencia de apoAI	Truncamiento o reacomodo del gen de apoAI (11q23)	Ausencia de HDL, aterosclerosis grave
Variantes de apoAI	Mutaciones puntuales del gen de apoAI (11q23)	Disminución de HDL, aterosclerosis variable
Abetalipoproteinemia (ausencia tanto de apoB-100 como de apoB-48)	Mutaciones del gen de la proteína de triglicéridos microsómicos (4q22-24)	Ataxia, malabsorción, anemia hemolítica, anomalías visuales, ausencia de aterosclerosis
Ausencia de apoB-100	Se desconoce (2p24)	Ataxia leve, malabsorción, ausencia de aterosclerosis
Deficiencia de apoCII	Mutaciones del gen de apoCII (19q13.2)	Hiperlipidemia tipo I: hipertrigliceridemia grave, aterosclerosis variable
Variantes de apoE	Mutaciones del gen de apoE (19q13.2)	Hiperlipidemia tipo III: elevación de triglicéridos, aterosclerosis prematura
Anomalías enzimáticas		
Deficiencia de lipasa de lipoproteínas	Mutaciones del gen de la lipasa de lipoproteínas (8p22)	Hiperlipidemia tipo I: hipertrigliceridemia, aterosclerosis mínima
Deficiencia de lipasa hepática	Mutaciones del gen de la lipasa hepática (15q21-23)	Elevación de IDL y HDL, aterosclerosis grave
Deficiencia de aciltransferasa de lecitina:colesterol	Mutaciones del gen de la deficiencia de aciltransferasa de lecitina:colesterol (16q22.1)	Hipertrigliceridemia leve, reducción de HDL, opacidades corneales, aterosclerosis variable
Anomalías de los receptores		
Hipercolesterolemia familiar	Mutaciones del gen del receptor de LDL (19p13.2)	Hiperlipidemia tipo II: elevación grave de LDL, aterosclerosis prematura

Apo = apolipoproteína; HDL = lipoproteínas de alta densidad; IDL = lipoproteínas de densidad intermedia; LDL = lipoproteínas de baja densidad

res de la membrana celular. El receptor de LDL es una glucoproteína de superficie celular que regula al colesterol plasmático al participar en la endocitosis y el reciclaje de la apoE, la proteína de transporte de colesterol más importante en el plasma. Las mutaciones del gen del receptor de LDL, que se ubica en el brazo corto del cromosoma 19, causan hipercolesterolemia familiar, un trastorno autosómico dominante que se presenta en estado de heterocigosis en 1 de cada 500 personas, y en homocigosis en 1 por cada 1 000 000 de individuos.

La mayor parte de los homocigotos que no reciben tratamiento fallecen por arteriopatía coronaria antes de los 20 años. La prevalencia de la hipercolesterolemia familiar puede aproximarse al 6% en personas con infarto del miocardio relacionado con hiperlipidemia. Entre los individuos menores de 60 años que sufren un infarto del miocardio, el 5% padecen hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Estos heterocigotos muestran concentraciones plasmáticas de LDL que equivalen al doble del valor normal, mientras que los homocigotos muestran un incremento de 6 a 10 veces los valores plasmáticos de esas lipoproteínas. Los pacientes heterocigotos también sufren infartos del miocardio prematuros, aunque a una edad mayor que los homocigotos (40 a 45 años en varones).

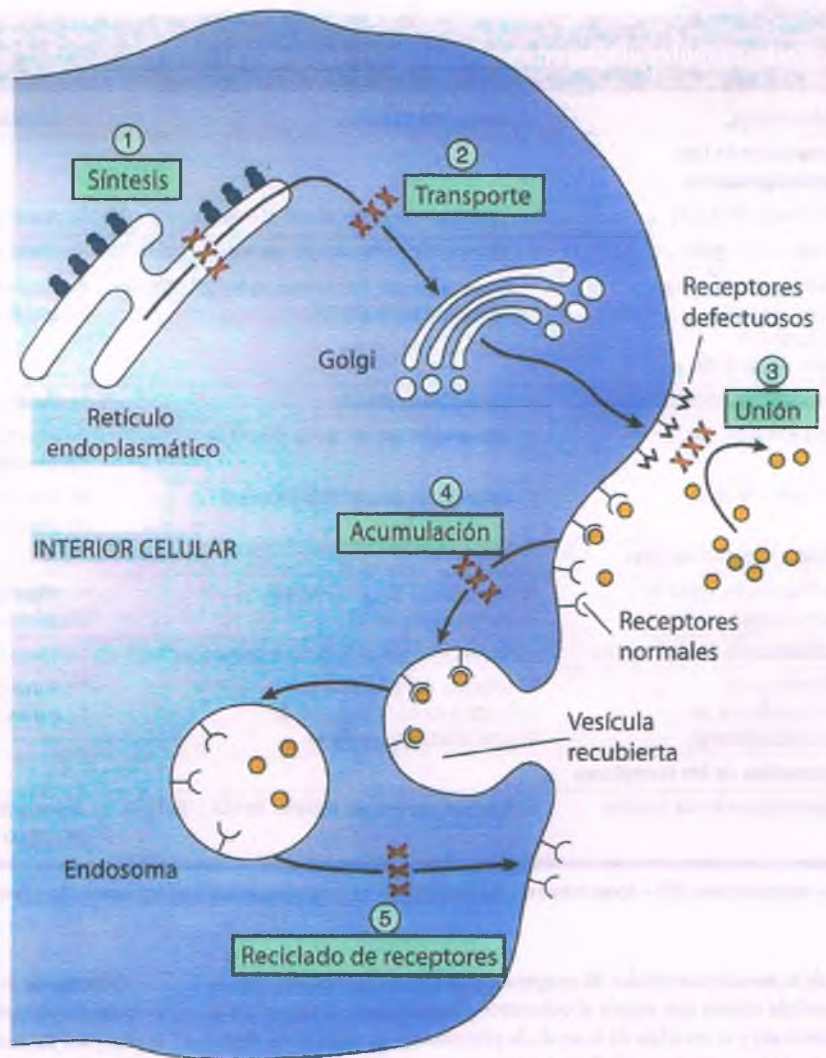
Se conocen más de 400 alelos mutantes en la hipercolesterolemia familiar, entre los que se identifican mutaciones puntuales, inserciones y deleciones. Estas mutaciones pertenecen a una de las cinco clases principales, establecidas a partir de sus efectos sobre la función de la proteína receptora (fig. 10-23). Las cuestiones genéticas relacionadas con la hipercolesterolemia familiar se analizan con más amplitud en el capítulo 6.

Además de la acumulación acelerada de colesterol en las arterias (aterosclerosis prematura), el colesterol en LDL también se deposita en la piel y los tendones para constituir xantomas (fig. 10-24). En algunos casos, se identifica en la córnea un anillo lipoideo (antes de los 10 años en homocigotos).

APOLIPOPROTEÍNA E: Las variaciones genéticas de distintas apoproteínas también se acompañan de alteraciones de las concentraciones de LDL. Se han observado polimorfismos de la apoE y de las apolipoproteínas AI y AII. La apoE es uno de los constituyentes proteicos principales de las VLDL y de un subtipo de HDL. El locus genético que codifica la apoE es polimórfico; tres alelos comunes, E2, E3 y E4, codifican tres isoformas principales de apoE, y determinan los seis fenotipos con que cuenta. Alrededor del 20% de la variabilidad del colesterol sérico se atribuye al polimorfismo de la apoE. En varones, el fenotipo de apoE 3/2 se relaciona con una concentración un 20% menor de LDL que en el fenotipo más frecuente, apoE 3/3. En contraste, el alelo E4 se relaciona con un aumento de las concentraciones séricas de colesterol. Es interesante señalar que el alelo E2 se incrementa mientras el E4 disminuye en varones octogenarios. El alelo E4 es un factor de riesgo importante para la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. Los pacientes con fenotipo apoE 2/2 eliminan los remanentes de quilomicrones y las IDL de manera deficiente y desarrollan hiperlipoproteinemia familiar tipo III con aterosclerosis prematura.

LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD: Los genes que codifican las apolipoproteínas AI y CIII se ubican en el cromosoma 11 y muestran vinculación física, mientras el gen de la apolipoproteína AI se

Figura 10-23. Mutaciones del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la hipercolesterolemia familiar.



encuentra en el cromosoma 1. Los polimorfismos de la apoA1 se relacionan con aterosclerosis prematura, al igual que los casos infrecuentes de deficiencia hereditaria de esa apolipoproteína. La hipertrigliceridemia se asocia con frecuencia a concentraciones bajas de colesterol en HDL.

LIPOPROTEÍNA (a): La lipoproteína (a) es una partícula similar a las LDL, a la cual se une la glucoproteína apo(a) por medio de un puente disulfuro con la apoB-100. Las concentraciones elevadas de lipoproteínas (a) circulantes se vinculan con aumento del riesgo de aterosclerosis en las arterias coronarias y los vasos cerebrales principales, tanto en varones como en mujeres. Las concentraciones plasmáticas de esta lipoproteína rica en colesterol varían considerablemente (<1 mg/100 ml a >140 mg/100 ml) y parecen ser independientes de las concentraciones de LDL. La proteína específica de las lipoproteínas (a), la apo(a), se ha detectado dentro de lesiones ateroscleróticas y las concentraciones elevadas de lipoproteínas (a) guardan relación con el daño al órgano diana en pacientes hipertensos.

La apo(a) se encuentra codificada en un gen en el cromosoma 6 (6q2.7), cercano al del plasminógeno, con el cual la apo(a) muestra homología intensa. La apo(a) y el plasminógeno presentan dominios similares que participan en interacciones con la fibrina y los receptores de superficie celular. La lipoproteína (a) intensifica la entrega de colesterol a los vasos sanguíneos lesionados, inhibe la generación de plas-

mina y promueve la proliferación del músculo liso. Así, podría constituir un vínculo importante entre la aterosclerosis y la trombosis.

Las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas (a) revelan un patrón hereditario y la mayor parte de los fármacos hipolipemiantes no las modifican, aunque el ácido nicotínico las reduce. Si se analiza en conjunto, esta información permite distinguir un factor de riesgo que en la superficie parece guardar relación con el colesterol sérico, pero cuyos efectos de hecho podrían estar ligados a anomalías en la lisis del coágulo.

Vasculopatía hipertensiva

Se ha presentado un incremento significativo en la prevalencia de la hipertensión en todo el mundo, con aumentos dramáticos desde principios del siglo XX. La hipertensión afecta a más del 30% de la población estadounidense. Se identifica en más de la mitad de los casos de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y nefropatía crónica. Forma parte del "síndrome metabólico" (v. cap. 22) junto con la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la obesidad. La hipertensión se identifica en el 95% o más de las disecciones o las roturas de la aorta ascendente, o de ambas. Las personas de raza negra se ven especialmente afectadas por la hipertensión y tienen más probabilidad que los

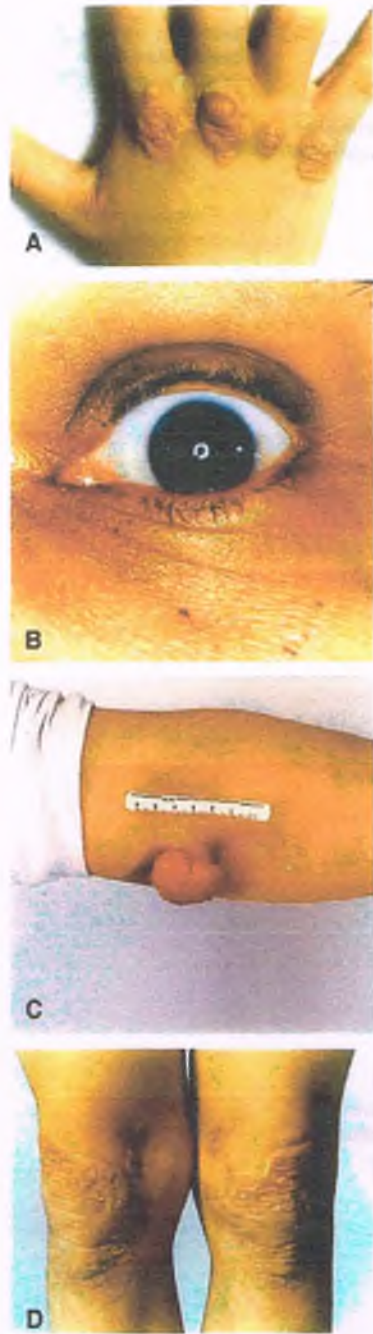


Figura 10-24. Xantomas en la hipercolesterolemia familiar. A. Dorso de la mano. B. Anillo lipoideo, que representa el depósito de lípidos en la periferia de la córnea. C. Superficie extensora del codo. D. Rodillas.

de raza caucásica de experimentar complicaciones graves. Al menos tres cuartas partes de los pacientes con aneurisma aórtico disecante, hemorragia intracerebral o rotura de la pared del miocardio muestran asimismo elevación de la presión arterial.

En el 95% de los individuos, la hipertensión carece de una causa identificable. En estos casos se denomina **hipertensión esencial o primaria**. Al tiempo que se ha incrementado el conocimiento en cuanto a la fisiopatología y la patogenia molecular de la hipertensión durante la última década, la aplicación del concepto *hipertensión esencial* se ha limitado y se ha vuelto menos aplicable en la clínica. Distintas afec-

nes contribuyen al desarrollo de la hipertensión, como la estenosis de la arteria renal, casi todas las variantes de nefropatía crónica, la diabetes mellitus, el hiperaldosteronismo primario, el síndrome de Cushing, el feocromocitoma, el hipertiroidismo, la coartación de la aorta y los tumores secretores de renina. Además, los pacientes con aterosclerosis grave pueden desarrollar presión sistólica alta como consecuencia de la incapacidad de la aorta para absorber de manera apropiada la energía cinética de la onda de pulso. Independientemente de la etiología, el tratamiento efectivo de la hipertensión permite prolongar la vida.

La definición de la hipertensión depende del cálculo estadístico de la distribución de las presiones sanguíneas sistólica y diastólica en la población general. Tanto la presión sistólica como la diastólica son importantes para determinar el riesgo de enfermedad cardiovascular, en particular de aterosclerosis. A lo largo del día la presión arterial varía notablemente, lo que depende del ejercicio, el estado emocional y otros factores que no se comprenden del todo. También exhibe un ritmo circadiano, para caer durante la noche o durante el sueño, al tiempo que declina el tono del sistema nervioso simpático. La presión arterial varía asimismo con la edad. El diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión dependen de la cuantificación correcta y oportuna de la presión arterial. El diagnóstico idóneo de hipertensión debe basarse en varias cuantificaciones de la presión arterial, que se realizan en días distintos. La cuantificación de la presión arterial en casa, si se realiza de manera correcta, puede constituir un reflejo más preciso de la presión arterial que las cuantificaciones que se realizan en el consultorio médico. La presión arterial sistólica media en varones de 20 años se aproxima a 130 mm Hg, pero los intervalos de confianza del 95% varían entre 105 mm Hg y 150 mm Hg. La presión arterial sistólica media se incrementa con la edad de manera que en octogenarios alcanza 170 mm Hg, con intervalos de confianza del 95% que van de 125 mm Hg a 220 mm Hg. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la hipertensión como una presión sistólica superior a 160 mm Hg, una presión diastólica superior a 90 mm Hg o ambas situaciones. Los pacientes con ciertas enfermedades, como diabetes mellitus, se controlan para obtener presiones arteriales menores de las que mencionan los criterios de la OMS.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La presión arterial es el producto del gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica al flujo sanguíneo. La hipótesis más generalizada sostiene que la hipertensión primaria deriva de un desequilibrio de las interacciones entre estos mecanismos (fig. 10-25). No obstante, estos dos parámetros reciben una influencia crucial de la función renal y la homeostasis del sodio. La incidencia de la hipertensión se incrementa al tiempo que cae la tasa de filtración glomerular (TFG), incluso cuando existe disfunción renal leve. La disminución de la TFG en la disfunción renal desencadena la retención del sodio y la expansión del volumen, que deben compensarse mediante la disminución de la reabsorción tubular de sodio. El tratamiento inadecuado del sodio en los túbulos renales, unido a la reducción de la TFG, tiene muchas probabilidades de ser relevante en la hipertensión que se observa en individuos con nefropatía crónica secundaria a diabetes y edad avanzada.

Un eje endocrino complejo se centra en el sistema renina-angiotensina. La oclusión de la arteria renal o la restricción de sal en la dieta conducen al incremento de la secreción renal de renina. La renina es una proteasa que escinde el angiotensinógeno en un decapeptido, la angiotensina I. A su vez, la angiotensina I se convierte en angiotensina II por efecto de una proteína de la superficie endotelial, la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La angiotensina II provoca vasoconstricción y también actúa sobre los centros del SNC que controlan los impulsos eferentes simpáticos y estimulan la liberación de aldosterona a partir de las glándulas suprarrenales. La aldosterona intensifica la reabsorción de sodio en los túbulos renales. El efecto neto de todos estos fenómenos es el incremento del volumen total de líquidos corporales. De esta manera, el sistema **renina-angiotensina** incrementa la presión arterial por medio de tres mecanismos:

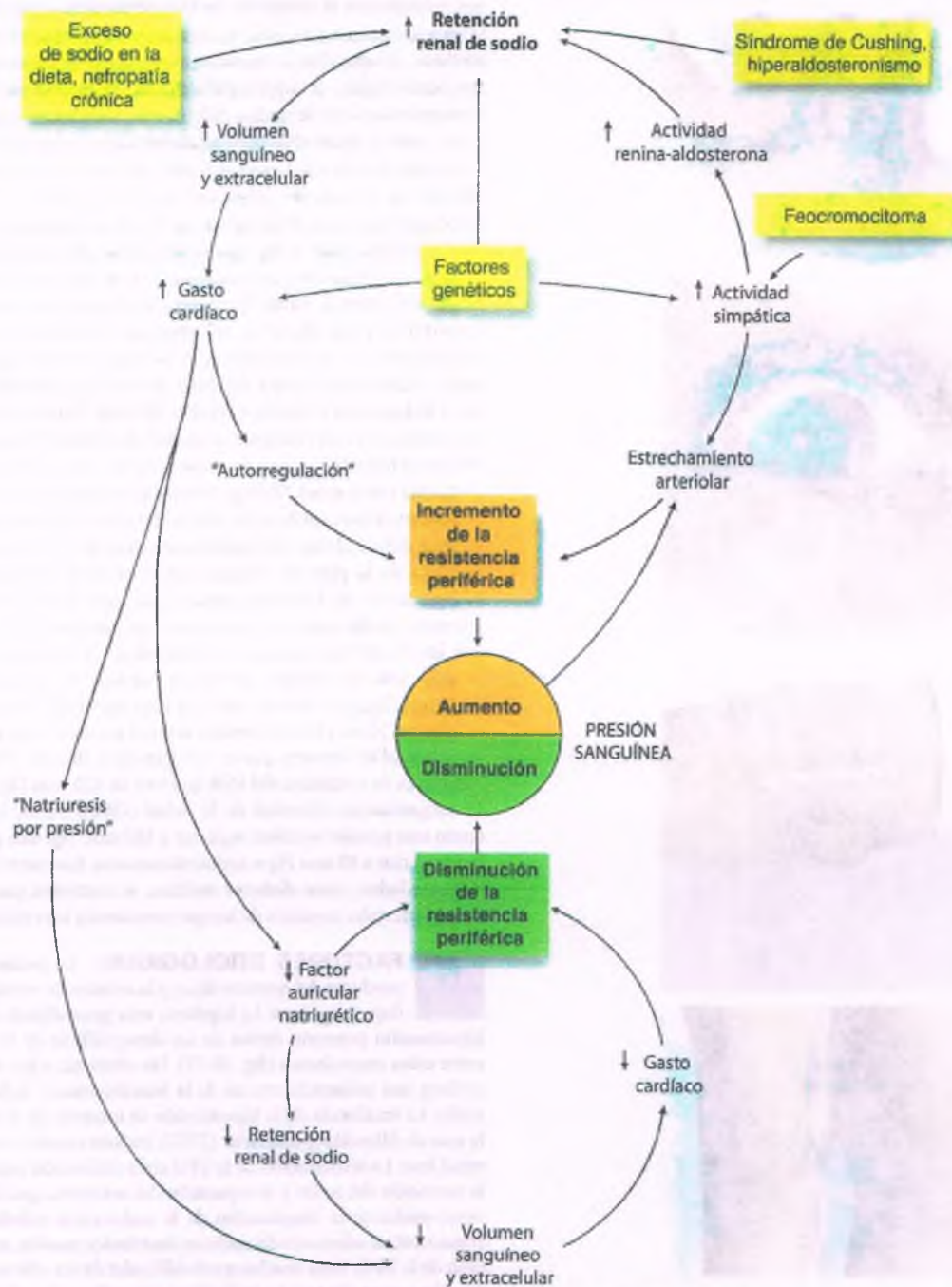


Figura 10-25. Factores que contribuyen a la hipertensión y factores contrarreguladores que reducen la presión arterial. El desequilibrio entre estos factores desencadena el incremento de la resistencia periférica responsable de la mayor parte de los casos de hipertensión esencial (primaria). Obsérvese el papel central que desempeña la resistencia periférica.

- Incremento de la eferencia simpática
- Incremento de la secreción de mineralocorticoides
- Vasoconstricción directa

Este eje se enfrenta al antagonismo del factor auricular natriurético, una hormona secretada por células especializadas en las aurículas. El factor auricular natriurético se une a receptores específicos en el riñón y aumenta la excreción urinaria de sodio, de manera que se opone a la vasoconstricción inducida por la angiotensina II. La secreción del factor auricular natriurético podría encontrarse bajo el control de la disten-

sión de las aurículas, una consecuencia del aumento del volumen, o de interacciones endocrinas aún indefinidas.

La importancia de este eje hormonal para la regulación de la presión arterial en la hipertensión puede demostrarse a partir del éxito terapéutico de la administración antagonistas simpáticos (bloqueadores adrenérgicos β), diuréticos e inhibidores de la ECA. A pesar de esto, no se ha identificado una anomalía central en el eje renina-angiotensina, en parte debido a que la vasculatura responde con rapidez a los cambios hemodinámicos hísticos derivados de la autorregulación (fig. 10-26).

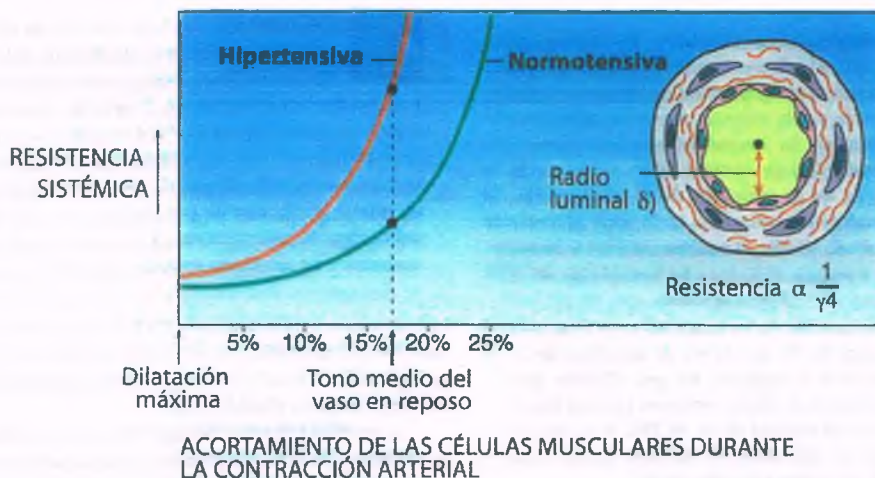


Figura 10-26. Autorregulación estructural de la presión arterial. La hipertensión, independientemente de su etiología primaria, aumenta la capacidad de las paredes de los vasos de resistencia para responder a los estímulos vasoactivos. La resistencia se incrementa incluso en los vasos con dilatación máxima, puesto que el tamaño de la luz aumenta en el lecho vascular hipertensivo. Al tiempo que las células de músculo liso se contraen, el incremento del grosor de la pared vascular eleva la resistencia, que tiene proporción inversa con el radio luminal elevado a la cuarta potencia. Obsérvese que con el tono muscular en reposo medio la resistencia en las personas hipertensas es considerablemente mayor de lo normal.

Existen numerosos mecanismos para la regulación renal de la excreción del sodio. El segmento terminal de la nefrona, los conductos colectores, es un elemento importante para el mantenimiento del equilibrio del sodio cuando existen alteraciones en las estructuras proximales de la nefrona. De esta manera, las anomalías de la regulación del transporte de sodio en el conducto colector pueden provocar un defecto más grave en su control. Las mutaciones génicas que afectan a la reabsorción de sodio en este segmento terminal guardan una estrecha relación con la hipertensión. Las anomalías en el canal epitelial del sodio en el túbulo renal distal y el conducto colector, o las anomalías en las vías de señalización que regulan su expresión, son responsables de distintas variantes genéticas de hipertensión, entre las que se encuentran las mutaciones de las proteínas cinasas WNK y el aumento de la expresión de los canales epiteliales del sodio.

En el caso de la hipertensión, el resultado final de la autorregulación siempre es una resistencia periférica elevada. Por ejemplo, la hipertensión puede provocarse por medios experimentales al recurrir a la extirpación quirúrgica de gran parte del tejido renal, tras lo cual se administra un exceso de sodio y agua. El gasto cardíaco, y por ende la presión arterial, se incrementa con rapidez como consecuencia del cambio rápido del volumen sanguíneo. Sin embargo, algunos días después la diuresis inducida por presión permite la restauración de un gasto cardíaco y un volumen plasmático casi normales. En ese momento la presión arterial se mantiene debido al aumento de la resistencia periférica. Así, si bien la elevación de la presión arterial se debe al principio al incremento del volumen, los mecanismos compensadores enmascaran con éxito las modificaciones de este último y provocan en apariencia una hipertensión esencial. Muchos casos de hipertensión en el humano también podrían derivar de un proceso que comienza con la modificación del gasto cardíaco, el metabolismo de la sal o la liberación de factor auricular natriurético.

La paradoja protrombótica

La hipertensión es un trastorno hemodinámico y expone al árbol arterial a una tensión pulsátil mayor. Sin embargo, de manera paradójica, casi todas las complicaciones de la hipertensión crónica, como el infarto del miocardio y los accidentes cerebrovasculares, son de origen trombótico más que hemorrágico. Esto se conoce como la paradoja protrombótica de la hipertensión. La tríada trombótica de Virchow se observa

en individuos hipertensos con anomalías del flujo sanguíneo, daño o disfunción endoteliales y estado de hipercoagulabilidad. Esta enfermedad protrombótica podría derivar de una fuerza de desgarro crónica y una inflamación leve. La disfunción endotelial puede ser multifactorial e incluir la actividad reducida de los agentes vasodilatadores unida al aumento de la actividad de, o de la sensibilidad a, los agentes vasoconstrictores. La intensificación de la actividad del sistema renina-angiotensina y del sistema caliceína-cinina tiene efectos opuestos a los que propicia la enzima convertidora de angiotensina II, que produce respectivamente vasoconstricción y vasodilatación. El aumento de la actividad de estos sistemas también conduce a un estado de hipercoagulabilidad. De esta manera, existe un aumento de la carga que recibe el miocardio, que da origen a la hipertrofia del ventrículo izquierdo, causa arritmias ventriculares y auriculares, y altera la circulación coronaria.

Causas adquiridas de hipertensión

Las causas de la hipertensión pueden identificarse tan sólo en un pequeño número de casos. Se incluyen la estenosis de la arteria renal, la mayor parte de las variantes de la nefropatía crónica, la diabetes mellitus, el hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn), el síndrome de Cushing, el feocromocitoma, el hipertiroidismo, la coartación de la aorta y los tumores secretores de renina. Además, las personas con aterosclerosis grave pueden presentar elevación de la presión sistólica, puesto que la aorta esclerótica carece de capacidad para absorber apropiadamente la energía cinética de las ondas de pulso, y también porque padecen hipertensión renovascular con más frecuencia.

PATOGENIA MOLECULAR: Se sabe a partir de estudios en familias y gemelos que los factores genéticos tienen probabilidad de ser relevantes en la patogenia de la hipertensión esencial. Si bien la hipertensión esencial quizá involucre a las interacciones de muchos productos genéticos, el estudio de las variantes hereditarias infrecuentes de hipertensión ha permitido la identificación de genes que podrían contribuir al control de la presión arterial. Se han identificado distintas variantes monogénicas de hipertensión:

- **Aldosteronismo sensible a glucocorticoides:** Es un rasgo autosómico dominante en el cual la hipertensión de origen congénito se encuentra mediada por el receptor renal de mineralocorticoides. La producción excesiva de aldosterona tiene lugar en respuesta a la corticotropina (u hormona adrenocorticotropa, ACTH), más que al secretagogo normal de la aldosterona, la angiotensina II. El gen de la sintetasa de la aldosterona en el cromosoma 8 normalmente se expresa en la zona glomerular de la corteza suprarrenal, donde la enzima cataliza la biosíntesis de la aldosterona. Este gen muestra una homología del 95% con el gen de la hidroxilasa 11 β de esteroides, que regula la biosíntesis suprarrenal del cortisol. En un punto cercano en el mismo cromosoma las mutaciones de los genes de la sintetasa de la aldosterona y la hidroxilasa 11 β originan un gen híbrido, que permite la producción ectópica de aldosterona en la zona fascicular que se encuentra bajo el control de la ACTH. A su vez, la secreción descontrolada de mineralocorticoides causa una expansión prolongada del volumen e hipertensión.
- **Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides:** En esta variante autosómica recesiva de hipertensión de inicio temprano, el receptor de mineralocorticoides se estimula aunque existen concentraciones muy reducidas de aldosterona. Normalmente, el receptor de mineralocorticoides responde tanto a la aldosterona como al cortisol, pero de manera mucho más débil. La actividad similar a la aldosterona del cortisol se inhibe cuando la deshidrogenasa de hidroxisteroides 11 β en las células del epitelio tubular renal la convierte en cortisona. En el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides, las mutaciones inactivadoras en el gen que codifica esta enzima permiten que el cortisol se acumule y genere una estimulación constitutiva del receptor del mineralocorticoides. Resulta interesante el hecho de que el consumo de cantidades importantes de orozuz (regaliz) permita el desarrollo de un síndrome similar, debido a que el ácido glicirretínico de esa sustancia inhibe la deshidrogenasa de hidroxisteroides 11 β .
- **Síndrome de Liddle:** Esta variante autosómica dominante rara de hipertensión deriva de una mutación con ganancia de función en el gen del cromosoma 16 que codifica al canal del sodio epitelial sensible a amilorida. Las mutaciones casi siempre afectan al extremo citoplasmático C-terminal, ya sea en las subunidades β o en las y del canal del sodio epitelial. Los pacientes muestran una activación constitutiva de los canales de sodio en el túbulo renal, pero con concentraciones bajas de mineralocorticoides. La activación sostenida del canal debido a la carencia de la actividad represora que habitualmente promueve la internalización y la degradación del canal de superficie celular hace que los riñones reabsorban demasiada sal y agua, independientemente de la presencia de mineralocorticoides, lo que determina la expansión del volumen y la hipertensión.

Todas las mutaciones que causan hipertensión de origen hereditario tienen como consecuencia el incremento constitutivo de la reabsorción renal de sodio. Por el contrario, las mutaciones que determinan síndromes perdedores de sodio, por ejemplo, el pseudohipoaldosteronismo tipo I y el síndrome de Gitelman (con mutaciones inactivadoras en el gen SLC12A3 que codifica al cotransportador del cloruro de sodio sensible a tiazidas) se relacionan con hipotensión grave. Así, estos trastornos mendelianos ponen en evidencia el papel central de la homeostasis del sodio en la determinación de la presión arterial.

Existen pruebas cada vez mayores que indican que los polimorfismos frecuentes del gen de la angiotensina contribuyen a la hipertensión esencial: 1) el locus del angiotensinógeno se ha relacionado con el incremento de la presión arterial en parejas de hermanos; 2) ciertas variantes específicas de angiotensinógeno se han vinculado con la hipertensión en estudios de casos y controles, y 3) las mismas variantes se asocian con un aumento de las concentraciones plasmáticas de angiotensinógeno.



PATOLOGÍA: las lesiones críticas en la mayor parte de los casos de hipertensión se identifican en los vasos de resistencia que controlan el flujo sanguíneo a través de los lechos capilares y el riñón. Los lúmenes de estas arterias musculares pequeñas y las arteriolas pueden encontrarse restringidos por una contracción activa de la pared vascular, un incremento de la masa de la pared del vaso o ambos fenómenos. Las paredes vasculares más gruesas reducen las luces en mayor grado que las paredes normales, más delgadas. Con el paso del tiempo, la hipertensión crónica desencadena cambios en las arterias menores y las arteriolas en todo el organismo, que de manera colectiva se denominan *arterioesclerosis*. En las arteriolas estas alteraciones se denominan *arterioloesclerosis*. Los riñones afectados por la hipertensión crónica muestran disminución del volumen y aspecto macroscópico granuloso, y en la observación microscópica se identifican cambios tubulares y en los glomerúlos.

La *arterioesclerosis benigna* pone en evidencia la hipertensión crónica leve, y su cambio patológico principal es un incremento variable del grosor de la pared arterial (fig. 10-27 A). En las arterias más pequeñas y las arteriolas estas lesiones se denominan *arterioesclerosis* y *arterioloesclerosis hialina*. El término "hialina" hace referencia al aspecto de cicatrización vidriosa de las paredes del vaso sanguíneo al observarlo bajo el microscopio óptico. Las paredes arteriolas se engrosan por el depósito de material de membrana basal y la acumulación de proteínas plasmáticas (fig. 10-27 B). Las arterias musculares pequeñas cuentan con capas nuevas de elastina, lo que se manifiesta por una duplicación de la lámina elástica de la íntima y el incremento del tejido conjuntivo. Las lesiones vasculares de la arterioesclerosis benigna son especialmente evidentes en los puntos en que desencadenan pérdida del parénquima renal, fenómeno denominado *nefroesclerosis benigna*. La presencia de arterioesclerosis benigna no permite el diagnóstico de hipertensión, puesto que ciertas alteraciones morfológicas similares son comunes al envejecimiento. Además, la arterioesclerosis hialina podría presentarse en la diabetes.

En la *hipertensión maligna*, la presión arterial elevada causa una afectación vascular progresiva rápida, que determina la presentación de un cuadro sintomático de origen cerebral, cardíaco o renal. Si bien la hipertensión maligna no puede definirse estrictamente a partir del grado de elevación de la presión arterial, las presiones sanguíneas suelen exceder 160/110 mm Hg. La terapia antihipertensiva moderna ha convertido la hipertensión maligna en un trastorno infrecuente. La hipertensión maligna desencadena cambios patológicos microvasculares dramáticos. La constricción y la dilatación segmentarias de las arteriolas retinianas en individuos con hipertensión grave muestran prominencia suficiente para permitir el establecimiento del diagnóstico

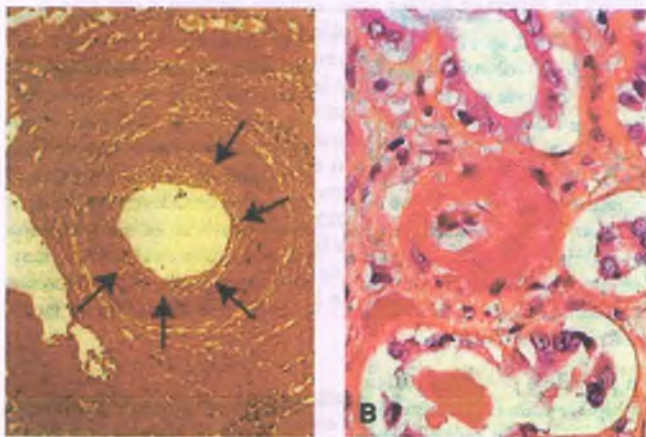


Figura 10-27. Arterioesclerosis benigna. A. Corte transversal de una arteria intralobulillar renal, que muestra engrosamiento irregular de la íntima (flechas). B. Arteriola renal que muestra arterioloesclerosis hialina (centro).

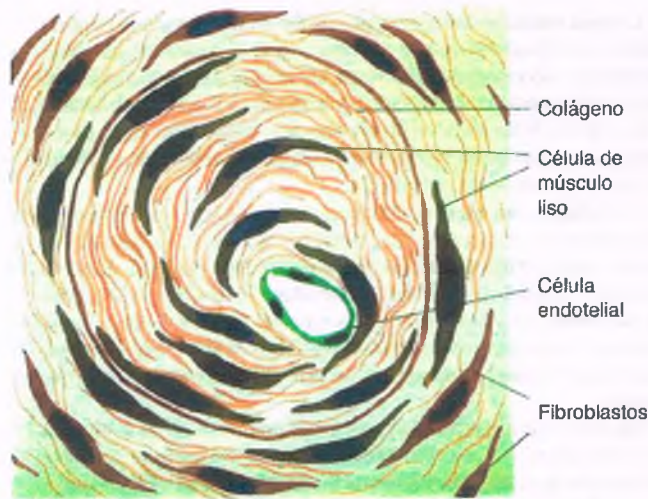


Figura 10-28. Arterioesclerosis. En la hipertensión, las arteriolas muestran proliferación de las células de músculo liso y aumento del colágeno intercelular y los glucosaminoglucanos, lo que determina un aspecto en "piel de cebolla". La masa de músculo liso y los elementos asociados tienden a fijar el tamaño de la luz y restringir la capacidad de dilatación de la arteriola.

mediante oftalmoscopia (v. cap. 29). Si la presión arterial se eleva con rapidez, en la exploración fundoscópica, pueden observarse microaneurismas en las arteriolas retinianas, hemorragias focales y cicatrización retiniana. La necrosis isquémica y el edema de la retina se aprecian como "exudados algodonosos". Estos cambios retinianos son los que se observan típicamente en otros vasos de resistencia cuando la presión se incrementa con rapidez.

En la hipertensión maligna las arterias musculares pequeñas muestran dilatación segmentaria como consecuencia de la necrosis de las células de músculo liso. La integridad endotelial se pierde en esas regiones y el aumento de la permeabilidad vascular permite la entrada de las proteínas plasmáticas en la pared vascular, el depósito de fibrina y el desarrollo de características patológicas denominadas **necrosis fibrinoide** (v. cap. 1). A la lesión aguda le sigue con rapidez la proliferación del músculo liso y un incremento concéntrico impresionante del número de capas de células de músculo liso, lo que da origen a un aspecto en "piel de cebolla" (fig. 10-20). Esta variante de proliferación de músculo liso puede generarse en respuesta a la liberación de factores de crecimiento a partir de las plaquetas y otras células en los puntos de lesión vascular. En conjunto, a estos cambios se los denomina **arterioesclerosis** o **arterioesclerosis maligna**, lo que depende del tamaño de los vasos afectados. En el riñón, las lesiones de la hipertensión maligna se conocen como **nefroesclerosis maligna**.

Esclerosis de Mönckeberg de la media

La esclerosis de Mönckeberg de la media hace referencia a la calcificación degenerativa de esa capa en las arterias musculares de grande y mediano calibre. El trastorno se produce sobre todo en personas ancianas y afecta con más frecuencia a las arterias de las extremidades superiores e inferiores. También es común en la nefropatía crónica avanzada.



PATOLOGÍA: Las arterias afectadas se induran y dilatan. En el análisis microscópico el músculo liso de la media sufre sustitución focal por un tejido fibroso hialinizado acelular con tinción pálida, que muestra calcificación distrófica concéntrica. En la mayor parte de los casos la lámina elástica interna presenta calcificación



Figura 10-29. Fenómeno de Raynaud. Los pulpejos muestran palidez intensa.

focal. En ocasiones se aprecia metaplasia ósea en las regiones calcificadas. La esclerosis de Mönckeberg de la media difiere de la aterosclerosis y normalmente no induce ninguna disfunción clínica relevante. Algunos consideran que en los pacientes con nefropatía crónica la esclerosis de Mönckeberg de la media en las arterias debe considerarse como una variante de aterosclerosis acelerada.

Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud hace referencia a episodios intermitentes de isquemia bilateral en los dedos de las manos o los pies y en ocasiones en el pabellón auricular o la nariz. Se caracteriza por palidez intensa (fig. 10-29) y es frecuente que se acompañe de parestesias y dolor. Estos síntomas están precipitados por el frío y los estímulos emocionales y los alivia el calor. La sensibilidad primaria al frío de tipo Raynaud es más frecuente en mujeres, y suele comenzar al final de la adolescencia. Es bilateral y simétrica y, en ocasiones, puede desencadenar la formación de úlceras o gangrena en los pulpejos. Las manos se ven afectadas con más frecuencia que los pies.

El fenómeno de Raynaud puede presentarse como un fenómeno aislado o formar parte de distintas afecciones sistémicas del tejido conjuntivo (enfermedades del colágeno vascular), en particular esclerodermia y lupus eritematoso sistémico. Abarca la sensibilidad primaria y secundaria al frío, la livedo reticular y la acrocianosis. Independientemente de su etiología, el fenómeno de Raynaud deriva del vasoespasmismo de las arterias y las arteriolas cutáneas. Las anomalías de la regulación del tono vascular que depende de la actividad de los nervios simpáticos y de factores neurohumorales podrían desempeñar algún papel en la patogenia de este fenómeno.

Displasia fibromuscular

La displasia fibromuscular es un engrosamiento no inflamatorio infrecuente de las arterias musculares de grande y mediano calibre, que difiere de la aterosclerosis y la arterioesclerosis. Su causa se desconoce; sin embargo, podría originarse durante el desarrollo. La estenosis de la arteria renal secundaria a esta enfermedad es una causa importante de hipertensión renovascular, si bien la displasia fibromuscular puede afectar a casi cualquier otro vaso, como la carótida y las arterias vertebrales y espláncnicas. De manera característica es una enfermedad de la mujer durante los años reproductivos, aunque puede ocurrir a cualquier edad, incluso en la niñez.



PATOLOGÍA: En la mayor parte de los casos, los dos tercios distales de la arteria renal y sus ramas principales muestran varios puntos de estenosis segmentaria, que representan puentes fibrosos y musculares con proyección luminal. En el análisis microscópico, estos segmentos muestran disposición y proliferación desordenadas de los elementos celulares de la pared del vaso, sin necrosis o inflamación. El músculo liso queda sustituido por tejido fibroso y miofibroblastos. La media puede adelgazarse. En algunos casos predomina la displasia fibrosa de la íntima, y en casos inusuales el tejido conjuntivo rodea la adventicia. Además de la hipertensión renovascular, la complicación principal de la displasia fibromuscular es el aneurisma disecante secundario al adelgazamiento de la media de las arterias afectadas.

Vasculitis

La **vasculitis es la inflamación y la necrosis de los vasos sanguíneos. Puede afectar a las arterias, las venas y los capilares** (tabla 10-8). Las arterias y las venas pueden dañarse por mecanismos inmunitarios, agentes infecciosos, traumatismo mecánico, radiación o toxinas. Sin embargo, en muchos casos no se identifica una causa específica.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Se piensa que en los síndromes vasculíticos participan mecanismos inmunitarios, como 1) el depósito de complejos inmunitarios; 2) el ataque directo de los anticuerpos circulantes contra los vasos, y (3) valgunas variantes de inmunidad mediada por células. Si bien los agentes que desencadenan estas reacciones se desconocen en gran medida, la vasculitis se relaciona en ciertos casos con una infección viral.

Tabla 10-8

Trastornos inflamatorios de los vasos sanguíneos

Vasculitis necrosantes sistémicas del grupo de la panarteritis nudosa

- Panarteritis nudosa clásica
- Angitis y granulomatosis alérgicas (variante de Churg-Strauss)
- "Síndrome de superposición" de angitis sistémica

Vasculitis por hipersensibilidad

- Enfermedad del suero y reacciones similares
- Púrpura de Henoch-Schönlein
- Vasculitis asociada a trastornos del tejido conjuntivo
- Vasculitis en caso de crioglobulinemia mixta esencial
- Vasculitis asociada a otros trastornos primarios

Granulomatosis de Wegener

Granulomatosis linfomatoide

Arteritis de células gigantes

- Arteritis temporal
- Arteritis de Takayasu

Vasculitis del sistema nervioso central

Vasculitis asociada al cáncer

Síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos (enfermedad de Kawasaki)

Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)

Enfermedad de Behçet

Síndromes vasculíticos diversos

La **enfermedad del suero** fue uno de los primeros trastornos inmunitarios en el humano que se vinculó con la vasculitis. En modelos animales de enfermedad del suero, se identifican complejos inmunitarios y complemento en la reacción histica local (v. cap. 4). Sin embargo, en la mayoría de los casos en el humano sólo se detectan en ocasiones complejos inmunitarios y se carece de pruebas claras de su existencia en la mayor parte de los pacientes.

Los **antígenos virales** pueden causar vasculitis. Por ejemplo, la infección crónica por el virus de la hepatitis B se relaciona con algunos cuadros de panarteritis nudosa (v. a continuación). En este caso, los complejos antígeno viral-anticuerpo circulan y se depositan en las lesiones vasculares. La vasculitis en el humano se ha vinculado con otras infecciones virales, como las producidas por el virus del herpes simple, el citomegalovirus y los parvovirus, así como con ciertos antígenos bacterianos.

Las vasculitis que afectan a los vasos pequeños (p. ej., granulomatosis de Wegener; v. a continuación) se relacionan con la presencia de **anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA)** circulantes, pero la razón por la cual aparecen estos autoanticuerpos y el mecanismo por el que desencadenan vasculitis se desconocen. Algunos estudios sugieren que la infección desempeña algún papel en el desarrollo de los ANCA. Los ANCA pueden producir daño endotelial al activar los neutrófilos, y los valores de anticuerpos guardan relación con la actividad de la enfermedad en algunos casos. Los ANCA pueden detectarse con un análisis de inmunofluorescencia indirecta en el que se utilizan el suero del paciente y neutrófilos fijados con etanol. Algunos patrones de reacción comunes incluyen la **inmunofluorescencia perinuclear (P-ANCA)**, en particular contra la mieloperoxidasa y la **inmunofluorescencia citoplasmática (C-ANCA)**, en particular contra la proteinasa 3, con distribución menos localizada.

El significado de los ANCA requiere estudio adicional, aunque los neutrófilos que, por ejemplo, activa el TNF para desgranularse expresan mieloperoxidasa y proteinasa 3 en su superficie. Los ANCA, presentes como parte de la respuesta a la infección, tienen capacidad de unirse a los neutrófilos y activarlos. En las vasculitis también se han identificado otros autoanticuerpos que activan los neutrófilos y dañan las células endoteliales (fig. 10-30).

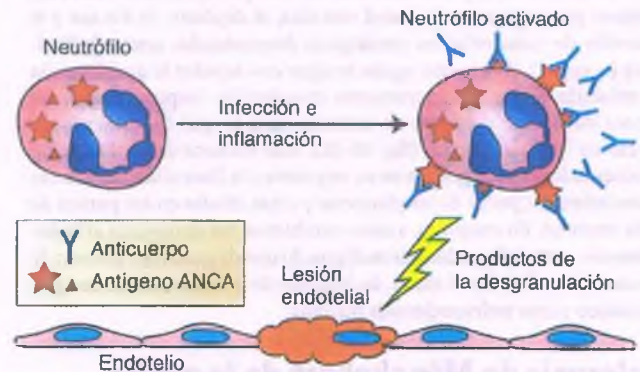


Figura 10-30. Modelo de la patogenia de la vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA). Los antígenos ANCA normalmente se encuentran en el citoplasma de los neutrófilos, con una expresión de superficie muy limitada. En la inflamación y la infección en los neutrófilos se induce el incremento de la expresión de antígenos ANCA en la superficie celular. Los ANCA presentes en la circulación, sintetizados antes por mecanismos desconocidos, se unen a estos antígenos ANCA de superficie y conducen a la activación de los neutrófilos y su interacción con células endoteliales. La desgranulación de los neutrófilos libera factores tóxicos entre los que se encuentran especies reactivas de oxígeno, proteinasa 3 y mieloperoxidasa, al tiempo que otras enzimas de los gránulos provocan la apoptosis y la necrosis de las células endoteliales, lo que genera lesión en el endotelio.

La panarteritis nudosa es una vasculitis necrosante aguda

La panarteritis nudosa afecta a las arterias musculares medianas o pequeñas y, en ocasiones a arterias mayores. Es más frecuente en varones que en mujeres. La enfermedad fue rara hasta la década de 1940, en que se observó un incremento impresionante de su incidencia. El aumento de la incidencia de la panarteritis nudosa en ese momento pareció vincularse con el uso generalizado de antisuecos contra bacterias y toxinas producidos en animales y con la administración de sulfonamidas. La incidencia de panarteritis nudosa parece estar remitiendo en la actualidad.



PATOLOGÍA: Las lesiones características de la panarteritis nudosa se identifican en las arterias musculares de pequeño o mediano calibre, y se distribuyen siguiendo un patrón en parches. Sin embargo, en ocasiones se extienden a las arterias mayores, como la renal, la esplénica o las coronarias. Cada lesión tiene no más de 1 mm de longitud, y puede afectar a una fracción o a toda la circunferencia del vaso. La característica morfológica más prominente en una arteria afectada es el área de necrosis fibrinoide, en la cual el músculo de la media y los tejidos adyacentes se fusionan para constituir una masa eosinófila carente de estructura que capta las tinciones para fibrina. Una respuesta inflamatoria aguda intensa rodea el área de necrosis, incluyendo por lo general a toda la adventicia (periarteritis), y se extiende a través de otras capas del vaso (fig. 10-31). Se identifican neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos en distintas proporciones, y los eosinófilos son con frecuencia prominentes.

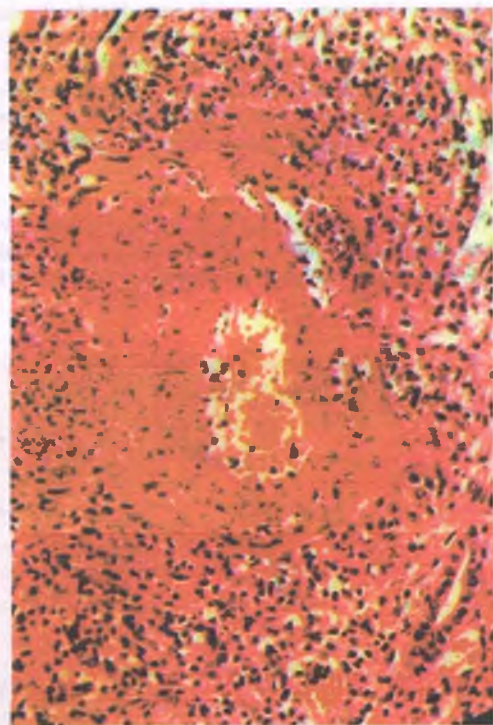


Figura 10-31. Panarteritis nudosa. El infiltrado intenso de células inflamatorias en la pared arterial y el tejido conjuntivo circundante se relaciona con necrosis fibrinoide y destrucción de la pared vascular.

Como consecuencia de la trombosis de algún segmento arterial afectado, es habitual encontrar infartos en los órganos irrigados por el vaso. La lesión en las arterias mayores puede causar la formación de aneurismas pequeños (<0,5 cm de diámetro), en particular en las ramas de las arterias renales, coronarias y cerebrales. Un aneurisma puede romperse y, si se ubica en una región crítica, provocar una hemorragia letal.

Con el paso del tiempo muchas de las lesiones vasculares muestran signos de cicatrización, en particular si se administran corticoesteroides. El tejido necrótico y el exudado inflamatorio se reabsorben, mientras que persisten la fibrosis de la media y anomalías evidentes de la lámina elástica.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las manifestaciones clínicas de la panarteritis nudosa son muy variables y dependen de la ubicación de las lesiones en distintos órganos. Riñones, corazón, músculo esquelético, piel y mesenterio son las estructuras que se ven afectadas con más frecuencia, aunque pueden presentarse lesiones en casi cualquier órgano, entre otros el intestino, el páncreas, los pulmones, el hígado y el cerebro. Son frecuentes los síntomas inespecíficos, como fiebre y pérdida de peso. Pueden desarrollarse lesiones similares a las de la panarteritis nudosa en infecciones virales como las hepatitis B y C y la producida por el VIH.

Si no recibe tratamiento, la panarteritis nudosa suele ser mortal, aunque la terapia antiinflamatoria inmunodepresora, que se logra con corticoesteroides y ciclofosfamida, conduce a la remisión o a la curación en la mayoría de los pacientes.

La angitis por hipersensibilidad es una respuesta a sustancias exógenas

El concepto de angitis por hipersensibilidad hace referencia a una categoría amplia de lesiones vasculares inflamatorias que se considera representan una reacción a materiales extraños (p. ej., productos bacterianos o drogas). En el caso de las lesiones vasculares confinadas predominantemente en la piel, se aplican los términos vasculitis leucocitoclásica (que hace referencia a los detritos nucleares que derivan de los neutrófilos en desintegración), vasculitis cutánea o venumitis necrosante cutánea (que pone el énfasis en la afectación predominante de las vénulas). La angitis sistémica por hipersensibilidad, que también se denomina polivascularitis microscópica, tiene lugar en muchos de los órganos que afectados en la panarteritis nudosa, aunque se restringe a las arterias más pequeñas y a las arteriolas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La vasculitis cutánea puede producirse tras la administración de muchos medicamentos, como ácido acetilsalicílico, penicilina y diuréticos tiazídicos. También se relaciona con frecuencia con infecciones diversas, como cuadros producidos por estreptococos o estafilococos, hepatitis viral, tuberculosis y endocarditis bacteriana. Esta enfermedad se manifiesta característicamente por púrpura palpable, en particular en las extremidades inferiores. En el análisis microscópico, las vénulas cutáneas superficiales muestran necrosis fibrinoide con inflamación aguda. La vasculitis cutánea es casi siempre autolimitada (cap. 24).

La angitis sistémica por hipersensibilidad puede presentarse como una entidad aislada o formar parte de otras afecciones, entre las que se encuentran las enfermedades del colágeno vascular (lupus eritematoso, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren), púrpura de Henoch-Schönlein, disproteinemias y diversas neoplasias. Los pacientes con angitis sistémica por hipersensibilidad también pueden desarrollar lesiones purpúricas. La complicación más temida de la polivascularitis microscópica es la afectación renal, que se caracteriza por glomerulonefritis con progresión rápida e insuficiencia renal (v. cap. 16). La panarteritis microscópica tiene un vínculo estrecho con los P-ANCA.

La arteritis de células gigantes (arteritis temporal, arteritis granulomatosa) es una inflamación granulomatosa crónica focal, que afecta en particular a las arterias temporales

Si bien en la mayor parte de los casos afecta a la arteria temporal, también puede presentarse en otras arterias del cráneo, la aorta (aortitis de células gigantes) y sus ramas, y en ocasiones en otras arterias. Genera aneurisimas y disección en la aorta. La media de edad al inicio del cuadro es de 70 años; es rara antes de los 50 años. Se trata de la vasculitis más frecuente; su incidencia se incrementa con la edad y puede alcanzar el 1% en individuos de 80 años. Las mujeres son afectadas con una frecuencia un poco más alta que los varones. La edad al inicio ayuda con frecuencia a diferenciarla de otras vasculitis que pudieran afectar a los mismos vasos en personas más jóvenes, como la enfermedad de Takayasu.

PATOGENIA MOLECULAR: La etiología de la arteritis de células gigantes se desconoce. Su relación con el HLA-DR4 y su presentación en familiares en primer grado respaldan la existencia de un componente genético en su patogenia. Las alteraciones morfológicas, entre otras la presencia de células T cooperadoras CD4⁺ activadas y macrófagos, y la asociación de la arteritis de células gigantes con un polimorfismo específico de la molécula de adhesión leucocítica ICAM-1, sugieren una reacción inmunitaria. Los linfocitos B no participan. Los macrófagos en el borde de la íntima y la media sintetizan metaloproteinasas de la matriz, que digieren la matriz hística. En la arteritis de células gigantes los ANCA se encuentran ausentes. El dolor muscular generalizado y la distribución amplia de sus manifestaciones son congruentes con su vinculación con las enfermedades reumatoides.

PATOLOGÍA: Los vasos afectados adquieren un aspecto similar al de cordones y muestran engrosamiento nodular. Las luces se encuentran reducidas a pequeñas hendiduras o pueden encontrarse obliteradas por un trombo (fig. 10-32 A). En la exploración microscópica, la media y la íntima muestran inflamación granulomatosa; se aprecian cúmulos de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas entremezclados con eosinófilos y neutrófilos en número variable. Las células gigantes tienden a distribuirse en la lámina elástica interna (fig. 10-32 B), aunque su número varía considerablemente. Se identifican tanto células gigantes de cuerpo extraño como células gigan-

tes de Langhans. Los focos de necrosis se caracterizan por cambios en la lámina elástica interna, que se edematiza, pierde regularidad y se fragmenta, y en las lesiones avanzadas podría desaparecer por completo. Los fragmentos de la lámina elástica aparecen en ocasiones dentro de células gigantes. En las fases tardías, la íntima muestra engrosamiento evidente y la media desarrolla fibrosis. Los trombos pueden obliterar la luz, después de lo cual sufren organización y recanalización.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La arteritis de células gigantes tiende a ser benigna y autolimitada, y los síntomas ceden en 6 a 12 meses. Los pacientes presentan cefalea y dolor temporal de tipo pulsátil. En algunos casos existen síntomas inespecíficos tempranos, como malestar general, fiebre y pérdida de peso, además de dolor muscular generalizado o rigidez en los hombros y las caderas. Las pulsaciones y el dolor referidos a la arteria temporal se acompañan de tumefacción, dolor a la palpación y eritema en la piel suprayacente. Casi la mitad de los pacientes desarrollan síntomas visuales, que pueden evolucionar de la ceguera transitoria a la permanente en uno o ambos ojos, en ocasiones con rapidez. En algunos casos la enfermedad provoca infartos del miocardio, el SNC o gastrointestinales, que podrían resultar letales. Puesto que el proceso inflamatorio se distribuye en parches, la biopsia de la arteria temporal podría no ser diagnóstica hasta en el 40% de los individuos con manifestaciones clásicas en otros sentidos. La respuesta a los corticosteroides suele ser drástica; los síntomas ceden en pocos días.

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis de las vías respiratorias y los riñones

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis necrosante sistémica de etiología desconocida, que se caracteriza por lesiones granulomatosas en la nariz, los senos paranasales y los pulmones, unidas a glomerulopatía. Los varones se ven afectados con más frecuencia que las mujeres, por lo general durante la quinta y la sexta décadas de vida. Su etiología se desconoce. Más del 90% de los individuos con granulomatosis de Wegener tienen resultados positivos para ANCA, y entre ellos el 75% cuentan con C-ANCA. Se ha sugerido que estos anticuerpos activan los neutrófilos circulantes para que ataquen a los vasos sanguíneos. La respuesta a la terapia inmunodepresora respalda la base inmunitaria de la enfermedad.



PATOLOGÍA: Las lesiones de la granulomatosis de Wegener se caracterizan por necrosis del parénquima, vasculitis e inflamación granulomatosa compuesta por neutrófilos, linfo-

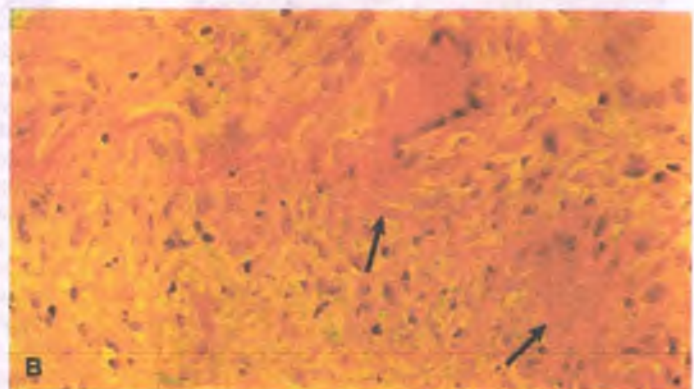


Figura 10-32. Arteritis temporal. A. Microfotografía de una arteria temporal que muestra inflamación crónica en toda la pared y estrechamiento intenso de la luz por engrosamiento de la íntima. B. Campo de alta resolución en el que se aprecian células gigantes adyacentes a la lámina elástica interna fragmentada (flechas).

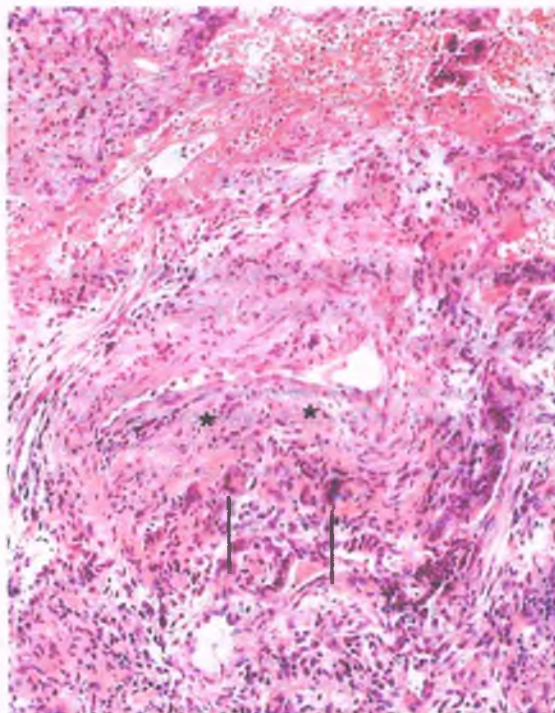


Figura 10-33. Granulomatosis de Wegener. Microfotografía del pulmón que muestra vasculitis en una arteria pulmonar. Existen células de inflamación crónica y células gigantes de Langerhans (flechas) en la pared, a la vez que engrosamiento de la íntima (asteriscos).

citó, células plasmáticas, macrófagos y eosinófilos. Cada lesión pulmonar puede tener hasta 5 cm de diámetro y debe distinguirse de la tuberculosis. La vasculitis que afecta a las arterias y a las venas pequeñas puede identificarse en cualquier lugar, aunque se produce con más frecuencia en las vías respiratorias (fig. 10-33), el riñón y el bazo. La arteritis se caracteriza ante todo por inflamación crónica, aunque es frecuente que existan inflamación aguda, inflamación granulomatosa necrosante y no necrosante y necrosis fibrinoide. El engrosamiento de la media y la proliferación de la íntima son frecuentes y en muchos casos conducen al estrechamiento o a la obliteración de la luz.

La característica pulmonar más prominente es la neumonitis bilateral persistente, con infiltrados nodulares que sufren cavitación de manera similar a lo que ocurre con las lesiones tuberculosas (aunque los mecanismos son distintos). La sinusitis crónica y las úlceras de la mucosa nasofaríngea son frecuentes. El riñón muestra al comienzo glomerulonefritis necrosante focal, que evoluciona para convertirse en una glomerulonefritis con semilunas (v. cap. 17).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de las personas manifiestan síntomas propios del aparato respiratorio, en particular neumonitis y sinusitis. De hecho, el pulmón suele afectarse finalmente en más del 90% de los pacientes. En el análisis radiológico resultan prominentes los infiltrados pulmonares numerosos, que con frecuencia muestran cavitación. La hematuria y la proteinuria son frecuentes y la glomerulopatía puede avanzar y causar insuficiencia renal. Se presentan exantema, mialgias, afectación articular y síntomas neurológicos. Casi todos los pacientes (80%) mueren en el transcurso de 1 año si no reciben tratamiento, con una supervivencia media de 5 a 6 meses. El tratamiento con ciclofosfamida provoca tanto remisiones completas como intervalos libres de enfermedad sustanciales en casi todos los afectados. Resulta interesante el hecho de que los antimicrobianos tipo sulfá reduzcan la incidencia de las recaídas, lo que sugiere una relación de la enfermedad con la infección bacteriana.

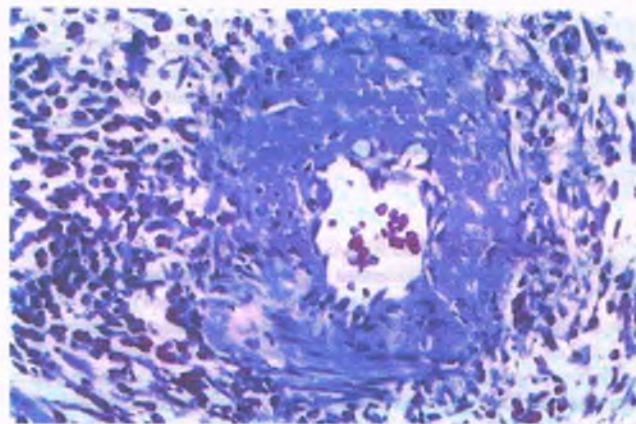


Figura 10-34. Síndrome de Churg-Strauss. Arteria de mediano calibre que presenta necrosis fibrinoide e infiltrado eosinófilo circundante.

La granulomatosis y la angitis alérgicas (síndrome de Churg-Strauss) constituyen una vasculitis sistémica que afecta a pacientes jóvenes con asma



PATOLOGÍA: Dos tercios de los individuos con síndrome de Churg-Strauss cuentan con P-ANCA. Se identifican lesiones necrosantes diseminadas en las arterias de pequeño y mediano calibre (fig. 10-34) de pulmones, bazo, riñones, corazón, hígado, SNC y otros órganos. Estas lesiones contienen granulomas e infiltrados eosinófilos intensos en y en torno a los vasos sanguíneos. La necrosis fibrinoide que resulta, la trombosis y la formación de aneurismas pueden simular una panarteritis nudosa, aunque el síndrome de Churg-Strauss parece ser una entidad diferente. También debe distinguirse de otros síndromes eosinófilos, como las infestaciones parasitarias y micóticas, la granulomatosis de Wegener, la neumonía eosinófila (síndrome de Löfller) y la vasculitis medicamentosa.

Si no reciben tratamiento, estos pacientes tienen un pronóstico malo; no obstante, la terapia con corticoesteroides casi siempre resulta efectiva.

La arteritis de Takayasu es una enfermedad inflamatoria que afecta a la aorta y sus ramas principales

Esta variante de arteritis se observa en todo el mundo. Afecta en particular a mujeres (90%), la mayoría de las cuales tienen menos de 30 años de edad. La etiología de la arteritis de Takayasu se desconoce, aunque se ha sugerido una base autoinmunitaria.



PATOLOGÍA: La arteritis de Takayasu se clasifica en función de la extensión de la afectación aórtica como: 1) enfermedad limitada al arco aórtico y sus ramas; 2) arteritis que sólo afecta a la aorta descendente torácica y abdominal y sus ramas, y 3) afectación combinada del arco y la aorta descendente. La arteria pulmonar también se ve afectada en ocasiones y muchas veces la lesión de la vasculatura retiniana es una característica prominente.

En el análisis macroscópico se aprecia engrosamiento de la aorta. La íntima muestra placas localizadas y elevadas. Las ramas de la aorta suelen mostrar estenosis u oclusión focal, que interfiere en el flujo sanguíneo y da origen al seudónimo **enfermedad sin pulsos**, que deriva de la afectación de las arterias subclavias. La aorta, en particular los segmentos torácicos distales y abdominales, muestra con frecuencia aneurismas de tamaño variable. Las lesiones tempranas de la aorta y sus

ramas principales consisten en una panarteritis aguda, con infiltrados de neutrófilos, células mononucleares y células gigantes de Langhans ocasionales. La inflamación de los vasos vasculares en la arteritis de Takayasu hace necesaria su diferenciación de la aortitis sifilítica. Las lesiones tardías muestran fibrosis y proliferación intensa de la íntima. Los cambios ateroscleróticos secundarios pueden ocultar la enfermedad de base.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con enfermedad de Takayasu en fase temprana refieren síntomas inespecíficos, mareo, trastornos visuales, disnea y, en ocasiones, síncope. Al tiempo que la enfermedad avanza, los síntomas cardíacos se intensifican, con claudicación intermitente de brazos o piernas. Podrían desarrollarse asimetrías de la presión arterial y desaparecer los pulsos en alguna extremidad. La hipertensión puede derivar de la coartación de la aorta o de la estenosis de la arteria renal. Casi todos los pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca congestiva al final. La pérdida de la agudeza visual puede variar desde anomalías del campo visual hasta la amaurosis. La arteritis de Takayasu en fase temprana responde a los corticoesteroides, pero las lesiones tardías requieren reconstrucción quirúrgica.

La enfermedad de Kawasaki (síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos) es una vasculitis de la niñez que afecta a las arterias coronarias

Se trata de una vasculitis necrosante aguda de la infancia y la niñez temprana, que se caracteriza por fiebre elevada, exantema, lesiones conjuntivales y orales y linfadenitis. En el 70% de los pacientes la vasculitis afecta a las arterias coronarias y conduce a la formación de aneurismas locales (fig. 10-35), que pueden causar la muerte en el 1 al 2% de los casos.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La enfermedad de Kawasaki suele ser autolimitada. Si bien se ha buscado una etiología infecciosa, no ha sido posible confirmar alguna de manera concluyente. La infección por *parvovirus* B19 o por *coronavirus* de New Haven se implica en algunos casos y en otros existen pruebas de la

participación de distintas infecciones bacterianas, entre otras por *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Chlamydia*. El elemento común parece ser la producción viral o bacteriana de superantígenos (es decir, moléculas que se unen a los receptores del complejo principal de histocompatibilidad de clase II y a la región V-beta del receptor de células T, lo que conduce a una activación masiva de las respuestas inmunitarias inespecíficas contra antígenos). Se han identificado autoanticuerpos contra las células endoteliales y de músculo liso en algunos individuos.

La tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger) es una vasculopatía periférica de los fumadores

Se trata de una enfermedad inflamatoria oclusiva de las arterias de mediano y pequeño calibre en la región distal de brazos y piernas. En alguna época la enfermedad de Buerger afectaba de manera exclusiva a varones jóvenes y de mediana edad con tabaquismo intenso, pero en la actualidad también se describe en mujeres. Es más frecuente en la región del Mediterráneo, Oriente Medio y Asia.



FACTORES ETIOLÓGICOS: El hecho de que la suspensión del tabaquismo pueda permitir la remisión y la reincidencia en el hábito conduzca a una exacerbación resalta el papel etiológico del tabaquismo en la enfermedad de Buerger. Aun así, el mecanismo por el cual el humo del tabaco causa la enfermedad de Buerger se desconoce. Ciertos polifenoles derivados del tabaco promueven la síntesis de anticuerpos y tienen capacidad de generar inflamación. Los fumadores muestran una incidencia más alta de este tipo de sensibilidad al tabaco que los no fumadores. También se ha registrado la hipersensibilidad mediada por células contra los colágenos tipo II y III. En algunos pacientes las respuestas vasodilatadoras que dependen del endotelio en los vasos sanguíneos sanos son disfuncionales, lo que sugiere que podría existir una disfunción endotelial generalizada. Los haplotipos HLA-A9 y HLA-B5 son más comunes en los pacientes con enfermedad de Buerger, lo que sugiere con más intensidad que la hipersensibilidad de origen genético al tabaco participa en la patogenia de esta afección.

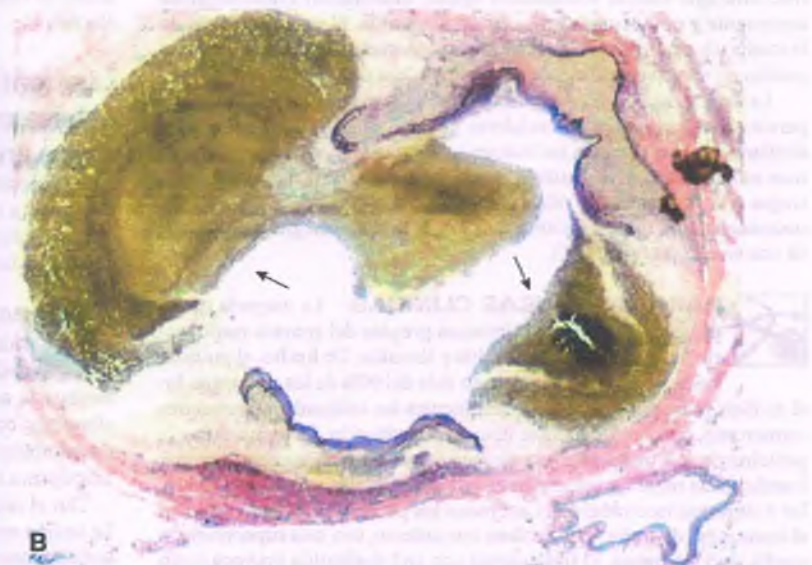


Figura 10-35. Enfermedad de Kawasaki. A. Corazón de un niño que murió por enfermedad de Kawasaki, en el que se observan aneurismas arteriales coronarios conspicuos. B. Corte microscópico de una arteria coronaria del mismo paciente, que revela las grandes anomalías (flechas) de la lámina elástica interna, con dos aneurismas pequeños ocupados por un trombo.

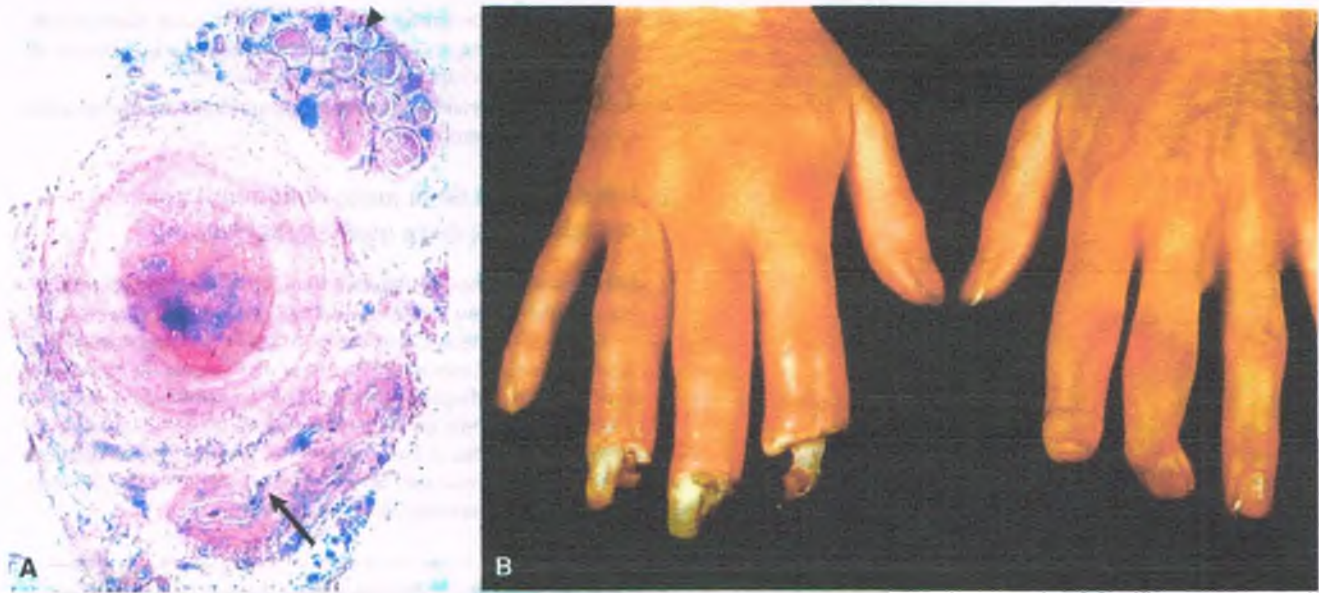


Figura 10-36. Enfermedad de Buerger. **A.** Vista de un corte de la extremidad superior que revela un trombo arterial organizado que ocluye la luz. Son evidentes algunas células inflamatorias en la grasa adventicia. En este caso, la vena (flechas) y el nervio adyacente (punta de flecha) muestran focos de inflamación crónica. **B.** Se aprecia necrosis en los extremos de los dedos de la mano.



PATOLOGÍA: El cambio más temprano en la enfermedad de Buerger es la inflamación aguda de las arterias medianas y pequeñas. Los infiltrados de neutrófilos se extienden para afectar a las venas y a los nervios vecinos. La afectación del endotelio en las áreas inflamadas conduce a la trombosis y a la obliteración de la luz (fig. 10-36 A). Los microabscesos en la pared vascular, con un área central de neutrófilos rodeada por fibroblastos y células gigantes de Langhans, permite distinguir este proceso de la trombosis que se relaciona con la aterosclerosis. Las lesiones tempranas suelen adquirir gravedad suficiente como para provocar gangrena de la extremidad y conducir a la amputación. En una fase tardía de la enfermedad los trombos se organizan en su totalidad y sufren recanalización parcial.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas de la enfermedad de Buerger suelen presentarse entre los 25 y los 40 años, con claudicación intermitente (dolor tipo calambre en los músculos tras el ejercicio, que se alivia rápidamente con el reposo). Los pacientes muchas veces se presentan con ulceración dolorosa de algún dedo de la mano, que evoluciona hasta destruir el extremo del dedo afectado (fig. 10-36 B). Las personas con enfermedad de Buerger que continúan fumando pueden perder lentamente ambas manos y los pies.

La enfermedad de Behçet es una vasculitis que afecta en especial a las membranas mucosas de muchos órganos

La enfermedad de Behçet es una vasculitis sistémica que se caracteriza por la formación de úlceras bucales aftosas, úlceras genitales e inflamación ocular. En ocasiones existen lesiones en el SNC, el tubo digestivo y el sistema cardiovascular. Tanto los vasos grandes como los pequeños desarrollan vasculitis. Las lesiones mucocutáneas muestran vasculitis inespecífica en arteriolas, capilares y vénulas, e infiltración de las paredes vasculares y el tejido perivascular por linfocitos y células plasmáticas. Algunas células endoteliales presentan proliferación y edema. Las arterias de mediano y gran calibre muestran arteritis destructiva, con necrosis

fibrinoide, infiltración mononuclear, trombosis, aneurismas y hemorragia. Su etiología se desconoce, aunque la efectividad del tratamiento con corticoesteroides y una asociación con subtipos específicos de HLA sugieren una base inmunitaria.

La vasculitis por radiación cuenta con fases aguda y crónica

La fase aguda de la vasculitis por radiación se caracteriza por lesión y desollamiento endoteliales, degeneración hidrópica de las células de músculo liso de la íntima y los macrófagos y necrosis de las células de músculo liso de la media, que podría ser de tipo fibrinoide. Es posible observar trombos en las pequeñas arterias y las arteriolas. En la fase crónica se aprecian hiperplasia de la íntima y fibrosis de la pared vascular. En ocasiones los vasos muestran oclusión fibrosa completa. El daño por radiación predispone a la aterosclerosis acelerada.

La vasculitis por rickettsias se debe a parásitos intracelulares

Las rickettsias son parásitos intracelulares estrictos que causan una vasculitis característica (v. cap. 9). Cada rickettsiosis afecta a distintos tipos de vasos sanguíneos pequeños y su extensión y gravedad varían. Los microorganismos suelen diseminarse a partir del lugar de entrada a la sangre e invadir las células endoteliales, las células de músculo liso de la media de los vasos sanguíneos pequeños y los capilares.

Aneurismas

Los aneurismas arteriales son dilataciones localizadas de los vasos sanguíneos que derivan de un debilitamiento congénito o adquirido de la media. No son raros, y su incidencia tiende a incrementarse con la edad. Los aneurismas de la aorta y otras arterias se identifican hasta en el 10% de las autopsias. La pared de un aneurisma está conformada por los remanentes distendidos de la pared arterial.

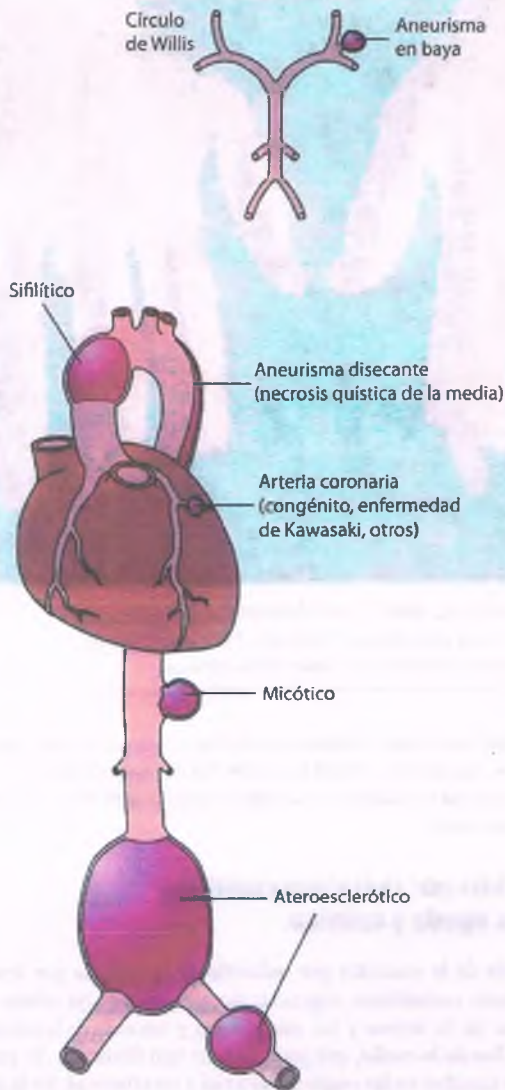


Figura 10-37. Distribución de los aneurismas. Los aneurismas sifilíticos son la variedad más frecuente en la aorta ascendente, a la que suele respetar el proceso aterosclerótico. Los aneurismas ateroscleróticos pueden desarrollarse en la aorta abdominal o las arterias musculares, entre las que se encuentran las coronarias y las poplíteas, así como otros vasos. Los aneurismas en baya se identifican en el polígono de Willis, en particular en sus puntos de ramificación; su rotura origina hemorragia subaracnoidea. Los aneurismas micóticos se desarrollan casi en cualquier pared vascular en la que la bacteria pueda alojarse.

Los aneurismas se clasifican según su localización, configuración y etiología (fig. 10-37). El concepto de localización hace referencia al tipo de vaso sanguíneo —arteria o vena— y al vaso específico que se ve afectado, como la aorta o la arteria poplíteas. Existen distintas clases de aneurismas:

- Los **aneurismas fusiformes** son abombamientos ovoides que se desarrollan en paralelo al eje longitudinal del vaso.
- Los **aneurismas saculares** son protrusiones similares a burbujas que se forman a partir de la pared arterial en algún punto de debilitamiento de la media.

- Los **aneurismas disecantes** son de hecho hematomas disecantes, en los cuales la sangre que deriva de una hemorragia hacia el interior de la media separa las capas de la pared vascular.
- Los **aneurismas arteriovenosos** son comunicaciones directas entre una arteria y una vena.

Los aneurismas de la aorta abdominal son complicaciones de la aterosclerosis

Los aneurismas de la aorta abdominal son dilataciones que incrementan en por lo menos un 50% el diámetro de la pared vascular. Son los aneurismas más frecuentes, suelen desarrollarse después de los 50 años, y se relacionan con la aterosclerosis grave de la arteria. Su prevalencia se eleva hasta el 6% después de los 80 años. Tienen lugar con una frecuencia mucho más alta en varones que en mujeres y la mitad de los pacientes son hipertensos. En ocasiones, los aneurismas se identifican en los segmentos ascendente, del arco y descendente de la aorta torácica, así como en las arterias ilíacas y poplíteas.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA MOLECULAR:

Los aneurismas aórticos abdominales se producen invariablemente en el contexto de la aterosclerosis. Sin embargo, se piensa que la enfermedad es de hecho multifactorial e implica tanto la inflamación como la regulación anómala de la remodelación de la matriz y su reparación. El crecimiento de un aneurisma se encuentra regulado en parte por las fuerzas dinámicas que se desarrollan dentro de la lesión y al tiempo que se incrementa el radio del vaso también lo hace la tensión circunferencial sobre la pared. Ciertas enzimas importantes para la proteólisis de la media y el colágeno fibrilar de los tipos I y III de la adventicia promueven el crecimiento de los aneurismas abdominales; entre ellas se incluyen la MMP-8 de la matriz, las proteasas de cisteína catepsinas K, L y S y la bomba de protones osteoclastica vH^+ adenosina trifosfatasa (ATPasa). La IL-1 β , el TNF- α , la proteína tipo 1 quimiotáctica para monocitos (MCP-1), la IL-8 y otras citocinas inflamatorias se han vinculado con la patogenia de los aneurismas abdominales. Las paredes del aneurisma muestran incremento de las concentraciones de quimocinas y factores de crecimiento que regulan la remodelación, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), la IL-13, el factor de crecimiento insulinoide 1 (IGF-1), el TGF- β , la proteína macrofágica inflamatoria tipo 1 α (MIP-1 α) y la MIP-1 β , la MMP-2 y la MMP-9. La distribución familiar de los casos sugiere una predisposición genética, aunque su mecanismo se conoce insuficientemente.



PATOLOGÍA: La mayor parte de los aneurismas aórticos abdominales se desarrollan en un punto distal a las arterias renales y proximal a la bifurcación de la aorta (fig. 10-38).

Suelen ser fusiformes, aunque en algunos casos se identifican variedades saculares. Las lesiones pueden tener casi cualquier tamaño, pero casi todas las que son sintomáticas tienen más de 5 a 6 cm de diámetro. Algunos se extienden hasta las arterias ilíacas, que en ocasiones muestran aneurismas independientes en un lugar distal a la lesión de la aorta. Los aneurismas que se extienden por encima de la arteria renal podrían ocluir la arteria mesentérica superior en su origen y el tronco celiaco.

Casi todos los aneurismas aórticos se encuentran revestidos por lesiones ateroscleróticas elevadas, ulceradas y calcificadas (complicadas). Casi todos alojan trombos parietales con diversos grados de calcificación, y algunas porciones de estos trombos podrían embolizar hacia arterias periféricas. De manera infrecuente, el trombo mismo puede crecer en grado suficiente como para afectar a la luz de la aorta.



Figura 10-38. Aneurisma aterosclerótico de la aorta abdominal. El aneurisma se abrió en sentido longitudinal para revelar un trombo parietal grande dentro de la luz. La aorta y las arterias ilíacas comunes muestran lesiones ateroscleróticas complicadas.

En el análisis microscópico las paredes arteriales de las lesiones ateroscleróticas complicadas se aprecian destruidas y sustituidas por tejido fibroso. Se identifican remanentes normales de la media en algunos puntos, y las lesiones ateromatosas se extienden hasta una profundidad variable. La adventicia se engrosa y muestra inflamación focal en respuesta a la aterosclerosis grave.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Muchos de los aneurismas aórticos abdominales son asintomáticos y se descubren sólo por la palpación de una masa en el abdomen o durante la exploración radiológica por alguna otra causa. En algunos casos la enfermedad se pone en evidencia por un cuadro de dolor abdominal, que muchas veces se debe de la expansión del aneurisma. La oclusión abrupta de una arteria periférica por un émbolo que deriva del trombo parietal se manifiesta por la isquemia súbita en una extremidad inferior. La complicación más temida de los aneurismas aórticos es su rotura con hemorragia hacia el retroperitoneo (o el tórax), en cuyo caso del paciente se presenta con dolor, choque y una masa pulsátil en el abdomen. Esto constituye una urgencia aguda y la mitad de los individuos mueren, incluso si se realiza una intervención quirúrgica rápida. Por ende, hasta los aneurismas asintomáticos grandes suelen tratarse mediante reemplazo o puente con injertos protésicos.

El riesgo de rotura de un aneurisma aórtico abdominal depende de su tamaño. Los aneurismas menores de 4 cm de diámetro rara vez se rompen (2%), mientras que entre el 25 y el 40% de los mayores de 5 cm sufren rotura en el transcurso de 5 años desde su identificación.

Los aneurismas de las arterias cerebrales dan origen a hemorragias subaracnoideas

El tipo más frecuente de aneurisma cerebral es de tipo sacular y se denomina **aneurisma en baya**, puesto que se asemeja a una baya unida a una rama del árbol arterial. Los aneurismas en baya derivan de anomalías congénitas en puntos de ramificación de las paredes arteriales y tienden a originarse en las ramas del círculo de Willis o en una de las uniones arteriales. Sus ubicaciones más frecuentes son 1) entre en la arteria cerebral anterior y la comunicante anterior; 2) entre la carótida interna y la arteria comunicante posterior, y 3) entre las primeras divisiones principales de la arteria cerebral media y la bifurcación de la carótida interna. Estos aneurismas también se analizan en el capítulo 28.

En un aneurisma disecante la sangre entra en la pared arterial y separa sus capas

La disección sigue el trayecto vascular, con distribución longitudinal (fig. 10-39) y representa en esencia una luz falsa dentro de la pared de la arteria. Si bien la lesión suele denominarse aneurisma, es de hecho una variante de hematoma. Los aneurismas disecantes afectan con más frecuencia a la aorta, en particular la ascendente, y las ramas principales de la misma arteria. Las disecciones torácicas pueden distribuirse tan sólo en la aorta ascendente (tipo A), o en la aorta distal y respetar la aorta ascendente (tipo B). Se calcula que su incidencia puede alcanzar hasta un caso por cada 400 autopsias, y los varones se ven afectados con una frecuencia tres veces mayor que las mujeres. Pueden desarrollarse casi a cualquier edad, pero son más comunes durante la sexta y la séptima décadas de la vida. Casi todos los pacientes cuentan con antecedentes de hipertensión, y entre las enfermedades asociadas se identifican la aterosclerosis, la válvula aórtica bicúspide y la dilatación idiopática de la raíz de la aorta.

PATOGENIA MOLECULAR: La base patológica de los aneurismas disecantes suele ser el debilitamiento de la media aórtica. Los cambios se describieron en su origen

como necrosis quística de la media (o de Erdheim), toda vez que la pérdida focal de fibras elásticas y musculares de la media conduce a la formación de espacios "quísticos" que se encuentran ocupados por material mixoide metacromático. Estos espacios no son quistes verdaderos, sino más bien acúmulos de matriz que se agrupan entre las células y los tejidos de la media. Los mecanismos de la degeneración de la media no se conocen de manera apropiada. Sin embargo, los estudios genéticos vinculan algunos casos con síndromes específicos como Marfan, Ehlers-Danlos y Loeys-Dietz, y con mutaciones de la filamina. En el síndrome de Marfan, un trastorno sistémico del tejido conjuntivo, se han identificado mutaciones específicas del gen que codifica la proteína fibrilina de la matriz extracelular (v. cap. 6). Además, en algunos individuos se detectaron mutaciones en otros genes, que incluyen los de los receptores tipo 1 y 2 del TGF- β , la miosina β específica de las células de músculo liso (MYH11) y la actina α (ACTA2). El envejecimiento también puede provocar cambios degenerativos ligeros en la aorta, con pérdida focal de la elastina y fibrosis de la media. Los pacientes con disección de la aorta torácica muestran disminución de la expresión de la fibulina 5, una proteína extracelular que regula el ensamblaje de las fibras elásticas. La liberación anómala de MMP-2 y su inhibidor a partir de las células de músculo liso está implicada en la generación de aneurismas aórticos. En animales, la formación defectuosa de enlaces cruzados de colágeno que causa una

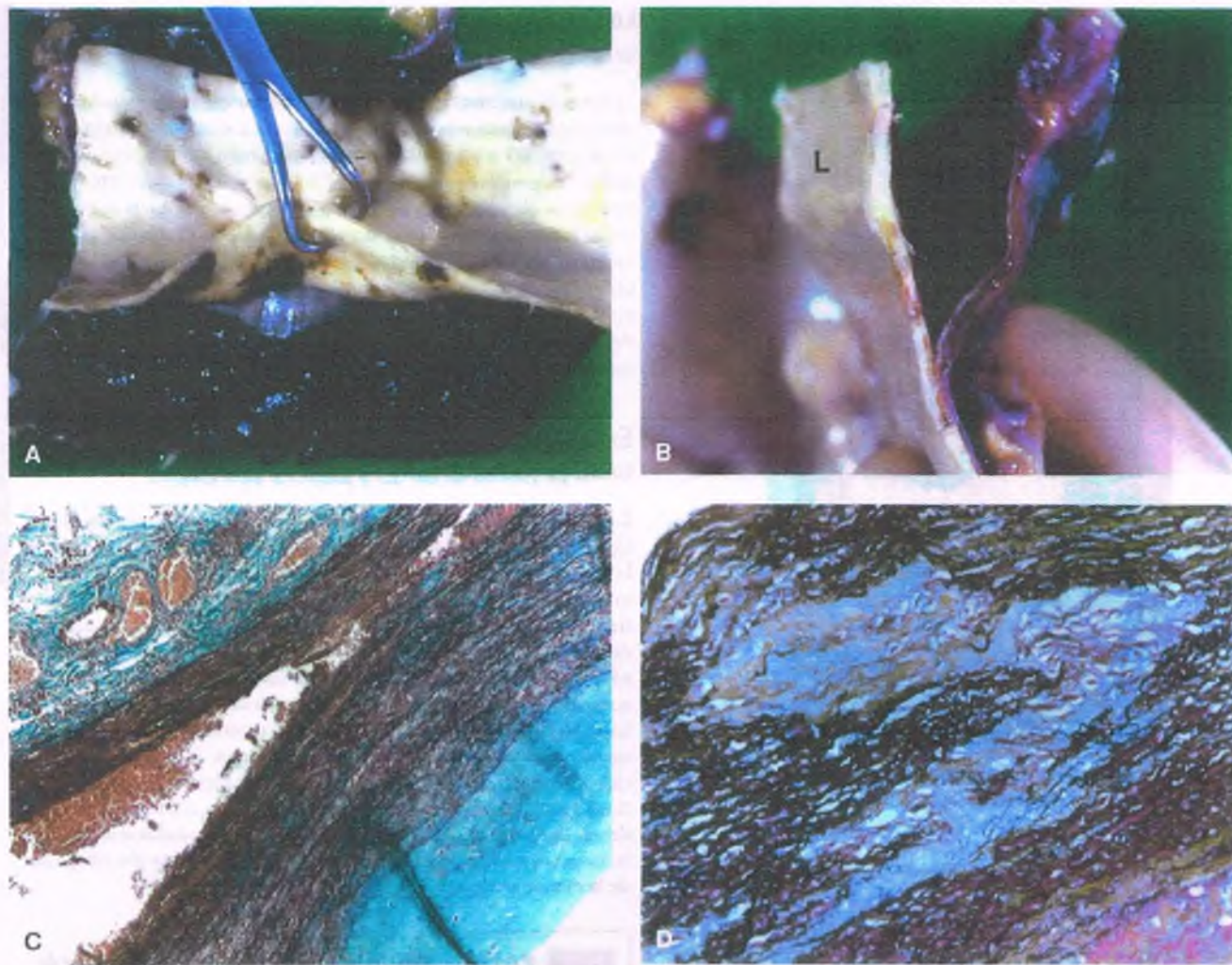


Figura 10-39. Aneurisma aórtico disecante. **A.** Aorta torácica en que con pinzas metálicas se exponen la disecación y el hematoma en la pared, con un coágulo sanguíneo antiguo. **B.** La aorta torácica se abrió en sentido longitudinal para revelar la presencia de sangre coagulada que diseca la media del vaso. L, luz. **C.** Aorta aterosclerótica que se disecó a lo largo del tercio externo de la media (tinción para elastina). **D.** Corte de la pared aórtica teñido con aldehído-fucsina, que revela cúmulos de material metacromático característicos del proceso degenerativo conocido como necrosis quística de la media.

dieta con carencia en cobre (la lisilooxidasa es una enzima que depende del cobre) permite la formación de aneurismas disecantes de la aorta. La misma lesión deriva de la alimentación con aminopropionitrilo β , un inhibidor de la lisilooxidasa. Las personas con enfermedad de Wilson que reciben tratamiento con penicilamina, un quelante del cobre, también podrían desarrollar necrosis de la media en la aorta. Si se analizan en conjunto, estos datos sugieren que el factor común en estas situaciones es una anomalía molecular que conduce al debilitamiento del tejido conjuntivo de la aorta.



PATOLOGÍA: Resulta controvertida la identificación del acontecimiento que desencadena la disecación de la media. En más del 95% de los casos se encuentra un desgarro transverso en la íntima y la porción interna de la media, y muchos sostienen que la laceración espontánea de la íntima permite que la sangre ubicada en la luz entre y diseca esa capa. Alternativamente se propone que la hemorragia que proviene de los vasos vasculares y se aloja en la capa media debilitada por la necrosis quística que sufre es el origen de la tensión a la que se somete la íntima, que a su vez determina el desgarro ubicuo de la misma.

La mayor parte de los desgarros de la íntima se producen en la aorta ascendente, entre 1 y 2 cm por encima del anillo aórtico. La disecación de la media se presenta pocos segundos después, y separa los dos tercios internos de la pared de la aorta de su tercio externo. También puede afectar a las arterias coronarias, los grandes vasos del cuello y las arterias renales, mesentéricas o ilíacas. Puesto que la pared externa del canal falso del aneurisma disecante es delgada, es frecuente que la hemorragia hacia el espacio extravascular —que incluye el pericardio, el mediastino, el espacio pleural y el retroperitoneo— cause la muerte. En el 5 al 10% de los casos, la sangre que se encuentra en el lugar de la disecación vuelve a entrar en la luz a través de un segundo desgarro distal, para constituir una “aorta en escopeta”. En una fracción comparable, el lugar de reentrada permite la comunicación de la aorta con una arteria importante, la más de las veces la arteria ilíaca.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Característicamente, los pacientes se presentan con dolor “desgarrador” intenso de inicio agudo en la región anterior del tórax, que en ocasiones se confunde con un infarto del miocardio. La pérdida de uno o más de los pulsos arteriales es frecuente, al igual que un soplo aórtico por regur-

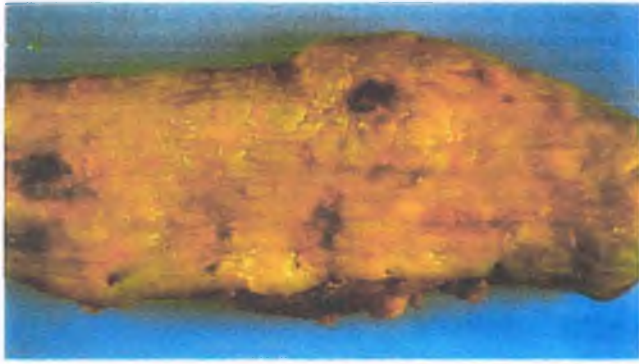


Figura 10-40. Aortitis sifilítica. La aorta torácica se aprecia dilatada y su superficie interna muestra el aspecto típico en "corteza de árbol".

gitación. Un signo frecuente es la hipertensión, aunque la hipotensión es un signo de mal pronóstico y sugiere la rotura aórtica. El taponamiento cardíaco o la insuficiencia cardíaca congestiva pueden diagnosticarse con los criterios usuales.

Antes de que se dispusiera de terapia antihipertensiva y quirúrgica, más de un tercio de los pacientes con disección aórtica sucumbían en las primeras 24 h, y el 80% fallecían en el transcurso de 2 semanas. La mitad de los supervivientes morían en los 3 meses siguientes. La intervención quirúrgica y el control de la hipertensión redujeron la mortalidad general hasta menos del 20%.

Los aneurismas sifilíticos se deben a la inflamación de los vasos vasculares de la aorta

La sífilis fue en alguna época la causa más frecuente de aneurismas aórticos, aunque esta enfermedad se ha vuelto menos común, al igual que la vasculopatía sifilítica, que incluye la aortitis y los aneurismas. Los aneurismas sifilíticos afectan principalmente a la aorta ascendente, que muestra endoarteritis y periarteritis de los vasos vasculares. Estos vasos se ramifican en la adventicia y penetran en los tercios externo y medio de la aorta, donde quedan rodeados por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Los cambios obliterantes en los vasos vasculares provocan necrosis focal y cicatrización de la media, así como ruptura y desorganización de la lámina elástica. Las cicatrices deprimidas en la media conducen a la formación de una superficie íntima rugosa, que determina su aspecto en "corteza de árbol" (fig. 10-40). La presión persistente de la sangre obliga finalmente a la pared debilitada de la aorta ascendente y del arco aórtico a formar un aneurisma fusiforme.

Los aneurismas micóticos (infecciosos) derivan del debilitamiento de la pared por una infección microbiana

Los aneurismas micóticos tienden a la rotura y a la hemorragia. Pueden desarrollarse en la pared de la aorta o en los vasos cerebrales durante la septicemia, con más frecuencia secundaria a una endocarditis bacteriana. También es habitual que se vean afectadas las arterias mesentéricas, la esplénica o las renales. Los aneurismas micóticos pueden desarrollarse asimismo adyacentes a un foco tuberculoso o a un absceso bacteriano.

Venas

Las venas varicosas son venas tortuosas con aumento de tamaño

Las varicosidades superficiales de las venas de la pierna suelen afectar al sistema safeno, y son muy frecuentes. Varían desde nodulaciones triviales en las venas dilatadas hasta la distensión dolorosa y discapacitante de todo el sistema venoso de la pierna, con alteraciones tróficas

secundarias. Se calcula que hasta entre el 10 y el 20% de la población cuentan con cierto grado de varicosidad en las venas de la pierna, aunque sólo una parte desarrollan síntomas.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Existen distintos factores de riesgo para el desarrollo de las venas varicosas:

- **Edad:** Las venas varicosas son más frecuentes al avanzar la edad y pueden alcanzar una incidencia del 50% en individuos mayores de 50 años. Este incremento de la incidencia podría corresponder a cambios degenerativos relacionados con el envejecimiento de los tejidos conjuntivos de las paredes venosas, la pérdida de la grasa y los tejidos conjuntivos de soporte, la disminución del tono por la flacidez muscular y la inactividad.
- **Sexo:** Entre individuos de 30 a 50 años de edad, las varices venosas afectan con más frecuencia a las mujeres que a los varones, en particular a aquellas que experimentaron un aumento de la presión venosa secundario al efecto compresivo del útero grávido sobre las venas ilíacas.
- **Herencia:** Existe una predisposición familiar importante para la formación de venas varicosas, que quizá se deba a configuraciones hereditarias o puntos de debilitamiento estructurales en las paredes o las válvulas de las venas.
- **Postura:** La presión en las venas de la pierna es entre 5 y 10 veces mayor cuando la persona se mantiene en posición erecta, en comparación con su valor en el decúbito. La consecuencia es que la incidencia de las venas varicosas y sus complicaciones es más alta en individuos cuyas ocupaciones les obligan a permanecer de pie en un solo sitio durante períodos prolongados.
- **Obesidad:** El peso corporal excesivo aumenta la incidencia de las venas varicosas, quizá debido al incremento de la presión intraabdominal o al soporte deficiente que proporciona la grasa subcutánea a las paredes vasculares.

Otros factores que incrementan la presión venosa en las piernas podrían causar la formación de venas varicosas, entre otros tumores pélvicos, insuficiencia cardíaca congestiva y obstrucción trombotica de los troncos venosos principales del muslo o la pelvis.

En la patogenia de las venas varicosas no queda claro si en primer lugar se produce la insuficiencia de las válvulas o la dilatación de los vasos. Independientemente de esto, los fenómenos se refuerzan uno al otro. Al tiempo que aumentan la longitud y el diámetro de la vena, se desarrollan tortuosidades. Una vez que el proceso comienza, la varicosidad se extiende en sentido longitudinal progresivamente hasta abarcar toda la vena afectada. Una vez que una válvula desarrolla insuficiencia, se genera una tensión mayor sobre el segmento del vaso y la válvula que se ubican por debajo de ella. El papel de la inflamación no se encuentra bien estudiado, aunque se ha comunicado el aumento de la expresión de moléculas de adhesión endotelial para leucocitos en las venas afectadas.



PATOLOGÍA: El estudio microscópico de las venas varicosas revela variación en el grosor de su pared. Algunas áreas son delgadas, por efecto de la dilatación, en tanto otras muestran engrosamiento por hipertrofia del músculo liso, fibrosis subíntima e incorporación de trombos parietales a la pared. Es frecuente observar calcificación en parches. Las deformidades valvulares consisten en engrosamiento, acortamiento y enrollamiento de las cúspides.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La inspección visual permite establecer el diagnóstico en el caso de las venas varicosas de la pierna. La mayoría de las venas varicosas tienen pocas consecuencias clínicas y constituyen ante todo un problema estético. El síntoma principal es el dolor local, que se intensifica con la bipedestación y se alivia con la elevación de las piernas. Las varices graves (fig. 10-41) pueden causar cambios tróficos en la piel que drenan las venas afectadas, proceso que se denomina **dermatitis por estasis**. Se requiere cirugía si la piel suprayacente se ulcera o si se produce hemorragia espontánea o trombosis extensa (que podría desencadenar una embolia pulmonar).



Figura 10-41. Venas varicosas en piernas. La presencia de varicosidades avanzadas en las venas superficiales de la pierna condujo al desarrollo de dermatitis por estasis y ulceración secundaria.

Las venas varicosas también se desarrollan en otros lugares

HEMORROIDES: Se trata de dilataciones de las venas del recto y el canal anal, y pueden desarrollarse por dentro o por fuera del esfínter del ano (v. cap. 13). Si bien puede existir una predisposición hereditaria, la enfermedad se agrava por los factores que incrementan la presión intra-abdominal, como el estreñimiento y el embarazo o la obstrucción venosa generada por tumores del recto. Las hemorroides sangran con frecuencia, lo que podría tomarse por un sangrado proveniente de un cáncer rectal. Las hemorroides trombosadas son en extremo dolorosas.

VARICES ESOFÁGICAS: Esta complicación de la hipertensión portal deriva más que nada de la cirrosis hepática (v. cap. 14). La presión portal elevada distiende las anastomosis que existen entre las circulaciones venosas portal y sistémica en la región distal del esófago. Si bien pueden ser prominentes en los estudios radiológicos, las varices esofágicas suelen tener un aspecto pequeño en el momento de la autopsia. Una vez que se colapsan tras la muerte, las únicas pruebas que podrían persistir de las lesiones son vetas azuladas en la mucosa esofágica. La hemorragia que deriva de las varices esofágicas es una causa frecuente de muerte en la cirrosis.

VARICOCELE: Esta masa escrotal palpable corresponde a varices del plexo pampiniforme (v. cap. 17).

La trombosis venosa profunda afecta principalmente a las venas de la pierna

- La **tromboflebitis** es la inflamación y la trombosis secundaria de las venas pequeñas y en ocasiones de otras de calibre mayor, que con frecuencia forma parte de una reacción local a una infección bacteriana.
- La **flebotrombosis** es el término que designa a la trombosis venosa que se desarrolla sin que exista una infección o inflamación de base.
- La **trombosis venosa profunda** hace referencia en la actualidad tanto a la flebotrombosis como a la tromboflebitis. Puesto que la

mayor parte de los casos de trombosis venosa no se relacionan con inflamación o infección, la enfermedad se asocia en la actualidad al reposo prolongado en cama o la disminución del gasto cardíaco. Alcanza su incidencia más alta en las venas profundas de la pierna y podría constituir una amenaza importante a la vida por su potencial de embolización pulmonar (es bien conocido el fenómeno de muerte súbita al iniciar la deambulacion tras la cirugía). Las deficiencias de anticoagulantes, como la proteína C y la trombina, incrementan la incidencia de la tromboembolia venosa. La trombosis venosa profunda se discute más ampliamente en el capítulo 7.

Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos son canales de pared delgada y baja presión. Son importantes para mantener el equilibrio hídrico normal en los tejidos, al proporcionar una vía de drenaje del filtrado del plasma, las células y el material extraño que derivan de los espacios intersticiales. También tienen relevancia para la digestión de las grasas, por mediación de los canales linfáticos ubicados dentro las vellosidades intestinales, y para la vigilancia inmunitaria. Los vasos linfáticos tienen una permeabilidad mayor que los vasos sanguíneos, en parte debido a que cuentan con menos uniones estrechas. El NO₂ podría actuar como mediador de distintos factores de crecimiento linfangiógenos, y ser importante para la función linfática. Por ejemplo, el NO₂ tiene capacidad de inhibir el bombeo en los vasos linfáticos colectores. La inflamación y los tumores pueden diseminarse por medio del sistema linfático.

PATOGENIA MOLECULAR: Es probable que la comprensión de los casos complejos para el desarrollo de los vasos linfáticos facilite el tratamiento de los trastornos en que se encuentran involucrados. El Fox2, un factor de transcripción del forkhead (horquilla), regula la morfogénesis de las válvulas linfáticas y mantiene el fenotipo de los capilares linfáticos en una fase avanzada del desarrollo. La vía VEGF-C/VEGFR-3 participa en la migración de las células endoteliales linfáticas, su proliferación y supervivencia. Las mutaciones de sentido erróneo del VEGFR-3 desencadenan linfedema e hipoplasia linfática. La PROX-1 es esencial para los pasos tempranos de la formación de vasos linfáticos, como su gemación a partir de la vena cardinal anterior y la formación de sacos linfáticos. También contribuye, junto con la podoplanina, el VEGFR-3 y la neuropilina-2 al desarrollo del plexo linfático primario. En enfermedades inflamatorias, las citocinas aumentan la síntesis de VEGF-C, mientras que los macrófagos expresan VEGFR-3 y secretan VEGF-C. En estudios experimentales es posible bloquear la metástasis tumoral y la linfangiogénesis al inhibir al VEGF-C y al VEGFR-3. En algunos pacientes el linfedema primario se relaciona con mutaciones del VEGFR-3, el FOXC2 y el SOX18.

La linfangitis corresponde a la infección y la inflamación de los vasos linfáticos

El transporte de material infeccioso hacia los ganglios linfáticos regionales incita la **linfadenitis**. La periferia de un foco de inflamación muestra vasos linfáticos dilatados ocupados por exudado, células, detritos celulares y bacterias. Cuando los tejidos se expanden por efecto del exudado, existe una distensión comparable de los canales linfáticos y se genera una apertura de los canales intercelulares ubicados entre las células endoteliales.

Casi cualquier patógeno puede causar linfangitis aguda, aunque entre los agentes nocivos que destacan en este sentido se encuentran los estreptococos beta hemolíticos (*Streptococcus pyogenes*). El proceso puede extenderse más allá de estos canales hacia los tejidos circundantes. Los

ganglios linfáticos de drenaje muestran de manera constante aumento de volumen e inflamación. La linfangitis aguda se caracteriza por estrías eritematosas subcutáneas dolorosas, que en muchas ocasiones se acompañan de dolor en los ganglios linfáticos regionales.

La obstrucción linfática causa linfedema

Los vasos linfáticos pueden obstruirse por la existencia de tejido cicatricial o células tumorales intraluminales, por la presión ejercida por algún tejido tumoral circundante o por taponamiento con parásitos. Puesto que las vías linfáticas colaterales son abundantes, el linfedema (distensión del tejido por la linfa) suele presentarse sólo cuando se obstruyen los troncos principales, en particular en la axila o la región inguinal. Por ejemplo, la disección de ganglios linfáticos axilares interrumpe con frecuencia los canales linfáticos y provoca linfedema del brazo. La obstrucción linfática prolongada desencadena dilatación progresiva de los vasos linfáticos, proceso que se denomina **linfangiectasia**, así como crecimiento excesivo de tejido fibroso. El término **elefantiasis** describe la extremidad linfedematosa con incremento importante de volumen. En los trópicos, la filariasis, en la que el gusano parásito invade los vasos linfáticos (v. cap. 9), es una causa frecuente de elefantiasis.

La enfermedad de Milroy es un tipo de linfedema hereditario, presente en el momento del nacimiento. Suele afectar sólo a una extremidad, aunque puede tener distribución más amplia y presentarse en los párpados y los labios. Los tejidos afectados muestran canales linfáticos con gran dilatación y toda el área muestra un aspecto en panal de abeja o esponja. Es más correcto considerar esta lesión como una variante de linfangiectasia que sólo como un linfedema.

Tumores benignos de los vasos sanguíneos

Los tumores del sistema vascular son frecuentes. Muchos son hamartomas, es decir, masas de células maduras desorganizadas y tejidos característicos del órgano específico, más que neoplasias verdaderas. Algunas mutaciones se vinculan con anomalías vasculares. Por ejemplo, se identificaron mutaciones de la endoglinina y el ALK-1 en la telangiectasia hemorrágica hereditaria, al igual que varias mutaciones génicas en la malformación cavernosa cerebral familiar.

Los hemangiomas son tumores benignos frecuentes de los canales vasculares

Los hemangiomas suelen desarrollarse en la piel, pero también pueden encontrarse en órganos internos.



PATOLOGÍA:

HEMANGIOMA CAPILAR: Esta lesión se compone de canales vasculares con el tamaño y la estructura de los capilares normales. Los hemangiomas capilares pueden desarrollarse en cualquier tejido. Los lugares afectados con más frecuencia son la piel, los tejidos subcutáneos, las membranas mucosas de labios y boca y vísceras como el bazo, los riñones y el hígado. El diámetro de los hemangiomas capilares varía desde algunos milímetros hasta varios centímetros. Tiene coloración roja brillante o azul, lo que depende del grado de oxigenación de la sangre. En la piel los hemangiomas capilares se conocen como **marcas de nacimiento** o **manchas en rubí**. El único problema que generan es de carácter estético.

HEMANGIOMA JUVENIL: También denominados **hemangiomas en fresa**, se encuentran en la piel de los neonatos. Crecen con rapidez durante los primeros meses de vida y comienzan a desaparecer entre los 1 y 3 años de edad, para involucionar en su totalidad en casi

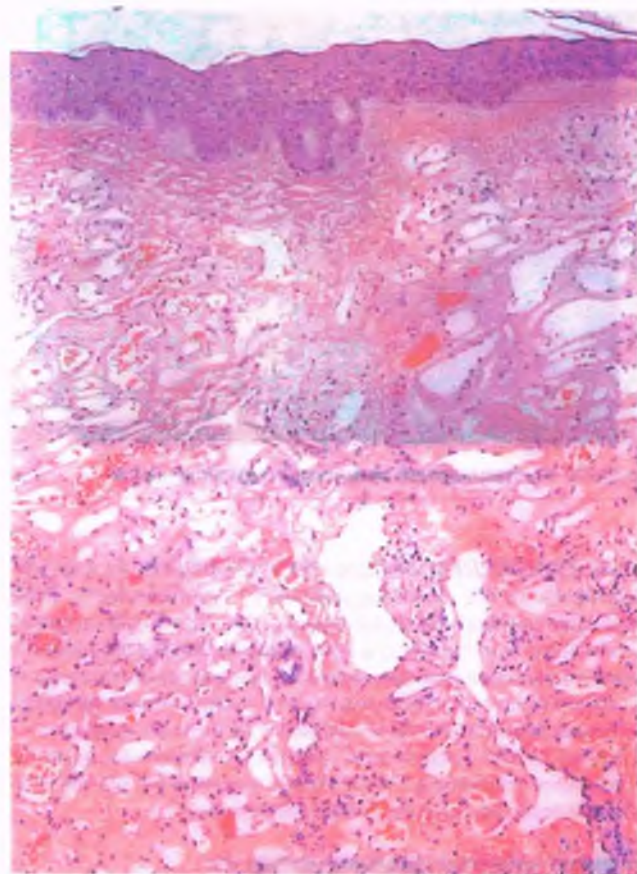


Figura 10-42. Hemangioma juvenil. En el tejido subcutáneo se identifica una red de vasos delicados que forman anastomosis.

todos los casos (80%) al alcanzar los 5 años de edad. Los hemangiomas juveniles contienen masas apretadas de capilares, separadas por un estroma de tejido conjuntivo (fig. 10-42). Los canales recubiertos con endotelio suelen encontrarse llenos de sangre. Las trombosis, en ocasiones organizadas, son frecuentes. En algunos casos los canales vasculares se rompen, y producen cicatrización y acumulación de hemosiderina. Los hemangiomas juveniles suelen encontrarse bien delimitados aunque carecen de cápsula. Si bien las proyecciones digitales del tejido vascular podrían dar la impresión de invasión, estas lesiones son benignas; no causan invasión ni originan metástasis.

HEMANGIOMA CAVERNOSO: Esta denominación se reserva para las lesiones constituidas por canales vasculares amplios, que con frecuencia se entrecruzan con vasos pequeños de tipo capilar. Cuando los hemangiomas cavernosos se desarrollan en la piel (fig. 10-43), se denominan **manchas en vino de Oporto**. También aparecen en las superficies mucosas y los órganos viscerales, como el bazo, el hígado y el páncreas. Si se presentan en el cerebro, pueden crecer con lentitud y provocar síntomas neurológicos después de períodos silentes prolongados.

Un hemangioma cavernoso es una masa esponjosa rojo-azulada blanda, con un diámetro que puede alcanzar varios centímetros. A diferencia de los hemangiomas capilares, los hemangiomas cavernosos no muestran involución espontánea. No obstante la lesión se encuentra limitada por un borde bien definido, carece de cápsula. Contiene espacios grandes recubiertos por endotelio que contienen sangre, separados por tejido conjuntivo escaso. Los hemangiomas cavernosos pueden sufrir cambios diversos, entre los que se encuentran la trombosis y la fibrosis, la cavitación quística y la hemorragia intraquística.



Figura 10-43. Hemangioma cavernoso congénito en la piel.

SÍNDROMES DE HEMANGIOMATOSIS MÚLTIPLE: Es posible el desarrollo de más de un hemangioma en un mismo tejido. Puede producirse una afectación de dos tejidos o más, como la piel y el sistema nervioso, o el bazo y el hígado. El **síndrome de Von Hippel-Lindau** es una entidad rara en la que se desarrollan hemangiomas cavernosos en el cerebelo o el tronco encefálico, y en la retina. El **síndrome de Sturge-Weber** implica un trastorno del desarrollo de los vasos sanguíneos en el cerebro y la piel. Otras lesiones con relación estrecha son los angiomias plexiformes o racemosos, los aneurismas cirsoideos y la dilatación angiomatosa de los vasos del cerebro y otros órganos.

El tumor glómico (glomangioma) es un tumor doloroso del glomo

Los glomos son de ordinario receptores neuromioarteriales sensibles a la temperatura y que regulan el flujo arteriolar. Los tumores glómicos muestran distribución amplia en la piel, en particular en las regiones distales de los dedos de las manos y los pies. Este patrón lo pone en evidencia la ubicación de los tumores del glomo, que de manera característica tienen localización subungueal.



PATOLOGÍA: Las lesiones suelen tener menos de 1 cm de diámetro; muchas no miden más de algunos milímetros. En la piel, muestran elevación ligera, forma redondeada, coloración

rojo-azulada e induración (fig. 10-44). Sus dos componentes histológicos principales son canales vasculares ramificados contenidos en un estroma de tejido conjuntivo, así como agregados o nidos de células especializadas del glomo. Estas últimas son células de configuración regular, redondas o cuboides, que muestran características típicas de células de músculo liso en la microscopia electrónica.

El hemangioendotelioma es un tumor vascular de células endoteliales que representa una variante intermedia entre los hemangiomas benignos y los angiosarcomas con características malignas francas

El hemangioendotelioma epitelioido o histiocitoide muestra células endoteliales con un citoplasma eosinófilo, muchas veces vacuolado. Pueden observarse luces vasculares, así como algunas mitosis. Estos tumores se desarrollan en casi cualquier estructura. Su extirpación quirúrgica tiene por lo general un efecto curativo, pero cerca de una quinta parte de los individuos desarrollan metástasis.

El hemangioendotelioma de células en huso se produce sobre todo en varones de cualquier edad, por lo general en la dermis y el tejido subcutáneo de la región distal de las extremidades. Muestra espacios vasculares recubiertos con endotelio, hacia cuyo interior se extienden proyecciones papilares. Si bien la lesión puede mostrar recidiva local tras la escisión, es raro que produzca metástasis.

Tumores malignos de los vasos sanguíneos

Las neoplasias vasculares malignas son raras. Sólo en casos contados se originan a partir de tumores benignos preexistentes.

El angiosarcoma es un tumor raro de gran malignidad que deriva de las células endoteliales

Estos tumores afectan a personas de ambos sexos y de cualquier edad. Surgen como nódulos rojos pequeños, indoloros y bien delimitados. Sus ubicaciones más frecuentes son la piel, los tejidos blandos, la mama, el hueso, el hígado y el bazo. Finalmente la mayoría de ellos se convierten en masas carnosas de color gris pálido que carecen de cápsula. Estos tumores suelen sufrir necrosis central, con ablandamiento y hemorragia.



PATOLOGÍA: Los angiosarcomas muestran diversos grados de diferenciación, que van desde los que se componen principalmente de elementos vasculares diferenciados hasta

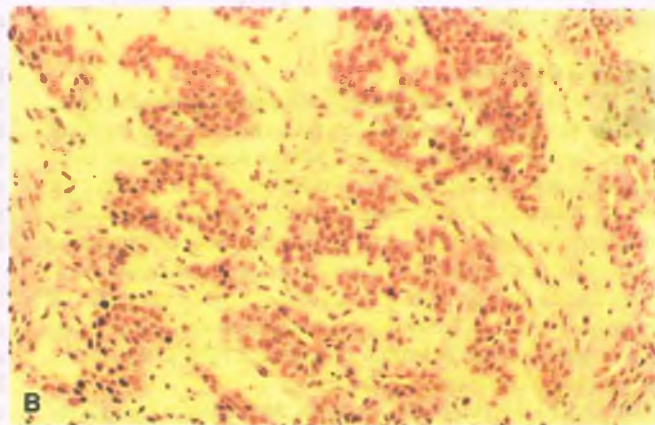


Figura 10-44. Tumor glómico. A. En la superficie dorsal de la mano se observa un nódulo tumoral prominente en el tercio proximal del índice. B. Una microfotografía de la lesión mostrada en A revela nidos de células de tumor glómico que se alojan en un estroma fibrovascular.

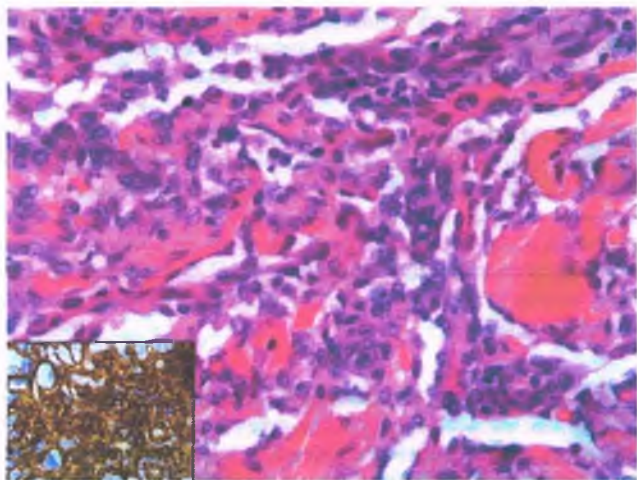


Figura 10-45. Angiosarcoma. Células malignas en huso que delimitan canales mal definidos. Recuadro. Inmunotinción para CD31, un marcador endotelial.

los tumores indiferenciados con pocos canales sanguíneos reconocibles (fig. 10-45). Estos últimos muestran mitosis frecuentes, pleomorfismo y células gigantes y tienden a ser más agresivos. Casi la mitad de los pacientes con angiosarcoma mueren por la enfermedad.

El angiosarcoma hepático genera un especial interés; se asocia a carcinógenos ambientales, en particular arsénico (un componente de los pesticidas) y cloruro de vinilo (que se utiliza para la producción de plásticos). El angiosarcoma hepático se observaba tras la administración de dióxido de torio, un medio de contraste radiactivo que utilizaban los radiólogos antes de 1950. Los macrófagos de los sinusoides hepáticos endocitan el dióxido de torio, y en ellos permanece el resto de la vida.

Existe un período latente prolongado entre la exposición a los químicos o radionúclidos y el desarrollo del angiosarcoma hepático. Los cambios detectables más tempranos son la atipia y la hiperplasia difusa de las células del recubrimiento de los sinusoides hepáticos. Los tumores suelen ser multicéntricos y podrían originarse también a partir del bazo. Los angiosarcomas hepáticos tienen gran malignidad y se diseminan tanto por invasión local como por metástasis.

Hemangiopericitoma

El hemangiopericitoma es una neoplasia rara que se creía que derivaba de los pericitos, células de músculo liso modificadas que se ubican fuera de las paredes de los capilares y las arteriolas. Sin embargo, no está claro si la neoplasia deriva de hecho de estas células. Estos tumores se presentan como masas pequeñas de canales similares a los capilares, rodeados por, y muchas veces incluidos en, nidos o masas de células redondas o en forma de huso. Las células tumorales se encuentran característicamente revestidas por una membrana basal.

Los hemangiopericitomas pueden desarrollarse en cualquier lugar, pero son más comunes en el retroperitoneo y las extremidades inferiores. Casi todas las lesiones se extirpan por medios quirúrgicos antes de la invasión o la formación de metástasis. Los hemangiopericitomas malignos producen metástasis pulmonares, óseas, hepáticas y ganglionares.

El sarcoma de Kaposi es una complicación frecuente del síndrome de inmunodeficiencia adquirida

El sarcoma de Kaposi es un tumor angioproliferativo maligno que deriva de las células endoteliales.

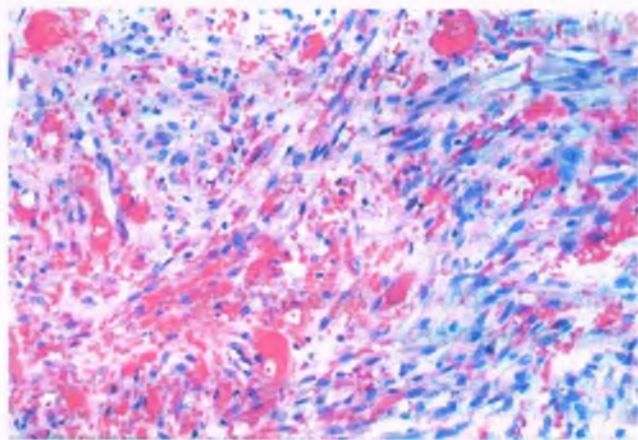


Figura 10-46. Sarcoma de Kaposi. Microfotografía de una lesión vascular de un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida que revela células neoplásicas numerosas mal diferenciadas y con aspecto en huso, así como una lesión vascular ocupada por eritrocitos.

EPIDEMIOLOGÍA: El sarcoma de Kaposi fue descrito en su origen en el siglo XIX por Moritz Kaposi como un tumor esporádico endémico de ciertas regiones de África Central, aunque un hecho curioso era que se producía ante todo en varones durante la sexta y la séptima décadas de vida. A pesar de esto, el sarcoma de Kaposi en la actualidad se desarrolla de forma epidémica en pacientes inmunodeprimidos, en particular aquellos con SIDA. Un miembro de la familia de los virus del herpes, el virus del herpes humano tipo 8 (virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi), es el responsable del desarrollo de este tumor. Sólo un porcentaje pequeño de individuos infectados por el virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi desarrollan sarcoma de Kaposi. No se conocen del todo los factores que influyen sobre el riesgo de desarrollo de sarcoma de Kaposi en los individuos que carecen de infección por VIH.

PATOLOGÍA: El sarcoma de Kaposi comienza a manera de nódulos cutáneos dolorosos de color violeta o café, de 1 mm a 1 cm de diámetro. Aparecen con más frecuencia en las manos o los pies, aunque pueden desarrollarse en cualquier sitio. Su histología es muy variable. Una variante se asemeja al hemangioma simple, con cúmulos apretados de capilares y macrófagos diseminados cargados con hemosiderina. Otras variantes tienen gran celularidad y sus espacios vasculares son menos prominentes (fig. 10-46). Podría resultar difícil distinguir las lesiones de los fibrosarcomas, aunque es posible demostrar su origen endotelial por medio de inmunquímica y por microscopía electrónica. El sarcoma de Kaposi se considera una lesión maligna y puede mostrar diseminación amplia en el organismo, aunque sólo de manera excepcional constituye la causa de la muerte.

Tumores del sistema linfático

Se han descrito muchas variantes histológicas y clínicas de crecimientos locales en los vasos linfáticos. Es difícil establecer la diferenciación entre anomalías, proliferaciones secundarias a la estasis y neoplasias verdaderas. En general, los tumores linfáticos se distinguen en función de su tamaño y ubicación. Los espacios linfáticos pueden ser pequeños, como en los linfangiomas capilares, o grandes y dilatados, como en las lesiones quísticas o cavernosas. Las lesiones linfangiomatosas pueden desarrollarse en casi cualquier estructura, entre otras la piel, el mediastino, el retroperitoneo y el bazo.

Linfangioma capilar

En ocasiones denominados "linfangiomas simples", estos tumores benignos son nódulos cavernosos pequeños, circunscritos, de color grisáceo-rosado, y pueden ser únicos o múltiples. Tienen distribución subcutánea y se desarrollan en la piel de la cara, los labios, el tórax, los genitales o las extremidades. Los linfangiomas capilares se componen de espacios de tamaño variable y con pared delgada, recubierta por células endoteliales, y contienen linfa y leucocitos ocasionales.

Linfangioma quístico (higroma quístico, linfangioma cavernoso)

Estas lesiones benignas son más comunes en el cuello y la axila, aunque también pueden desarrollarse en el mediastino y en ocasiones en el retroperitoneo. Pueden alcanzar de 10 a 15 cm de diámetro o más, y ocupar toda la axila o distorsionar las estructuras del cuello.



PATOLOGÍA: Los linfangiomas quísticos son blandos, esponjosos y rosados. A partir de su superficie de corte exudan un líquido acuoso. El estudio microscópico revela que contienen espacios recubiertos por endotelio, ocupados por un fluido rico en proteínas. Estos espacios se diferencian de los vasos sanguíneos puesto que carecen de eritrocitos y leucocitos. Es posible que cuenten con células de músculo liso y tejido conjuntivo abundantes, con distribución irregular.

El linfangiosarcoma puede desarrollarse tras el linfedema o la radiación

Se trata de tumores malignos raros que se desarrollan en el 0,1% al 0,5% de las personas con linfedema del brazo tras la mastectomía radical. La diferenciación entre este tumor y el angiosarcoma es compleja, y algu-

nos autores creen que se trata de una misma lesión. El linfangiosarcoma también puede desarrollarse en otras regiones, como por ejemplo en la pierna tras la radioterapia por carcinoma del cuello uterino.



PATOLOGÍA: Los linfangiosarcomas surgen como nódulos violáceos, con frecuencia múltiples, en la piel edematosa. En el análisis histológico los nódulos están compuestos por células que se asemejan a las del endotelio capilar y cuentan con zonas adherentes entre ellas. Las paredes de los vasos del tumor tienen una variante rudimentaria de membrana basal. Los linfangiosarcomas muestran gran malignidad y, a pesar de la cirugía radical, determinan un pronóstico malo.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Si bien los hemangiomas son sin duda benignos, su origen es incierto; pueden ser neoplasias verdaderas o hamartomas. Las pruebas que demostrarían su origen hamartomatoso (es decir, que se trata de una malformación) incluyen 1) el hecho de que la lesión está presente en el momento del nacimiento; 2) que crece sólo al tiempo que lo hace el organismo y sus dimensiones se mantienen limitadas, y 3) una vez que cesa su crecimiento la lesión suele mantenerse sin cambios de manera indefinida mientras no sufra traumatismos, trombosis o hemorragia.

El desarrollo de estas malformaciones vasculares recuerda a la embriología del sistema vascular. Una red de canales endoteliales sufre remodelación y adquiere una capa muscular y una adventicia. Desde esta perspectiva, la malformación vascular corresponde a la persistencia de los canales originales o modificados, y a mezclas de elementos de tejido conjuntivo que derivan del mesénquima. En la actualidad los hemangiomas se clasifican en función de su tipo histológico y su ubicación, aunque es probable que su caracterización molecular permita el desarrollo de clasificaciones nuevas y una comprensión más detallada en cuanto al pronóstico de cada una de ellas.

Anatomía del corazón

- El miocito cardíaco
- Sistema de conducción
- Arterias coronarias

Hipertrofia miocárdica e insuficiencia cardíaca**Cardiopatías congénitas**

- Clasificaciones de las cardiopatías congénitas
- Cortocircuito inicial de izquierda a derecha
- Cortocircuito de derecha a izquierda
- Cardiopatías congénitas sin cortocircuito

Cardiopatía isquémica

- Enfermedades que limitan el aporte sanguíneo al corazón
- Situaciones que limitan la disponibilidad de oxígeno
- Aumento en la demanda de oxígeno
- Infartos miocárdicos
- Intervenciones terapéuticas
- Cardiopatía isquémica crónica

Cardiopatía hipertensiva

- Efectos de la hipertensión en el espacio cardíaco
- Causa de muerte en pacientes con hipertensión

Corazón pulmonar**Enfermedades valvulares y endocárdicas****adquiridas**

- Cardiopatía reumática
- Trastornos vasculares en enfermedades del colágeno
- Endocarditis bacteriana
- Endocarditis trombótica no bacteriana
- Estenosis aórtica calcificante
- Calcificación del anillo de la válvula mitral
- Prolapso de la válvula mitral
- Disfunción del músculo papilar
- Cardiopatía carcinoide

Miocarditis

- Miocarditis viral
- Otras formas de miocarditis infecciosa
- Miocarditis granulomatosa
- Miocarditis por hipersensibilidad
- Miocarditis de células gigantes

Enfermedades metabólicas del corazón

- Cardiopatía por hipertiroidismo
- Cardiopatía por hipotiroidismo
- Cardiopatía por deficiencia de tiamina (beriberi)

Miocardopatía

- Miocardopatía idiopática dilatada
- Miocardopatía secundaria dilatada
- Miocardopatía hipertrofica
- Miocardopatía arritmógena del ventrículo derecho
- Miocardopatía restrictiva

Muerte súbita cardíaca

- Muerte súbita en pacientes con corazón normal desde el punto de vista estructural

Tumores cardíacos

- Mixoma cardíaco
- Rabdomioma
- Fibroelastoma papilar
- Otros tumores

Enfermedades del pericardio

- Derrame pericárdico
- Pericarditis aguda
- Pericarditis constrictiva

Patología relacionada con intervenciones terapéuticas

- Angioplastia y colocación de stent coronario
- Colocación de injerto coronario
- Válvulas protésicas
- Trasplante cardíaco

El corazón es un órgano muscular del tamaño de un puño con funciones de bombeo que tiene una notoria capacidad para trabajar sin descanso durante los 90 o más años que dura el ciclo de vida humano. Si es necesario, el gasto cardíaco puede aumentar considerablemente, en parte porque la circulación coronaria es capaz de multiplicar el flujo sanguíneo normal hasta por 10. El ventrículo también responde al aumento a corto plazo en la carga de trabajo mediante la dilatación, siguiendo el principio de la ley de Starling aplicada al corazón. Cuando se impone un aumento en la carga por un período más prolongado

(p. ej., en casos de hipertensión sistémica), se produce hipertrofia del ventrículo izquierdo, un proceso adaptativo que aumenta la capacidad de trabajo del corazón. Sin embargo, este mecanismo compensatorio tiene limitaciones, hasta alcanzar un punto en el que el corazón no puede proporcionar mayor riego sanguíneo hacia los tejidos periféricos; el resultado es insuficiencia cardíaca congestiva. El daño al miocardio, causado habitualmente por cardiopatía isquémica, también limita la capacidad del ventrículo izquierdo para bombear sangre y de manera similar produce insuficiencia cardíaca.

Anatomía del corazón

El corazón de un adulto de sexo masculino pesa de 280 a 340 g, mientras que el de la mujer pesa entre 230 y 280 g. Es un órgano con funciones de bombeo constituido por dos sistemas. La sangre entra en cada lado a través de la aurícula, cuya pared es delgada, y desde allí es impulsada hacia los ventrículos, cuya pared muscular es más gruesa. El ventrículo derecho es considerablemente más delgado (<0.5 cm) en comparación con el ventrículo izquierdo (de 1.3 cm a 1.5 cm) debido a la baja presión venosa y la relativamente menor poscarga en el lado derecho del corazón. La sangre entra en los ventrículos a través de las válvulas auriculo-ventriculares, la válvula mitral en el lado izquierdo y la tricúspide en el derecho. Las valvas de estas válvulas se mantienen en su posición gracias a los cordones tendinosos, estructuras fibrosas muy fuertes, que se encuentran unidas a la cara interna de la pared del ventrículo a través de los músculos papilares. Los lugares de entrada de la aorta y la arteria pulmonar se encuentran resguardados respectivamente por las válvulas aórtica y pulmonar, cada una de las cuales está constituida por tres cúspides semilunares.

La pared cardíaca está formada por tres capas: la más externa, llamada pericardio, una intermedia conocida como miocardio y la interna,

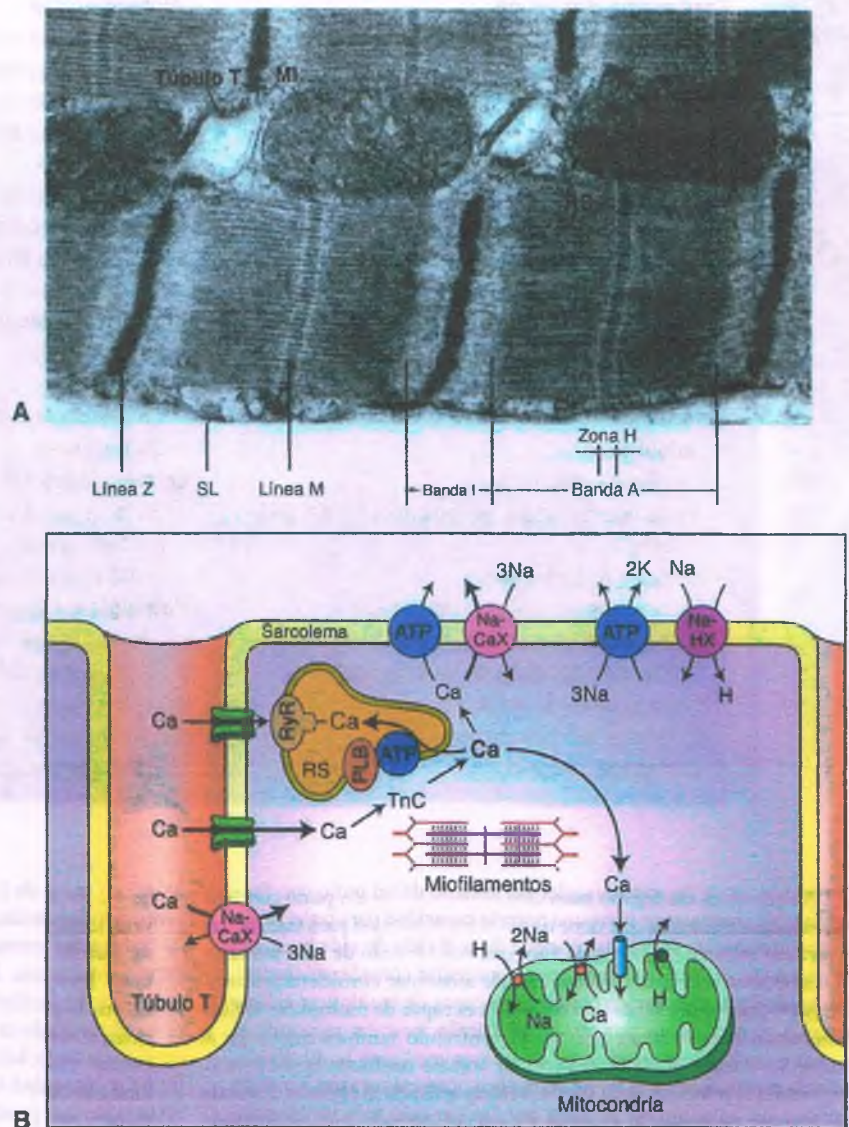
denominada endocardio. El corazón está rodeado y encerrado entre una capa de pericardio visceral y parietal, el cual se encuentra separado por la cavidad pericárdica.

Las células musculares cardíacas son las responsables de la fuerza contráctil del órgano

El miocardio está formado por una red de células miocárdicas individuales, cada una de las cuales en condiciones normales posee un solo núcleo y se encuentra separada por las células adyacentes mediante discos intercalados que contienen uniones eléctricas y de adhesión célula a célula. En la microscopía electrónica se observa la estructura y distribución del sarcolema, el retículo sarcoplasmático (RS), el sistema de túbulos T, el núcleo y numerosas mitocondrias (fig. 11-1A). Los elementos contráctiles del miocito, los miofilamentos, se encuentran distribuidos en haces conocidos como miofibrillas, los cuales se hallan separados por las mitocondrias y el RS. Las miofibrillas están organizadas en unidades que se repiten de manera sistemática denominadas sarcómeros.

El sarcómero es la unidad funcional básica del aparato contráctil. Está constituida por un disco Z en cada extremo y filamentos gruesos

Figura 11-1. Ultraestructura del miocardio. A. Microfotografía electrónica del ventrículo izquierdo en plano longitudinal, en la que se observa el sarcolema (SL); los sarcómeros de las miofibrillas, delimitados por las líneas Z; bandas A; bandas I; zonas H y líneas M. También se observan las mitocondrias (Mi), el retículo sarcoplasmático (RS) y los túbulos T. Las bandas I y zonas H se encuentran ausentes cuando las miofibrillas se acortan. El fundamento estructural del bandeo se muestra en la microfotografía electrónica. Los delgados filamentos que se extienden en los ángulos del lado derecho hacia los filamentos más gruesos (de miosina) son los puentes cruzados que forman los enlaces cruzados que generan la fuerza junto con la actina. La magnitud de la fuerza que puede ser generada es proporcional a la longitud de los miofilamentos involucrados y alcanza su máximo cuando los sarcómeros se encuentran entre 2 μm y 2.2 μm de longitud. Cuando los sarcómeros son menores de 2 μm de longitud, los delgados filamentos que cortan a través de cada uno y se superponen disminuyen el potencial de generación de fuerza de los enlaces cruzados; de forma similar, cuando los sarcómeros son estirados más allá de 2.2 μm , hay una disminución de la fuerza que es proporcional al ensanchamiento de la zona H. Este mecanismo puede ser el mismo que explica la ley de Starling en el corazón. **B.** Vías de regulación de la homeostasis del Ca^{2+} y del acoplamiento excitación-contracción en los miocitos cardíacos. El potencial de acción cardíaco constituye una corriente de despolarización dentro de los túbulos T donde los canales dependientes de voltaje tipo L para Ca^{2+} se encuentran en altas concentraciones (estructuras canaliculares de color verde). La entrada de Ca^{2+} a través de estos canales (ICa) estimula la liberación de Ca^{2+} a partir del RS (localizado muy cerca de los túbulos T) a través del RyR2. El aumento transitorio en el Ca^{2+} en el citoplasma favorece la contracción mediante interacciones con la troponina T cardíaca (TnC). El nivel de Ca^{2+} diastólico en reposo se recupera mediante la recaptación dentro del RS y la salida mediante intercambio de sodio-calcio (Na-CaX) y la bomba de adenosina trifosfato (ATP).



interdigitados y delgados, orientados perpendicularmente al disco Z (fig. 11-1). Los filamentos gruesos contienen cadenas pesadas de miosina, proteína C unida a miosina y cadenas ligeras de miosina. Los filamentos delgados, que se encuentran limitados por la banda A, interactúan con la proteína sarcomérica gigante, titina (~27 000 aminoácidos de longitud), que corre a lo largo del disco Z hasta la línea M, formando así un tercer sistema de filamentos dentro del sarcómero. La titina ayuda a mantener el delicado ensamblaje entre las proteínas miofibrilares y contribuye a mantener las propiedades viscoelásticas del músculo cardíaco. Los delgados filamentos que contienen actina y proteínas reguladoras, incluyendo la α -tropomiosina-1 y del complejo troponina (troponinas cardíacas I, C y T) y que se extienden desde el disco Z hasta la banda I y posteriormente hasta la banda A. La interacción de estos miofilamentos genera la fuerza de contracción. La magnitud de la fuerza que puede ser generada es proporcional a la magnitud con la que se superponen los filamentos gruesos y delgados, y alcanza su punto máximo cuando los sarcómeros tienen una longitud de 2.0 μm a 2.2 μm .

Cuando la longitud del sarcómero es menor a 2 μm , los filamentos delgados se entrecruzan y superponen unos con otros, disminuyendo el potencial de generación de fuerza de los enlaces cruzados. Cuando se estira más allá de 2.2 μm , la fuerza disminuye en proporción al ensanchamiento de la zona H. **Este mecanismo es la base de la ley de Starling en el corazón, la cual establece que la fuerza de contracción del corazón está en función de la longitud de la fibra durante la diástole.** La longitud media del sarcómero es de alrededor de 2.2 μm cuando la presión al final de la diástole del ventrículo izquierdo se encuentra en el límite superior normal.

La contracción del músculo cardíaco es iniciada por un aumento en la cantidad de calcio libre en el citoplasma. En un miocito normal, un potencial de acción desencadena la entrada de iones de calcio al interior de la célula a través de los canales del calcio dependientes de voltaje tipo L hacia los túbulos T. Estas invaginaciones del sarcolemma llevan la corriente de despolarización y producen la entrada de un voltaje dependiente de Ca^{2+} hacia el interior de los orgánulos intracelulares encargados de la regulación de la homeostasis del calcio (cisternas laterales del RS) y del aparato contráctil mismo (fig. 11-1 B). La entrada de calcio estimula la liberación del Ca^{2+} retenido en el RS (liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}) a través del receptor cardíaco rianodina (RyR2). El aumento en el calcio citosólico produce un cambio en la configuración de las proteínas reguladoras de los miofilamentos, en particular de la troponina, que permite que los puentes cruzados entre la actina y la miosina se rompan y se formen nuevamente de manera repetida. Como resultado, los filamentos se desplazan unos sobre otros, causando la contracción del miocardio. **El número de áreas contráctiles activadas y la fuerza resultante generada es directamente proporcional a la concentración de Ca^{2+} alrededor de las miofibrillas.**

La relajación del miocardio se produce cuando el Ca^{2+} de citoplasma regresa a su nivel bajo normal (diastólico) de 10-7 M. Este proceso depende del adenosina trifosfato (ATPasa) del RS, que bombea el Ca^{2+} desde el citoplasma hacia el RS. El Ca^{2+} del citoplasma también disminuye hasta su nivel de reposo normal de la diástole mediante el transporte hacia el exterior favorecido por el intercambio sodio-calcio y de la bomba de calcio sarcolémica (fig. 11-1B). **Así, la relajación del miocardio es un proceso activo que requiere el uso de energía.**

Los sistemas de conducción están constituidos por miocitos especializados

Los miocitos tienen dos funciones principales: 1) inician el latido cardíaco generando un impulso eléctrico automático rítmicamente, que es más rápido en el nódulo sinoauricular que en las partes más distales del sistema, y 2) distribuyen la corriente eléctrica para activar el miocardio auricular y ventricular siguiendo un adecuado patrón temporal-espacial. Las fibras del sistema de conducción auriculoventricular generalmente conducen los impulsos a una velocidad más rápida (~1 m/s a 2 m/s) que las fibras auriculares y ventriculares de trabajo (contráctiles) (~0,5 m/s a 1 m/s). Por el contrario, la conducción a través del nódulo auriculoventricular es excepcionalmente lenta (~0,1 m/s). La conducción lenta a través de la unión auriculoventricular retrasa la activación del ventrículo y facilita así su llenado.

El latido cardíaco se origina en condiciones normales en el nódulo sinoauricular, localizado cerca de la unión de la vena cava superior y la porción superior o techo de la aurícula derecha. Si el nódulo se encuentra enfermo o se evita por algún otro medio que funcione como marcapaso, los componentes más distales del sistema de conducción, e inclusive el músculo ventricular por sí mismo, asumen el papel de marcapasos. **Como regla, cuanto más distal esté el área del nódulo sinoauricular, menor será la frecuencia cardíaca.** Al dejar el nódulo sinoauricular, el impulso eléctrico activa la aurícula. Las ondas auriculares convergen en el nódulo auriculoventricular, el cual conduce el impulso hacia el haz común (haz de His) y de ahí a las ramas derecha e izquierda del sistema de Purkinje. Las fibras de Purkinje corren dentro del endocardio a cada lado del tabique interventricular y distribuyen la corriente hacia el músculo ventricular que recubre. Durante cada ciclo, la contracción ventricular se inicia a lo largo del tabique interventricular y el ápex. Continúa desde el ápex hasta la base, lo que tiene como resultado una expulsión suave y eficiente de la sangre hacia los grandes vasos.

El haz de His es la única conexión eléctrica en el corazón del adulto normal entre la aurícula y los ventrículos. Sin embargo, pueden haber otras conexiones anormales que en ocasiones se originan en pequeños haces o trayectos de miocitos cardíacos. Estas "vías de conducción accesorias" pueden activar el músculo ventricular antes de que el impulso normal alcance el sistema de conducción. Esto se observa en pacientes con el **síndrome de Wolff-Parkinson-White** y es responsable de establecer circuitos que promueven la **taquicardia supraventricular**. El bloqueo congénito del sistema de conducción puede ser debido a la presencia de autoanticuerpos transmitidos por vía placentaria a madres con enfermedades de tejido conjuntivo, tales como lupus eritematoso sistémico (LES). Entre las causas adquiridas están los infartos, las enfermedades inflamatorias o infiltrantes, la cirugía cardíaca o el cateterismo.

El haz de His es la única conexión eléctrica en el corazón del adulto normal entre la aurícula y los ventrículos. Sin embargo, pueden haber otras conexiones anormales que en ocasiones se originan en pequeños haces o trayectos de miocitos cardíacos. Estas "vías de conducción accesorias" pueden activar el músculo ventricular antes de que el impulso normal alcance el sistema de conducción. Esto se observa en pacientes con el **síndrome de Wolff-Parkinson-White** y es responsable de establecer circuitos que promueven la **taquicardia supraventricular**. El bloqueo congénito del sistema de conducción puede ser debido a la presencia de autoanticuerpos transmitidos por vía placentaria a madres con enfermedades de tejido conjuntivo, tales como lupus eritematoso sistémico (LES). Entre las causas adquiridas están los infartos, las enfermedades inflamatorias o infiltrantes, la cirugía cardíaca o el cateterismo.

Las arterias coronarias proporcionan la irrigación al corazón

Las arterias coronarias derecha e izquierda se originan en o inmediatamente encima de los senos de Valsalva de la válvula aórtica. La arteria coronaria principal izquierda se bifurca después de 1 cm de su lugar de origen para dar lugar a la arteria descendente anterior izquierda (DAI) y la coronaria circunfleja izquierda. La arteria coronaria circunfleja izquierda descansa en la cavidad auriculoventricular izquierda e irriga la pared lateral del ventrículo del mismo lado (fig. 11-2). La arteria coronaria descendente anterior izquierda se encuentra en la cavidad interventricular anterior y proporciona riego sanguíneo a 1) la porción anterior del ventrículo izquierdo; 2) la porción adyacente anterior del ventrículo derecho, y 3) la mitad anterior a dos tercios del tabique interventricular. En la región apical, la arteria DAI irriga toda la circunferencia de los ventrículos (fig. 11-2).

La arteria coronaria derecha pasa a lo largo de la cavidad auriculoventricular derecha y nutre el cuerpo del ventrículo derecho y la región posteroseptal del ventrículo izquierdo (fig. 11-2), lo que incluye la zona entre el tercio posterior y la mitad del tabique interventricular en la base del corazón (también conocido como "inferior" o pared "diafragmática"). A partir de estas zonas de distribución se puede predecir la localización de los infartos que resultan de la obstrucción de cualquiera de las tres arterias coronarias epicárdicas principales.

Las arterias coronarias epicárdicas se encuentran por lo general en la llamada zona de distribución predominante de la arteria coronaria derecha. El patrón de dominancia está determinado para la arteria coronaria que contribuye de manera más importante al riego sanguíneo de la arteria coronaria descendente posterior. Del 5 al 10% de los corazones humanos presentan un patrón con predominio izquierdo en el que la arteria coronaria circunfleja izquierda irriga a la arteria coronaria descendente posterior.

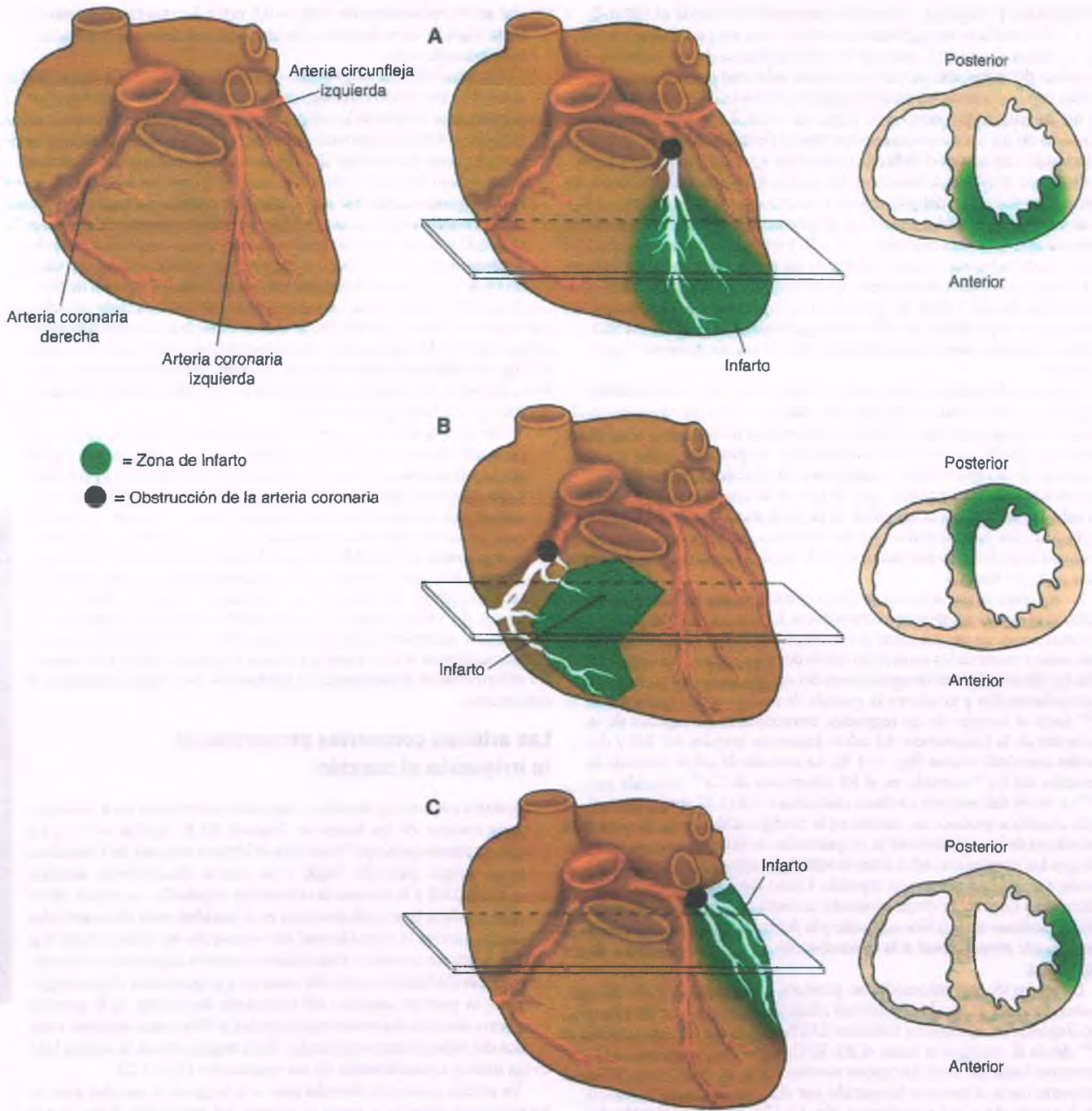


Figura 11-2. Posición de los infartos del ventrículo izquierdo resultado de la obstrucción de cada una de las tres arterias coronarias principales A. **Infarto anterior**, posterior a la obstrucción de la rama descendente anterior (descendente anterior izquierda) de la arteria coronaria izquierda. El infarto se encuentra localizado en la pared anterior y los dos tercios adyacentes del tabique. Afecta a toda la circunferencia de la pared cerca del ápice. B. **Infarto posterior ("inferior" o "diafragmático")**, resultado de la obstrucción de la arteria coronaria derecha que afecta a la pared posterior, incluyendo el tercio posterior del tabique interventricular y la cara posterior del músculo papilar en la mitad basal del ventrículo. C. **Infarto posterolateral**, secundario a la obstrucción de la arteria circunfleja izquierda presente en la pared posterolateral.

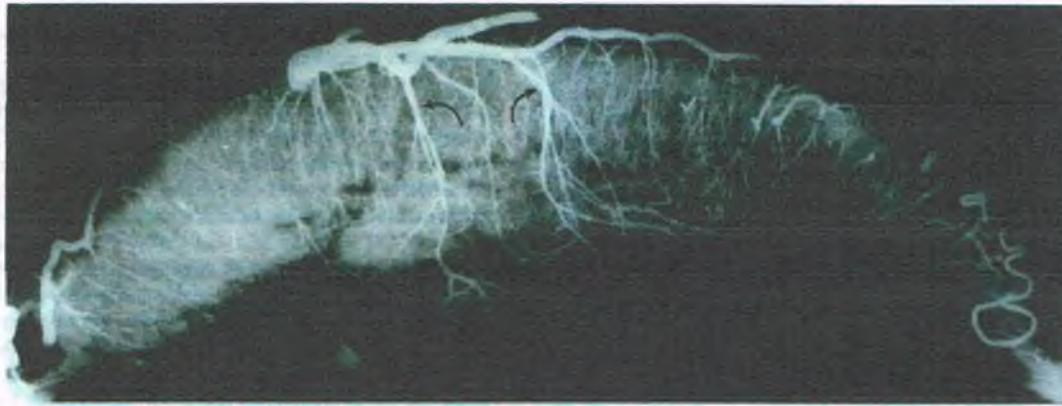


Figura 11-3. Arteriograma del segmento longitudinal de la pared posterior de ventrículo izquierdo, incluyendo la cara posterior del músculo papilar. Obsérvense los dos tipos de ramas que pasan dentro del miocardio en los ángulos derechos de la arteria epicárdica (arriba): clase A, que rápidamente se divide en una fina red (flechas rectas) y clase B, que mantiene un diámetro mayor y pasa con un mínimo de ramificaciones a través de la región subendocárdica y el músculo papilar (flechas curvas).

El flujo sanguíneo del miocardio sigue una trayectoria desde el epicardio hacia el endocardio. De esta manera, como regla general, el endocardio es mucho más vulnerable a la isquemia cuando hay inhibición del flujo a través de la arteria coronaria epicárdica mayor. Algunas de las pequeñas ramas de la arteria coronaria intramiocárdica pasan a través de la pared ventricular; otras con un diámetro mayor pasan en la superficie endocárdica sin ramificarse (fig. 11-3). Debido a que los lechos capilares que surgen de las arterias penetrantes no se interconectan, los bordes entre la zona de tejido viable e infartado del miocardio después de la arteria coronaria se mantienen diferenciados.

La porción epicárdica de cada una de las arterias coronarias se llena y expande durante la sístole y se vacía y estrecha durante la diástole. Las arterias intramiocárdicas siguen un patrón opuesto, de manera que se comprimen durante la presión muscular ejercida durante la sístole. En consecuencia, el flujo sanguíneo dentro del miocardio, especialmente en las regiones subendocárdicas del ventrículo, está disminuido o ausente durante la sístole. En cualquier caso, el flujo sanguíneo se mantiene constante dentro del miocardio por un proceso de autorregulación.

Hipertrofia del miocardia e insuficiencia cardíaca

Los ventrículos son distensibles en el corazón normal, y el llenado diastólico tiene lugar con una baja presión auricular. Durante la sístole, los ventrículos se contraen vigorosamente y expulsan alrededor del 60% de la sangre que contienen al final de la diástole (fracción de eyección). Cuando el corazón es dañado, las consecuencias clínicas son similares, independientemente de la causa de la disfunción cardíaca. *Si la lesión inicial es grave, el gasto cardíaco no puede mantenerse a pesar de los cambios compensatorios y el resultado es un choque cardiogénico, agudo, que pone en peligro la vida.* Cuando el compromiso funcional es menor, los mecanismos de compensación (v. a continuación) logran mantener el gasto cardíaco aumentando la presión de llenado ventricular diastólica y el volumen final diastólico. Esta situación da como resultado signos y síntomas característicos de insuficiencia cardíaca congestiva. Dada la capacidad del corazón para compensar, la insuficiencia cardíaca congestiva puede ser tolerada durante años.

La capacidad del corazón para adaptarse a la lesión se basa en los mismos mecanismos que permiten aumentar el gasto cardíaco en res-

puesta al estrés. El mecanismo compensatorio fundamental es el de Frank-Starling: es decir, el volumen sistólico está en función de la longitud de las fibras del miocardio durante la diástole; dentro de ciertos límites, el corazón normal será capaz de bombear cualquier volumen hacia la circulación venosa (fig. 11-4). El volumen sistólico, una medición de la función ventricular, aumenta al incrementarse el volumen diastólico final del ventrículo secundario al aumento en la presión de llenado auricular.

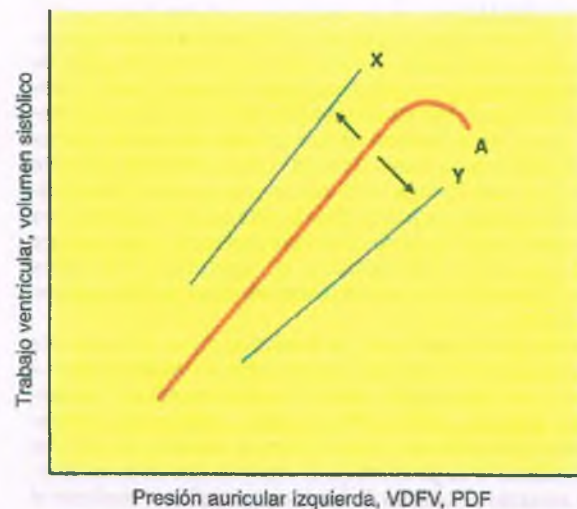


Figura 11-4. Relación entre trabajo cardíaco (o volumen sistólico) y magnitud del flujo venoso de entrada, medido como presión auricular, volumen diastólico final del ventrículo (VDVF) o presión diastólica final (PDF). En la curva A se muestra como el VDVF, la PDF o la presión auricular izquierda aumentan, simultáneamente a como se observa que aumenta el trabajo del corazón linealmente hasta alcanzar ese punto. Después de ese punto, el trabajo cardíaco disminuye, y el corazón entra en insuficiencia. Sin embargo, la porción descendente de esta curva se alcanza sólo cuando la presión auricular izquierda es muy alta. La curva puede tener un desplazamiento hacia la posición X o más abajo hacia la posición Y, dependiendo del grado de incremento de la contractilidad (p. ej., debido a la acción de la noradrenalina) o disminuida (es decir, en insuficiencia), respectivamente. El corazón con insuficiencia suele funcionar en la porción ascendente de la curva deprimida.

El aumento de la fuerza contráctil como respuesta a la dilatación del ventrículo es consecuencia de la organización miofibrilar, en la que el estiramiento de los sarcómeros da como resultado un mayor potencial de superposición de filamentos gruesos y delgados durante la contracción. Esto permite aumentar la fuerza generada, siempre y cuando el sarcómero no se estire más de 2.2 μm . Cuando hay una necesidad súbita de aumentar el gasto cardíaco en el corazón normal, como sucede durante el ejercicio, la estimulación de las catecolaminas incrementa tanto la frecuencia como la contractilidad cardíacas. Esta última está mediada principalmente por la actividad moduladora de proteínas clave que regulan el desplazamiento de Ca^{2+} durante el acoplamiento excitación-contracción. Como consecuencia, la relación normal entre volumen diastólico final y volumen sistólico sufre un desplazamiento hacia arriba (de la curva A a la curva X en la fig. 11-4). El volumen diastólico final también se incrementa, causando un importante aumento en el gasto cardíaco.

Si el corazón está dañado, el funcionamiento general del mismo tiende a estar disminuido en el estado basal. En consecuencia, se requiere una presión de llenado más alta de lo normal para mantener el gasto cardíaco (curva Y en la fig. 11-4). Más aún, en la insuficiencia cardíaca la estimulación por catecolaminas suele estar presente incluso en estado basal. Para aumentar el gasto cardíaco en un corazón con insuficiencia se requeriría un aumento mucho mayor en la presión auricular que el que se requiere en un corazón normal. *La característica más notoria de la insuficiencia cardíaca es una presión de llenado auricular anormalmente alta en relación con el volumen sistólico.* Sin embargo, los valores absolutos del volumen sistólico y el gasto cardíaco por lo general se mantienen.

PATOGENIA MOLECULAR: La hipertrofia del miocardio es una respuesta adaptativa al aumento de la fuerza de contracción del miocito. Hay una diferencia entre la hipertrofia fisiológica, que se desarrolla en atletas de alto rendimiento, y la hipertrofia patológica, que se presenta como respuesta a una lesión o enfermedad. Aunque hay un considerable grado de superposición entre los mecanismos moleculares que llevan a estas diferentes formas de hipertrofia, también hay importantes diferencias, ya que el atleta presenta un crecimiento del corazón que es altamente eficiente, en tanto que en el corazón enfermo, el propio aumento de la masa da lugar a deficiencias estructurales y funcionales. Estas diferencias no están del todo explicadas, pero pueden tener relación con el hecho de que la demanda del ejercicio es intermitente en tanto que la de la enfermedad (p. ej., hipertensión crónica) es continua. Es probable que también tenga relación con diferencias en la angiogénesis.

La hipertrofia patológica se desarrolla como una respuesta compensatoria a la sobrecarga hemodinámica, la cual tiene lugar en asociación con hipertensión crónica o estenosis valvular (**sobrecarga por presión**), lesión del miocardio, insuficiencia valvular (**sobrecarga por volumen**) y otras fuentes de aumento del esfuerzo que incrementan la carga de trabajo del corazón. Esto da como resultado un aumento de tamaño de los miocitos cardíacos mediante el ensamblaje de nuevos sarcómeros. Hasta hace poco se consideraba que esto ocurría sin aumento en el número de miocitos cardíacos, pero en la actualidad se sabe que las células progenitoras cardíacas están presentes cuando menos con el mismo potencial de contribución al crecimiento mediante hiperplasia (v. a continuación).

La hipertrofia inicial es reflejo de mecanismos compensatorios y potencialmente reversibles, pero cuando el esfuerzo o sobrecarga es persistente, el miocardio sufre un ensanchamiento y dilatación irreversibles.

Los trastornos miocárdicos influidos por receptores que son desencadenados a través de estímulos favorecidos por la respuesta hipertrofica se explican por mecanismos autocrinos y paracrinos. Las células contráctiles responden al estímulo mecánico, por ejemplo, el estiramiento o la sobrecarga por presión, aumentando los ligandos que activan las vías de señalización mediadas por recepto-

res que producen hipertrofia (fig. 11-5). Entre los ligandos más importantes se encuentran 1) angiotensina II (AngII); 2) endotelina-1 (ET-1); 3) noradrenalina (NA), y 4) diversos factores de crecimiento, incluyendo el factor de crecimiento insulinoide-I (IGF-I) y el factor de transformación del crecimiento- β (TGF- β). Algunos de estos mediadores también pueden actuar en los fibroblastos intersticiales del corazón, favoreciendo la síntesis y depósito de matriz extracelular. Estos ligandos se unen y activan los receptores acoplados a la proteína G y el receptor de tirosinas cinasas, que constituyen un mecanismo de señalización en cascada inicial en el medio intracelular, entre los cuales el más importante incluye 1) las vías de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), de las cinasas de fosfatidilinositol-3 (PI3Ks), β -adrenérgicas (proteína cinasa A) y de la proteína cinasa C (PKC), que todas son activadas por los receptores acoplados a proteína G; y 2) vía de la proteína cinasa dependiente de Ca^{2+} / calmodulina (CaMK), que son reguladas por calcio. Los procesos mediados por los receptores adrenérgicos β han sido implicados en la transición de la hipertrofia compensatoria hacia insuficiencia cardíaca. A continuación se hace una breve descripción de los ligandos, cascadas de señalización, áreas donde actúan y mecanismos involucrados en la respuesta hipertrofica (v. cap. 1).

ANGIOTENSINA II: Todos los componentes del sistema renina-angiotensina (renina, angiotensinógeno, enzima conversiva de angiotensina [ECA] y receptores AngII) están presentes tanto en los miocitos cardíacos como en los fibroblastos intersticiales del miocardio. Los receptores AngII son liberados localmente en respuesta a la sobrecarga o estímulo de estrés y actúan mediante mecanismos autocrinos y paracrinos promoviendo la síntesis de proteínas en los miocitos y la hipertrofia y estimulación de la proliferación de fibroblastos y secreción de la matriz extracelular. Los receptores AngII interactúan con dos clases diferentes de receptores para activar, tanto directa como indirectamente, múltiples cascadas de señalización, entre las que se incluyen aquellas en las que se encuentran involucradas las MAPK y CaMK. El tratamiento con un inhibidor de la ECA tiende a revertir la hipertrofia cardíaca y normalizar el tamaño del corazón. Los inhibidores de la ECA también previenen la hipertrofia cardíaca inducida por hipertensión experimental, sin disminuir la presión arterial elevada.

ENDOTELINA-1: La ET-1 es un potente vasoconstrictor producido por muchas células, incluyendo las células endoteliales y los miocitos cardíacos. También es un potente factor de crecimiento para los miocitos cardíacos. Al igual que AngII, la ET-1 activa las cascadas de MAPK al unirse a su receptor, favoreciendo la hipertrofia cardíaca.

FACTOR DE CRECIMIENTO INSULINOIDE-I: El IGF-I es un péptido que favorece el crecimiento sintetizado en muchos tejidos. Como factor de crecimiento de los miocitos cardíacos, el IGF-I actúa a través de las vías de PI3K para favorecer la hipertrofia cardíaca.

MATRIZ EXTRACELULAR: La sobrecarga cardíaca de corta duración lleva al aumento súbito de la síntesis de colágeno. La fibrosis intersticial, presente en prácticamente todas las formas de insuficiencia cardíaca, es una característica obligada en la respuesta hipertrofica. El depósito de proteínas estructurales de la matriz es resultado, cuando menos en parte, de la estimulación de los fibroblastos cardíacos por TGF- β y AngII. Después de un infarto del miocardio, la fibrosis es un importante mecanismo de reemplazo de los miocitos necróticos y para evitar la rotura cardíaca. Sin embargo, cuando se produce de manera difusa, la fibrosis del miocardio puede interferir con la relajación diastólica e impedir la difusión de oxígeno y nutrientes. También puede producir remodelación de las vías de conducción eléctricas del corazón, lo cual es uno de los principales factores en la patogenia de la fibrilación auricular y taquicardia ventricular.

VÍAS DE LA PROTEÍNA CINASA ACTIVADA POR MITÓGENOS: M: Las cascadas de MAPK modulan la respuesta hipertrofica a la sobrecarga por presión. La activación de ERK1/2 (cinasa de recep-

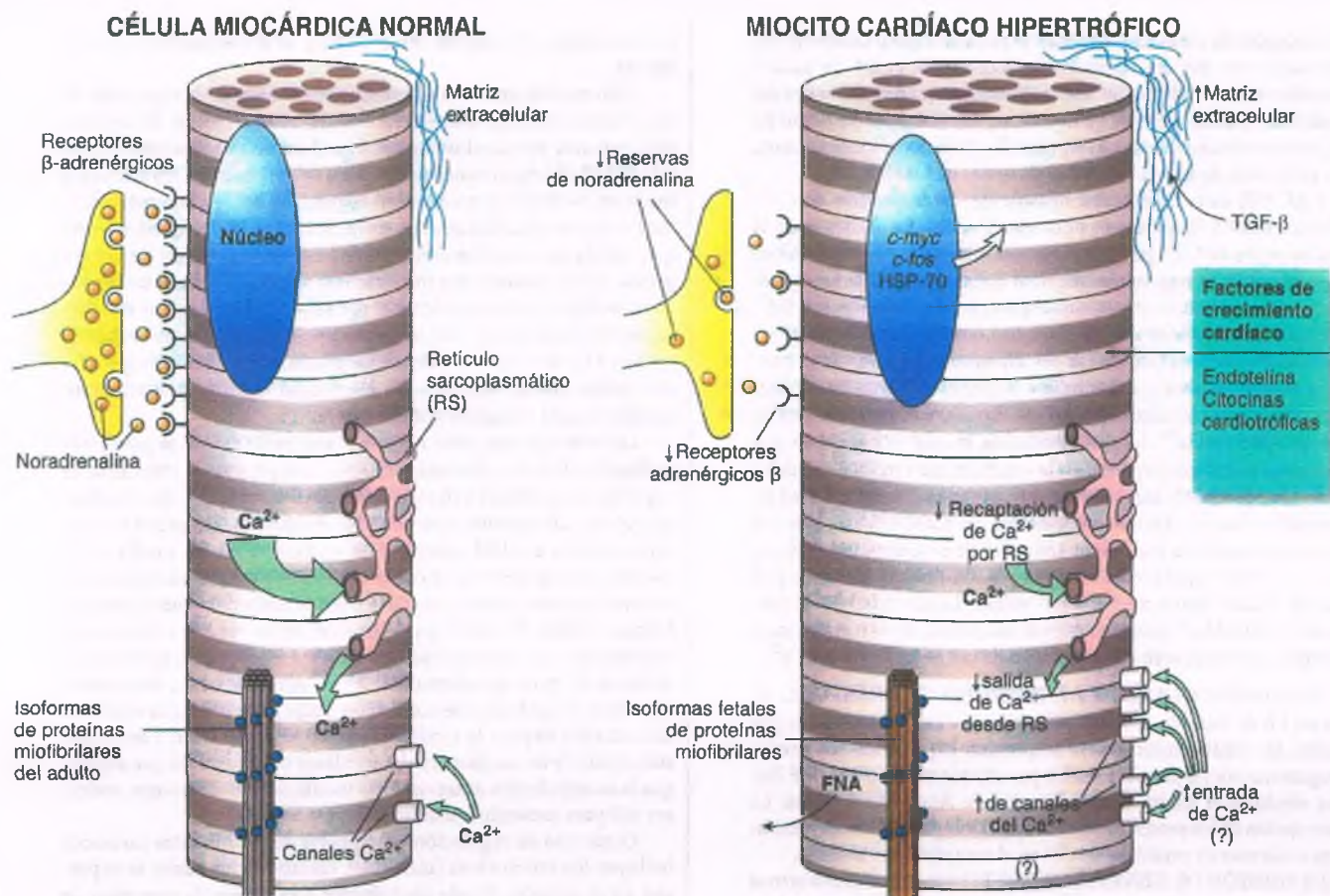


Figura 11-5. Características bioquímicas de la hipertrofia del miocardio y la insuficiencia cardíaca congestiva. ANG II = angiotensina II; FNA = factor natriurético auricular; HSP-70 = proteína de choque térmico 70; IGF = factor de crecimiento insulinoide; TGF = factor de crecimiento transformador.

tor extracelular 1/2) favorece el crecimiento de los miocitos cardíacos supervivientes, mientras que la activación de JNK (cinasa terminal c-Jun N) y las cascadas de MAPK p38 están involucradas en la remodelación patológica y la apoptosis de los miocitos cardíacos.

VÍAS DE LA CINASA FOSFATIDILINOSITOL-3: La activación de PI3K produce la fosforilación de los lípidos de la membrana y genera segundos mensajeros tales como el fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato. La isoforma p110 α de PI3K es activada por el receptor de tirosinas cinasas tales como el receptor de IGF-I. Estas isoformas de PI3K ayudan a mediar la hipertrofia fisiológica en respuesta al entrenamiento por ejercicio, favoreciendo la supervivencia celular, inhibiendo la fibrosis cardíaca y atenuando la hipertrofia patológica. En contraste, la activación de la isoforma p110 γ de los PI3K ejerce un efecto dañino al promover la internacionalización de los receptores adrenérgicos β e inhibir la actividad de la ATPasa-Ca²⁺ del retículo sarco/endoplasmático (ACRSE).

SEÑALIZACIÓN Y DESENSIBILIZACIÓN β -ADRENÉRGICA: La estimulación de los receptores adrenérgicos- β por la NA activa las proteínas G estimuladoras GS y activa a las adenililo ciclasas. Esta última produce monofosfato de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC) como segundo mensajero, activando la proteína cinasa A y aumentando la contractilidad. La mala respuesta de las catecolaminas en el corazón con insuficiencia crónica es quizá reflejo de las respuestas adaptativas para aumentar la NA

circulante en la insuficiencia cardíaca. La desensibilización de los receptores adrenérgicos β contribuye al fallo en la respuesta al ejercicio o esfuerzo durante la insuficiencia cardíaca. La sobrestimulación crónica conlleva una disminución en el número y la capacidad de respuesta de los receptores adrenérgicos β y un fallo en el acoplamiento de la adenililo ciclasa. La insuficiencia cardíaca también disminuye las reservas de noradrenalina en las terminales nerviosas autonómicas. Aunque los receptores adrenérgicos β 1 están desensibilizados en la insuficiencia cardíaca, el tratamiento con bloqueadores de estos tipos de receptor disminuye la mortalidad y mejora la función contráctil en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Aunque esto parezca paradójico, la respuesta es consistente con las abundantes muestras de que los receptores adrenérgicos β 1 están involucrados en los efectos cardioprotectores de la NA en la insuficiencia cardíaca, incluyendo la hipertrofia inadecuada de los miocitos cardíacos y su apoptosis, fibrosis intersticial, disfunción contráctil y muerte súbita.

HOMEOSTASIS DEL CALCIO: Se producen diversas anomalías en la homeostasis del calcio durante la hipertrofia y la insuficiencia cardíaca. La expresión y la función más importantes de las proteínas reguladas por el calcio en los miocitos cardíacos se encuentran alteradas, incluyendo 1) RyR2; 2) ACRSE, y 3) fosfolambán (fig. 11-1 B).

- El receptor de rianodina (RyR2), el principal canal de liberación de calcio en RS, es activado durante el potencial de acción mediante la entrada de Ca^{2+} extracelular a través de los canales del calcio mediados por voltaje de los túbulos T. La disminución en el número de canales RyR2 impide la función contráctil mediante la reducción de la velocidad de salida de Ca^{2+} de SR.
- La ACRSE es la bomba responsable de la recaptación de Ca^{2+} dentro del RS después de la contracción. La disminución de la recaptación de Ca^{2+} por el RS está influida por la disminución de la cantidad y la regulación anormal de la ACRSE. Como consecuencia de la interferencia con el proceso de retención del Ca^{2+} durante la diástole se produce una limitación de la relajación.
- El fosfolambán es uno de los principales reguladores de la contractilidad cardíaca que inhibe la ACRSE. El aumento de las interacciones entre fosfolambán-ACRSE lleva al aumento crónico de la cantidad de Ca^{2+} durante la diástole, lo cual se considera que juega un papel fundamental en la insuficiencia cardíaca crónica.
- Las vías de CaMK también son importantes para el proceso de acoplamiento excitación-contracción. La CaMKII, la principal isoforma cardíaca, modula la actividad de proteínas reguladoras de Ca^{2+} tan importantes como la ACRSE, el fosfolambán y el canal de Ca^{2+} tipo L mediado por voltaje. La actividad y la expresión de la CaMKII miocárdica está aumentada en la insuficiencia cardíaca y contribuye a la alteración de la homeostasis del Ca^{2+} .

PROTO-ONCOGENES E HIPERTROFIA MIOCÁRDICA: Al cabo de 1 h de iniciado el estrés producido por sobrecarga aguda por presión, las células miocárdicas responden expresando los proto-oncogenes, *c-jun* y *c-fos* y la proteína por choque térmico 70 (HSP 70). Estos efectos son mediados por la señal de AngII y otras vías. La transcripción de los proto-oncogenes ayuda a organizar la reexpresión de las isoformas de proteínas fetales en el corazón hipertrofiado.

EXPRESIÓN DE GENES FETALES: Existen diversas isoformas de proteínas que se expresan en los corazones fetales, pero no después del nacimiento. En la hipertrofia cardíaca inducida por sobrecarga hemodinámica, muchos de estos genes se vuelven a expresar. Por ejemplo, el factor natriurético auricular se expresa en los ventrículos y aurículas fetales, pero después del nacimiento su producción está restringida a la aurícula. Sin embargo, en la hipertrofia del ventrículo, la proteína de factor natriurético auricular y de la proteína natriurética cerebral (actualmente llamada proteína natriurética tipo B) se expresa abundantemente y disminuye la sobrecarga hemodinámica mediante su efecto en el metabolismo del cloruro de sodio y el agua (v. cap. 7). Las concentraciones de proteína natriurética tipo B en sangre son un biomarcador útil para evaluar la gravedad de la insuficiencia cardíaca.

La hipertrofia cardíaca también se acompaña de reexpresión de isoformas fetales de diversas proteínas contráctiles. En la rata, la isoforma normal del adulto es la miosina- β , que tiene una alta actividad de ATPasa y una rápida velocidad de acortamiento. En contraste, el tipo fetal es una miosina- β que tiene una menor actividad de ATPasa y una velocidad de acortamiento más lenta. En la hipertrofia cardíaca experimental, la miosina- β "rápida" es sustituida por la miosina- β "lenta", lo que conlleva una disminución de la contractilidad del miocardio. Sin embargo, este cambio en la expresión del gen de la miosina también es adaptativo, ya que el aumento de la tensión generada durante la sístole y la mejoría de la eficiencia de la contracción ayudan a conservar la energía. Los corazones hipertrofiados muestran de forma similar, pero no idéntica, cambios en las isoformas de miosina. El ventrículo sólo contiene miosina lenta y los cambios del corazón hipertrofiado de miosina rápida a lenta sólo suceden en la aurícula. Sin embargo, las isoformas fetales de otras proteínas miofibrilares aparecen en el miocardio ventricular, incluyendo formas fetales de actina y tropomiosina. El corazón hipertrofiado también contiene cantidades anormales de deshidro-

genasa láctica, de creatina cinasa (CK) y de la bomba sodio sarcolémica.

Otro cambio genético adaptativo se produce en la expresión de las proteínas involucradas en el metabolismo energético. El corazón fetal depende principalmente de la producción de adenosina trifosfato (ATP) de origen materno. Después del nacimiento, sin embargo, los genes cardíacos presentan una regulación hacia abajo para codificar enzimas glucolíticas y aumentar la expresión de aquellos genes que codifican proteínas involucradas en la β -oxidación de ácidos grasos. En el corazón con insuficiencia se revierte el uso de la glucosa mediante la reexpresión del patrón fetal de genes que regulan el metabolismo energético. Aunque una mola de glucosa produce menos ATP que una mola de ácidos grasos, el metabolismo glucolítico utiliza menos oxígeno. En el corazón con insuficiencia, este cambio resulta ventajoso por esta razón.

Los avances más recientes en la comprensión de la patogenia molecular de la insuficiencia cardíaca han permitido identificar el papel de las acetilasas y desacetilasas de histona en las vías de señalización de los miocitos activadas por el esfuerzo. Las proteínas histonas unidas a ADN controlan la expresión génica mediante la modulación de la estructura de la cromatina y controlando el acceso a los activadores y represores de la transcripción de secuencias reguladoras críticas de ADN. La activación de las vías de señalización relacionadas con el estrés incluyendo a los receptores acoplados a la proteína G para noradrenalina, ET-1, AngII y otras, finalmente modifican los patrones de acetilación y expresión génica de histonas. Este cambio explica la modificación en la localización y actividad subcelular de las acetilasas y desacetilasas de histona, lo que sugiere que la manipulación de las enzimas modificadoras de histona podría ser útil para prevenir la insuficiencia cardíaca.

Otras vías de regulación emergentes de los miocitos cardíacos incluyen los microARNs (miARNs), cientos de los cuales se expresan en el corazón, donde contribuyen a organizar la expresión de grandes grupos de genes importantes para el desarrollo y la especificación fenotípica. Los miARNs que no codifican proteínas, pero que se encuentran unidos a ARNm de una manera específica para ciertas secuencias, promueven la degradación o inhiben su traducción. Hay patrones específicos de miARNs que se encuentran sobre-regulados en respuesta al esfuerzo y que han sido implicados en la mediación de la respuesta hipertrofica.

La apoptosis de miocitos cardíacos puede ser un factor importante en la insuficiencia cardíaca. En modelos animales de insuficiencia cardíaca se observa un aumento de hasta cinco veces en el número de miocitos cardíacos que sufren apoptosis, y en ratas seniles hasta el 30% menos miocitos cardíacos que en los especímenes más jóvenes. La hipertrofia patológica está generalmente asociada con mayor apoptosis de miocitos cardíacos, que podría contribuir a la transición de una hipertrofia compensada hacia una insuficiencia cardíaca. Las vías de señalización por agonistas tales como AngII y ET1 aumentan la expresión de genes proapoptóticos a través de las vías de JNK y p38 MAPK y la señalización por agonistas adrenérgicos aumenta la sensibilidad de los miocitos cardíacos a los estímulos apoptóticos. En contraste, la señalización de p110 α P13K a través del receptor IGF-1 favorece la supervivencia. Así, diversas vías de señalización en la hipertrofia cardíaca pueden tener influencia tanto proapoptótica como antiapoptótica y el resultado final dependerá del equilibrio entre ambos.

CÉLULAS PROGENITORAS CARDÍACAS Y REGENERACIÓN DEL MIOCARDIO: El corazón ha sido tradicionalmente considerado como un órgano estático incapaz de producir nuevos miocitos para regenerar o reparar el daño debido a la falta de células progenitoras cardíacas. En la actualidad, hay pruebas de que existen células progenitoras cardíacas en el adulto y que probablemente sean importantes para mantener la función cardíaca en el estado sano y

enfermo (v. cap. 1). Por ejemplo, los receptores de trasplante de sexo masculino que han recibido un corazón femenino muestran una diferenciación cardíaca completa de miocitos portadores del cromosoma Y. Las células progenitoras embrionarias y aquellas derivadas de la médula ósea en el adulto pueden repoblar zonas del miocardio dañado experimentalmente mejorando la evolución clínica, aunque aún resulta controvertido si tienen alguna diferencia con miocitos cardíacos completamente funcionales.

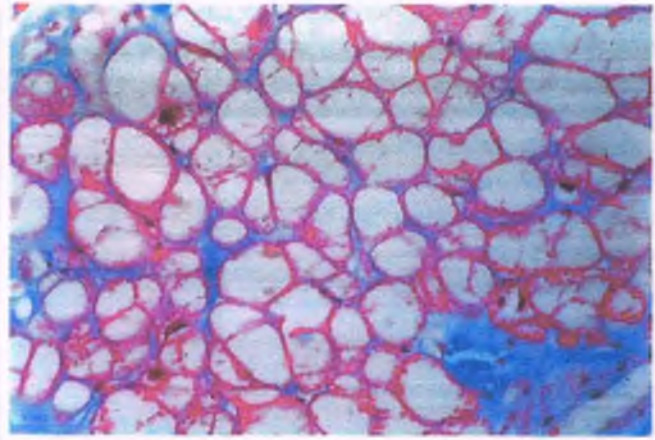


Figura 11-6. Miocitólisis grave en un paciente con insuficiencia cardíaca terminal. El daño crónico de los miocitos produce una grave pérdida de miofibrillas, lo que da a las células un aspecto vacuolado. Sólo poseen un delgado reborde de citoplasma contráctil, situado inmediatamente por debajo del sarcolema.

PATOLOGÍA: Cualquier factor que aumente el trabajo cardíaco por un período prolongado o que produzca daño estructural puede desencadenar un infarto del miocardio. *La cardiopatía isquémica es con mucho la situación que con más frecuencia produce insuficiencia cardíaca, pues explica más del 80% de las muertes de origen cardíaco.* La mortalidad restante se debe a causas no isquémicas como enfermedades musculares del corazón (miocardiopatías) y cardiopatías congénitas. Prácticamente todos los órganos sufren consecuencias cuando hay insuficiencia cardíaca. El tema se revisa en el capítulo 7, por lo que en los siguientes apartados sólo se mencionan las características más notables.

Fuera de los cambios característicos de ciertas enfermedades (p. ej., cardiopatía isquémica o amiloidosis cardíaca), la morfología del corazón es inespecífica. *En prácticamente todos los casos de insuficiencia cardíaca hay hipertrofia ventricular.* En un principio, sólo el ventrículo izquierdo se encuentra hipertrofiado, como en la cardiopatía hipertensiva compensada. Pero cuando el ventrículo izquierdo falla, se produce también cierto grado de hipertrofia ventricular derecha debido al aumento de la carga del ventrículo derecho por la insuficiencia del ventrículo izquierdo. *En la mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sistólica, los ventrículos se encuentran notablemente dilatados.* El tipo de efectos en órganos terminales depende de si la insuficiencia es de predominio izquierdo o derecho.

La **insuficiencia cardíaca izquierda** es más común porque las causas más frecuentes de daño cardíaco (p. ej. cardiopatía isquémica e hipertensión) afectan principalmente al ventrículo izquierdo. Para compensar la insuficiencia del ventrículo izquierdo, hay aumento de la presión de la aurícula izquierda y venosa pulmonar, lo que da como resultado congestión pulmonar pasiva. Los capilares de la pared alveolar se llenan de sangre y se producen pequeñas roturas por donde hay fuga de eritrocitos. Como resultado, los alvéolos contienen abundantes macrófagos repletos de hemosiderina (llamadas células de insuficiencia cardíaca). Más aún, si la presión hidrostática excede la presión osmótica del plasma, hay fuga de líquido de los capilares hacia los alvéolos. Esto produce edema (v. cap. 10), que puede ser tan masivo que ocasione "encharcamiento" con trasudado de los alvéolos. Cuando este proceso perdura, se produce fibrosis pulmonar intersticial.

La **insuficiencia cardíaca derecha** es, por lo general, una complicación de la insuficiencia cardíaca izquierda, o puede desarrollarse independientemente, secundaria a enfermedad pulmonar intrínseca o hipertensión pulmonar, que ocasiona resistencia al flujo de sangre a través de los pulmones. Como consecuencia, la presión de la aurícula derecha y la presión venosa sistémica se incrementan, lo que da como resultado la distensión de la vena yugular, un edema de las extremidades inferiores y congestión del hígado y el bazo. La congestión hepática en la insuficiencia cardíaca se caracteriza por dilatación de las venas centrales, que se destacan en la superficie de corte del hígado como focos de color rojo oscuro que contrastan con el color amarillo de las células en la periferia del lobulillo. Esto da un aspecto al hígado que se ha comparado con la superficie de corte de la nuez moscada (por lo cual se denomina "hígado en nuez moscada"; cap. 14).

Los miocitos cardíacos con lesión crónica muestran pérdida de miofibrillas. Independientemente del tipo de lesión, los miocitos disfuncionales muestran pérdida de sarcómeros y, en consecuencia, un

aumento del citoplasma y del glucógeno. Este proceso (**miocitólisis**) hace que las células tengan un aspecto vacuolado (un ejemplo dramático se muestra en la fig. 11-6). Estos cambios son al parecer reversibles y quizá sean resultado de alteraciones en el metabolismo de los miocitos. La miocitólisis puede ser una respuesta adaptativa para favorecer la supervivencia de los miocitos en vista del daño crónico. Las características histopatológicas son especialmente notorias en el "miocardio hibernante", una situación en la que la función contráctil está impedida en el reposo al mismo tiempo que hay una disminución del flujo sanguíneo coronario.

La **insuficiencia cardíaca diastólica** se observa con mayor frecuencia en ancianos. Los ventrículos se tornan progresivamente más rígidos conforme avanza la edad, y requieren una presión de llenado aún mayor (diastólica). Algunos pacientes muestran signos y síntomas de insuficiencia cardíaca aun cuando sus corazones son de tamaño normal y presentan una función contráctil sistólica también normal. Estos pacientes no toleran un aumento en el volumen sanguíneo y son susceptibles de desarrollar edema pulmonar en respuesta al cambio de líquidos. En la observación microscópica, estos corazones muestran una característica fibrosis intersticial, que puede contribuir a disminuir la distensibilidad del miocardio del ventrículo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas de la insuficiencia cardíaca del lado izquierdo incluyen **disnea de esfuerzo, ortopnea** (disnea al acostarse) y **disnea paroxística nocturna** (dificultad respiratoria que despierta al paciente mientras duerme). La disnea durante el ejercicio es reflejo del aumento de la congestión pulmonar que acompaña a la presión diastólica final más alta de la aurícula y el ventrículo izquierdos. La ortopnea y la disnea paroxística nocturna son resultado del aumento del volumen sanguíneo en el pulmón, lo cual es debido a una disminución del volumen de sangre en las extremidades inferiores durante el reposo.

Aunque muchas de las manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca pueden ser explicadas por la congestión venosa (**insuficiencia retrógrada**), algunos aspectos importantes de la insuficiencia congestiva se caracterizan por una inadecuada perfusión de órganos vitales (**insuficiencia anterógrada**). La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda retienen sodio y agua (edema) debido a una disminución de la perfusión renal, disminución de la velocidad de filtración glomerular y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (v. cap. 7). La inadecuada perfusión cerebral puede provocar confusión, pérdida de la memoria y desorientación. La menor perfusión del músculo esquelético provoca fatiga y debilidad.

Tabla 11-1

Incidencia relativa de alteraciones específicas en pacientes con cardiopatías congénitas

Comunicación interventricular: 25 al 30%
Comunicación interauricular: 10 al 15%
Conducto arterial persistente: 10 al 20%
Tetralogía de Fallot: 4 al 9%
Estenosis pulmonar: 5 al 7%
Coartación de la aorta: 5 al 7%
Estenosis aórtica: 4 al 6%
Transposición total de grandes arterias: 4 al 10%
Tronco arterial: 2%
Atresia tricuspídea: 1%

Cardiopatías congénitas

Las cardiopatías congénitas (CC) son resultado del fallo en el desarrollo embrionario, expresado tanto por estructuras fuera de su lugar (p. ej., transposición de grandes vasos) como por el impedimento del desarrollo de la estructura normal en una etapa temprana hacia una más avanzada (p. ej., comunicación interauricular).

Las principales malformaciones cardíacas se presentan en casi el 1% de todos los nacidos vivos. Esto no incluye ciertos defectos comunes que no tienen importancia funcional (p. ej., la persistencia anatómica del agujero oval que se cierra de manera funcional por un colgajo de tejido de la aurícula izquierda que lo recubre). En estos casos, el agujero oval se mantiene cerrado el tiempo suficiente para que la presión de la aurícula izquierda supere la de la aurícula derecha. También es frecuente la presencia de válvula aórtica bicúspide, que es por lo general asintomática hasta la etapa adulta. Se estima que la incidencia de malformaciones cardiovasculares específicas varía dependiendo de muchos factores. En el tabla 11-1 se muestra la frecuencia de varias de estas malformaciones recopilada de varias fuentes.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La mejor prueba de la influencia intrauterina que existe para la aparición de las cardiopatías congénitas se relaciona con la infección materna por rubéola durante el primer trimestre del embarazo, especialmente durante las primeras 4 semanas de gestación. Existe la sospecha de una asociación con otras infecciones virales, pero esto no ha sido confirmado. El uso materno de ciertos medicamentos al principio del embarazo también se relaciona con un mayor número de casos de anomalías cardíacas al nacer. Por ejemplo, en el síndrome por talidomida (focomelia) hay una incidencia del 10% de malformaciones congénitas cardíacas (v. cap. 6). Otras sustancias implicadas en la aparición de CC incluyen alcohol, fenitoína, anfetaminas, litio y esteroides estrógenos. La diabetes materna también se relaciona con una mayor incidencia de CC.

PATOGENIA MOLECULAR: Las causas de CC por lo general no pueden ser identificadas con precisión. Sin embargo, es de la mayor importancia determinar hasta cuándo una anomalía presente en un caso es parte de una enfermedad genética o es fundamentalmente adquirida, ya que esto es importante para que los padres puedan planear futuros embarazos. La mayoría de las malformaciones cardíacas congénitas se deben a la combinación de causas genéticas, multifactoriales, epigenéticas y ambientales. Al igual que en otras enfermedades con un patrón de

herencia multifactorial (v. cap. 6), el riesgo de recidiva es mayor entre los hermanos de un caso afectado: las CC se presentan en el 1% de la población general, y esta cifra aumenta hasta entre el 2 y el 15% en un embarazo después del nacimiento de un niño con una malformación congénita cardíaca. El riesgo de un tercer niño afectado puede llegar a alcanzar el 30%. Incluso, un recién nacido de una madre con CC también tiene un mayor riesgo de presentar malformación cardíaca de este tipo.

Hay alteraciones cromosómicas que pueden provocar CC, entre las cuales destaca el síndrome de Down (trisomía 21), otras trisomías, el síndrome de Turner y el síndrome de DiGeorge. En conjunto, estas causas no superan el 5% de todos los casos de CC.

Recientemente se ha aprendido mucho sobre los genes que codifican los factores de transcripción que regulan la cardiogénesis. El mejor estudiado es el *Csx/NKX2.5*, un miembro de la familia de genes homeobox *NK* conservados durante la evolución. El *Csx/NKX2.5* es homólogo en los mamíferos del gen de la *Drosophila NK4*, también conocido como *tinman* ('hombre de hojalata', personaje de la obra El mago de Oz) debido a que la pérdida del gen imposibilita a los miocitos cardíacos para definir su destino de diferenciación y, por lo tanto, una inhibición de la formación del corazón. Los miocitos cardíacos se forman cuando el *Csx/NKX2.5* es eliminado en los mamíferos, pero ciertas características de la morfogénesis son inhibidas y el crecimiento del tubo cardíaco se retrasa. La expresión de diferentes genes cardíacos también disminuye, incluyendo aquellos que codifican la síntesis de las cadenas ligeras 2v para la miosina, factor natriurético auricular, proteína de repetición anquirina cardíaca y diversos factores de transcripción tales como el *dHAND* y *eHAND*, los cuales son expresados en patrones específicos para las cámaras y que ejercen una importante influencia regulatoria para el desarrollo de los ventrículos derecho e izquierdo. Diversas mutaciones del *Csx/NKX2.5* en los seres humanos se han relacionado con un espectro variado de malformaciones cardíacas congénitas, incluyendo comunicación interauricular e interventricular, tetralogía de Fallot, ventrículo derecho con doble salida, alteraciones de la válvula tricúspide y síndrome de corazón izquierdo hipoplásico.

Clasificación de las cardiopatías congénitas en función de la presencia de cianosis y cortocircuito

Hay diferentes maneras de clasificar las cardiopatías congénitas. Una de las utilizadas principalmente se basa en las características clínicas clasificándolas de acuerdo a la presencia o ausencia de cianosis:

- **El grupo acianótico** no tiene una comunicación anormal entre los circuitos sistémico y pulmonar. Algunos ejemplos de cardiopatías congénitas del grupo acianótico incluyen la coartación de la aorta, el arco aórtico derecho y la anomalía de Ebstein.
- **El grupo de cianosis tardía** se define como aquel en el que hay un cortocircuito de izquierda a derecha con mejoría tardía del flujo, en el cual se incluyen el conducto arterial persistente (CAP), el agujero oval persistente y la comunicación interventricular. En pacientes con estas malformaciones, la cianosis aparece en una etapa posterior (es decir, tardíamente). Aunque el cortocircuito es inicialmente de izquierda a derecha, con el tiempo se transforma de derecha a izquierda (**complejo de Eisenmenger**) debido al aumento progresivo en la resistencia vascular pulmonar que provoca aumento de la presión del ventrículo derecho hasta un punto en que supera la que existe en el ventrículo izquierdo (v. a continuación).
- **El grupo de enfermedades cianóticas**, en el que se incluyen aquellas situaciones en las que hay cortocircuito permanente de derecha a izquierda. En esta categoría se encuentran las CC como la tetralogía de Fallot, el tronco arterial persistente, la atresia tricuspídea y la transposición total de grandes vasos.

Tabla 11-2

Clasificación de las cardiopatías congénitas

Cortocircuito inicial de izquierda a derecha

Comunicación interventricular (anomalía en el tabique interventricular)
Comunicación interauricular (anomalía en el tabique interauricular)
Conducto arterial persistente
Tronco arterial persistente
Anomalías del drenaje venoso pulmonar
Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico

Con cortocircuito de derecha a izquierda

Tetralogía de Fallot

Atresia tricúspide

Sin cortocircuito

Transposición completa de grandes vasos

Coartación aórtica

Estenosis pulmonar

Estenosis aórtica

Arteria coronaria originada en la arteria pulmonar

Anomalía de Ebstein

Bloqueo cardíaco completo

Fibroelastosis endocárdica

Además de los esquemas de clasificación desarrollados para contar con una descripción suficientemente precisa que satisfaga los requerimientos clínicos, se han elaborado otras clasificaciones adaptadas especialmente a los cirujanos cardiovasculares. Una clasificación más actual divide los casos distintas agrupaciones según se presenta en el tabla 11-2.

La presencia de cortocircuito de izquierda a derecha en una etapa temprana indica una mayor presión en el lado izquierdo del corazón

Comunicación interventricular (defecto del tabique interventricular)

La comunicación interventricular (CIV) se encuentra entre las malformaciones congénitas más comunes en el corazón (tabla 11-1). Se presentan como lesiones aisladas o en combinación con otras malformaciones.

FACTORES ETIOLÓGICOS: El corazón fetal está formado por una sola cámara hasta la quinta semana de gestación, después de la cual se divide por el proceso de desarrollo de un tabique de separación en las cavidades interauricular e interventricular y por la formación de válvulas auriculoventriculares a partir de las almohadillas endocárdicas. Se desarrolla un tabique interventricular muscular desde el ápex hacia la base del corazón (fig. 11-7). Esta estructura es alcanzada por la porción membranosa del tabique que crece desde abajo separando los ventrículos derecho e izquierdo. *El defecto ventricular más común se relaciona con la formación parcial o total de la porción membranosa del tabique.*

PATOLOGÍA: Los defectos interventriculares se presentan en 1) un pequeño orificio en la porción membranosa del tabique; 2) un defecto de mayor tamaño que va más allá de la región membranosa (anomalías perimembranas); 3) anomalías en la

porción muscular, que son más comunes en la región anterior, pero que pueden aparecer en cualquier parte de la porción muscular del tabique y en ocasiones son múltiples, o 4) ausencia total de la porción muscular del tabique (dejando de facto un solo ventrículo).

Las CIV son más frecuentes en la parte superior del tabique por debajo del lugar de salida de la arteria pulmonar (debajo de la cresta supraventricular, infracrestal) y detrás de la orejuela septal de la válvula tricúspide. El haz común (haz de His) está localizado inmediatamente debajo del lugar del defecto (tipo entrada). Menos frecuentemente, el defecto se encuentra por encima de la cresta supraventricular (supracrestal) y justo por debajo de la válvula pulmonar (infraarterial). La variedad supracrestal del defecto del tabique se asocia con frecuencia con otras malformaciones, tales como la arteria pulmonar cabalgante (del tipo de Taussig-Bing con ventrículo derecho de doble salida), la transposición de grandes vasos o el conducto arterial persistente.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La presencia de un defecto pequeño en el tabique interventricular puede tener poca importancia funcional y puede cerrarse de manera espontánea conforme el niño crece. El cierre puede lograrse tanto por hipertrofia del músculo adyacente como por la adherencia de las orejuelas de las válvulas tricúspides a los bordes del lugar del orificio. En lactantes con defectos de mayor tamaño, la elevada presión ventricular origina en un principio un cortocircuito de izquierda a derecha. La dilatación ventricular y la insuficiencia cardíaca congestiva son complicaciones comunes de este tipo de cortocircuito. Si el defecto es suficientemente pequeño como para permitir una supervivencia prolongada, el aumento del flujo sanguíneo pulmonar ocasionado por el cortocircuito dentro del ventrículo derecho puede producir engrosamiento de las arterias pulmonares y aumento de la resistencia vascular pulmonar. Este aumento de la resistencia vascular puede ser de magnitud suficiente como para que la dirección del cortocircuito sea revertida y entonces se torne de derecha a izquierda (**complejo de Eisenmenger**). Un paciente en esta situación puede mostrar cianosis de inicio tardío (es decir, cianosis tardía), hipertrofia ventricular derecha e insuficiencia cardíaca derecha.

Otras complicaciones que pueden relacionarse con los defectos del tabique interventricular incluyen 1) endocarditis infecciosa en el área de la lesión; 2) embolia paradójica, y 3) prolapso de la cúspide de la válvula aórtica (con la consecuente aparición de insuficiencia aórtica). Los defectos interventriculares de mayor tamaño pueden ser reparados mediante cirugía, por lo general en la infancia.

Comunicación interauricular (anomalías en el tabique interauricular)

La comunicación interauricular (CIA) varía en su gravedad desde los casos sin importancia clínica hasta situaciones crónicas que ponen en riesgo la supervivencia. Se originan desde el punto de vista embriológico en un defecto en la formación del tabique interauricular. El desarrollo embriológico de esta estructura tiene lugar en una secuencia que permite el paso continuo de sangre oxigenada proveniente de la placenta desde la aurícula derecha a la izquierda, a través del orificio permeable entre ambas cavidades. El desarrollo del tabique auricular permite que este cortocircuito de derecha a izquierda continúe después del nacimiento. Al inicio de la quinta semana de vida intrauterina, el *septum primum* se extiende hacia abajo desde el techo de la aurícula común para alcanzar las almohadillas endocárdicas, y de esta manera cerrar un segmento incompleto, u "ostium primum" (fig. 11-7 A). Antes de que el cierre sea total, la porción media del *septum primum* desarrolla un orificio, u "ostium secundum", que permite que el cortocircuito de derecha a izquierda continúe. Durante la sexta semana, aparece un segundo tabique (*septum secundum*) a la derecha del *septum primum*, que sigue un trayecto desde el techo de la aurícula hacia las almohadillas endocárdicas (fig. 11-7 B). Estos procesos dejan un orificio permeable, el **agujero oval**, en la posición del *ostium secundum* original. El defecto persiste hasta que se cierra después del nacimiento mediante la fusión entre el *septum primum* y el *septum secundum*, dando lugar a lo que se denomina **fosa oval**.

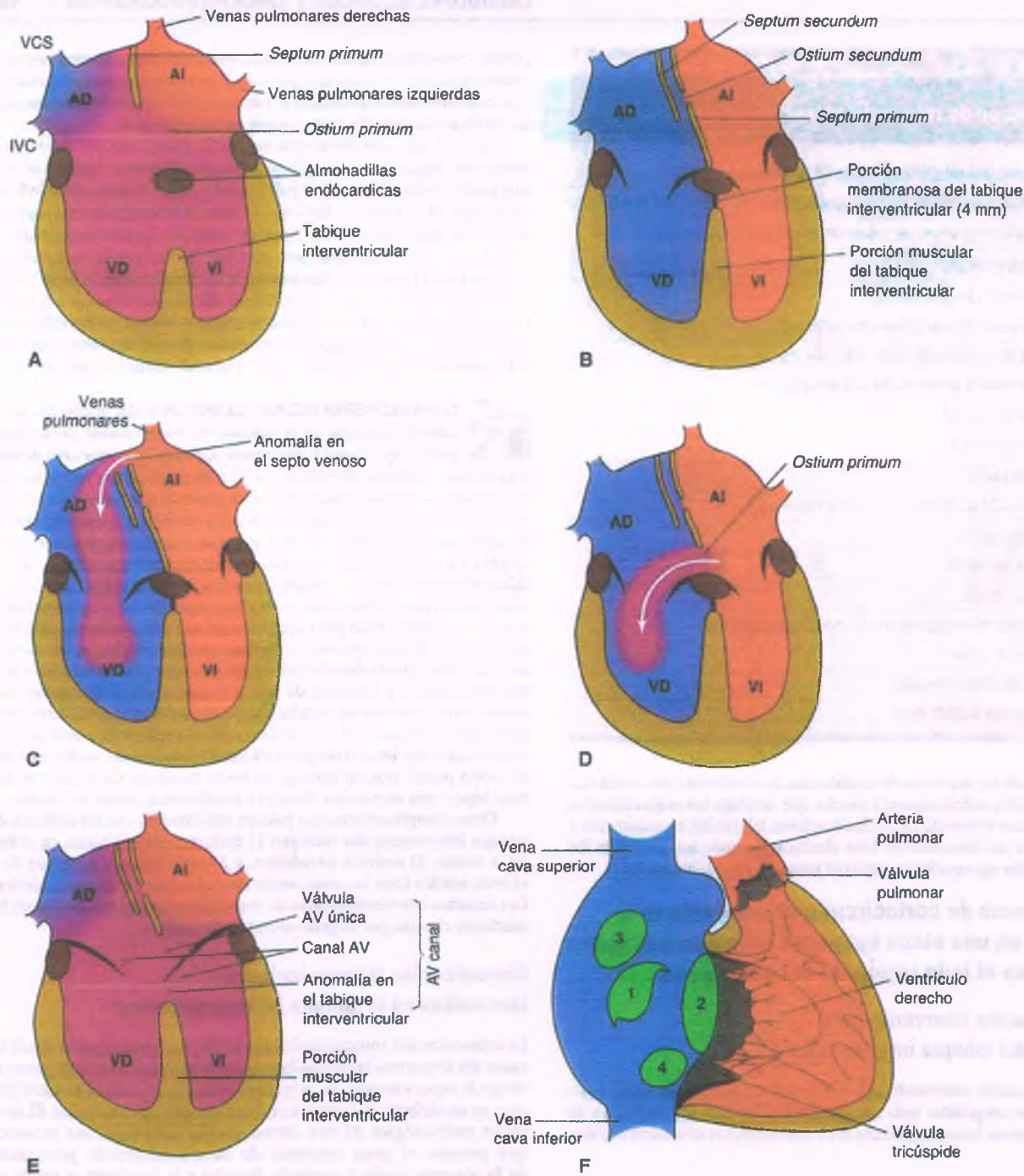


Figura 11-7. Patogenia de la comunicación interventricular e interauricular. **A.** La cámara auricular común está separada en una porción auricular derecha y otra izquierda (AD y AI) por el septum primum. Dado que el septum primum no ha alcanzado aún las almohadillas endocárdicas, persiste abierto el ostium primum. La cavidad ventricular está dividida por el tabique interventricular muscular en dos cámaras derecha e izquierda, respectivamente (ventrículos derecho e izquierdo, VD y VI). VCI, vena cava inferior; VCS, vena cava superior. **B.** El septum primum se une a las almohadillas endocárdicas, pero al mismo tiempo se desarrolla una abertura en su porción media (el ostium secundum). Esta abertura se encuentra parcialmente cubierta por el septum secundum, que es una estructura que crece desde abajo para cubrir, en parte, el agujero oval. Simultáneamente, la porción membranosa del tabique se une a la porción muscular de esta misma estructura en la base del corazón, separando por completo ambos ventrículos. **C.** El defecto interauricular del tipo seno venoso se localiza en una región más cefálica y está adyacente al lugar de entrada de las venas pulmonares derechas, las cuales tienden a abrirse dentro de las AD. **D.** El defecto ostium primum tiene lugar justo encima del anillo valvular auriculoventricular (AV), en ocasiones en presencia de un anillo valvular intacto. También puede presentarse en conjunto con una anomalía del anillo valvular y del septo ventricular, formando un canal AV, como se muestra en la figura E. Esta abertura común permite la comunicación libre entre la aurícula y los ventrículos. **F.** Localización de la comunicación interauricular. En orden decreciente de frecuencia: 1. Ostium secundum; 2. Ostium primum; 3. Seno venoso, y 4. De tipo senocoronario.

PATOGENIA MOLECULAR: La causa de la mayoría de los tipos de CIA no está bien determinada, pero una minoría tiene lugar como componente de ciertos síndromes genéticos. Aproximadamente el 15% de los casos de CIA son de tipo familiar y el 3% esporádicos. Las CIA se relacionan con errores en la codificación del gen NKX2.5. La eliminación del gen con secuencia T TBX1 en el síndrome de DiGeorge (pérdida del fragmento del cromosoma 22Q11) ha sido implicada en la formación de CIA. Las mutaciones en un gen con secuencia T relacionado, TBX5, produce el síndrome de Holt-Oram, en el que se presenta característicamente una CIA de tipo secundum de tamaño considerable.

PATOLOGÍA: Las CIA se presentan en diferentes lugares (v. fig. 11-7).

■ **Agujero oval persistente:** El tejido derivado del *septum primum* situado en el lado izquierdo del agujero oval funciona como una válvula provisional que normalmente se fusiona con los bordes del agujero oval para finalmente sellar la abertura. A veces dicho sellado de agujero oval es incompleto, hasta el punto de que puede ser atravesado mediante una sonda (**agujero oval permeable a sonda**); esto se presenta en el 25% de los adultos normales y no implica ningún problema. Sin embargo, puede convertirse en un cortocircuito verdadero si hay un incremento de la presión de la aurícula derecha, como suele ocurrir en la tromboembolia pulmonar recurrente. En este caso, se produce un cortocircuito de derecha a izquierda, de manera que hay paso de trombos de la circulación del lado derecho directamente hacia la circulación sistémica. Esta **embolia paradójica** puede provocar infartos en muchas partes de la circulación arterial, con mayor frecuencia en las áreas cerebral y cardíaca, en el bazo, los intestinos, los riñones y las extremidades inferiores. Un agujero oval persistente con una abertura amplia puede encontrarse ocasionalmente y se considera una CIA adquirida provocada por una desproporción entre el tamaño del agujero oval y la longitud de la válvula que lo recubre.

■ **Comunicación interauricular de tipo ostium secundum:** Este defecto constituye el 90% de todos los casos de CIA. Es una verdadera deficiencia del tabique interauricular y no debe ser confundida con el agujero oval persistente. El defecto en el ostium secundum se produce en la porción media del tabique y oscila entre una abertura trivial y un defecto de gran tamaño en toda la región de la fosa oval. El defecto pequeño normalmente no da ningún problema, pero cuando es de mayor tamaño puede permitir la entrada de sangre en una cantidad suficiente para producir un cortocircuito de izquierda a derecha que a su vez ocasiona dilatación e hipertrofia de la aurícula y el ventrículo derechos. En este caso, el diámetro de la arteria pulmonar puede superar el de la aorta.

El **síndrome de Lutembacher**, una variante de la CIA *ostium secundum*, combina la estenosis mitral y la CIA de tipo *ostium secundum*. La estenosis mitral puede ser debida a una malformación congénita o a fiebre reumática. Se considera que el aumento secundario de la presión de la aurícula izquierda es secundario a obstrucción de la válvula mitral, que a su vez mantiene permeable el tabique interauricular.

■ **Defecto del seno venoso:** Esta malformación, presente en el 5% de todas las CIA, tiene lugar en la porción superior del tabique interauricular, por encima de la fosa oval, cerca de la entrada de la vena cava superior (fig. 11-7 C). Suele estar acompañada por drenaje de las venas pulmonares derechas hacia la aurícula derecha o la vena cava superior.

■ **Comunicación interauricular de tipo ostium primum:** En este caso, se encuentra afectada la región adyacente a las almohadillas endocárdicas (fig. 11-7 D) y constituye el 7% de todos los casos de defectos interauriculares. Por lo general, hay hendiduras en la valva anterior de la válvula mitral y en la valva septal de la válvula tricúspide, que puede estar acompañada por un defecto en el tabique interventricular adyacente.

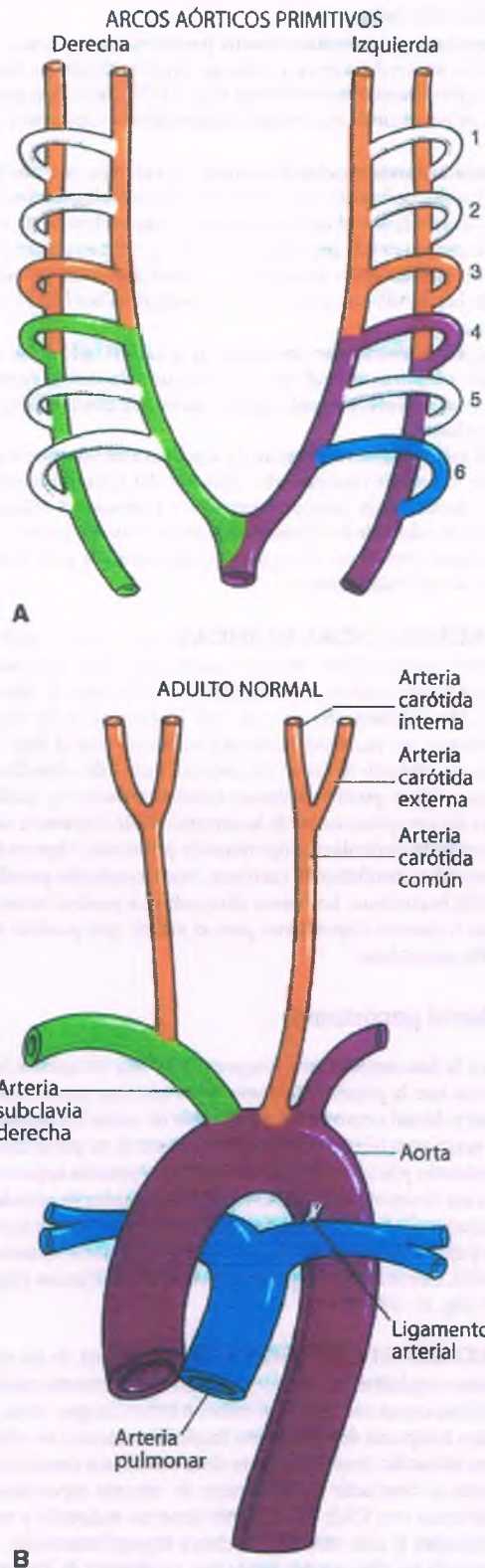


Figura 11-8. Derivados de los arcos aórticos. A. Sistema de arcos aórticos primitivos. B. En el adulto normal, el cuarto arco aórtico izquierdo se conserva dando lugar a la aorta del adulto, en tanto que el sexto arco aórtico izquierdo da lugar a la arteria pulmonar y al ligamento arterial (conducto arterial cerrado).

■ Canal auriculoventricular:

- El **canal auriculoventricular común persistente** representa la combinación de un defecto en el tabique interventricular e interauricular plenamente desarrollados (fig. 11-7E). Aunque poco frecuente, este defecto se encuentra en pacientes con síndrome de Down.
- El **canal auriculoventricular completo** se produce cuando las almohadillas endocárdicas auriculoventriculares no logran fusionarse. Como resultado, el defecto incluye 1) ensanchamiento del *ostium primum* en el tabique interauricular; 2) defecto en el tabique interventricular tipo entrada, y 3) hendiduras en la valva anterior de la válvula mitral y en la valva septal de la válvula tricúspide.
- **Canal auriculoventricular incompleto (parcial)** situación en la que el *ostium primum* en el tabique interauricular se encuentra adyacente a las válvulas auriculoventriculares, que con frecuencia son anormales.
- **Defecto en el tabique interauricular de tipo seno coronario:** Esta malformación es la más rara entre los defectos del tabique interauricular. Está situado en la porción posterior e inferior del tabique interauricular en el área de localización del *sinus ostium coronario*, y se asocia con vena cava superior izquierda persistente, la cual drena en el techo de la aurícula izquierda.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los niños pequeños con comunicación interauricular suelen no tener síntomas, aunque algunos pueden referir tendencia a la fatiga y disnea con el ejercicio. Más adelante en su vida, por lo general en la etapa adulta, los cambios en los vasos pulmonares pueden revertir el flujo de sangre a través del defecto y crear un cortocircuito de derecha a izquierda. En estos casos, pueden aparecer cianosis y dedos en palillo de tambor. Entre las complicaciones de la comunicación interauricular se encuentran arritmias auriculares, hipertensión pulmonar, hipertrofia del ventrículo derecho, insuficiencia cardíaca, tromboembolia paradójica y endocarditis bacteriana. Los casos sintomáticos pueden tratarse mediante cirugía o nuevos dispositivos para el cierre, que pueden ser colocados por vía percutánea.

Conducto arterial persistente

Se supone que en la fase embrionaria temprana hay una recapitulación evolutiva ancestral con la presencia de seis arcos aórticos, conectando las aortas ventral y dorsal como parte del sistema de arcos branquiales (fig. 11-8A). El sexto arco aórtico izquierdo se conserva en parte como las arterias pulmonares y la continuación arterial de la porción izquierda de la aorta torácica descendente se convierte en el **conducto arterial**. Este conducto conduce la mayor parte del flujo pulmonar hacia la aorta, pero se estrecha y cierra después del nacimiento en respuesta al aumento del oxígeno arterial, de modo que se produce oclusión por fibrosis (**ligamento arterial**) (fig. 11-8B).



FACTORES ETIOLÓGICOS: El CAP es una de las cardiopatías congénitas más frecuentes y es especialmente común en lactantes cuyas madres desarrollaron infección por virus de rubéola en la etapa temprana del embarazo. También es común en niños prematuros, cuya situación impide el cierre de la estructura anatómica. En estos pacientes, el conducto suele cerrarse de manera espontánea. En lactantes a término con CAP, el conducto tiene un endotelio y una capa media anormales y sólo rara vez se cierra espontáneamente. El CAP se ha observado en algunos pacientes con síndromes de Down y DiGeorge.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El diámetro de la luz del conducto arterial en estos casos varía mucho. Un pequeño cortocircuito tiene poco efecto en el corazón, pero uno de mayor tamaño puede producir el desvío de una gran cantidad de sangre

desde la aorta hacia la arteria pulmonar, de menor presión. En casos graves, más de la mitad del flujo de salida del ventrículo izquierdo puede ser derivado hacia la circulación pulmonar. Hay presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca debido al aumento en la demanda del gasto cardíaco. En pacientes con una CAP importante, el aumento del volumen y la presión sanguínea en la circulación pulmonar pueden llevar a una hipertensión pulmonar y sus respectivas complicaciones cardíacas. Una complicación frecuente del CAP no tratada es la presencia de endoarteritis infecciosa que afecta a la porción de la arteria pulmonar del conducto.

El CAP puede ser corregido quirúrgicamente o mediante cateterismo cardíaco intervencionista. Puede producirse la contracción y el cierre posterior mediante la instalación de inhibidores de la síntesis de prostaglandina (p. ej., indometacina). Por el contrario, puede mantenerse abierta después del nacimiento mediante la administración de prostaglandina (PGE₂) si se requiere para la supervivencia de los pacientes nacidos con defectos cardíacos que requieren un cortocircuito de izquierda a derecha o de derecha a izquierda. Algunos ejemplos incluyen a los pacientes con estenosis pulmonar aislada, transposición completa de grandes vasos o síndrome de corazón izquierdo hipoplásico.

La **ventana aortopulmonar** es un defecto entre la base de la aorta y la arteria pulmonar. Es una enfermedad rara que tiene una semejanza funcional con el CAP y es difícil de distinguir de la misma desde el punto de vista clínico.

Otras anomalías del sistema de arcos aórticos pueden ser pronosticadas observando las variaciones que pueden ocurrir en el desarrollo del sistema de arcos aórticos completos (fig. 11-8). Por ejemplo, en el lado derecho del sistema de arcos aórticos, más que en el izquierdo, puede haber una persistencia que da como resultado una situación conocida como **arco aórtico derecho**. Esta variante se observa en alrededor del 25% de los pacientes con tetralogía de Fallot y el 50% de los casos con tronco arterial persistente. El arco aórtico derecho es inocuo a menos que favorezca un anillo vascular que comprima el esófago y la tráquea.

Tronco arterial persistente

Es un tronco arterial embrionario que se abre inicialmente a partir de ambos ventrículos y que posteriormente se separa en la aorta y el tronco pulmonar mediante el tabique espiral (aortopulmonar). **El tronco arterial persistente supone la presencia de un tronco común, que se origina en la aorta, las arterias pulmonares y las arterias coronarias, y que da como resultado la ausencia o la división incompleta del tronco arterial hacia el tabique espiral. El tronco arterial siempre se superpone a la CIV y recibe sangre de ambos ventrículos.** La válvula del tronco normalmente tiene tres o cuatro cúspides semilunares, pero puede tener tan sólo dos o llegar hasta seis. Las arterias coronarias se originan en la base de la válvula.



PATOLOGÍA: Hay diversas variantes del tronco arterial:

- La **Tipo 1** es la más común y consiste en un solo tronco que da lugar a la arteria pulmonar común y la aorta ascendente.
- La **Tipo 2**, en la que se despliegan las arterias pulmonares derecha e izquierda que se originan de un lugar común en la línea media posterior del tronco.
- La **Tipo 3**, en la que las arterias pulmonares están separadas y se originan a los lados del tronco común.
- La **Tipo 4**, que consiste en una de las variantes más raras, en la que no hay tronco pulmonar y la circulación es sustituida por la aorta mediante el ensanchamiento de las arterias bronquiales. Este tipo es difícil de distinguir de la tetralogía de Fallot con atresia de la arteria pulmonar.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los recién nacidos con tronco arterial persistente tienen un flujo sanguíneo pulmonar abundante, que provoca insuficiencia cardíaca, infecciones respiratorias recurrentes y con frecuencia la muerte a una edad temprana. Se desarrolla enfermedad de los vasos pulmonares en los niños que sobreviven durante largo tiempo, en los cuales aparecen cianosis, policitemia y dedos en palillo de tambor. El tratamiento efectivo es mediante la cirugía a corazón abierto antes de que se establezcan los cambios más importantes en los vasos pulmonares.

Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico



PATOLOGÍA: Ésta suele ser una malformación importante caracterizada por hipoplasia del ventrículo izquierdo y la aorta ascendente, así como hipoplasia o atresia de las válvulas del lado izquierdo del corazón. Los defectos principales son la estenosis grave de la válvula aórtica o la atresia aórtica. Algunas veces hay persistencia de algunos componentes de la válvula mitral aunque también puede estar completamente ausente (atrésica). Cuando la válvula mitral se encuentra atrésica más que hipoplásica, el ventrículo izquierdo está formado por apenas por una delgada tira de endocardio.



PATOGENIA MOLECULAR: Se han relacionado mutaciones específicas con esta malformación compleja, pero hay un riesgo de recidiva del 2 al 4% en futuros embarazos. En familias con dos hijos afectados, el riesgo aumenta hasta el 25%. Se han relacionado algunas alteraciones cromosómicas maternas con este síndrome en cerca del 10% de los casos. La alteración más común de este tipo es la pérdida de material genético del cromosoma 11q (síndrome de Jacobsen) en la que hasta el 10% de los niños presentan síndrome de corazón izquierdo hipoplásico.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La atresia de la válvula aórtica impide el flujo sanguíneo del ventrículo izquierdo hacia la aorta. Hay un cortocircuito obligado de izquierda a derecha a través del agujero oval permeable. El gasto cardíaco depende en su totalidad del ventrículo derecho y la arteria pulmonar. El flujo sanguíneo sistémico depende del flujo del tronco pulmonar de la aorta a través del conducto arterioso permeable. El flujo sanguíneo coronario depende del flujo retrógrado proveniente de la aorta ascendente hipoplásica hacia los senos de Valsalva. Dado que la resistencia vascular pulmonar es alta en el nacimiento y que tanto el agujero oval como el conducto arterial se encuentran permeables, los recién nacidos con síndrome de corazón izquierdo hipoplásico pueden aparentar estabilidad en un principio. Sin embargo, conforme la resistencia vascular pulmonar desciende y el flujo sanguíneo sistémico (especialmente el flujo sanguíneo coronario) disminuye, los lactantes inician la aparición de síntomas. Más del 95% mueren en el primer mes de vida si no son intervenidos quirúrgicamente. El tratamiento incluye la cirugía o el trasplante cardíaco.

Drenaje venoso pulmonar anormal

Las venas pulmonares forman un lecho en la porción dorsal del mesodermo. Un brote embrionario proveniente de la región de la aurícula se une a la confluencia de las venas pulmonares y, finalmente, las cuatro venas pulmonares drenan hacia la aurícula izquierda. La incapacidad de estos tejidos para unirse de manera adecuada da como resultado diversas anomalías venosas.



PATOLOGÍA: La anomalía total del drenaje de venas pulmonares puede aparecer como un defecto aislado o como parte de un síndrome de asplenia (agenesia esplénica, cardiopatía congénita y situs inversus de los órganos abdominales). Con mayor frecuencia, las venas pulmonares drenan hacia la cámara venosa pulmonar y de ahí pasan a través de una vena cava superior izquierda persis-

tente (vena pericárdica izquierda persistente) hacia la vena innominada o la vena cava superior derecha. Otras rutas alternas comunes para el drenaje venoso pulmonar son hacia el seno coronario o hacia venas posteriores persistentes en su totalidad y subcardinales. Esta última forma un tronco medio dorsal que atraviesa el diafragma y entra a la vena porta o al conducto venoso, y puede relacionarse con algún grado de obstrucción venosa pulmonar.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En la anomalía total del drenaje pulmonar no hay un retorno venoso directo del lado izquierdo del corazón, por lo que la vida se mantiene únicamente por la presencia de la comunicación interauricular o el agujero oval persistente. La anomalía del drenaje venoso pulmonar provoca insuficiencia cardíaca, hipoxemia grave y obstrucción venosa pulmonar. Se han logrado buenos resultados mediante la corrección quirúrgica.

La anomalía del drenaje venoso pulmonar parcial puede provocar una obstrucción circulatoria menos grave. Esta anomalía puede afectar a una o dos venas pulmonares, especialmente en asociación con el defecto del tabique interauricular de tipo seno venoso. El pronóstico es excelente, similar al de otros tipos de comunicación interauricular.

El cortocircuito de derecha a izquierda es la cardiopatía congénita cianótica más común

Tetralogía de Fallot

La tetralogía de Fallot representa el 10% de todos los casos de CC. Tiene recidiva familiar en el 2 al 3% de los casos, pero se sabe muy poco sobre su potencial y sus causas genéticas y epigenéticas.



PATOLOGÍA: Las cuatro alteraciones anatómicas que definen la tetralogía de Fallot son (fig. 11-9):

- Estenosis pulmonar
- Comunicación interventricular
- Dextroposición de la aorta de manera que cabalga la comunicación interventricular
- Hipertrofia del ventrículo derecho

La CIV, que puede ser tan grande como un orificio aórtico, es resultado del cierre incompleto de la porción membranosa del tabique, y afecta tanto a la porción muscular como a las almohadillas endocárdicas. Además, el desarrollo de la porción espiral del tabique, que divide en condiciones normales la región del tronco común entre la aorta y la arteria pulmonar, también es anormal. Como resultado, la aorta se encuentra desplazada hacia la derecha y se superpone al defecto en el tabique. La comunicación interventricular se encuentra inmediatamente debajo de la aorta cabalgante. La estenosis pulmonar se debe con mayor frecuencia a hipertrofia muscular subpulmonar, con ensanchamiento del músculo infundibular que obstruye el flujo sanguíneo dentro de la arteria pulmonar. En cerca de un tercio de estos corazones, la válvula en sí misma es la principal causa de estenosis; en estos casos, la válvula suele tener una forma cónica, con un estrechamiento de su porción más distal.

El corazón se encuentra hipertrofiado y adquiere una forma similar a una bota. Casi la mitad de los pacientes con tetralogía de Fallot presentan otras malformaciones cardíacas, entre las cuales se encuentran comunicación interauricular de tipo ostium secundum, conducto arterial persistente, vena cava superior izquierda y defectos en las almohadillas endocárdicas. El arco aórtico se encuentra del lado derecho en cerca del 25% de los casos de tetralogía de Fallot. El cirujano debe recordar que una rama principal de la arteria coronaria derecha puede atravesar la región del cono pulmonar, que es el sitio donde se realiza la cardiectomía para aumentar el trayecto del flujo de salida. En estos casos, el conducto arterial persistente juega un papel protector, ya que proporciona una fuente de riego sanguíneo para el lecho vascular pulmonar que de otra manera no podría lograrse.

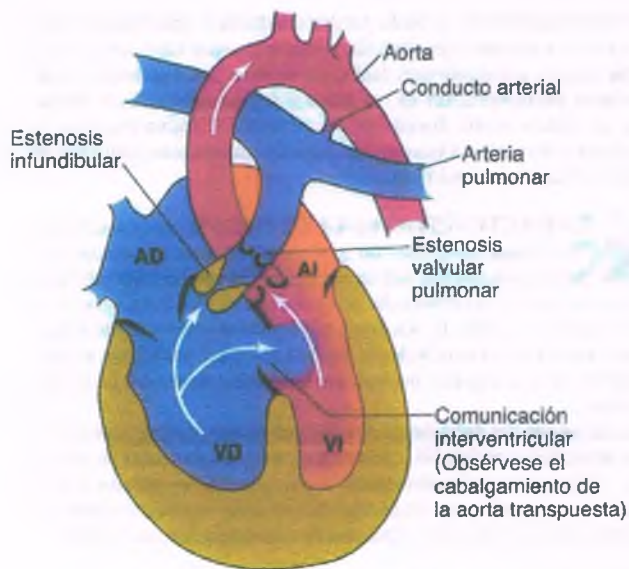


Figura 11-9. Tetralogía de Fallot. Obsérvese la estenosis pulmonar, secundaria a hipertrofia infundibular, así como a estenosis valvular pulmonar. El la comunicación interventricular incluye la porción membranosa del mismo. Se puede observar también la dextroposición de la aorta y la hipertrofia del ventrículo derecho. Dada la obstrucción pulmonar, el cortocircuito es de derecha a izquierda, por lo que el paciente presenta cianosis. AD = aurícula derecha; AI = aurícula izquierda; VD = ventrículo derecho; VI = ventrículo izquierdo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Ante una estenosis pulmonar grave, la sangre del ventrículo derecho es desviada a través de la CIV para llegar a la aorta, lo que da como resultado disminución de la saturación arterial y cianosis. La corrección quirúrgica se realiza normalmente en los primeros 2 años de vida. De otro modo, el niño afectado presenta disnea de esfuerzo, y con frecuencia adopta una posición en cuclillas para aliviar la disnea. También se caracteriza por un retraso en el crecimiento. Otra complicación de la enfermedad es la presencia de trombosis cerebral secundaria a la importante policitemia. Los pacientes también tienen mayor riesgo de endocarditis bacteriana y abscesos cerebrales. El aumento de la cianosis y la disnea puede ser un indicio de que ha ocurrido el cierre espontáneo del conducto arterioso permeable, situación beneficiosa. No es habitual la insuficiencia cardíaca izquierda.

Sin tratamiento quirúrgico, el pronóstico de la tetralogía de Fallot es sombrío. Sin embargo, es posible su corrección total con cirugía a corazón abierto, que tiene una mortalidad de menos del 10%. Después de un tratamiento quirúrgico exitoso, los pacientes se tornan asintomáticos y tienen un excelente pronóstico a largo plazo.

Atresia tricuspídea



PATOLOGÍA: La atresia tricuspídea, es decir, la ausencia congénita de válvula tricúspide, da como resultado el cortocircuito obligado de derecha a izquierda a través del agujero oval permeable. Este defecto suele ocurrir junto con CIV, a través de la cual la sangre alcanza la arteria pulmonar. La atresia tricúspide tipo I (el 75% de los casos de esta enfermedad) se relaciona con grandes arterias normales. La tipo II se caracteriza por dextrotransposición de grandes arterias y la tipo III, más rara, se caracteriza por levomalposición (v. a continuación).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los lactantes con atresia tricuspídea presentan cianosis secundaria al cortocircuito auricular de derecha a izquierda. Si la CIV es pequeña, la limitación del flujo sanguíneo pulmonar puede dar como resultado una cianosis aún más significativa. En estos casos, es posible identificar un soplo cardíaco característico y notorio. La intervención quirúrgica tiene como finalidad establecer un flujo que evite la válvula tricúspide atrésica y el ventrículo derecho de tamaño disminuido. En la actualidad, el tratamiento tiene como objetivo el alivio por etapas mediante cirugía.

Las cardiopatías congénitas sin cortocircuito afectan a diversas áreas del aparato cardiovascular

Transposición de grandes arterias

En la transposición de grandes arterias (TGA), la aorta se origina en el ventrículo derecho y la arteria pulmonar en el ventrículo izquierdo. Esta malformación es más común en el sexo masculino y en hijos de madres diabéticas. La TGA provoca más de la mitad de las muertes por cardiopatías cianóticas en el primer año de vida.



FACTORES ETIOLÓGICOS: El desarrollo anormal del tabique espiral puede producir la posición aberrante de las grandes arterias, de manera que la aorta se localiza anterior a la arteria pulmonar y conectándose al ventrículo derecho. En consecuencia, la arteria pulmonar recibe el flujo de salida del ventrículo izquierdo (fig. 11-10). Dado que el flujo sanguíneo venoso del lado derecho del corazón fluye hacia la aorta y la sangre oxigenada proveniente de los pulmones regresa a la arteria pulmonar, se da un efecto de

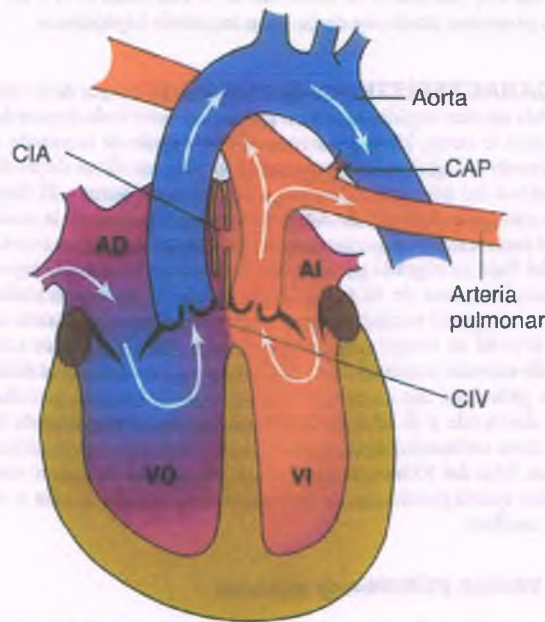


Figura 11-10. Transposición total de grandes arterias, tipo normal. La aorta se encuentra anterior, y a la derecha, de la arteria pulmonar (dextroposición) y se origina en el ventrículo derecho. En ausencia de comunicación interauricular o interventricular o conducto arterioso permeable, esta malformación es incompatible con la vida. El volumen y la dirección del flujo sanguíneo a través de los lugares de comunicación intracardíaca y del conducto arterioso permeable, cuando está presente, depende de los gradientes de presión a través de los lugares de comunicación que pueden variar en las etapas más tempranas de la vida extrauterina. AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo; AD, aurícula derecha; CAP, conducto arterial persistente; CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular; VD, ventrículo derecho.

dos circuitos sanguíneos paralelos e independientes para la circulación sistémica y pulmonar. La supervivencia es posible sólo si hay una comunicación entre ambos circuitos. Prácticamente, todos los recién nacidos presentan CIA, la mitad CIV y dos terceras partes CAP.



PATOLOGÍA: En condiciones normales, la aorta se origina en situación posterior y del lado izquierdo con respecto a la arteria pulmonar. En su porción ascendente, corre detrás y a la derecha de la arteria pulmonar. En la TGA, la aorta se localiza anterior a la arteria pulmonar y del lado derecho (dextroposición o "D") desde su origen.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Antes de la cirugía cardíaca, el pronóstico de los recién nacidos con TGA era malo: el 90% morían en el primer año de vida. En la actualidad, es posible corregir esta malformación en las primeras 2 semanas de vida practicando una operación de intercambio arterial, con una supervivencia del 90%.

La **transposición corregida congénita** es una situación en la que la aorta se localiza en una posición anterior, pero pasa al lado izquierdo de la arteria pulmonar (transposición "I"). Aunque las grandes arterias tienen una posición anormal una respecto a la otra y se originan en ventrículos discordantes, el patrón circulatorio es funcional debido a la coexistencia de una discordancia auriculoventricular. Los pacientes con TGA corregida son los únicos en quienes la malformación carece de manifestaciones clínicas. Desafortunadamente, muchos casos presentan otras complicaciones en lugares distintos al espacio cardíaco, y requieren intervenciones específicas.

La **anomalía de Taussig-Bing** consiste en un ventrículo derecho con doble salida (ambos grandes vasos se originan en el ventrículo derecho) en el que hay CIV por encima de la cresta supraventricular y directamente por debajo de la arteria pulmonar cabalgante. Esta situación es funcional y tiene características clínicas similares a la TGA con CIV e hipertensión pulmonar.



PATOGENIA MOLECULAR: Se han observado diversos tipos de ventrículo derecho con doble salida en pacientes con trisomías autosómicas (13, 18, 21) y pérdida de material genético del cromosoma 22q11. Las mutaciones en el gen *NKX2.5* y la exposición materna a teratógenos que influyen en el desarrollo de las crestas neurales también han sido implicadas en algunos casos.

Coartación de la aorta

La **coartación aórtica** es el estrechamiento local que casi siempre se produce inmediatamente debajo del punto de origen de la arteria subclavia izquierda en el lugar de salida del conducto arterial. Pueden producirse casos de coartación raros en cualquier punto del arco aórtico hasta la bifurcación abdominal. Esta enfermedad es de dos a cinco veces más frecuente en el sexo masculino que en el femenino y se relaciona con válvula aórtica bicúspide en dos tercios de los casos. Las malformaciones de la válvula mitral, la CIV y la estenosis subaórtica también pueden acompañar a la coartación aórtica. Hay una asociación particular de la coartación de este tipo con el síndrome de Turner, así como presencia de aneurismas en baya en el cerebro.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA: La patogenia de la coartación de la aorta se relaciona con el patrón de flujo en el conducto arterial durante la vida fetal (fig. 11-11). El flujo sanguíneo in utero a través del conducto es considerablemente mayor que el que se produce en la

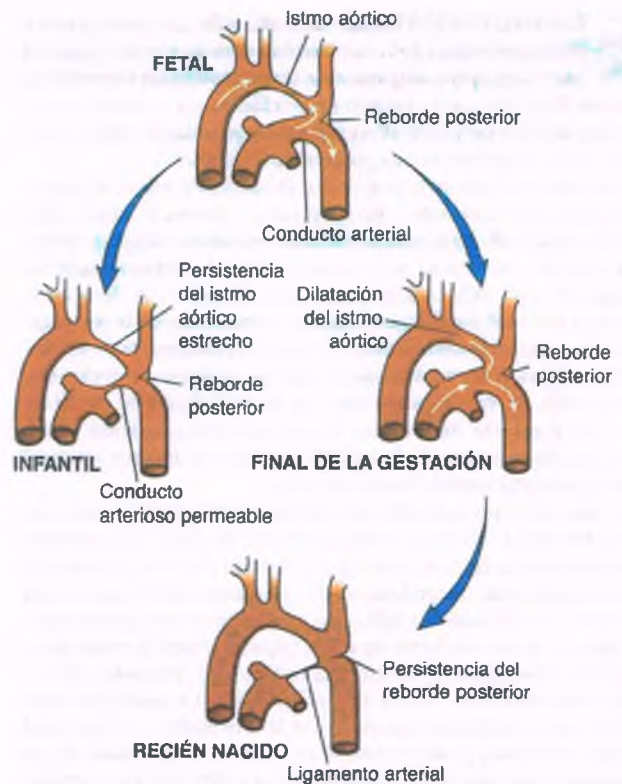


Figura 11-11. Patogenia de la coartación aórtica. En el feto, la sangre del conducto arterial es desviada en dos torrentes, uno céfálico y el otro descendente, por acción de un reborde aórtico posterior. En etapa fetal tardía, el istmo se dilata y aumenta el flujo sanguíneo descendente que atraviesa el orificio del conducto. Después del nacimiento, este reborde no involuciona de manera normal, y la obstrucción del orificio del conducto no permite el flujo libre alrededor del reborde posterior persistente, lo que origina una obstrucción yuxtaductal del flujo sanguíneo en la porción distal de la aorta. Si el istmo aórtico no se dilata durante la etapa tardía del desarrollo del feto, se mantiene estrecho, lo que resulta en la coartación de tipo infantil o preductal. En estos casos, el conducto arterial suele mantenerse permeable.

válvula aórtica. La sangre que deja el conducto es desviada en dos torrentes por la estructura aórtica posterior opuesta al orificio del conducto arterial. Una de las corrientes pasa en dirección céfálica en relación con el istmo aórtico hipoplásico para irrigar la cabeza y las extremidades superiores; la otra entra en la aorta torácica descendente. Al final de la vida fetal, el aumento del gasto del ventrículo izquierdo dilata el istmo e incrementa el flujo sanguíneo que pasa a través de la obstrucción (representada por el reborde posterior en el arco aórtico) hasta la porción más ancha del orificio del conducto. Después del nacimiento, este orificio se oblitera y el reborde posterior involuciona en condiciones normales, dejando de ser un factor de obstrucción. El reborde puede no involucionar debido a un flujo anterógrado inadecuado en el arco aórtico in utero a causa de malformaciones que limitan el flujo de salida del ventrículo izquierdo (p. ej., válvula aórtica bicúspide). Con frecuencia, este reborde obstructivo es incapaz de involucionar por razones desconocidas. En cualquier caso, el resultado es el tipo más común de coartación de la aorta, es decir, estenosis yuxtaductal.

La **coartación de tipo infantil (preductal)** se produce cuando el istmo aórtico se mantiene estrecho (hipoplásico) en una fase tardía de la vida fetal y después del nacimiento. Este tipo de lesión suele estar acompañada por CAP y cortocircuito de derecha a izquierda a través de CIV.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La característica clínica principal de la coartación aórtica es la discrepancia entre la presión sanguínea de las extremidades superiores e inferiores. El gradiente de presión producido por la coartación provoca hipertensión proximal al segmento con estrechamiento y, ocasionalmente, dilatación de esta porción de la aorta.

La hipertensión en la parte superior del cuerpo produce hipertrofia del ventrículo izquierdo y puede producir mareo, cefalea y epistaxis. El aumento de la presión también incrementa el riesgo de rotura de aneurismas en racimo y, en consecuencia, de hemorragia subaracnoidea (v. cap. 28). La hipotensión por debajo de la zona de la coartación produce debilidad, palidez y disminución de la temperatura de las extremidades inferiores. Como una manera de establecer una comunicación entre el segmento aórtico superior e inferior, hay un desarrollo de vasos colaterales. En la radiografía de tórax, se observa la presencia de muescas en las superficies internas de las costillas, producidas por el aumento de la presión en las arterias intercostales, que están notablemente dilatadas.

La mayoría de los pacientes con coartación de la aorta mueren a la edad de 40 años, a menos que reciban tratamiento. Entre las complicaciones que produce se encuentran 1) insuficiencia cardíaca; 2) rotura de aneurisma disecante (secundario a necrosis quística de la capa media de la aorta); 3) endoarteritis infecciosa en el área de estrechamiento o en el lugar en donde el chorro de salida impacta contra la pared distal al sitio de la coartación; 4) hemorragia cerebral, y 5) estenosis o endocarditis infecciosa de la válvula aórtica bicúspide. La coartación de la aorta se trata de manera exitosa mediante la extirpación quirúrgica del segmentoestenótico, preferentemente entre los 1 y 2 años de edad para los pacientes asintomáticos. La dilatación con globo del áreaestenótica mediante cateterismo cardíaco es otra alternativa.

Estenosis pulmonar

La estenosis pulmonar se produce por 1) malformaciones en la región de las almohadillas endocárdicas (que afectan las válvulas pulmonares); 2) una anomalía en el músculo infundibular del ventrículo derecho (estenosis subvalvular o infundibular, especialmente como parte de la tetralogía de Fallot), o 3) desarrollo anormal de las partes distales del árbol arterial pulmonar (estenosis pulmonar periférica). La estenosis pulmonar periférica, que es mucho menos común que las otras dos, puede producir "coartación" de las arterias pulmonares en uno o varios lugares. Estas anomalías son más comunes en recién nacidos con síndrome de Williams, un trastorno frecuentemente relacionado con mutaciones por delección en el gen que codifica la síntesis de elastina.

La estenosis pulmonar aislada afecta con frecuencia a las cúspides valvulares, las cuales están fusionadas formando un cono invertido o que funciona como una estenosis. La arteria distal a la válvula puede desarrollar dilatación postestenótica después de varios años. En casos graves, los lactantes muestran hipertrofia auricular y del ventrículo derecho. Si el agujero oval está permeable, habrá cortocircuito de derecha a izquierda con cianosis, secundario a policitemia, además de dedos en palillo de tambor. Se han obtenido buenos resultados con la dilatación con globo de la válvulaestenótica mediante cateterismo cardíaco.

Estenosis aórtica congénita

Existen tres tipos de estenosis aórtica congénita: valvular, subvalvular y supra valvular.

ESTENOSIS AÓRTICA VALVULAR: Es la estenosis aórtica congénita más común, en la que la válvula bicúspide se origina por un desarrollo anormal de las almohadillas endocárdicas. La válvula aórtica bicúspide congénita es mucho más frecuente (4:1) en hombres que en mujeres y se relaciona con otras malformaciones cardíacas (p. ej., coartación de la aorta) en el 20% de los casos. De manera característica, dos

de las tres cúspides semilunares (la cúspide coronaria derecha con una de las dos cúspides adyacentes) se encuentran fusionadas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Muchos niños con estenosis aórtica bicúspide son asintomáticos. Con el paso de los años, la válvula bicúspide resultante tiende a engrosarse y calcificarse, lo que provoca síntomas en la edad adulta. Las formas más graves de estenosis aórtica congénita producen una válvula con una sola comisura o sin ninguna de ellas. Estas malformaciones producen síntomas en una etapa temprana de la vida. Se caracteriza por disnea de esfuerzo y angina de pecho. La muerte súbita, debido principalmente a arritmias ventriculares, es uno de los riesgos más importantes de los pacientes con obstrucción grave. En algunos pacientes se puede presentar la endocarditis bacteriana como complicación. El tratamiento indicado es el valvuloplastia.

ESTENOSIS AÓRTICA SUBVALVULAR: Este defecto se presenta en el 10% de todos los casos de estenosis aórtica congénita y es causado por un desarrollo anormal de la banda de tejido fibroelástico o del reborde muscular subvalvular. La estenosis se debe a un diafragma membranoso o un anillo fibroso que rodea el área de salida del flujo sanguíneo en el ventrículo izquierdo inmediatamente debajo de la válvula aórtica. Es dos veces más común en hombres que en mujeres.

Muchas personas con estenosis aórtica subvalvular presentan engrosamiento e inmovilidad de las cúspides aórticas, con regurgitación aórtica leve. La endocarditis bacteriana conlleva sus propios riesgos y también puede agravar la regurgitación. El tratamiento quirúrgico de la estenosis aórtica subvalvular incluye la extirpación de la membrana o del anillo fibroso.

ESTENOSIS AÓRTICA SUPRAVALVULAR: Este tipo de estenosis es mucho menos común que las otras dos y se relaciona con frecuencia con hipercalcemia infantil idiopática (síndrome de Williams), caracterizada por retraso mental y múltiples trastornos sistémicos.

Arteria coronaria originada en la arteria pulmonar

Puede presentarse una sola arteria coronaria o, rara vez, ambas originadas en la arteria pulmonar en lugar de la aorta. Cuando una de las arterias coronarias tiene un origen anómalo (con mayor frecuencia la coronaria izquierda), se desarrolla una anastomosis entre las arterias coronarias derecha e izquierda. Esto produce un cortocircuito arterial-arterial a través del cual la sangre fluye de una arteria que se origina en la aorta a otra que tiene su origen en la arteria pulmonar. El miocardio irrigado por esta arteria anormal es vulnerable a episodios de isquemia. El resultado puede ser el infarto del miocardio, fibrosis y calcificación y fibroelastosis endocárdica.

Anomalía de Ebstein

La anomalía de Ebstein se debe al desplazamiento hacia abajo de la válvula tricúspide anómala en un ventrículo derecho subdesarrollado. Una o más de las valvas de la válvula tricúspide se encuentran adosadas a la pared del ventrículo derecho a una distancia variable por debajo del anillo auriculoventricular derecho.



PATOLOGÍA: Suelen estar afectadas las valvas de la válvula tricúspide septal y posterior. Se encuentran alargadas irregularmente y adheridas a la pared del ventrículo derecho, de manera que la parte superior de la cavidad ventricular derecha (región de flujo de entrada) funciona de forma separada a la cámara distal. La valva anterior suele estar menos afectada, e incluso puede ser normal. El anillo valvular puede estar o no desplazado hacia abajo respecto de

su posición habitual. En cualquier caso, el orificio efectivo de la válvula tricúspide está desplazado hacia abajo dentro del ventrículo, dividiéndolo en dos partes por separado: el ventrículo "auriculizado" (ventrículo proximal) y el ventrículo derecho funcional (ventrículo distal). En dos tercios de los casos, la importante dilatación del ventrículo funcional dificulta la capacidad de bombeo eficiente de la sangre a través de las arterias pulmonares. El grado de insuficiencia de la válvula tricúspide depende de la gravedad y la configuración del defecto de las valvas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La anomalía de Ebs-tein produce insuficiencia cardíaca, dilatación masiva de la aurícula derecha, arritmias con palpitaciones y taquicardia y muerte súbita. El tratamiento quirúrgico ha tenido diferentes grados de éxito.

Bloqueo cardíaco congénito

FACTORES ETIOLÓGICOS: El bloqueo cardíaco congénito total suele estar asociado con otras malformaciones cardíacas. En estos casos, la pérdida de continuidad del sistema de conducción quizás es causada por las malformaciones cardíacas acompañantes. Sin embargo, en casos de bloqueo cardíaco completo como única enfermedad, el fallo del sistema de conducción auriculoventricular se considera debido a falta de regresión del tejido del sulcus, que contiene en su totalidad al tejido conductor durante el desarrollo temprano. El bloqueo cardíaco congénito sin cardiopatía estructural se relaciona con enfermedades del tejido conjuntivo en la madre, especialmente lupus eritematoso sistémico. Si los autoanticuerpos maternos SS-A/Ro o bien SS-B/La son transmitidos al feto a través de la placenta, la incidencia de bloqueo cardíaco congénito completo se acerca al 100%.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El corazón de los pacientes con bloqueo cardíaco congénito tiende a mostrar una falta de continuidad entre el miocardio auricular y el nódulo auriculoventricular. En otros casos, el defecto puede consistir en la separación del tejido fibroso entre el nódulo auriculoventricular y el tejido de conducción del ventrículo. Aunque la frecuencia cardíaca es anormalmente lenta, los pacientes con bloqueo cardíaco aislado tienen con frecuencia pocas o mínimas dificultades funcionales. En la fase más tardía de la vida, pueden aparecer hipertrofia cardíaca, ataques de síncope de Stokes-Adams (mareo y desmayo súbitos), arritmias e insuficiencia cardíaca.

Fibroelastosis endocárdica

La fibroelastosis endocárdica (FEE) se caracteriza por engrosamiento fibroelástico del endocardio del ventrículo izquierdo, que también puede afectar a las válvulas. Este trastorno puede ser primario o secundario, siendo este último caso el más frecuente.

FIBROELASTOSIS ENDOCÁRDICA SECUNDARIA: Se produce en asociación con otras anomalías cardiovasculares subyacentes que llevan a hipertrofia del ventrículo izquierdo y que a su vez llevan a una incapacidad de alcanzar la demanda de oxígeno por el miocardio. Así, la FEE secundaria es una complicación frecuente de la estenosis aórtica congénita (incluyendo el síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico) y de la coartación aórtica. Algunos tipos de lesión endocárdica son más propensos a estar involucrados en su patogenia.



PATOLOGÍA: En la observación macroscópica, el endocardio del ventrículo izquierdo tiene un aspecto irregular, opaco, con placas blanco-grisáceas, que también pueden estar presentes en las válvulas cardíacas. Al microscopio, estas placas corresponden



Figura 11-12. Fibroelastosis endocárdica. Imagen del ventrículo izquierdo de un lactante que murió por fibroelastosis endocárdica en la cual se puede observar engrosamiento del endocardio que recubre la cavidad y la obliteración casi total de las trabéculas cardíacas.

a zonas de endocardio fibroelástico engrosado, acompañado por lo general de degeneración de los miocitos subendocárdicos adyacentes. Las válvulas pueden tener engrosamiento por colágeno.

FIBROELASTOSIS ENDOCÁRDICA PRIMARIA: Se define por la ausencia de cualquier lesión asociada, y es la forma más rara. Afecta a lactantes, por lo general de 4 a 10 meses de edad. Aunque se presenta en hermanos, no se ha identificado un patrón de herencia específico. Algunas evidencias relacionan la FEE primaria con el sarampión, lo cual podría explicar por qué es tan rara en la actualidad.



PATOLOGÍA El ventrículo izquierdo suele mostrar dilatación evidente pero en ocasiones se encuentra contraído e hipertrófico. El engrosamiento difuso del endocardio afecta prácticamente a todo el ventrículo izquierdo (fig. 11-12) así como a las valvas de la válvula aórtica y mitral. El engrosamiento endocárdico tiende a ocultar el patrón trabecular del miocardio subyacente, y los músculos papilares y cordones tendinosos se ven agrandados y acortados. La situación puede complicarse por la aparición de trombos en la pared.

Los lactantes con FEE primaria desarrollan insuficiencia cardíaca progresiva. El pronóstico es malo y el trasplante cardíaco es la única esperanza de curación.

Dextrocardia

La dextrocardia es la orientación hacia el lado derecho del eje de la base-ápice del corazón. Con frecuencia, se relaciona con imagen en espejo de las estructuras situadas normalmente en el lado izquierdo del cuerpo. La posición de los ventrículos está determinada por la dirección del desarrollo del asa cardíaca embrionaria. Si el asa protruye hacia el lado derecho, el futuro ventrículo derecho se desarrollará de ese lado y el ventrículo izquierdo ocupará su posición habitual. Si el asa protruye hacia el lado izquierdo, ocurre lo contrario.



PATOLOGÍA: Cuando se produce dextrocardia sin malposición de los demás órganos viscerales (*situs inversus*), invariablemente habrá otras malformaciones cardiovasculares graves. Entre éstas se encuentran la transposición de grandes arterias, diversos defectos del tabique interauricular e interventricular, drenaje venoso pulmonar anómalo y muchas otras. Si la dextrocardia se acompaña de *situs inversus*, el corazón suele ser funcionalmente sano, pero pueden presentarse otras malformaciones menores.

Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica es, en la mayoría de los casos, una consecuencia de la aterosclerosis de las arterias coronarias. Se desarrolla cuando el flujo de sangre es insuficiente para satisfacer la demanda de oxígeno del corazón. La cardiopatía isquémica es con mucho el tipo de enfermedad cardíaca más común en Estados Unidos y otros países industrializados, donde sigue siendo una de las principales causas de muerte. Es responsable de hasta el 80% de todas las muertes atribuibles a enfermedades cardíacas. Por el contrario, la cardiopatía aterosclerótica es mucho menos frecuente en países subdesarrollados. Los principales efectos de la cardiopatía isquémica son la angina de pecho, el infarto del miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva crónica y la muerte súbita.

ANGINA DE PECHO: Este término hace referencia al dolor asociado a la isquemia del miocardio. Típicamente produce una sensación de intenso ardor o sensación de opresión en la región subesternal del tórax que puede irradiarse al brazo izquierdo, la mandíbula o el epigastrio. Es el síntoma más común de cardiopatía isquémica. La aterosclerosis coronaria suele volverse sintomática sólo cuando la superficie del corte transversal del vaso afectado ha disminuido más del 75%. Un paciente con angina de pecho típica muestra episodios recurrentes de dolor torácico, generalmente exacerbado por la actividad física o el estímulo emocional. El dolor suele tener una duración limitada (de 1 a 15 min) y mejora al disminuir la actividad física o al iniciar tratamiento con nitroglicerina sublingual (un potente vasodilatador).

Aunque la causa más común de angina de pecho es la aterosclerosis coronaria grave, la disminución del flujo sanguíneo coronario puede ser debida a otras enfermedades, entre las que se puede mencionar el vasoespasmio coronario y estenosis o insuficiencia aórticas. La angina de pecho no suele estar relacionada con cambios anatómicos del miocardio, ya que la duración y gravedad de los episodios de isquemia son insuficientes para producir necrosis del miocardio. Sin embargo, la presencia de episodios repetidos de angina puede contribuir a la degeneración miocitolítica del miocardio (fig. 11-6).

La angina de Prinzmetal (angina variable) es una forma atípica de angina que tiene lugar en reposo y es causada por espasmo de la arteria coronaria. El mecanismo responsable no es del todo conocido pero es probable que se deba en parte a una disfunción endotelial. Los pacientes suelen mostrar respuesta vasoconstrictora a la acetilcolina, lo que refleja una producción anormal de óxido nítrico. También es probable que esté involucrada la activación del tromboxano derivado de las plaquetas. El espasmo en las arterias coronarias estructuralmente sanas puede ser parte del síndrome sistémico de reactividad vasomotora arterial anormal, que incluye cefalea y fenómeno de Raynaud. Sin embargo, suele desarrollarse en arterias coronarias ateroscleróticas, con frecuencia en la porción de los vasos cercana a la placa aterosclerótica. En este caso, el espasmo de la arteria coronaria puede contribuir al infarto agudo del miocardio o afectar al tamaño del mismo, pero generalmente no es la causa principal del infarto.

La angina inestable es una variedad de dolor torácico que tiene una relación menos predecible con el ejercicio que la que se observa con la angina estable y que puede ocurrir durante el reposo o el sueño; se relaciona con la presencia de trombos no oclusivos sobre las placas ateroscleróticas. En algunos casos de angina inestable, los episodios de dolor torácico se tornan progresivamente más frecuentes y duraderos en un período de 3 a 4 días. En el electrocardiograma (ECG) no se observan datos característicos de infarto y la concentración en suero de proteínas intracelulares específicas de corazón, tales como la isoforma MB de CK (CK-MB) o de las troponinas cardíacas T o I (que son indicio de necrosis del miocardio) se mantiene normal. La angina inestable también se conoce como angina preinfarto, angina acelerada o angina "in crescendo". Sin una intervención farmacológica o mecánica para "abrir" la

disminución del calibre coronario, muchos de estos pacientes evolucionarán hacia el infarto del miocardio.

INFARTO DEL MIOCARDIO: El infarto del miocardio es una zona de necrosis del músculo cardíaco de isquemia localizada. Esta definición excluye la necrosis focal en parches ocasionada por medicamentos, toxinas o virus. La aparición de un infarto se relaciona con la duración de la isquemia y el metabolismo del tejido isquémico. En modelos experimentales de ligadura de la arteria coronaria, los focos de necrosis se forman después de 20 min de isquemia y se extienden conforme el período de ésta se incrementa.

INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA CRÓNICA: Debido que la mortalidad temprana asociada con el infarto agudo del miocardio es ahora menor del 5%, muchos pacientes con cardiopatía isquémica sobreviven más tiempo y llegan a desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva crónica. La enfermedad coronaria es responsable de insuficiencia cardíaca en más del 75% de los casos. La disminución de la contractilidad en estos pacientes se debe a una pérdida irreversible del miocardio (previa al infarto) e hipoperfusión del músculo superviviente, que conduce a la disfunción crónica del ventrículo (miocardio "hibernante"; fig. 11-6). Muchos de estos pacientes mueren súbitamente, especialmente aquellos en los que la disminución de la contractilidad no es grave. Otros desarrollan una insuficiencia de bombeo progresiva y muerte por insuficiencia orgánica múltiple. Debido a que la enfermedad coronaria es en ocasiones tan extensa en estos pacientes y que muchos ya han sido sometidos a cirugía de derivación arterial coronaria, el único tratamiento disponible es el trasplante cardíaco o el uso de sistemas de bombeo artificial (dispositivos de apoyo ventricular).

MUERTE SÚBITA: En algunos pacientes, la primera y única manifestación clínica de cardiopatía isquémica es la muerte súbita secundaria a taquicardia ventricular espontánea que evoluciona a fibrilación ventricular. Algunos expertos consideran que la muerte súbita solamente tiene lugar después de 1 h de iniciados los síntomas. Otros consideran que la muerte debe ocurrir dentro de las 24 h posteriores al comienzo de los síntomas para considerarla muerte súbita y otros más que el deceso debe cumplir con el requisito de ser inesperado. *En cualquier caso, la aterosclerosis coronaria es el mecanismo subyacente de la mayoría de los casos de muerte de origen cardíaco durante la primera hora posterior al inicio de los síntomas.*

En animales de experimentación sometidos a obstrucción aguda de las arterias coronarias, se observa una alta incidencia de fibrilación ventricular al cabo de 1 h. La muerte súbita de causa cardíaca por fibrilación ventricular también se presenta en los seres humanos como resultado de trombosis arterial coronaria aguda. Por otro lado, puede aparecer arritmia en los pacientes con enfermedad coronaria grave sin evidencia de trombosis. Los estudios clínicos de los pacientes que han sido desfibrilados y sobreviven a una arritmia muestran que la mayoría no sufrieron infarto agudo del miocardio: los marcadores en suero y los cambios electrocardiográficos característicos del infarto están ausentes. *Así, en muchos casos, la arritmia letal es muy probablemente desencadenada por la isquemia aguda sin otro dato de infarto del miocardio evidente.* La presencia de un infarto resuelto o hipertrofia ventricular aumenta el riesgo de que un episodio de isquemia aguda desencadene una arritmia ventricular que ponga en riesgo la vida.

EPIDEMIOLOGÍA: Los principales factores de riesgo que predisponen a enfermedad coronaria son 1) hipertensión sistémica; 2) tabaquismo; 3) diabetes mellitus, y 4) hipercolesterolemia. Cualquiera de estos factores incrementa de manera significativa el riesgo de infarto del miocardio, pero la combinación de varios de ellos aumenta ese riesgo más de siete veces (v. cap. 8).

Durante el siglo XX, en Estados Unidos se observó un aumento muy notable y un posterior descenso también muy importante en la mortalidad por cardiopatía isquémica. En 1950, la tasa de mortalidad ajustada para la edad de infarto del miocardio fue de 226 por 100 000 casos; 40 años más

tarde era de 108. Esta variación es reflejo de muchos factores, que incluyen la disminución del tabaquismo, el aumento de una dieta baja en grasas saturadas y la aparición de nuevos medicamentos para controlar la hipertensión, reducir el colesterol y disolver los trombos coronarios. Entre los avances médicos tecnológicos más importantes, se pueden mencionar la construcción de unidades de cuidados coronarios, el desarrollo de técnicas de revascularización coronaria y el uso de desfibriladores y dispositivos de apoyo ventricular. Al mismo tiempo, se puso mayor atención al papel de la hiperlipidemia en la patogenia de la aterosclerosis de las arterias coronarias. Esto se advirtió en un principio a través de las evidencias epidemiológicas en poblaciones en las que los hombres presentaban concentraciones de colesterol en suero superiores a la media en relación con una elevada tasa de cardiopatía coronaria. Desde entonces, múltiples estudios han establecido que la elevación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) aumenta el riesgo de infarto del miocardio, mientras que la elevación de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) disminuye este mismo riesgo. La relación entre colesterol total y HDL parece tener un mejor valor pronóstico para la enfermedad coronaria que la concentración de colesterol en suero por sí sola.

Aunque el perfil de lípidos es un importante indicador de riesgo de aterogénesis, otros factores de riesgo tienen un importante papel como efectos independientes. Una persona con una presión arterial de 160/95 mm Hg tiene un riesgo dos veces mayor de cardiopatía isquémica que aquella que presenta presión arterial de 140/75 mm Hg o menos. El riesgo de cardiopatía isquémica aumenta en proporción con el número de cigarrillos consumidos. Los factores en el suero que participan en la trombosis o la trombólisis o que contribuyen a la lesión del endotelio también juegan un papel en el proceso de aterogénesis. Por ejemplo, la concentración plasmática de fibrinógeno tiene correlación con el riesgo de cardiopatía isquémica, probablemente porque el fibrinógeno influye en la aterogénesis y la trombosis de las arterias coronarias. Otros factores comunicados que contribuyen a aumentar el riesgo de infarto del miocardio incluyen el factor VII, el inhibidor-1 del activador de plasminógeno (PAI-1), la homocisteína y la disminución de la actividad fibrinolítica. Los niveles de ciertos marcadores en suero para inflamación, tales como la proteína C reactiva, también son útiles para predecir el riesgo de cardiopatía isquémica.

Durante los últimos años, ha habido un importante aumento en la incidencia de diabetes tipo 2 en Estados Unidos, la cual es un reflejo del aumento de la obesidad (v. cap. 22). La cardiopatía isquémica es una consecuencia tanto de la diabetes tipo 1 como de la tipo 2, de manera que el riesgo aumenta de dos a tres veces en comparación con las personas no diabéticas. Por el contrario, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica) explica hasta el 80% de todas las causas de muerte entre pacientes diabéticos.

Otros factores de riesgo para cardiopatía isquémica son:

- **Obesidad:** En un estudio longitudinal en una sola población (Framingham Heart Study), la obesidad fue identificada como un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, con un incremento del riesgo en personas obesas con respecto a las delgadas de 2 a 2.5.
- **Edad:** El riesgo de infarto es mayor conforme aumenta la edad, alcanzando su máximo hacia los 80 años.
- **Sexo:** El 60% de los accidentes coronarios se presentan en hombres. La angina de pecho es considerablemente más frecuente en hombres que en mujeres; la relación entre individuos menores de 50 años es de 4:1, y de 2:1 en individuos mayores de 60.
- **Antecedentes familiares:** En un estudio en el que se controlaron otros factores de riesgo, los familiares de los pacientes con cardiopatía isquémica presentaron un riesgo de dos a cuatro veces mayor para enfermedad coronaria. La base genética para este aumento en el riesgo podría tener una interacción con otros factores externos.
- **Uso de anticonceptivos orales:** Las mujeres mayores de 35 años que fuman y usan anticonceptivos orales tienen un ligero aumento en la incidencia de infarto del miocardio.

- **Sedentarismo:** Realizar ejercicio con regularidad disminuye el riesgo de infarto del miocardio, quizás al aumentar la concentración de HDL. En un estudio, los individuos en el cuartil más sedentario que fueron sometidos a una prueba de ejercicio presentaron seis veces mayor riesgo de infarto del miocardio que los del cuartil más en forma.
- **Características de la personalidad:** Los primeros estudios indicaron que los individuos con un carácter agresivo, ansiosos, de tipo ejecutivo (personalidad "tipo A") presentan con mayor frecuencia enfermedades cardíacas que aquellas personas más relajadas y de carácter más afable (personalidad "tipo B"). Los individuos con "tendencia coronaria", es decir, aquellos con el tipo de conducta A, difieren de los individuos tipo B en que presentan concentraciones más altas de triglicéridos y colesterol en plasma y mayor concentración de catecolaminas excretadas en la orina. Sin embargo, la relación entre la enfermedad coronaria y la personalidad tipo A es controvertida. Estudios más recientes no han logrado demostrar una asociación suficientemente consistente en comparación con los informes anteriores.

Muchas enfermedades limitan el riego sanguíneo del corazón

El corazón es un órgano aerobio, que requiere de la fosforilación oxidativa para obtener la energía con la que realizar su función contráctil. La glucólisis anaerobia es utilizada por el músculo esquelético bajo condiciones de esfuerzo físico extremo que es insuficiente para mantener la contracción cardíaca. La cardiopatía isquémica es provocada por un desequilibrio entre la demanda de oxígeno del miocardio y el suministro de sangre oxigenada (tabla 11-3).

Tabla 11-3

Causas de cardiopatía isquémica

Disminución del aporte de oxígeno

Situaciones que afectan al riego sanguíneo

Aterosclerosis y trombosis
 Tromboembolia
 Espasmo de la arteria coronaria
 Vasos sanguíneos colaterales
 Presión arterial, gasto cardíaco y frecuencia cardíaca

Otras causas: arteritis (p. ej., periarteritis nudosa), aneurisma disecante, aortitis sífilítica, arteria coronaria con origen anómalo, puente muscular de la arteria coronaria

Situaciones que afectan a la disponibilidad de sangre oxigenada

Anemia
 Desviación de la curva de disociación de hemoglobina-oxígeno
 Monóxido de carbono
 Cianuro

Aumento en la demanda de oxígeno

(es decir, aumento del trabajo cardíaco)

Hipertensión
 Insuficiencia o estenosis valvular
 Hipertiroidismo
 Fiebre
 Deficiencia de tiamina
 Catecolaminas

Aterosclerosis y trombosis

La patogenia de la aterosclerosis se explica en detalle en el capítulo 10. Aquí se mencionan brevemente las características de mayor importancia en relación con la cardiopatía isquémica. Las arterias coronarias son vasos de conducción, pequeñas arterias musculares con una lámina elástica interna prominente. Su principal función es la de llevar la sangre hacia los vasos reguladores (pequeñas arterias y arteriolas intraparietales), que controlan el flujo sanguíneo que nutre al miocardio. En personas sanas, hay una reserva de flujo coronario significativa, de manera que la perfusión del miocardio puede aumentar de cuatro a ocho veces con respecto al valor en reposo. En un corazón normal, las grandes arterias coronarias prácticamente no ofrecen resistencia al flujo sanguíneo y la circulación del miocardio está controlada principalmente por la vasoconstricción y vasodilatación de las pequeñas ramas intramiocárdicas de 400 μm de diámetro. En la aterosclerosis avanzada de las principales arterias epicárdicas, la estenosis de la luz disminuye la presión sanguínea distal a la zona de estrechamiento. Para compensar la disminución de la presión de perfusión, hay vasodilatación de capilares, para mantener el flujo sanguíneo normal en reposo. Así, la mayoría de los pacientes con aterosclerosis coronaria no presentan isquemia o angina en reposo. Sin embargo, al realizar ejercicio, la capacidad de la microcirculación para dilatarse aún más es limitada, de manera que la demanda de oxígeno por el miocardio supera el suministro dando como resultado isquemia y angina.

El flujo sanguíneo máximo del miocardio se logra mantener hasta que el diámetro de la luz de la arteria coronaria epicárdica es obstruido incluso en un 75% por la aterosclerosis (~50% del diámetro calculado mediante angiografía coronaria). Sin embargo, el flujo sanguíneo en reposo no se ve reducido sino cuando más del 90% de la luz se encuentra obstruida. En pacientes con angina de pecho de larga evolución, la magnitud y distribución de la circulación colateral tiene un papel muy importante en el riesgo de infarto agudo del miocardio. En algunos casos (p. ej., hipotensión o taquicardia) la demanda de oxígeno y la presión de perfusión pueden mantenerse en equilibrio de manera que se evita el infarto del miocardio aun cuando la arteria coronaria no se encuentre suficiente disminuida en su calibre como para provocar isquemia.

Aunque el infarto del miocardio se produce con frecuencia durante la realización de actividades físicas tales como correr o esquiar, muchos infartos pueden suceder en reposo o incluso durante el sueño. Así, para muchas personas, la conversión de la aterosclerosis coronaria silenciosa en un suceso extremadamente grave de infarto del miocardio incluye una disminución importante y súbita del riesgo sanguíneo al miocardio con o sin aumento de la demanda de oxígeno de este tejido. **En la actualidad se ha establecido que la trombosis de la arteria coronaria es el suceso que por lo general desencadena un infarto agudo del miocardio. La trombosis es más frecuentemente resultado de una rotura espontánea de una placa aterosclerótica, por lo general en la región que contiene numerosas células inflamatorias y una delgada capa fibrosa.** El trastorno desencadenante puede ser una hemorragia dentro o en los alrededores de la placa aterosclerótica.

Tromboembolia

La tromboembolia es una causa rara de infarto del miocardio. Los émbolos coronarios suelen originarse en el corazón mismo, por lo general a partir de vegetaciones valvulares causadas por endocarditis tanto infecciosa como no bacteriana. Los émbolos coronarios se presentan en pacientes con fibrilación auricular y enfermedad de la válvula mitral que presentan trombos de la pared en el apéndice auricular izquierdo (fig. 11-13). La obstrucción tromboembólica de la arteria coronaria también se observa en pacientes con trombos de la pared del ventrículo izquierdo secundarios a infarto, aneurisma o miocardiopatía dilatada—también se observa en pacientes con trombos de la pared del ventrículo izquierdo secundarios a infarto, aneurisma o miocardiopatía dilatada.

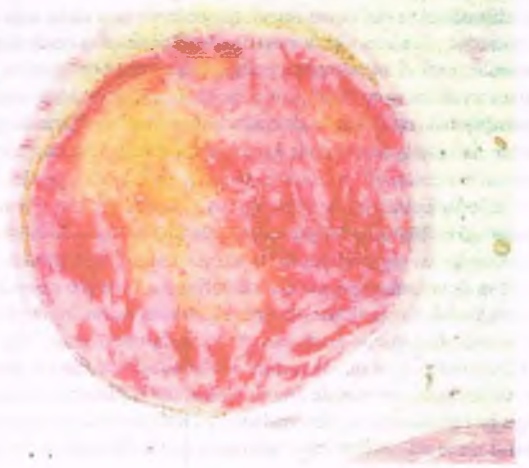


Figura 11-13. El émbolo trombótico en la arteria coronaria descendente anterior izquierda de un hombre con cardiopatía reumática de larga evolución, en la que se observa estenosis mitral y un trombo de la pared en el apéndice de la aurícula izquierda.

Circulación coronaria colateral

Las arterias coronarias normales actúan como arterias terminales. Aunque la mayoría de los corazones normales tienen anastomosis de 20 a 200 μm de diámetro entre los vasos coronarios, estos vasos colaterales no tienen una función en condiciones normales porque no hay un gradiente de presión entre las arterias a las cuales se conectan. Sin embargo, el gradiente de presión resultado de la obstrucción súbita de la arteria coronaria permite que la sangre fluya de la arteria coronaria permeable hacia la región con isquemia. En el corazón con obstrucción grave por aterosclerosis de las arterias coronarias se desarrolla una amplia red de conexiones colaterales. Esta red colateral proporciona el suficiente flujo sanguíneo arterial para evitar un infarto o limita el tamaño del mismo cuando la arteria coronaria epicárdica principal se obstruye de manera aguda.

Las arterias coronarias colaterales bien desarrolladas pueden explicar ciertas situaciones inusuales, tales como un infarto anterior después de una obstrucción reciente por trombos de la arteria coronaria derecha (el denominado *infarto a distancia*). Esta situación es reflejo de la presencia de vasos colaterales entre la arteria coronaria descendente anterior izquierda y las arterias coronarias derechas (p. ej., en respuesta al estrechamiento gradual por aterosclerosis de la arteria coronaria descendente anterior izquierda). Como resultado, el miocardio irrigado en condiciones normales por la arteria coronaria descendente anterior izquierda distal al área de obstrucción depende ahora del flujo sanguíneo de la arteria coronaria derecha a través de los vasos colaterales. Bajo estas circunstancias, la trombosis aguda de la arteria coronaria derecha puede provocar un infarto paradójico de la pared anterior del ventrículo izquierdo.

Otras situaciones que disminuyen el flujo sanguíneo coronario

- **La arteritis coronaria** es causada por diversas enfermedades caracterizadas por vasculitis tales como la poliarteritis nudosa o la enfermedad de Kawasaki. Puede provocar estrechamiento de la luz de los vasos por engrosamiento de las paredes. También puede causar aneurismas locales que podrían desencadenar una obstrucción por trombos.
- **Aneurisma disecante de la aorta**, que ocasionalmente puede extenderse y obstruir las arterias coronarias. En algunos casos, la necrosis de la media y los aneurismas disecantes se limitan sólo a la arteria coronaria.

- **Aortitis sífilítica**, que afecta de manera característica a la aorta descendente, la cual puede obstruir el orificio de la arteria coronaria.
- **Malformación congénita del origen de la arteria coronaria** que, puede provocar isquemia del miocardio y muerte súbita. La arteria en condiciones normales se localiza en la grasa epicárdica. Sin embargo, en algunos corazones se sitúa a mayor profundidad dentro del miocardio por un corto espacio. El puente muscular localizado sobre la arteria coronaria izquierda anterior descendente puede comprimir el vaso durante la sístole o predisponer al espasmo coronario.
- **Arteria coronaria izquierda anterior descendente de trayecto intraparietal**, que puede provocar isquemia del miocardio y muerte súbita. La arteria en condiciones normales se localiza en la grasa epicárdica. Sin embargo, en algunos corazones se sitúa a mayor profundidad dentro del miocardio por un corto espacio. El puente muscular localizado sobre la arteria coronaria izquierda anterior descendente puede comprimir el vaso durante la sístole o predisponer al espasmo coronario.

Si la capacidad de aporte de oxígeno está disminuida, el miocardio se encuentra en riesgo de isquemia

La **anemia** es una causa común de disminución del aporte de oxígeno al miocardio. Aunque el corazón con circulación normal puede sobrevivir a la anemia grave, la aterosclerosis coronaria grave puede limitar cualquier aumento compensatorio en el flujo sanguíneo coronario dando como resultado necrosis cardíaca. La anemia también incrementa el trabajo del corazón debido a que aumenta el gasto necesario para oxigenar adecuadamente los órganos vitales.

El envenenamiento por **monóxido de carbono (CO)** (v. cap. 8) disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos. La elevada afinidad de la hemoglobina por el CO desplaza el oxígeno, de manera que impide que el oxígeno llegue a los tejidos. En estos casos, debe hacerse notar que el humo del cigarrillo produce una cantidad significativa de carboxihemoglobina (una medición de CO) en la sangre.

El aumento en la demanda de oxígeno puede provocar isquemia cardíaca

Cualquier aumento en el trabajo del corazón incrementa el requerimiento cardíaco de oxígeno. Las situaciones que aumentan la presión sanguínea o el gasto cardíaco, tales como el ejercicio o el embarazo, incrementan la demanda de oxígeno por el miocardio, lo cual puede conducir a angina de pecho o infarto del miocardio. Algunos trastornos de este tipo son la enfermedad valvular (insuficiencia mitral o aórtica, estenosis aórtica), una infección y situaciones tales como hipertensión, coartación de la aorta y miocardiopatía hipertrófica (MCH) (tabla 11-3).

El aumento en el metabolismo y la taquicardia presentes en los pacientes con hipertiroidismo se acompaña de aumento en la demanda de oxígeno y mayor trabajo cardíaco. El tratamiento de la enfermedad tiroidea de base es la mejor alternativa para el paciente hipertiroides con síntomas de cardiopatía isquémica. La fiebre también aumenta el metabolismo basal, el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca.

Los infartos del miocardio son principalmente subendocárdicos o transparietales



PATOLOGÍA:

Localización de los infartos

Hay diferencias importantes entre los dos tipos de infartos (tabla 11-4).

Un **infarto subendocárdico** afecta al tercio interno de una de las mitades del ventrículo izquierdo. Puede originarse dentro del territorio de una de las arterias coronarias epicárdicas mayores o puede localizarse

Tabla 11-4

Diferencias entre los infartos subendocárdico y transparietal

Infarto subendocárdico	Infarto transparietal o de pared
Multifocal	Localización única (unifocal)
En parches	Sólido
Puede ser circunferencial	Sigue la distribución de una arteria coronaria específica
Rara vez hay trombosis coronaria	Es frecuente la trombosis coronaria
A menudo es resultado de hipotensión o choque	A menudo causa choque
Sin epicarditis	Es común la presencia de epicarditis
No forma aneurismas ni produce rotura ventricular	Puede dar lugar a aneurisma o rotura ventricular

en la circunferencia, involucrando a las zonas de riego subendocárdico de múltiples arterias coronarias. **El infarto subendocárdico sucede por lo general como consecuencia de hipoperfusión cardíaca.** Puede deberse a aterosclerosis en una arteria coronaria específica, o desarrollarse de manera secundaria a alguna enfermedad que limite el flujo sanguíneo total al miocardio; es el caso de la estenosis aórtica, el choque hemorrágico o la hipoperfusión durante la derivación cardiopulmonar. La mayor parte de los infartos subendocárdicos no se originan como consecuencia de obstrucción por trombos coronarios, aunque pueden observarse algunas partículas de trombos formadas por fibrina proveniente de las plaquetas en la arteria coronaria epicárdica que irriga la región del infarto. En el caso de infarto subendocárdico circunferencial causado por hipoperfusión global del miocardio, no es necesario que haya estenosis de la arteria coronaria. Debido a que la necrosis está limitada a las capas internas del corazón, las complicaciones originadas por los infartos transparietales (p. ej., pericarditis y rotura ventricular) no suelen observarse en el caso de infarto subendocárdico.

Los **infartos de pared o transparietales** afectan a todo el espesor de la pared del ventrículo izquierdo, por lo general después de obstrucción de la arteria coronaria. Como resultado, este tipo de infartos siguen la distribución de alguna de las tres arterias coronarias principales (fig. 11-2).

- **Arteria coronaria derecha:** La obstrucción del segmento proximal de este vaso da como resultado el infarto de la región basal posterior del ventrículo izquierdo y el tercio posterior de la mitad del tabique interventricular (infarto "inferior").
- **Arteria coronaria izquierda anterior descendente:** El bloqueo de esta arteria produce un infarto apical, y de las paredes anterior y anteroseptal del ventrículo izquierdo.
- **Arteria coronaria circunfleja izquierda:** La obstrucción de este vaso sanguíneo es la causa menos común de infarto del miocardio y produce infarto de la pared lateral del ventrículo izquierdo.

El infarto del miocardio no tiene lugar de manera instantánea. Más bien, se desarrolla primero en el subendocardio y evoluciona en un patrón de ondas de necrosis desde el subendocardio hasta el subepicardio en el curso de varias horas. La obstrucción coronaria transitoria puede provocar necrosis subendocárdica, en tanto que la obstrucción persistente puede provocar necrosis transparietal. El objetivo de la intervención coronaria aguda (farmacológica o mediante trombólisis mecánica) es interrumpir este patrón expansivo en ondas y limitar la necrosis del miocardio.

El volumen del flujo arterial colateral es clave para determinar la evolución del infarto transparietal. En la hipoperfusión cardíaca cró-

nica, la extensa circulación colateral, que irriga preferentemente las capas externa y subepicárdica, limita con frecuencia el infarto a la región subendocárdica del miocardio. Sin embargo, en casos mortales de *infarto agudo del miocardio*, los infartos transparietales son más comunes que aquellos que se limitan sólo al subendocardio.

Los infartos afectan al ventrículo izquierdo con mucha mayor frecuencia que al ventrículo derecho. Esta diferencia puede explicarse en parte por el mayor trabajo al que se enfrenta el ventrículo izquierdo debido a la resistencia vascular sistémica y el mayor grosor de la pared del ventrículo de este lado. La hipertrofia del ventrículo derecho (p. ej., en la hipertensión pulmonar), aumenta la incidencia de infarto del ventrículo derecho. El infarto del ventrículo derecho posterior se presenta en un tercio de los infartos de la pared posterior del ventrículo izquierdo (territorio de la arteria coronaria derecha), pero los infartos que se presentan de manera exclusiva en el ventrículo derecho son raros.

Características macroscópicas de los infartos del miocardio

Las etapas tempranas del infarto del miocardio han sido descritas con mayor precisión en modelos de animales de experimentación. Al cabo de 10 s después de ligar la arteria coronaria, el miocardio afectado se torna cianótico y, en lugar de contraerse, se observa un abultamiento durante la sístole. Si la obstrucción es suspendida de inmediato, el miocardio vuelve a contraerse y no se detecta daño anatómico, aunque la contractilidad puede estar disminuida en el tejido postisquémico durante varias horas (**miocardio aturdido**) como resultado del efecto negativo de los radicales de oxígeno que se forman durante el proceso de reperfusión del miocardio sometido a isquemia aguda. Esta etapa reversible continúa durante 20 a 30 min de isquemia total, después del cual los miocitos dañados mueren progresivamente.

En el examen macroscópico, el infarto agudo del miocardio no es identificable en las primeras 12 h. Después de 24 h, se puede reconocer por su palidez en la superficie de corte del ventrículo afectado. Después de 3 a 5 días, se observa un patrón moteado y mejor delimitado con una zona central pálida, de color amarillento, y una región necrótica rodeada por una zona de hiperemia (fig. 11-14). A las 2 o 3 semanas, la región

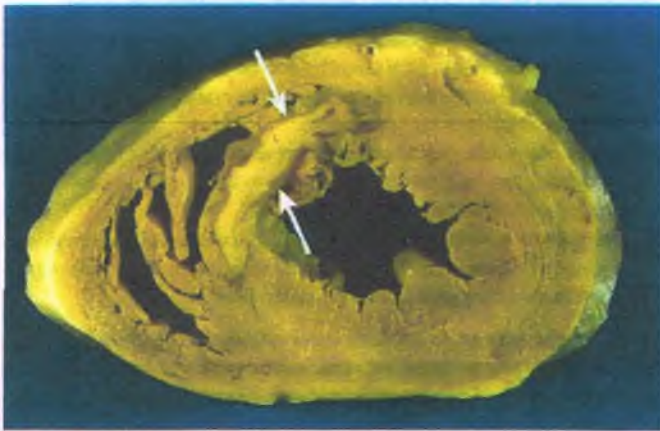


Figura 11-14. Infarto agudo del miocardio. Corte transversal del corazón de un paciente que murió pocos días después de iniciado un dolor torácico intenso en el que se observa infarto de la pared de la región anteroseptal del ventrículo izquierdo (territorio de la arteria coronaria izquierda anterior descendente). El miocardio necrótico se observa como un tejido de consistencia suave, color amarillento y bien delimitado (flechas).



Figura 11-15. Infarto del miocardio resuelto. Corte transversal del corazón de un hombre que murió después de presentar angina de pecho de larga evolución y diversos infartos del miocardio en el cual se observa una cicatriz que abarca casi toda la circunferencia del ventrículo izquierdo.

infartada se observa deprimida y de consistencia más suave, con aspecto gelatinoso y refringente. Los infartos de mayor tiempo de evolución ya resueltos se caracterizan por la presencia de tejido firme y contraído con un aspecto de color gris pálido en el tejido cicatricial (fig. 11-15).

Características microscópicas de los infartos del miocardio

EN LAS PRIMERAS 24 H: Se precisa microscopía electrónica para diferenciar las características morfológicas tempranas de la lesión isquémica (fig. 11-16). Los miocitos con daño reversible muestran cambios sutiles como edema sarcoplasmático, leve edema mitocondrial y pérdida de glucógeno (lo cual tiene una correlación ultraestructural con el miocardio aturdido). Después de 30 min a 60 min de isquemia, cuando el daño a los miocitos se ha tornado irreversible, las mitocondrias muestran una importante edematización con desorganización de las crestas y una densidad de la matriz amorfa compuesta de sales de fosfato de calcio formadas por la salida masiva de Ca^{++} en las células con daño más grave. El núcleo muestra aglutinación e hipercondensación marginal, así como desorganización localizada del sarcolema.

La pérdida de la integridad del sarcolema conlleva la liberación de proteínas intracelulares tales como mioglobina, LDH, CK y troponinas I y T. Los gradientes iónicos también se ven alterados, de manera que el potasio de los tejidos disminuye conforme aumenta el sodio, el cloro y el calcio.

Los miocitos sometidos a isquemia sin capacidad contráctil son elongados durante cada sístole convirtiéndose en "fibras ondeantes". A las 24 h, los miocitos muestran intensa eosinofilia (fig. 11-17) y cambios característicos de necrosis coagulativa (v. cap. 1). Sin embargo, deben transcurrir varios días antes de que los núcleos de los miocitos desaparezcan totalmente.

AL CABO DE 2 A 3 DÍAS: Los leucocitos polimorfonucleares son atraídos por los miocitos necróticos, pero sólo pueden acceder a ellos a través de la periferia de la zona de infarto, donde se mantiene el flujo sanguíneo. Por lo tanto, se acumulan en los bordes de la zona de infarto y alcanzan una concentración máxima después de 2 a 3 días (figs. 11-17 y 11-18). Puede aparecer el edema intersticial y regiones de hemorragia microscópica. Después de 2 a 3 días, las células musculares se tornan más claramente necróticas, con desaparición del núcleo y estrías menos evidentes. Algunos neutrófilos que habían sido atraídos hacia la región necrótica comienzan el proceso de cariorrexis.

DEL QUINTO AL SÉPTIMO DÍA: En este momento, los leucocitos polimorfonucleares son escasos o están ausentes. En la periferia de la región del infarto se observa fagocitosis del músculo necrótico por los macrófagos. Hay proliferación de fibroblastos y aparición de depósitos

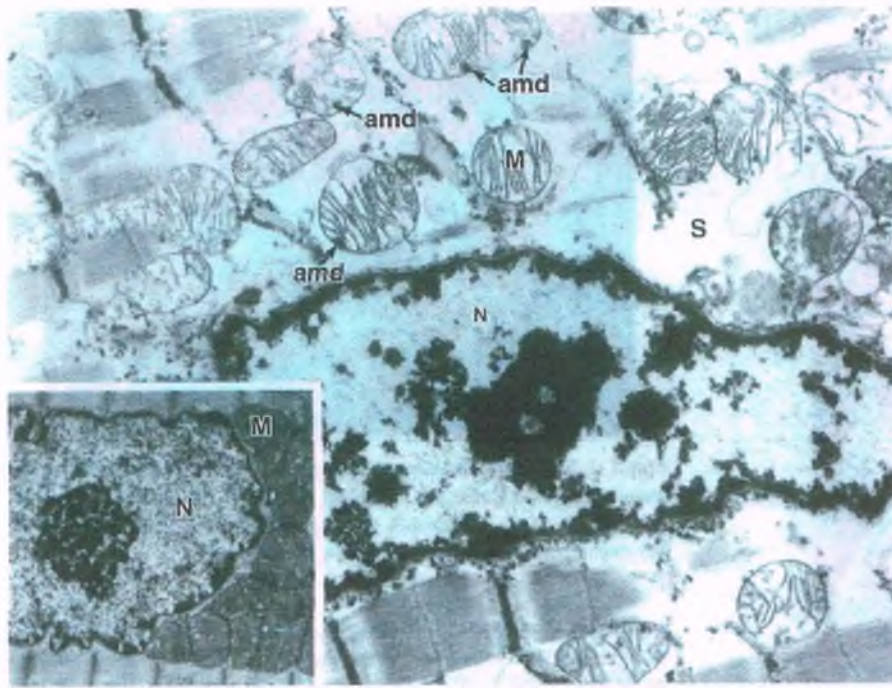


Figura 11-16. Aspecto ultraestructural de la isquemia del miocardio. Microfotografía electrónica de un miocito con daño irreversible obtenido del corazón de un perro sometido a isquemia de bajo flujo durante 40 min inducida por la obstrucción proximal de la rama circunfleja de la arteria coronaria izquierda. (En el recuadro se observa un miocito de control sin isquemia obtenido del mismo corazón. (N, núcleo). El miocito afectado se encuentra edematizado y con abundante sarcoplasma de color claro (S). Las mitocondrias (M) también presentan edema y contienen múltiples estructuras de la matriz de alta densidad de aspecto amorfo (amd), que son características de la muerte celular. El sarcolema de este miocito (*no mostrado*) presentaba pequeñas regiones de rotura. La cromatina del núcleo (N) presenta zonas de aglutinación periférica en contraste con el patrón de distribución uniforme de la cromatina del tejido normal.

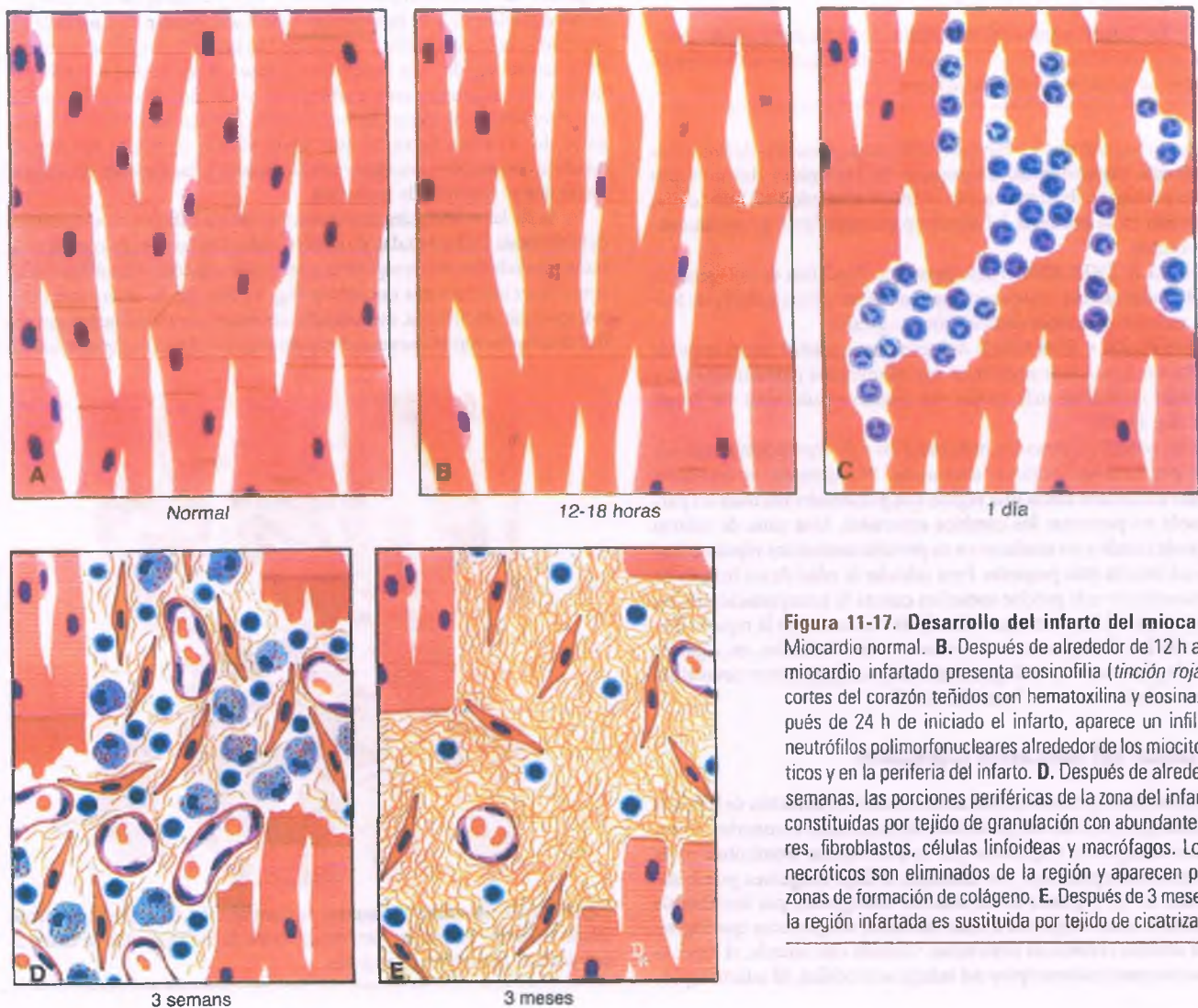


Figura 11-17. Desarrollo del infarto del miocardio. A. Miocardio normal. B. Después de alrededor de 12 h a 18 h, el miocardio infartado presenta eosinofilia (tinción roja) en los cortes del corazón teñidos con hematoxilina y eosina. C. Después de 24 h de iniciado el infarto, aparece un infiltrado de neutrófilos polimorfonucleares alrededor de los miocitos necróticos y en la periferia del infarto. D. Después de alrededor de 3 semanas, las porciones periféricas de la zona del infarto están constituidas por tejido de granulación con abundantes capilares, fibroblastos, células linfocíticas y macrófagos. Los restos necróticos son eliminados de la región y aparecen pequeñas zonas de formación de colágeno. E. Después de 3 meses o más, la región infartada es sustituida por tejido de cicatrización.

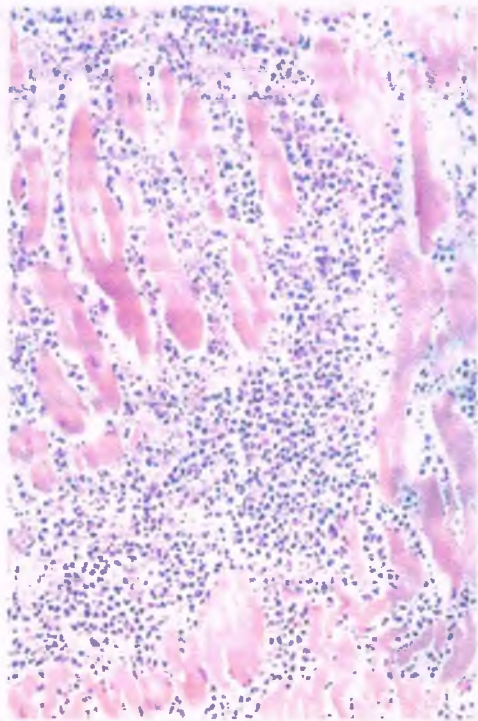


Figura 11-18. Infarto agudo del miocardio. Las fibras de miocardio necrótico, que son eosinófilas y carecen de estrías cruzadas y núcleos, se encuentran inmersas en un lecho de células inflamatorias.

de colágeno recién formado. Hay una importante presencia de linfocitos y macrófagos pigmentados. El proceso de reemplazo del músculo necrótico protegido de cicatrización se inicia alrededor del quinto día, comenzando en la periferia del infarto para extenderse gradualmente hacia el centro.

DE UNA A TRES SEMANAS: Aparecen depósitos de colágeno, el infiltrado inflamatorio desaparece gradualmente y los capilares de formación reciente presentan obstrucción progresiva.

DESPUÉS DE 4 SEMANAS: Aparece una cantidad importante de tejido fibroso. Los restos necróticos son eliminados paulatinamente y surge tejido cicatricial más sólido con menos celularidad conforme madura (fig. 11-19).

Esta secuencia de procesos inflamatorios y de reparación puede ser alterada por factores locales o sistémicos. Por ejemplo, la extensión inmediata del infarto hacia una región que presentaba necrosis en parches puede no presentar los cambios esperados. Una zona de infarto muy grande tiende a no madurar en su porción central tan rápido como lo hace un infarto más pequeño. Para calcular la edad de un infarto de gran extensión es más preciso tomar en cuenta la interpretación de las características del borde externo donde ha comenzado la reparación, en lugar de las alteraciones en la zona central. De hecho, en algunos infartos de gran tamaño, en lugar de eliminarse, los miocitos necróticos perduran indefinidamente, "momificados."

Reperusión del miocardio isquémico

Las primeras descripciones se realizaron en caso de curación de infartos provocados por obstrucción persistente de las arterias coronarias, como es el caso de aquellos originados por la obstrucción trombótica de la arteria coronaria epicárdica. Sin embargo, el flujo sanguíneo puede ser recuperado en las regiones de los infartos emergentes, por trombólisis espontánea o como respuesta a intervenciones terapéuticas que logran abrir las arterias coronarias obstruidas. Cuando esto sucede, el aspecto tanto macro como microscópico del infarto se modifica. El infarto reper-

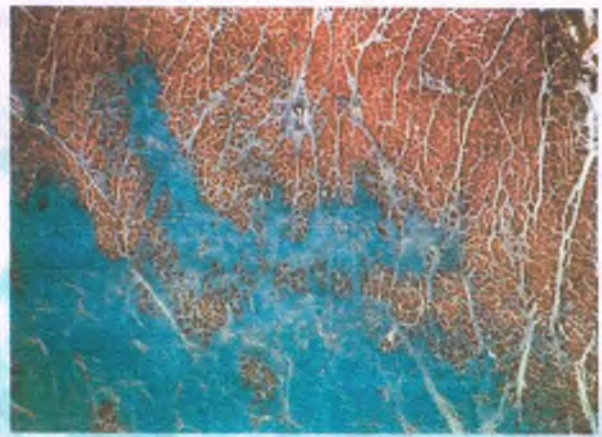


Figura 11-19. Infarto del miocardio resuelto. Corte del borde de un infarto resuelto teñido para colágeno, en el que se observa una coloración azul-verdosa, caracterizada por regiones densas, acelulares, de matriz colagenosa, bien delimitadas, adyacentes a tejido miocárdico viable.

fundido se caracteriza por lesiones hemorrágicas, secundarias al flujo sanguíneo a través de los capilares dañados. Así, mientras los infartos posteriores a obstrucción persistente no tienen manifestaciones macroscópicas evidentes sino hasta después de 12 h y éstas se caracterizan por palidez, la presencia de hemorragia debe hacer pensar de inmediato en un infarto con reperusión. La reperusión también acelera la respuesta inflamatoria aguda. Los neutrófilos pueden tener acceso a través del infarto y no solamente en la periferia. Se acumulan con mayor rapidez, pero también desaparecen de forma más acelerada. En general, el reemplazo del músculo necrótico por tejido fibroso cicatricial también se produce con mayor velocidad cuando menos en las regiones del infarto en las que se mantiene la perfusión.

Una de las principales características de los infartos reperfundidos es la **necrosis de las bandas de contracción**. Las bandas de contracción están agrandadas, son irregulares y presentan bandas eosinófilas transversales en los miocitos necróticos (fig. 11-20). En la observación con microscopía electrónica, estas bandas corresponden a pequeños grupos de sarcómeros hiperconcentrados y desorganizados con engrosamiento



Figura 11-20. Necrosis de bandas de contracción. Corte de miocardio con infarto en el que las bandas transversales dentro de las miofibrillas se observan prominentes, agrandadas y onduladas.

de las líneas Z. El sarcolema se encuentra destruido y las mitocondrias localizadas entre las bandas de contracción se ven edematizadas. Éstas pueden contener depósitos de fosfato de calcio en la matriz, así como diferentes densidades amorfas de la misma. Las bandas de contracción se presentan siempre que haya entrada masiva de Ca^{2+} dentro de los miocitos cardíacos. La reperfusión del miocardio isquémico provoca daño sarcolémico difuso mediado principalmente por radicales de oxígeno que permiten la entrada descontrolada de Ca^{2+} hacia los miocitos. La entrada masiva de Ca^{2+} conduce a la hipercontracción de las células que aún mantienen esta capacidad. La entrada de Ca^{2+} en las células con mayor daño que no pueden contraerse produce depósitos muy densos dentro de las mitocondrias, como se observa en la figura 11-16. La necrosis de las bandas de contracción es más visible cuando el miocardio isquémico es reperfundido (p. ej., después de tratamiento trombolítico o posterior a una derivación cardiopulmonar prolongada en la que el miocardio sufre un daño irreversible sostenido). En infartos que se originan por obstrucción coronaria persistente, se observan focos microscópicos de necrosis de bandas de contracción en los bordes, mientras que la variación del flujo sanguíneo provoca las enfermedades que favorecen la entrada de Ca^{2+} . Otras situaciones asociadas con el daño en las bandas de contracción incluyen la liberación masiva de catecolaminas en pacientes con feocromocitoma o traumatismo craneoencefálico, o en pacientes en choque tratados con altas dosis de vasopresores.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Diagnóstico clínico

El inicio del infarto agudo del miocardio es con frecuencia súbito y se relaciona con dolor precordial o subesternal intenso y opresivo. El dolor puede percibirse como ardor epigástrico (que se asemeja a un proceso de indigestión) o puede irradiarse hasta la mandíbula o la cara interna de algunos de los brazos. Con frecuencia se acompaña de sudación, náusea, vómitos y dificultad para respirar. En algunos casos, el infarto agudo del miocardio es precedido por angina inestable durante varios días antes. Entre la cuarta parte y la mitad de todos los infartos del miocardio no mortales tienen lugar sin la presencia de síntomas y sólo son identificados mediante alteraciones electrocardiográficas tardías o en la autopsia. Estos infartos "silenciosos" son particularmente comunes en pacientes diabéticos con disfunción autonómica y también en pacientes con trasplante cardíaco cuyos corazones están desnervados.

El diagnóstico de infarto agudo del miocardio se confirma por electrocardiografía y aumento en la concentración de ciertas enzimas o proteínas en suero. En el ECG se observan ondas Q de nueva aparición y alteraciones en el segmento ST y en la forma de la onda T. Hay una buena correlación entre los diferentes patrones patológicos de los infartos de pared en comparación con los subendocárdicos y las características electrocardiográficas del infarto del miocardio con elevación del ST (IMEST) en comparación con los trastornos no IMEST. La identificación de las proteínas cardíacas, tales como CK-MB o las troponinas T e I cardíacas es prueba de necrosis del miocardio.

Complicaciones del infarto del miocardio

La mortalidad temprana por infarto agudo del miocardio (en los primeros 30 días) ha disminuido del 30% en los años 50 a menos del 5% en la actualidad. Sin embargo, la evolución clínica después del infarto agudo puede estar caracterizada por complicaciones funcionales o mecánicas.

ARRITMIAS: Prácticamente, todos los pacientes que han tenido un infarto del miocardio presentan alteraciones del ritmo cardíaco en algún momento de su evolución. Las arritmias siguen estando en más de la mitad de todas las causas de muerte por cardiopatía isquémica, aunque el advenimiento de las unidades de cuidados coronarios y de los desfibriladores ha disminuido de manera importante la mortalidad

temprana por esta causa. El infarto agudo suele estar relacionado con extrasístoles ventriculares, bradicardia sinusal, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y taquicardia auricular paroxística. También pueden presentar bloqueo cardíaco parcial o completo. Las causas de estas arritmias suelen ser multifactoriales. La isquemia aguda altera la conducción, aumenta el automatismo y favorece la actividad umbral asociada al período posterior a la despolarización. El incremento de la actividad simpática por aumento en la concentración de las catecolaminas tanto localmente como en la circulación tiene también un papel importante.

INSUFICIENCIA VENTRICULAR IZQUIERDA Y CHOQUE CARDÍOGENO: El desarrollo de la insuficiencia del ventrículo izquierdo inmediatamente después de un infarto del miocardio es un signo de mal pronóstico que por lo general indica destrucción masiva del músculo. Afortunadamente, el choque cardiógeno se presenta en menos del 5% de los casos, debido al desarrollo de las técnicas que limitan la extensión del infarto (tratamiento trombolítico, angioplastia) o apoyan al miocardio dañado (globo de contrapulsación intraaórtica). El choque cardiógeno tiende a desarrollarse tempranamente después del infarto cuando el 40% o más del ventrículo izquierdo ha sido destruido; la mortalidad llega con el 90%.

EXTENSIÓN DEL INFARTO: La extensión identificable desde el punto de vista clínico del infarto agudo del miocardio tiene lugar en las primeras 1 o 2 semanas en hasta el 10% de los casos. En estudios ecocardiográficos detallados, la mitad de todos los pacientes con infarto anterior del miocardio muestran algún grado de extensión durante las primeras 2 semanas, indicando que muchos episodios de extensión del infarto no son identificados. La extensión del infarto significativa desde el punto de vista clínico se relaciona con un aumento del doble en la mortalidad.

ROTURA DE LA PORCIÓN LIBRE DE LA PARED DEL MIOCARDIO: La rotura del miocardio (fig. 11-21) puede ocurrir casi en cualquier momento durante las 3 semanas posteriores al infarto agudo del miocardio, pero es más común observarla entre los días 1 a 4, cuando las paredes infartadas son más débiles. Durante este período de mayor vulnerabilidad, el infarto está constituido por tejido necrótico de consistencia suave, en el que la matriz extracelular se encuentra degradada por proteasas liberadas por las células inflamatorias y no se ha formado aún nueva matriz de depósito. Una vez que se empieza a formar el tejido de cicatrización, disminuye la posibilidad de rotura. La rotura de la porción libre de la pared es una complicación de los infartos transparietales; el músculo superviviente a un infarto de la capa del subendocardio evita la rotura. Sin embargo, la rotura suele ocurrir en infartos de pared relati-

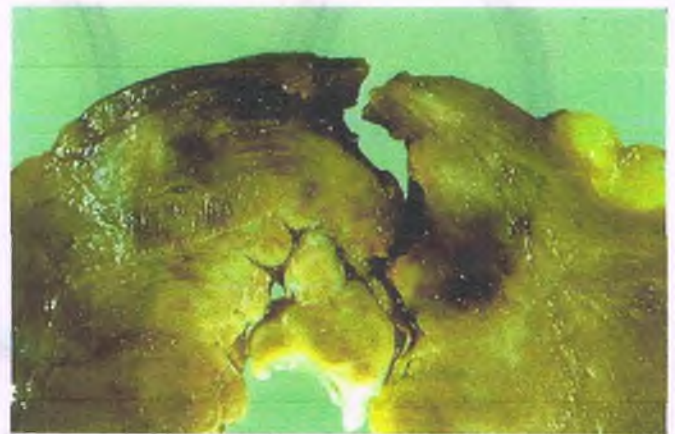


Figura 11-21. Rotura de un infarto agudo del miocardio. Imagen del corazón de una anciana con un infarto del miocardio reciente que murió por taponamiento cardíaco. El pericardio se encuentra ocupado con sangre, y al corte del ventrículo izquierdo se observa la línea de rotura del miocardio necrótico.

vamente pequeños. El miocardio aún viable con capacidad contráctil produce la fuerza mecánica para iniciar y propagar un desgarro a lo largo del borde lateral de la zona de infarto, donde se han acumulado los neutrófilos.

La rotura de la porción libre de la pared del ventrículo izquierdo provoca con mayor frecuencia hemopericardio y muerte por taponamiento pericárdico. La rotura del miocardio explica hasta el 10% de las muertes posteriores a infarto agudo del miocardio de pacientes hospitalizados. Esta complicación es más común en los ancianos que han presentado un primer infarto (más habitual en mujeres). Rara vez un ventrículo roto puede recuperar su integridad y en estos casos el paciente sobrevive con un falso aneurisma (fig. 11-22).

OTRAS FORMAS DE ROTURA DEL MIOCARDIO: Algunos pacientes con infarto del miocardio que afecta al tabique interventricular desarrollan perforación septal o del tabique, de longitud variable a partir de 1 cm. La magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha resultante y, en consecuencia, el pronóstico, dependen del tamaño de la rotura.

La rotura de la porción del músculo papilar produce insuficiencia mitral. En algunos casos, puede haber sección total del músculo papilar, en cuyo caso la insuficiencia total de la válvula mitral lleva a la muerte.

ANEURISMAS: Los aneurismas del ventrículo izquierdo complican entre el 10 y el 15% de los infartos agudos del miocardio de la pared. Después de un infarto agudo transparietal, la pared ventricular afectada tiende a abultarse durante la sístole en un tercio de los casos. Conforme el infarto se resuelve, el nuevo depósito de la matriz de colágeno es capaz de presentar un fenómeno de estiramiento adicional, aunque en algunos casos el tejido de cicatrización no es distensible. La presencia de zonas localizadas de adelgazamiento y elongación de la pared ventricular en la región de cicatrización del infarto del miocardio se ha denominado "expansión del infarto", pero se trata en realidad de un aneurisma en fase inicial. Estos aneurismas están formados por una delgada capa de miocardio necrótico y tejido de colágeno, el cual se expande con cada contracción cardíaca. Conforme el aneurisma se torna más fibrótico, su capacidad de tensión durante el estiramiento aumenta. Sin embargo, el aneurisma continúa dilatándose con cada latido, de manera que "secuestra" alguna porción del gasto del ventrículo izquierdo aumentando el trabajo cardíaco. Los pacientes con aneu-

rismas de ventrículo izquierdo tienen mayor riesgo de desarrollar taquicardia ventricular debido al aumento de las oportunidades de reentrada a lo largo de la periferia del aneurisma. Los trombos de la pared se presentan con frecuencia dentro de los aneurismas y son una fuente de émbolos sistémicos.

Debe hacerse una distinción entre los aneurismas "verdaderos" y los "falsos" (fig. 11-22). Los verdaderos aneurismas son mucho más comunes que los falsos, y son provocados por protrusión de la pared ventricular izquierda intacta, pero debilitada (fig. 11-23). Por el contrario, los falsos aneurismas son resultado de la rotura de una parte del ventrículo izquierdo, cuya pared ha sido sustituida por tejido de cicatrización pericárdico. Así, la pared del falso aneurisma está formada por pericardio y tejido de cicatrización y no por miocardio del ventrículo izquierdo.

TROMBOEMBOLIA DE LA PARED: Entre un tercio y la mitad de los pacientes que mueren por infarto del miocardio presentan trombos de la pared en la zona de infarto identificado durante la autopsia (fig. 11-24). Esto ocurre con mayor frecuencia cuando el infarto afecta al ápice del corazón. De hecho, la mitad de los pacientes tienen algún signo de embolización sistémica. La inflamación del endocardio que recubre el infarto favorece la adhesión de las plaquetas y el depósito de fibrina. También la disminución de la función contráctil del miocardio subyacente favorece la formación de trombos de fibrina y plaquetas en la pared. Los fragmentos de los trombos pueden desprenderse y alcanzar la circulación sanguínea arterial, donde tienen la posibilidad de provocar un accidente cerebrovascular o infartos del miocardio o de vísceras. La presencia de trombos de pared justifica el tratamiento anticoagulante y la administración de medicamentos antiplaquetarios.

PERICARDITIS: El infarto del miocardio de la pared afecta al epicardio y produce inflamación del pericardio en el 10 al 20% de los casos. La pericarditis se manifiesta desde el punto de vista clínico por dolor torácico y puede provocar frotamiento pericárdico. En una cuarta parte de los pacientes con infarto agudo del miocardio, particularmente aquellos con grandes infartos e insuficiencia cardíaca congestiva, se desarrolla derrame pericárdico, con o sin pericarditis. Con menor frecuencia, el tratamiento anticoagulante se relaciona con derrame pericárdico hemorrágico e inclusive con taponamiento cardíaco.



Figura 11-22. Aneurismas verdaderos y falsos del ventrículo izquierdo. Izquierda. Corazón normal. La pared del ventrículo izquierdo (*sombra*) se encuentra localizada dentro del saco pericárdico. Centro. En el verdadero aneurisma se observa la pared intacta (*color negro*), que protruye hacia el exterior. Derecha. Los falsos aneurismas muestran una zona de infarto con rotura que está recubierta por pericardio adherido en su porción exterior. Obsérvese que la boca del verdadero aneurisma es más amplia que la de un falso aneurisma.



Figura 11-23. Aneurisma ventricular. Corazón de un paciente con antecedentes de infarto del miocardio anteroapical, que desarrolló aneurisma ventricular masivo. El ápice del corazón muestra un notable adelgazamiento y dilatación aneurismática.

El síndrome postinfarto del miocardio (síndrome de Dressler) alude a una forma tardía de pericarditis que se desarrolla de 2 a 10 semanas después de un infarto. Un fenómeno similar puede ocurrir después de cirugía cardíaca. En estos pacientes, hay presencia de anticuerpos contra el músculo cardíaco. La enfermedad mejora con el tratamiento con corticoesteroides, lo que hace pensar que el síndrome de Dressler tiene un origen inmunitario.



Figura 11-24. Trombo de la pared cubriendo un infarto del miocardio en recuperación. En este corte transversal de un tejido cardíaco fijado, se observa un trombo organizado, friable, de color blanco grisáceo que recubre el endocardio agrandado situado sobre el miocardio en cicatrización.

Las intervenciones terapéuticas pueden limitar el tamaño del infarto

Debido a que la cantidad de miocardio que presenta necrosis es importante para el pronóstico de la morbilidad y mortalidad, cualquier tratamiento que ayude a limitar el tamaño del infarto será beneficioso. Por definición, este tratamiento debe estar dirigido a prevenir la muerte por una lesión reversible, protegiendo a los miocitos afectados por la isquemia y limitando el tamaño del infarto. Los miocitos dañados pueden ser salvados en un período de tiempo posterior al inicio de la isquemia si el tejido logra ser reperfundido con sangre arterial.

- La **recuperación del flujo sanguíneo arterial** sigue siendo la única forma de salvar los miocitos que han sufrido isquemia, aunque hay diversas intervenciones que pueden retrasar la lesión isquémica. El más importante es la hipotermia, la cual puede ser utilizada durante la cirugía cardíaca para disminuir el daño al miocardio durante el procedimiento de derivación cardiopulmonar. Se han desarrollado diversas técnicas para recuperar el flujo sanguíneo en la zona del miocardio irrigada por una arteria coronaria obstruida.
- Las **enzimas trombolíticas**, como el activador hístico de plasminógeno o la estreptocinasa, pueden ser administradas por vía intravenosa para disolver algún coágulo que esté produciendo obstrucción.
- La **intervención coronaria percutánea (ICP)** es una dilatación de una arteria coronaria estenótica mediante insuflación con un catéter con globo. Esto puede hacerse principalmente como un procedimiento inmediatamente posterior al inicio de la isquemia o de rescate si los medicamentos trombolíticos no logran recuperar el flujo sanguíneo arterial. La ICP casi siempre incluye la colocación de una férula o stent en la arteria coronaria para mantenerla permeable.
- El **injerto** para derivación de la arteria coronaria puede ayudar a recuperar el flujo sanguíneo de un segmento distal de una arteria coronaria en relación con la obstrucción proximal de la misma.

Las técnicas encaminadas a recuperar el flujo sanguíneo deben ser realizadas lo más pronto posible, preferentemente en las primeras horas después de iniciados los síntomas. Después de 6 h, es poco probable que se logre recuperar al miocardio dañado por la isquemia, aunque la recuperación del infarto puede ser favorecida mediante la reperfusión en esta etapa con la posibilidad de que se presente un proceso de remodelación anómalo posterior al infarto.

La cardiopatía isquémica crónica puede provocar miocardiopatía

En una minoría de pacientes con aterosclerosis coronaria grave, la contractilidad del miocardio está limitada sin la presencia de infartos, como sucede en la miocardiopatía dilatada. Esta situación suele ser reflejo de una combinación de factores como la disfunción del **miocardio isquémico**, la fibrosis difusa y multitud de pequeños infartos resueltos. Sin embargo, hay un grupo de pacientes con insuficiencia del ventrículo izquierdo en quienes la disfunción cardíaca se presenta sin muestras de infarto. En estos casos se dice que presentan miocardiopatía isquémica. En algunos pacientes, el miocardio disfuncional puede estar sujeto a **episodios repetidos de lesión por isquemia**, que provoca cambios degenerativos en los miocitos, caracterizados principalmente por pérdida de miofibrillas (miocardio hibernante) (fig. 11-6). La función contráctil del miocardio hibernante se recupera cuando el tejido afectado es revascularizado. Así, en la medida en que la hibernación juega un papel en la miocardiopatía isquémica, la revascularización quirúrgica es de gran utilidad.

Cardiopatía hipertensiva

Efectos de la hipertensión en el corazón

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la hipertensión como el aumento persistente de la presión arterial sistémica por encima de 140 mm Hg para la sistólica y de 90 mm Hg para la diastólica o ambas (v. cap. 10). La hipertensión sistémica es una de las causas más prevalentes y graves de enfermedad coronaria y del miocardio en Estados Unidos. La hipertensión crónica produce sobrecarga por presión que tiene como primer efecto una hipertrofia compensatoria del ventrículo izquierdo y, en algunos casos, insuficiencia cardíaca. El término **cardiopatía hipertensiva** se utiliza cuando el corazón se encuentra crecido en ausencia de alguna otra causa, aparte de la hipertensión.



PATOLOGÍA: La hipertensión produce hipertrofia compensatoria del ventrículo izquierdo como resultado del aumento del trabajo cardíaco. La pared libre del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular presenta engrosamiento uniforme y concéntrico (fig. 11-25), y el peso del órgano aumenta, superando los 375 g en el hombre y los 350 g en la mujer. Desde el punto de vista microscópico, las células miocárdicas hipertroficadas tienen su diámetro aumentado, con crecimiento de los núcleos que adquieren un aspecto hiperromático y rectangular ("en furgones") (fig. 11-26).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: la hipertrofia del miocardio es con toda claridad una manera de aumentar la capacidad del corazón para manejar el aumento en la sobrecarga. Sin embargo, hay un límite después del cual la hipertrofia no alcanza a compensar esta mayor demanda. El límite superior para el cual la hipertrofia es útil es reflejo del aumento de la distancia de difusión entre el intersticio y el centro de cada miofibrilla; si la distancia se vuelve muy grande, el aporte de oxígeno a la miofibrilla puede verse comprometido.

La disfunción diastólica es la alteración funcional más común causada por la hipertensión y por sí misma puede provocar insuficiencia cardíaca congestiva. Es frecuente el desarrollo de cierto grado de fibrosis intersticial como parte de la hipertrofia que puede contribuir al aumento de la rigidez del ventrículo izquierdo. La hipertensión también

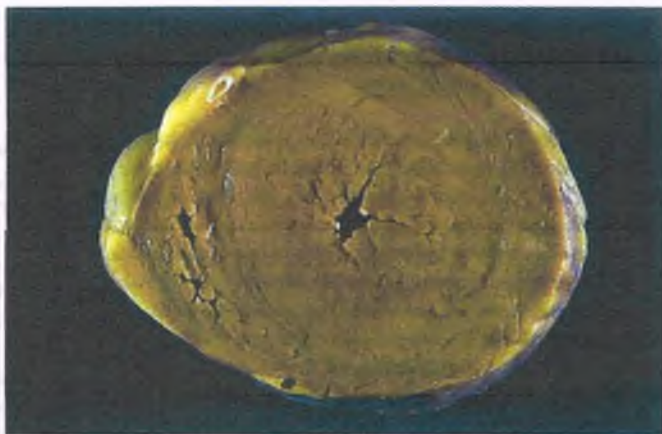


Figura 11-25. Cardiopatía hipertensiva. Corte transversal de un corazón con evidente hipertrofia del miocardio del ventrículo izquierdo sin dilatación de la cámara. El ventrículo derecho tiene un tamaño normal.

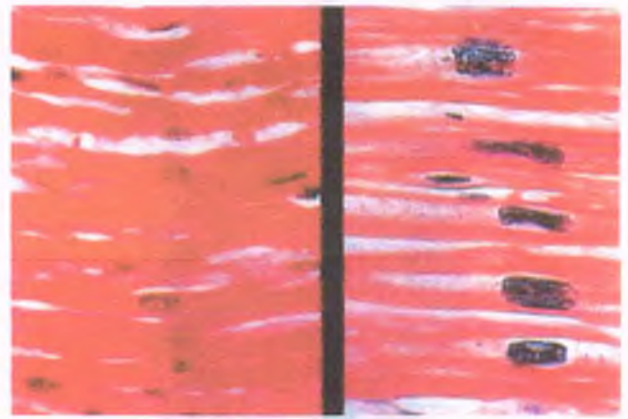


Figura 11-26. Cardiopatía hipertensiva con hipertrofia del miocardio. Izquierda. Miocardio normal. Derecha. El miocardio hipertrofico (mismo aumento al microscopio) muestra fibras engrosadas y crecidas, hiperromáticas, con núcleos rectangulares.

se relaciona con un aumento de la gravedad de la aterosclerosis de la arteria coronaria. *La combinación del aumento de la sobrecarga cardíaca (disfunción sistólica), la disfunción diastólica y la disminución del calibre de la arteria coronaria produce mayor riesgo de isquemia del miocardio, infarto e insuficiencia cardíaca.*

La insuficiencia cardíaca congestiva es la principal causa de muerte en pacientes con hipertensión sin tratamiento

La hemorragia intracerebral mortal también es frecuente. La muerte puede ser asimismo consecuencia de aterosclerosis coronaria e infarto del miocardio, aneurisma disecante de la aorta o rotura de aneurismas en racimo en la circulación cerebral. Puede aparecer insuficiencia renal como consecuencia de nefrosclerosis inducida por hipertensión grave.

Corazón pulmonar

El corazón pulmonar es la hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho secundaria a hipertensión pulmonar. El aumento de la presión en la circulación pulmonar puede deberse a un trastorno del parénquima pulmonar o, con menor frecuencia, una enfermedad primaria de los vasos sanguíneos (p. ej., hipertensión pulmonar primaria, pequeños émbolos pulmonares recurrentes).

El **corazón pulmonar agudo** aparece súbitamente caracterizado por hipertensión pulmonar, por lo general secundaria a embolización pulmonar masiva de inicio también súbito. Esta situación causa insuficiencia cardíaca aguda derecha y es una urgencia médica. En la autopsia, los únicos signos cardíacos son dilatación grave del ventrículo derecho y algunas veces de la aurícula del mismo lado.

El **corazón pulmonar crónico** es una enfermedad cardíaca común, presente entre el 30 y el 40% de todos los casos de insuficiencia cardíaca en un estudio realizado en Inglaterra y entre el 10 y el 30% en una muestra publicada en Estados Unidos. Esta frecuencia es reflejo de la prevalencia de enfermedad pulmonar crónica en estos países, en especial bronquitis crónica y enfisema. En muchos casos de enfermedad pulmonar crónica, la gravedad de la hipertensión pulmonar tiene una correlación más estrecha con la supervivencia en comparación con

Tabla 11-5

Causas de corazón pulmonar

Enfermedades del parénquima pulmonar

Bronquitis crónica y enfisema

Fibrosis pulmonar (de cualquier causa)

Fibrosis quística

Enfermedad vascular pulmonar

Émbolos pulmonares recurrentes

Hipertensión pulmonar primaria

Estenosis pulmonar periférica

Abuso de drogas intravenosas

Residencia a gran altitud

Esquistosomiasis

Cardiopatías congénitas

Limitación de los movimientos de la caja torácica

Cifoescoliosis

Síndrome de Pickwickian

Fibrosis pleural

Trastornos neuromusculares

Hipoventilación idiopática

cualquier otra variable. De hecho, poco más del 10% de los pacientes con presión arterial pulmonar superior a 45 mm Hg logra sobrevivir después de 5 años.

FACTORES ETIOLÓGICOS: El corazón pulmonar crónico puede ser ocasionado por cualquier enfermedad pulmonar que interfiera con los mecanismos ventilatorios o el intercambio de gases o que obstruya el flujo sanguíneo en los vasos pulmonares (tabla 11-5). *Las causas más comunes de corazón pulmonar crónico son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la fibrosis pulmonar.* La cifoescoliosis grave puede deformar la pared torácica e interferir con su funcionamiento provocando hipoxemia y vasoconstricción pulmonar. En pocos casos, el corazón pulmonar puede ser debido a hipertensión pulmonar primaria, una enfermedad de causa desconocida. Como se mencionó antes, algunas cardiopatías congénitas asociadas con aumento del flujo sanguíneo pulmonar se complican con hipertensión pulmonar y corazón pulmonar.

La patogenia de la hipertensión pulmonar secundaria a émbolos pulmonares recurrentes se relaciona con toda claridad con un efecto de obstrucción mecánica progresiva del flujo sanguíneo. Sin embargo, los mecanismos por los que aparece hipertensión pulmonar en enfermedades parenquimatosas pulmonares crónicas son más complejos. Además de la obstrucción de los vasos sanguíneos en los pulmones, estos trastornos también producen vasoconstricción arteriolar pulmonar, que reduce la superficie de corte transversal efectiva del lecho vascular pulmonar sin destruir los vasos. La hipoxia, la acidosis y la hipercapnia causan vasoconstricción pulmonar directamente. La hipoxia también aumenta la resistencia vascular pulmonar indirectamente al propiciar policitemia, que aumenta la viscosidad de la sangre. Las personas que viven en lugares a gran altura, por ejemplo, los nativos de la cordillera de los Andes, con frecuencia desarrollan corazón pulmonar secundario a los efectos de la hipoxemia crónica.



Figura 11-27. Corazón pulmonar. Corte transversal del corazón de un paciente con hipertensión pulmonar primaria (idiopática) en el que se observa una importante hipertrofia del ventrículo derecho (lado izquierdo de la imagen). La pared libre del ventrículo derecho está engrosada a un nivel casi igual al de la pared del ventrículo izquierdo. El ventrículo derecho se encuentra dilatado. El tabique interventricular rectificado ha perdido su curvatura normal a través del ventrículo izquierdo como parte del proceso de remodelación secundario al corazón pulmonar.



PATOGENIA MOLECULAR: Algunos individuos con hipertensión pulmonar primaria presentan una variante familiar con patrón de herencia dominante y penetrancia incompleta. Muchos de estos individuos presentan mutaciones en el gen que codifica para el receptor de la proteína morfogénica, o sea tipo 2 (*BMPT2*), que participa en el proceso de transmisión de señales que regulan la expresión génica y otras cascadas de señalización (p. ej., la vía de MAPK).



PATOLOGÍA: El corazón pulmonar crónico se caracteriza por hipertrofia ventricular derecha importante (fig. 11-27), la cual puede exceder 1 cm de grosor (rango normal, de 0.3 cm a 0.5 cm). Con frecuencia también hay dilatación del ventrículo y la aurícula derechos. En condiciones normales, el tabique ventricular presenta concavidad hacia la izquierda (es decir, es parte del ventrículo izquierdo). Con el desarrollo de hipertrofia grave del ventrículo derecho, el tabique interventricular se remodela rectificándose o adquiriendo inclusive una concavidad hacia el lado derecho.

Enfermedades valvulares y endocárdicas

Diversas enfermedades inflamatorias, infecciosas y degenerativas pueden dañar las válvulas cardíacas e impedir su buen funcionamiento. Las válvulas en condiciones normales están formadas por membranas delgadas y flexibles que se cierran de manera hermética para evitar el retorno del flujo sanguíneo. Cuando presentan algún tipo de lesión, las valvas o cúspides pueden presentar engrosamiento, de manera que hay un estrechamiento de la abertura y una obstrucción al flujo sanguíneo, una situación conocida como **estenosis valvular**. Los trastornos que destruyen el tejido valvular también pueden provocar flujo retrógrado de la sangre, una situación conocida como **regurgitación** o **insuficiencia valvular**. Las enfermedades de las válvulas cardíacas pueden provocar tanto estenosis como insuficiencia, pero por lo general hay predominio de alguna de éstas.

La estenosis de las válvulas cardíacas produce hipertrofia por sobrecarga de presión de la porción proximal del miocardio (es decir, contra corriente, en términos del flujo sanguíneo) respecto a la obstrucción. Una vez que los mecanismos de compensación se encuentran agotados, tienen lugar dilatación e insuficiencia de la cámara proximal a la válvula afectada. De esta manera, la estenosis mitral conduce a hipertrofia y dilatación de la aurícula izquierda. Conforme la aurícula izquierda se descompensa y no es capaz de mantener la fuerza necesaria para garantizar el retorno venoso pulmonar a través de la válvula mitral estenótica, se desarrollan signos de congestión pulmonar, seguidos de hipertrofia del ventrículo derecho y, finalmente, corazón pulmonar. De forma similar, la estenosis aórtica produce hipertrofia del ventrículo izquierdo que puede llegar a insuficiencia cardíaca izquierda.

La insuficiencia o regurgitación valvular también puede dar lugar a hipertrofia y dilatación de la cámara proximal a la válvula, debido a sobrecarga de volumen. En la insuficiencia aórtica, el ventrículo izquierdo es el primero en presentar hipertrofia. A continuación, cuando no es capaz de adaptarse al volumen regurgitado y mantener un adecuado gasto cardíaco, se produce la dilatación. Por otro lado, en el caso de una válvula mitral incompetente se produce hipertrofia y dilatación, tanto de la aurícula como del ventrículo izquierdo, debido a que ambos están sometidos a sobrecarga de volumen. La dilatación importante del ventrículo izquierdo por cualquier situación en la que la contractilidad cardíaca sea inadecuada (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva posterior a infarto del miocardio de gran magnitud) también ensancha el anillo valvular mitral y produce elongación de los músculos papilares del ventrículo izquierdo. Estos efectos pueden ser tan graves que las valvas no alcanzan a cerrarse de manera apropiada provocando insuficiencia mitral.

Las valvas semilunares son más simples desde el punto de vista estructural y funcional en comparación con las auriculoventriculares. Estas últimas están constituidas por valvas, anillos valvulares musculares y el aparato subvalvular (cuerdas tendinosas y músculos papilares). En general, la estenosis valvular produce cambios patológicos en las valvas mismas, pero la insuficiencia puede ser causada por anomalías en las valvas, anillos o aparato subvalvular.

La cardiopatía reumática abarca la miocarditis aguda y la deformidad valvular residual

Fiebre reumática aguda

La fiebre reumática (FR) es una enfermedad multisistémica de la infancia, que sigue a una infección estreptocócica caracterizada por una reacción inflamatoria que afecta al corazón, las articulaciones y el sistema nervioso central.



EPIDEMIOLOGÍA: La FR es una complicación de la infección estreptocócica aguda, casi siempre una faringitis (es decir, faringoamigdalitis por estreptococos) (v. cap. 9). El microorganismo responsable es *Streptococcus pyogenes*, también conocido como estreptococo β -hemolítico del grupo A. En algunos casos de faringitis estreptocócica epidémica, la incidencia de FR llega a ser de hasta el 3%. La FR es principalmente una enfermedad de la infancia, con una edad mediana de 9 a 11 años, aunque también puede presentarse en adultos.

En la primera mitad del siglo XX, la FR alcanzó proporciones epidémicas en Estados Unidos, pero su incidencia ha disminuido de forma notable. Entre 1950 y 1972, la tasa de mortalidad disminuyó de 14.5 a 6.8 por 100 000 y ha seguido disminuyendo desde entonces. Aunque esta disminución puede deberse en parte al uso cada vez más extendido del tratamiento antibiótico, esto por sí mismo no explica por completo

esta reducción, debido a que la tasa de mortalidad había comenzado a disminuir incluso antes del advenimiento de la terapia con antibióticos. La mejoría en las condiciones socioeconómicas, en particular la disminución de las condiciones de vida bajo hacinamiento, quizá contribuyó en mayor medida a esta disminución. *A pesar de la disminución en su frecuencia en los países industrializados, la FR es una de las principales causas de muerte de origen cardíaco en individuos de 5 a 25 años de edad en países subdesarrollados.*



PATOGENIA MOLECULAR: La patogenia de la FR aguda se caracteriza por la siguiente tríada: 1) un hospedero con una susceptibilidad genética; 2) una cepa reumatógena de *Streptococcus* del grupo A, y 3) una respuesta inmunitaria anormal en el hospedero. Aún se desconoce por qué sólo un pequeño número de personas infectadas con el microorganismo responsable desarrolla finalmente FR. Al parecer hay una estrecha relación entre las moléculas del antígeno de leucocitos humanos (HLA) clase II, con la susceptibilidad a la enfermedad. El mecanismo subyacente para la asociación con HLA se desconoce, pero quizá tenga relación con un defecto en la presentación por la molécula HLA relacionada con similitudes entre los alelos del HLA clase II y los antígenos estreptocócicos. Se considera que esto lleva a la producción de citocinas aberrantes y formación de anticuerpos contra las proteínas de las válvulas cardíacas y otros tejidos del hospedero. Otra alternativa es que las similitudes estructurales pueden causar que los antígenos estreptocócicos guarden semejanza con las moléculas HLA, lo cual desencadena una respuesta inmunitaria aberrante. Estos mecanismos indican la posibilidad de una etiología autoinmunitaria (fig. 11-28).

Los antígenos estreptocócicos tienen una similitud estructural con aquellos presentes en el corazón, tales como el hialuronato de la cápsula bacteriana, los polisacáridos de la pared celular que son similares a una parte de los carbohidratos de las glucoproteínas de las válvulas cardíacas y antígenos de las membranas de la bacteria que comparten epítomos con el sarcolema y los componentes del músculo liso. Aunque los anticuerpos contra estos antígenos están presentes en pacientes con FR, no se ha demostrado que sean citotóxicos o que estén directamente involucrados en la patogenia de la enfermedad. No se ha descartado un efecto tóxico directo de algún producto del estreptococo contra el miocardio.



PATOLOGÍA: La cardiopatía reumática aguda es una pancarditis; esto es, que afecta las tres capas del corazón (endocardio, miocardio y pericardio).

MIOCARDITIS: En casos graves de FR, algunos pacientes pueden llegar a la muerte durante la etapa temprana de la fase aguda de la enfermedad, antes de que se desarrolle la inflamación granulomatosa característica. En esta etapa temprana, el corazón muestra dilatación y miocarditis inespecífica, en la que predominan los linfocitos y macrófagos, aunque pueden observarse algunos neutrófilos y eosinófilos. La presencia de degeneración fibrinoide del colágeno, en la que las fibras se observan edematizadas, fragmentadas y eosinófilas, es característica de esta fase inicial.

Los cuerpos de Aschoff son característicos de la lesión granulomatosa por miocarditis reumática (fig. 11-29), que se desarrolla varias semanas después del inicio de los síntomas. En un inicio, esta estructura está formada por un foco perivascular de congestión con colágeno eosinófilo rodeado por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Con el tiempo, el cuerpo de Aschoff adquiere un aspecto granulomatoso, con un centro fibrinoide acompañado de linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y células gigantes a su alrededor. Finalmente, el cuerpo de Aschoff es sustituido por un nódulo de tejido cicatricial.

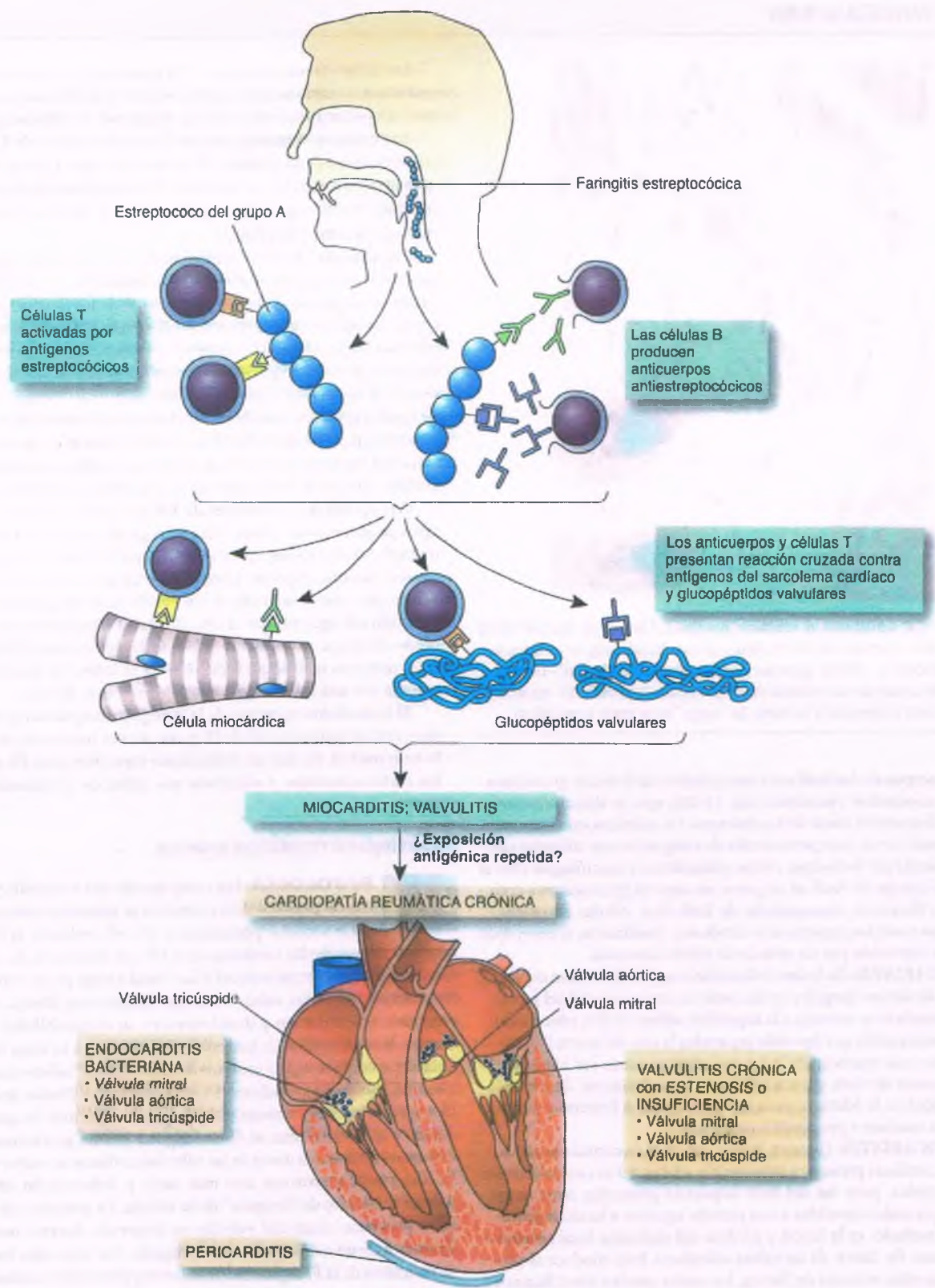


Figura 11-28. Factores biológicos involucrados en la cardiopatía reumática. En la parte superior de la ilustración se muestra cómo la infección inicial por estreptococo β -hemolítico en la faringe introduce antígenos estreptocócicos dentro del cuerpo y esto puede activar las células citotóxicas T. Estos antígenos originan la producción de anticuerpos contra diferentes componentes antígenos del estreptococo, los cuales pueden tener reacción cruzada con ciertos antígenos cardíacos, incluyendo aquellos presentes en el sarcolema de los miocitos y glucoproteínas de las válvulas cardíacas. Éste podría ser el mecanismo por el cual se produce inflamación del corazón en la fiebre reumática aguda, que afecta a las tres capas del órgano (endocarditis, miocarditis y pericarditis). Esta inflamación se hace evidente después de un período de latencia de 2 a 3 semanas. La inflamación aguda de las válvulas puede provocar estenosis o insuficiencia valvular crónica. Estas lesiones afectan principalmente a las válvulas mitral, aórtica y tricúspide en ese orden de frecuencia.



Figura 11-29. Cardiopatía reumática aguda. Cuerpo de Aschoff en el intersticio del miocardio. Obsérvese la degeneración del colágeno, y la presencia de linfocitos y células gigantes multinucleadas de Aschoff. Recuadro. Aspecto del núcleo de los miocitos de Anichkov, con "ojo de búho" característico en el corte transversal y la forma de "oruga" en el corte longitudinal.

Los **cuerpos de Aschoff** son característicos de la lesión granulomatosa por miocarditis reumática (fig. 11-29), que se desarrolla varias semanas después del inicio de los síntomas. En un inicio, esta estructura está formada por un foco perivascular de congestión con colágeno eosinófilo rodeado por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Con el tiempo, el cuerpo de Aschoff adquiere un aspecto granulomatoso, con un centro fibrinoide acompañado de linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y células gigantes a su alrededor. Finalmente, el cuerpo de Aschoff es sustituido por un nódulo de tejido cicatricial.

PERICARDITIS: En la fase inflamatoria aguda de la FR se observan depósitos de fibrina irregular en las caras visceral y parietal del pericardio. Este exudado se asemeja a la superficie vellosa de dos rebanadas de pan con mantequilla que han sido separadas la una de la otra ("pericarditis de pan con mantequilla"). La pericarditis puede ser identificada desde el punto de vista clínico mediante la auscultación de un frotamiento debido a la fricción, pero tiene poco efecto funcional y por lo general no conduce a pericarditis constrictiva.

ENDOCARDITIS: Durante la fase aguda de la carditis reumática, las valvas cardíacas presentan inflamación y edema. Las cuatro válvulas están afectadas, pero las del lado izquierdo presentan mayor daño debido a que están sometidas a una presión superior a las del lado derecho. El resultado es la lesión y pérdida del endotelio focal alrededor de las líneas de cierre de las valvas valvulares. Esto conduce al depósito de pequeños nódulos de fibrina, los cuales pueden identificarse en la observación microscópica como "estructuras verrugosas" a lo largo de las valvas (de ahí el nombre de endocarditis verrugosa de la FR aguda).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: No hay una prueba específica para diagnosticar FR. El diagnóstico clínico se hace mediante la identificación de dos criterios mayores (o uno mayor y dos menores) (criterios de Jones). Si hay pruebas de infección estreptocócica reciente, la probabilidad de FR es elevada.

Los **criterios mayores** para la FR aguda incluyen carditis (soplo a la auscultación, cardiomegalia, pericarditis e insuficiencia cardíaca congestiva), poliartritis, corea, eritema marginado y nódulos subcutáneos.

Los **criterios menores** son que haya antecedentes de FR, la artralgia, la fiebre, ciertas pruebas de laboratorio que indican un proceso inflamatorio activo (p. ej., aumento de la velocidad de sedimentación, resultado positivo en la prueba de proteína C-reactiva, leucocitosis) y cambios electrocardiográficos.

Los síntomas de FR se presentan de 2 a 3 semanas después de una infección con *S. pyogenes*. En esa etapa, las pruebas de exudado faríngeo suelen ser negativas. El aumento creciente de los anticuerpos en suero contra antígenos del estreptococo del grupo A, tales como antiestreptolisina O, anti-ADNasa B y antihialuronidasa, son una prueba concreta de infección reciente por *estreptococos* del grupo A. Los síntomas agudos de FR suelen ir desapareciendo en un lapso de 3 meses, pero en caso de carditis grave, las manifestaciones clínicas pueden continuar durante 6 meses o más. La mortalidad por carditis reumática aguda es baja. La principal causa de muerte es insuficiencia cardíaca secundaria a miocarditis, aunque la disfunción valvular también puede tener un papel.

Los **episodios recurrentes de FR** están relacionados con algunos tipos de estreptococo β -hemolítico del grupo A con los que el paciente no haya estado expuesto previamente y, por lo tanto, para los cuales no ha desarrollado respuesta inmunitaria. La tasa de recidiva de FR está relacionada con el intervalo transcurrido entre el episodio inicial y la infección subsiguiente con el estreptococo. En pacientes con antecedentes de un ataque reciente de FR, la tasa de recidiva puede llegar hasta el 65%, mientras que después de 10 años la infección estreptocócica es seguida por una recidiva aguda sólo en el 5% de los casos.

El tratamiento oportuno de la faringitis estreptocócica con antibióticos evita el ataque inicial de FR y, con menor frecuencia, la recidiva de la enfermedad. No hay un tratamiento específico para FR aguda, pero los corticosteroides y salicilatos son útiles en el tratamiento de los síntomas.

Cardiopatía reumática crónica



PATOLOGÍA: Los componentes del miocardio y el pericardio en la pancarditis reumática se resuelven normalmente sin dejar secuelas permanentes. Por el contrario, la inflamación aguda de las válvulas cardíacas en la FR con frecuencia da como resultado una alteración estructural y funcional a largo plazo. Durante la fase de cicatrización, las valvas cardíacas desarrollan fibrosis difusa y se engrosan, se contraen y disminuyen en su distensibilidad. Al mismo tiempo, la resolución de las lesiones verrugosas a lo largo de las líneas de cierre con frecuencia produce la formación de "adherencias" fibrosas entre las valvas, especialmente en las comisuras (fusión de comisura). El resultado es la estenosis valvular que no permite la apertura libre debido a que las valvas se tornan rígidas y están parcialmente unidas. El flujo sanguíneo a través de las válvulas cardíacas se vuelve turbulento, lo cual puede provocar aún más daño y deformación de las valvas debido al efecto de "desgaste" de la válvula. La presencia de un importante proceso cicatricial valvular se desarrolla durante meses o años después de un solo episodio de FR aguda. Por otro lado, los episodios de recidiva de la FR aguda son frecuentes y dan como resultado un daño creciente y progresivo de las válvulas cardíacas.

La válvula mitral es la más frecuentemente afectada y de manera más importante en la cardiopatía reumática crónica. Se cierra de golpe debido a la presión sistólica y, de esta manera, sostiene la mayor carga mecánica con respecto a todas las demás válvulas cardíacas. La inflamación crónica de la válvula mitral se caracteriza por un engrosamiento irregular e importante y calcificación de las valvas, generalmente con fusión de las comisuras y cuerdas tendinosas (fig. 11-30). En caso de enfermedad de la válvula mitral por cardiopatía reumática crónica grave,



Figura 11-30. Valvulitis reumática crónica. Las valvas de la válvula mitral se encuentran engrosadas y con zonas de calcificación (flecha), y las comisuras se aprecian parcialmente fusionadas. Las cuerdas tendinosas también se ven acortadas, engrosadas y fusionadas.

el orificio valvular disminuye hasta una apertura estrecha fija que da el aspecto de “boca de pescado” cuando se observa desde el ventrículo (fig. 11-31). La estenosis mitral es la lesión funcional predominante, pero esta válvula también puede presentar insuficiencia. La regurgitación crónica produce un “chorro” sanguíneo dirigido contra la cara posterior de la aurícula izquierda, que daña el endocardio auricular y provoca una pequeña lesión formada por endocardio rugoso y encogido denominada “placa de MacCallum”.

La válvula aórtica, que se cierra de golpe con la presión diastólica, es la segunda válvula afectada con mayor frecuencia en la cardiopatía reumática. El engrosamiento por fibrosis difusa de las cúspides y la fusión de las comisuras provocan estenosis aórtica, que en un principio es leve pero que puede agravarse por la persistencia del flujo turbulento de la sangre pasando por la válvula. Con frecuencia, las cúspides se tornan rígidas por calcificación conforme el paciente envejece, lo cual origina estenosis e insuficiencia, aunque suele predominar alguna de las dos (fig. 11-32). La presencia de una menor presión en las válvulas del lado derecho tiene un papel protector. Sin embargo, en caso de FR recurrente, la válvula tricúspide se deforma en prácticamente todos

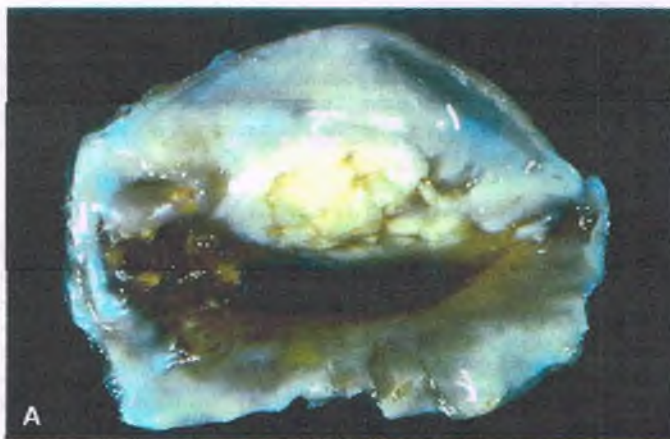


Figura 11-31. Valvulitis reumática crónica. Vista de una válvula mitral de un paciente con fiebre reumática extirpada quirúrgicamente a partir de la aurícula izquierda (A) y el ventrículo izquierdo (B) en la que se observa consistencia rígida, engrosada y fusión de las valvas con estrechamiento del orificio, lo que produce el aspecto característico “en boca de pescado” de la estenosis mitral reumática. Obsérvese que las puntas de los músculos papilares (presentados en B) están unidas directamente a la porción inferior de las valvas, lo que es resultado del importante acortamiento y fusión de las cuerdas tendinosas.

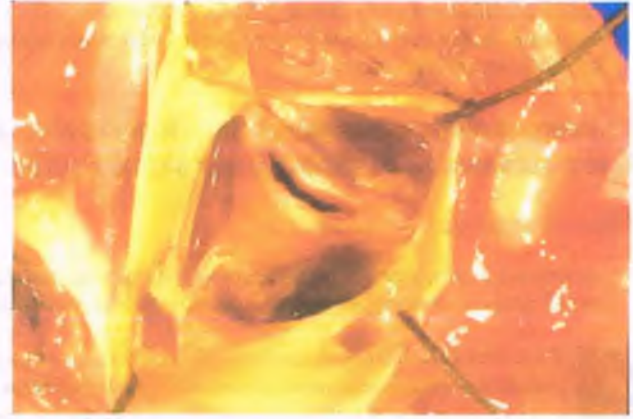


Figura 11-32. Valvulitis aórtica reumática crónica. Ejemplo de estenosis aórtica reumática grave. Se pueden identificar los tres senos de Valsalva, pero las cúspides se ven con rigidez por fibrosis y calcificación, y hay una importante fusión de las comisuras que origina un estrechamiento del orificio dando una forma de hendidura que se mantiene sin cambio durante el ciclo cardíaco.

los casos asociada a lesión mitral y aórtica. La válvula pulmonar rara vez está afectada.

Complicaciones de la cardiopatía reumática crónica

- La **endocarditis bacteriana** puede ser consecuencia de los diversos episodios de bacteriemia (p. ej., durante procedimientos odontológicos). Las válvulas cicatrizadas del corazón con cardiopatía reumática son un medio ambiente propicio para el desarrollo de bacterias que pueden superar las válvulas normales.
- Los **trombos de la pared** se forman en las cámaras auricular o ventricular en el 40% de los pacientes con cardiopatía valvular reumática. Éstos dan lugar a tromboembolia, la cual puede originar infartos en diversos órganos. Rara vez, un trombo de gran tamaño en la aurícula izquierda puede provocar una estructura firme que actúa como un mecanismo de balón de válvula que obstruye el orificio de la válvula mitral.
- La **insuficiencia cardíaca congestiva** se relaciona con cardiopatía reumática tanto de la válvula mitral como de la aórtica.

- La **pericarditis adhesiva**, que por lo general es consecuencia de un ataque agudo de pericarditis fibrinosa, pero que casi nunca da como resultado pericarditis constrictiva.

Las enfermedades vasculares del colágeno afectan tanto a las válvulas cardíacas como al miocardio

Lupus eritematoso sistémico

El corazón suele estar afectado en el LES, pero los síntomas cardíacos suelen ser menos evidentes que otras manifestaciones de la enfermedad.



PATOLOGÍA: La lesión cardíaca más común es la **pericarditis fibrinosa**, generalmente con derrame. La **miocarditis** en el LES, al menos en forma de disfunción ventricular izquierda subclínica, también es frecuente y supone un reflejo de la gravedad de la enfermedad en otros órganos. En la observación microscópica, se advierte necrosis fibrinoide de vasos de pequeño calibre y degeneración focal del tejido intersticial.

La **endocarditis** es la lesión cardíaca más evidente en el LES. Pueden aparecer vegetaciones verrugosas, de hasta 4 mm de diámetro, que se desarrollan en la cara endocárdica y se denominan **endocarditis de Libman-Sacks**. Son más comunes en la válvula mitral (fig. 11-33), y aparecen típicamente en la cara auricular, cercana al lugar de origen de las valvas del anillo valvular. La válvula aórtica rara vez se encuentra afectada y las estructuras verrugosas pueden extenderse hasta las cuerdas tendinosas y los músculos papilares. Normalmente, la endocarditis de Libman-Sacks se recupera sin dejar cicatriz y no produce déficit funcional.

Artritis reumatoide

Rara vez el corazón de los pacientes con artritis reumatoide se ve afectado. Puede presentarse inflamación granulomatosa reumatoidea característica con necrosis fibrinoide y presencia de macrófagos y linfocitos en empalizada tanto en el pericardio como en el miocardio o las válvulas. La afectación del corazón en la artritis reumatoide no suele comprometer su funcionamiento.

Espondilitis anquilosante

En hasta el 10% de los casos de espondilitis anquilosante de larga evolución se presenta una lesión valvular aórtica característica. El anillo valvular aórtico se ve dilatado y las cúspides presentan tejido cicatricial y estrechamiento. Se observan lesiones focales inflamatorias en todas



Figura 11-33. Endocarditis de Libman-Sacks. Corazón de un paciente que murió por complicaciones de lupus eritematoso sistémico en el que se observan vegetaciones verrugosas (flechas) en las valvas de la válvula mitral.

las capas de la pared aórtica, particularmente cerca del anillo valvular. La insuficiencia aórtica es la principal consecuencia funcional.

Esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva)

La lesión cardíaca es la segunda causa de muerte en los pacientes con esclerodermia después de la enfermedad renal. El miocardio muestra esclerosis de la íntima de las arterias de pequeño calibre, lo cual conduce a pequeños infartos y fibrosis en parche. Como resultado, es frecuente la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias. De hecho, en la electrocardiografía, se observa ectopia ventricular en dos tercios de los pacientes con esclerodermia, y arritmias graves en una cuarta parte. También se puede observar corazón pulmonar secundario a fibrosis intersticial pulmonar y cardiopatía hipertensiva (provocada por la insuficiencia renal).

Poliarteritis nudosa

El corazón está afectado en hasta el 75% de los casos de poliarteritis nudosa. Las lesiones necrosantes en las ramas de la arteria coronaria dan lugar a un infarto del miocardio, arritmias y bloqueo cardíaco. Son frecuentes la hipertrofia cardíaca y la insuficiencia secundaria a hipertensión renal-vascular.

La endocarditis bacteriana es la infección de las válvulas cardíacas

Los hongos, la clamidia y las rickettsias también pueden producir endocarditis infecciosa, pero son causas poco comunes. Antes de la era de los antibióticos, la endocarditis bacteriana era una enfermedad intratable y casi siempre mortal. La infección era clasificada de acuerdo a su evolución clínica como endocarditis aguda o subaguda. La **endocarditis bacteriana aguda** se describe como una infección de las válvulas cardíacas normales por microorganismos purulentos altamente virulentos, sobre todo *Staphylococcus aureus* y *S. pyogenes*. Las válvulas afectadas eran rápidamente destruidas y los pacientes solían morir al cabo de seis semanas, debido a insuficiencia cardíaca aguda o sepsis generalizada.

La **endocarditis bacteriana subaguda** es una enfermedad menos grave producida por microorganismos menos virulentos (p. ej., *Streptococcus viridans* o *Staphylococcus epidermidis*) que infectan una válvula cardíaca con anomalías estructurales, que se caracteriza por haber desarrollado algún tipo de deformación por cardiopatía reumática. Estos pacientes solían sobrevivir hasta 6 meses o más, y las complicaciones infecciosas eran poco comunes.

El tratamiento antimicrobiano ha modificado el patrón clínico de la endocarditis bacteriana y las presentaciones clásicas descritas en la actualidad son poco habituales. En la actualidad, la enfermedad se clasifica de acuerdo a la localización anatómica y el microorganismo que la origina (tabla 11-6).



EPIDEMIOLOGÍA: La mayoría de los niños con endocarditis bacteriana tienen una lesión cardíaca subyacente. En el pasado, la cardiopatía reumática era la responsable en hasta una tercera parte de los casos. Sin embargo, conforme la incidencia de FR ha disminuido, menos del 10% de los casos de endocarditis bacteriana en los niños son atribuibles a esta enfermedad. *La enfermedad predisponente más común para la endocarditis bacteriana en la infancia es en la actualidad la presencia de cardiopatías congénitas.*

La epidemiología de la endocarditis bacteriana también ha cambiado en los adultos. La cardiopatía reumática afectaba a tres cuartas partes de todos los casos, pero en la actualidad sólo lo hace en algunos cuantos casos. La mayoría de los adultos con endocarditis bacteriana no tienen ninguna lesión cardíaca predisponente. *Hoy en día el prolapso de la válvula mitral y las cardiopatías congénitas son la causa básica más frecuente para endocarditis bacteriana en los adultos.*

Tabla 11-6

Factores etiológicos de la endocarditis bacteriana

	Niños (%)		Adultos (%)	
	Recién nacidos	<15 años	15-60 años	>60 años
Enfermedad subyacente				
Cardiopatía congénita	30	80	10	2
Cardiopatía reumática	—	5	25	8
Prolapso de la válvula mitral	—	10	10	10
Calcificación valvular	—	—	5	30
Abuso de drogas intravenosas	—	—	15	10
Otras	—	—	10	10
Ninguna	70	5	25	30
Microorganismos*				
<i>Staphylococcus aureus</i>	45	25	35	30
Estafilococos coagulasa negativo	10	5	5	10
Estreptococos	15	45	45	35
Enterococos	—	5	5	15
Bacterias gramnegativas	10	5	5	5
Hongos	10	Raro	Raro	Raro
Cultivo negativo	5	10	5	5

*El 5% de las infecciones en el recién nacido son polimicrobianas.

- En la **cardiopatía reumática**, la válvula mitral está afectada en hasta el 85% de los casos de endocarditis bacteriana, y la válvula aórtica en un 50%. La lesión de una sola válvula es más frecuente en las mujeres (2:1) en el caso de la válvula mitral, en tanto que la relación hombres respecto a mujeres en endocarditis aórtica aislada es de 4:1.
- Los **consumidores de drogas intravenosas** se inyectan microorganismos patógenos a través de dichas drogas, de las cuales la endocarditis bacteriana es una de las complicaciones más importantes. El 80% de estos pacientes no tienen ninguna lesión cardíaca predisponente y la válvula tricúspide se encuentra infectada hasta en la mitad de los casos. La fuente más común de bacterias en los consumidores de drogas intravenosas es la piel, siendo *S. aureus* el causante de más de la mitad de los casos.
- Las **válvulas protésicas** son las zonas de infección en el 15% de todos los casos de endocarditis en los adultos y el 4% de los pacientes con válvulas protésicas tienen esta complicación. Los estafilococos son nuevamente los responsables en más de la mitad de los casos y la mayoría de los restantes son causados por microorganismos aerobios gramnegativos, estreptococos, enterococos y hongos. Otras formas yatrógenas de endocarditis se originan por la colonización bacteriana de catéteres vasculares intravenosos.
- La **bacteriemia transitoria** de cualquier origen puede dar lugar a endocarditis infecciosa. Algunos ejemplos incluyen procedimientos odontológicos, colocación de sonda urinaria, procedimientos endoscópicos gastrointestinales y procedimientos obstétricos. Se recomienda la profilaxis antibiótica durante la realización de estas maniobras en los pacientes que tienen mayor riesgo de endocarditis bacteriana (p. ej., aquellos con antecedentes de FR o presencia de soplo cardíaco).
- Los **ancianos** también tienen mayor tendencia a desarrollar endocarditis. Diversos cambios degenerativos en las válvulas cardíacas, incluyendo estenosis aórtica por calcificación y del anillo mitral, predisponen al desarrollo de endocarditis.
- La **diabetes** y el **embarazo** también se relacionan con una mayor incidencia de endocarditis bacteriana.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA MOLECULAR:

Los microorganismos virulentos, tales como *S. aureus*, pueden infectar al parecer cualquier válvula normal, pero el mecanismo por el cual la colonizan no está del todo comprendido. La patogenia de la infección de una válvula dañada por microorganismos menos agresivos puede relacionarse con 1) factores hemodinámicos; 2) la formación de un trombo de plaquetas-fibrina inicialmente estéril, y 3) las propiedades de adherencia de los propios microorganismos. Una característica clave es la alteración del flujo sanguíneo a través de la válvula dañada. Las lesiones se forman en la porción de flujo de entrada de las válvulas, donde se ejerce la mayor fuerza de presión pulsátil. El gradiente de presión formado a través del orificio de diámetro disminuido (sea por un defecto congénito o valvular) produce una turbulencia del flujo en la periferia y un chorro de alta velocidad en el centro, todo lo cual tiende a desgastar la cara endotelial de la válvula. Esto lleva al depósito localizado de plaquetas y fibrina, lo que origina pequeñas vegetaciones estériles que son lugares favorables para la colonización y el crecimiento bacterianos. Inclusive, la adhesión plaquetaria es favorecida por la presencia de pequeños desgarros que se producen en la cara libre de las valvas. El endotelio circundante es activado por la presencia de trombos de plaquetas-fibrina y la sobreexpresión de moléculas de adhesión (molécula de adhesión celular vascular-1 [VCAM-1], molécula de adhesión intracelular-1 [ICAM-1] y selectina-E), con la respectiva atracción de células inflamatorias. Los microorganismos que llegan a la circulación como resultado de, por ejemplo, un procedimiento odontológico, pueden depositarse dentro de las vegetaciones. En este medio ambiente protegido, la cuenta de colonias puede alcanzar hasta 10 microorganismos por gramo de tejido. Las metaloproteinasas de la matriz bacteriana comienzan a destruir las válvulas, propiciando la formación de vegetaciones adyacentes.

Los factores que favorecen la adherencia bacteriana a las vegetaciones estériles se consideran primordiales en la patogenia de la endocarditis. La fibronectina, asociada a las células en la circulación ayuda a que se unan a las moléculas de superficie de las bacterias, y facilita la adherencia de fibrina, colágeno y las células. Algunos microorganismos producen polisacáridos extracelulares, los cuales también funcionan como factores de adherencia.



PATOLOGÍA: La endocarditis bacteriana afecta con mayor frecuencia a las válvulas cardíacas del lado izquierdo (válvula mitral o aórtica, o ambas). Las lesiones congénitas cardíacas más habituales que provocan endocarditis bacteriana son el CAP, la tetralogía de Fallot, la CIV y la válvula aórtica bicúspide, la cual se identifica cada vez con mayor frecuencia como un factor de riesgo, especialmente en hombres mayores de 60 años. *Como regla general, las vegetaciones de la endocarditis bacteriana se forman en la cara auricular de las válvulas auriculoventriculares y en la cara ventricular de las valvas semilunares, con frecuencia en los puntos en donde se cierran las valvas o cúspides (es decir, las superficies expuestas al flujo de entrada)* (fig. 11-34). Las vegetaciones están formadas por plaquetas, fibrina, restos celulares y cúmulos de microorganismos. El tejido valvular subyacente se ve edematoso e inflamado, y en algunos casos el daño puede ser tan importante que origine perforación de las valvas, lo que ocasiona insuficiencia. Las lesiones varían en tamaños desde pequeños depósitos superficiales hasta vegetaciones voluminosas y exuberantes. El proceso infeccioso puede diseminarse localmente afectando al anillo valvular o al endocardio parietal adyacente y las cuerdas tendinosas.

Los **émbolos infectados** pueden atravesar múltiples áreas del organismo, provocando infartos o abscesos en muchos órganos, entre los que se incluyen el cerebro, los riñones, el intestino y el bazo.

Una posible complicación de la endocarditis infecciosa es la **glomerulonefritis segmentaria focal** (cap. 16). Ésta es resultado del depósito de complejos inmunes en los glomérulos, lo que produce un aspecto hemorrágico en parches de los riñones referido como "riñones con picaduras de pulga".



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Muchos pacientes muestran síntomas tempranos de endocarditis bacteriana después de una semana del episodio de bacteriemia, y casi todo el espectro es sintomático al cabo de 2 semanas. La enfermedad comienza con síntomas inespecíficos como fiebre de baja intensidad, fatiga, anorexia y pérdida de peso. En prácticamente todos los casos, se

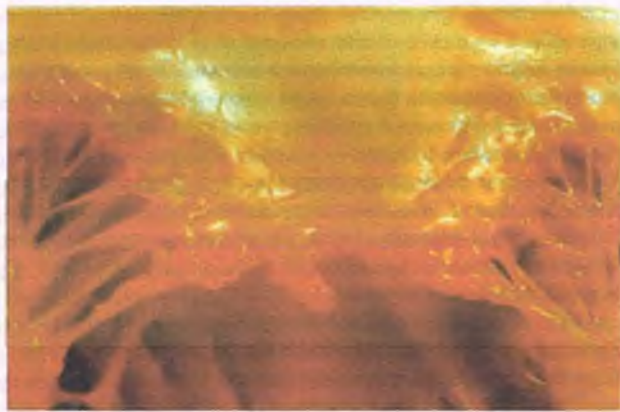


Figura 11-34. Endocarditis bacteriana. La válvula mitral muestra vegetaciones destructivas que han erosionado los bordes libres de las valvas.

desarrolla soplo cardíaco, y con frecuencia, cambia durante la evolución de la enfermedad. En casos de más de seis semanas de duración, pueden aparecer esplenomegalia, petequias y dedos en palillo de tambor. En un tercio de los casos, los émbolos sistémicos se pueden identificar en algún momento de la evolución de la enfermedad. Los émbolos pulmonares son característicos de la endocarditis de la válvula tricúspide en adictos a drogas. Una tercera parte de los casos de endocarditis bacteriana muestran alguna prueba de disfunción neurológica, provocada con frecuencia por embolización cerebral. Se observan también aneurismas micóticos de los vasos cerebrales, abscesos cerebrales y hemorragia intracerebral.

El tratamiento antibacteriano es efectivo para limitar la morbimortalidad de la endocarditis bacteriana. La mayoría de los pacientes se curan después de una semana de iniciado el tratamiento. Sin embargo, el pronóstico depende en alguna medida del microorganismo etiológico y de la etapa de la infección durante la cual se inicia el tratamiento. *Un tercio de los casos de endocarditis por S. aureus siguen siendo mortales.* El reemplazo quirúrgico de la válvula dañada por la endocarditis es un procedimiento arriesgado e implica un alto riesgo de mortalidad quirúrgica a menos que la infección esté totalmente controlada. *La complicación más común y grave de la endocarditis bacteriana es la insuficiencia cardíaca congestiva, por lo general secundaria a destrucción de la válvula.* El absceso en el miocardio y el infarto secundario a émbolo de la arteria coronaria contribuyen en ocasiones a la insuficiencia cardíaca. En esta etapa el pronóstico es malo.

La endocarditis trombótica no bacteriana es una complicación de enfermedades de desgaste

La **endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB)**, también conocida como **endocarditis marántica**, alude a la presencia de vegetaciones estériles en las válvulas cardíacas al parecer normales, casi siempre en asociación con cáncer o algunas otras enfermedades consuntivas. La ETNB afecta las válvulas mitral (fig. 11-35) y aórtica con igual frecuencia. El aspecto macroscópico es similar al de la endocarditis infecciosa, pero no hay destrucción de la válvula afectada, y en el estudio microscópico no se observan ni inflamación ni microorganismos.

La causa de la ETNB no está bien establecida. Es habitual su presencia junto a enfermedades paraneoplásicas, por lo general adenocarcinomas complicados (en especial de páncreas y pulmón) y enfermedades sanguíneas. La ETNB también puede presentarse en pacientes con coagulación intravascular diseminada o acompañando a diversas enfermedades no neoplásicas debilitantes, conocidas bajo el término común de "endocarditis marántica". Se ha atribuido al aumento de la coagulabili-



Figura 11-35. Endocarditis marántica. Vegetaciones estériles formadas por plaquetas y fibrina presentes en las valvas de la válvula mitral estructuralmente sana.

dad sanguínea o a depósitos de complejos inmunes. En ausencia de bacterias, las vegetaciones se mantienen en un pequeño volumen y no hay destrucción valvular. El principal riesgo asociado a la ETNB es la producción de trombos que llegan a diferentes órganos, que se manifiesta desde el punto de vista clínico como infartos, pero esto es poco habitual y la ETNB por lo general es identificada de manera accidental en la autopsia.

La estenosis aórtica es resultado de daño crónico valvular

La estenosis aórtica calcificante se caracteriza por el estrechamiento del orificio valvular aórtico por depósito de calcio en las cúspides de las valvas y el anillo valvular.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA: La estenosis aórtica por calcificación tiene cuatro causas principales.

- La **valvulopatía aórtica reumática** se caracteriza por engrosamiento fibroso difuso y cicatrización de las cúspides, fusión de comisuras y depósito de calcio, todo lo cual reduce el tamaño del orificio valvular y limita la movilidad de la válvula (fig. 11-32). La estenosis aórtica reumática casi nunca se presenta de manera aislada; casi siempre hay pruebas de enfermedad valvular mitral acompañante. Ahora que la FR aguda se ha vuelto rara en Estados Unidos y que la mayoría de los ancianos con valvulopatía reumática han sido sometidos a reemplazo valvular o han muerto, la estenosis aórtica calcificante suele deberse a otras causas.
- La **estenosis calcificante degenerativa (senil)** se presenta en ancianos como un proceso degenerativo que afecta a la válvula aórtica tricúspide. Las cúspides valvulares se tornan rígidas por la calcificación, pero la fusión de comisuras (fig. 11-36), una característica primordial de la valvulopatía aórtica reumática, está ausente. La válvula mitral suele ser normal en los pacientes con estenosis aórtica calcificante senil, aunque el anillo mitral puede presentar calcificación.
- La **estenosis aórtica bicúspidea congénita** se desarrolla conforme avanza la edad (fig. 11-37).
- La **estenosis aórtica calcificante** en válvulas cardíacas con malformación congénita y en condiciones normales está quizá relacionada con el efecto acumulado durante los años de traumatismo, debido a un flujo sanguíneo turbulento alrededor de la válvula. Por ejemplo,

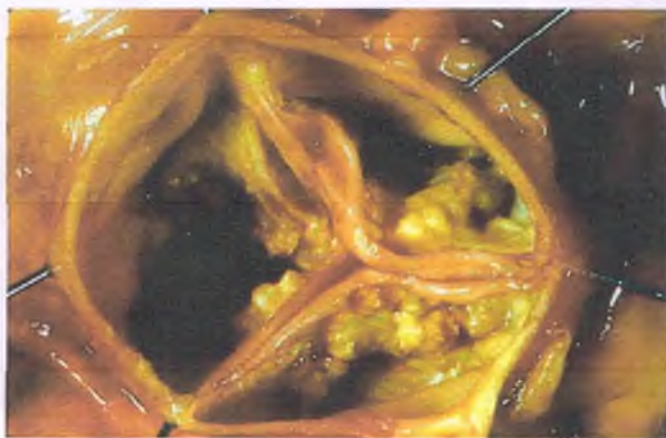


Figura 11-36. Estenosis aórtica calcificante en una válvula aórtica tricúspide de un anciano. Las valvas presentan importante calcificación, pero no hay fusión de comisuras (compárese con la fig. 11-32).



Figura 11-37. Estenosis aórtica calcificante en una válvula aórtica bicúspide congénita. Las dos valvas presentan intensa calcificación, pero no hay fusión de comisuras.

aunque la válvula bicúspide no se encuentre estenótica al nacer, su orificio puede tener forma elíptica en lugar de redonda, y el flujo a través de la misma se torna turbulento. El aumento de la rigidez de las cúspides puede producir alteraciones funcionales, sobre todo en los pacientes mayores de 60 años.

En cualquiera de las formas de estenosis aórtica calcificante, la calcificación produce nódulos limitados a la base y la mitad inferior de las cúspides y rara vez afecta a los bordes libres. Sin presencia de tejido cicatricial reumático, las comisuras no se fusionan, por lo que se pueden distinguir las tres cúspides.

La calcificación de la válvula aórtica no es un proceso pasivo en el que el tejido desvitalizado se va mineralizando, como parece implicar el término “calcificación distrófica”. De hecho, la calcificación valvular es un proceso activo que implica la modulación de las células intersticiales valvulares, que adquieren un fenotipo osteoblástico y expresan nuevos genes que dan como resultado la mineralización mediada por células de la matriz extracelular. Muchos de los mecanismos y factores de riesgo asociados con la calcificación valvular son los mismos que aparecen en la aterosclerosis. Las fuerzas mecánicas favorecen la acumulación de partículas de LDL y otros factores, cuyo resultado es la inflamación, activación y transformación de las células intersticiales valvulares, que dan lugar a la remodelación de la matriz extracelular y la secreción de proteínas osteógenas, tales como la proteína morfogénica ósea-2 y otras proteínas de la matriz no colagenosa. Sin embargo, a pesar de estas similitudes, estrategias preventivas de aterosclerosis tales como el uso de estatinas no previenen la calcificación valvular.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La estenosis aórtica grave causa una importante hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. En algunos casos, el ventrículo presenta dilatación e insuficiencia. El reemplazo quirúrgico es un tratamiento muy efectivo (tasa de supervivencia a los 5 años del 85%), siempre y cuando se realice antes de que la disfunción ventricular sea irreversible. En estos casos, el ventrículo izquierdo hipertrófico regresa a su tamaño normal.

La calcificación del anillo valvular mitral es por lo general asintomática

La calcificación del anillo valvular mitral se presenta con mayor frecuencia en los ancianos y por lo general no tiene importancia funcional, aunque en ocasiones produce un soplo. Sin embargo, cuando es suficientemente grave para interferir con la movilidad de la valva posterior mitral durante la sístole, aparece insuficiencia mitral. La calcificación del anillo valvular mitral en los ancianos difiere de la lesión de tipo reumático. En la primera no hay deformación de las valvas o es mínima, y la calcificación es más evidente en el anillo que en las valvas. Cerca del 40% de las mujeres mayores de 90 años presentan este tipo de lesión, en tanto que la incidencia es de sólo el 15% en los hombres. La calcificación del anillo valvular mitral se encuentra agravada por la presencia de estenosis aórtica, hipertensión y diabetes.

El depósito de calcio transforma el anillo mitral haciéndolo rígido y origina una barra curva de más de 2 cm de diámetro, que puede ser visible en las radiografías. En primera instancia, se desarrolla una masa amorfa de material calcificado en el tejido conjuntivo del anillo valvular. Sin embargo, con el tiempo, esta calcificación se extiende hasta la base de las valvas y puede llegar al tabique ventricular.

El prolapso de la válvula mitral es la indicación más común de reparación valvular o valvuloplastia

El prolapso de la válvula mitral (PBM) supone una situación en la que las valvas de la válvula mitral aumentan de tamaño y se tornan redundantes. Las cuerdas tendinosas se adelgazan y alargan, de manera que las válvulas se elevan protruyendo dentro de la aurícula izquierda durante la sístole (fig. 11-38A). También conocido como "síndrome de válvula mitral flácida", el PBM es la causa más frecuente de insuficiencia mitral que requiere reemplazo o reparación quirúrgica valvular. Hasta el 5% de la población adulta muestra pruebas ecocardiográficas de PBM, aunque la mayoría no presentan una insuficiencia suficientemente grave como para requerir intervención quirúrgica.



PATOGENIA MOLECULAR: El PBM tiene un importante componente hereditario y en muchos casos parece ser transmitido como un rasgo autosómico dominante. Se han relacionado tres diferentes loci de los cromosomas 16, 11 y 13 con la enfermedad, pero no hay una mutación genética específica que se relacione con la misma. En las válvulas mitrales prolapgadas hay una notoria acumulación de tejido conjuntivo mixomatoso en el centro de la valva. (fig. 11-38B). Hay aumento de los proteoglicanos presentes en la válvula, y en la microscopía electrónica se observa fragmentación de las fibrillas de colágeno. Se piensa que estos cambios son reflejo de un defecto molecular en la matriz extracelular que propicia que las valvas y las cuerdas tendinosas se encuentren ensanchadas y con mayor tensión en circunstancias de alta presión como las que tienen lugar durante el ciclo cardíaco. El PBM es por lo general un signo aislado, pero es particularmente prevalente en pacientes con síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta y otras enfermedades del colágeno. La asociación entre enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo sugiere que la anomalía del mismo está relacionada con la patogenia de la degeneración mixomatosa, pero a pesar de esto no se han podido identificar anomalías en los genes que codifican la síntesis de las fibrillas de colágeno o los procesos de señalización de TGF- β . El pectus excavatum, la escoliosis y la pérdida de la cifosis de la columna dorsal son comunes en los pacientes con PBM, pero se desconoce si estas anomalías óseas están ligadas genéticamente con la enfermedad. El riesgo de muerte súbita en pacientes con PBM, quizá debido a taquiarritmias ventriculares, es dos veces el esperado en relación con la población general. La reparación de la válvula mitral laxa insuficiente disminuye este riesgo. Los mecanismos no están del todo explicados, pero el riesgo parece depender principalmente del grado de insuficiencia mitral, tal vez en relación con la remodelación ventricular asociada a la sobrecarga de volumen.



PATOLOGÍA: En el examen macroscópico, las valvas de la válvula mitral se aprecian redundantes y con deformidad (fig. 11-38 A). En el corte tienen un aspecto gelatinoso y una textura resbaladiza, debido a la acumulación de ácidos mucopolisacáridos (proteoglicanos). El proceso degenerativo mixomatoso también afecta el

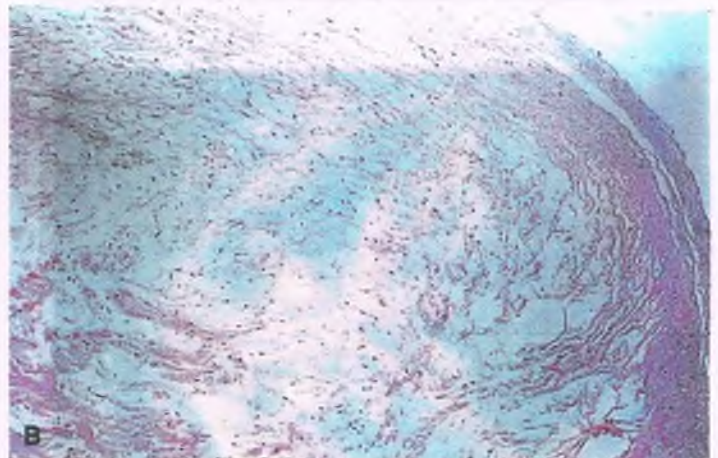


Figura 11-38. Prolapso de la válvula mitral. A. Vista de una válvula mitral (izquierda) de una aurícula izquierda en la cual se observan las valvas redundantes y deformadas, con elevación hacia la cavidad auricular izquierda. B. Corte microscópico de una de las valvas de la válvula mitral en la que se observa tejido conjuntivo mixomatoso en el centro de la valva.

anillo y las cuerdas tendinosas, aumentando el grado de prolapso e insuficiencia. El daño de las cuerdas puede ser suficientemente grave como para favorecer su rotura. La rotura de múltiples cuerdas puede provocar fallo de la válvula mitral que se torna completamente incompetente. Aunque la válvula mitral suele ser la única afectada, la degeneración mixomatosa también puede presentarse en otras válvulas, especialmente en pacientes con síndrome de Marfan, el 90% de los cuales tienen alguna evidencia clínica de PBM.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los pacientes con PBM son asintomáticos. Las manifestaciones clínicas del PBM se basan en la identificación de los signos clásicos de la auscultación como son chasquido a la mitad o el final de la sístole, causado por el cierre de las valvas redundantes al protruir dentro de la aurícula izquierda. El soplo sistólico tardío presente en la insuficiencia mitral suele ser notorio. En algunos casos, se presenta endocarditis, tanto infecciosa como no bacteriana, como una complicación grave, así como trombos cerebrales. En el 15% de los casos se presenta una importante insuficiencia mitral después de 10 a 15 años de cursar con la enfermedad, tras los cuales está indicada la reparación o valvuloplastia.

La disfunción de los músculos papilares puede producir insuficiencia mitral

La disfunción de los músculos papilares del ventrículo izquierdo se debe muy frecuentemente a una isquemia. Los músculos papilares son especialmente vulnerables a la lesión isquémica debido a que son irrigados por las ramas terminales de las arterias coronarias intramiocárdicas. Es decir, que cualquier reducción en el flujo sanguíneo coronario puede interferir preferentemente con la función de los músculos papilares. Periodos breves de isquemia (p. ej., durante episodios de angina de pecho) pueden provocar una disfunción transitoria de los músculos papilares (aturdimiento) e insuficiencia mitral temporal. Por el contrario, el infarto de miocardio y la posterior cicatrización de los músculos papilares pueden provocar insuficiencia mitral permanente. De hecho, una tercera parte de los pacientes que son evaluados para cirugía de derivación de arterias coronarias tienen alguna muestra de "insuficiencia mitral de origen isquémico". La disfunción de los músculos papilares también puede estar relacionada con un infarto del miocardio previo, ya resuelto, en el que hay disminución de la contractilidad del miocardio situado en la base del músculo papilar que interfiere con su funcionamiento. Rara vez, los pacientes pueden desarrollar de manera súbita una insuficiencia mitral que ponga en riesgo la vida después de la rotura de un músculo papilar con infarto agudo.

La cardiopatía carcinoide afecta a las válvulas del lado derecho del corazón

La cardiopatía carcinoide es una situación poco habitual que afecta únicamente al lado derecho del corazón, produciendo insuficiencia tricuspídea y estenosis pulmonar. Se origina en pacientes con tumores carcinoides, por lo general del intestino delgado, que tienen metástasis al hígado.



PATÓGENIA MOLECULAR: La patogenia de la cardiopatía carcinoide no se conoce del todo, pero se piensa que las lesiones valvulares y endocárdicas están causadas por altas concentraciones de serotonina u otras aminas vasoactivas y péptidos producidos por el tumor en el hígado. Debido a que estas sustancias son metabolizadas en el pulmón, la cardiopatía carcinoide afecta al lado derecho del corazón casi exclusivamente. Hay informes que señalan la afectación del lado izquierdo en pacientes con comunicación interauricular o interventricular.

Durante la década de 1990, aparecieron noticias de enfermedad valvular mitral y aórtica en pacientes que estaban recibiendo medicamentos supresores del apetito, como la fenfluramina-fentermina.

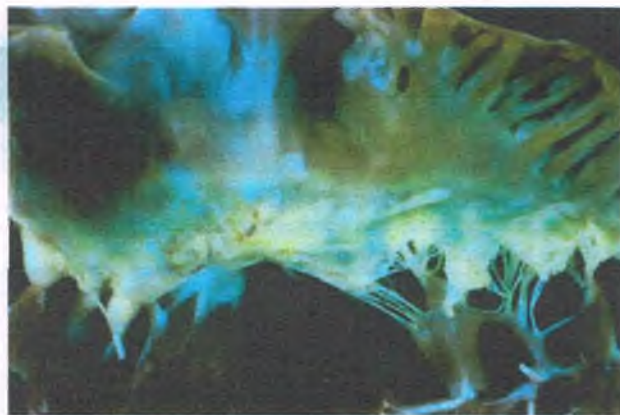


Figura 11-39. Cardiopatía carcinoide. Depósitos de blanco perlado presentes en las valvas de la válvula tricúspide y el endocardio adyacente. Aunque las valvas no se encuentran totalmente destruidas, se observan deformadas y "adosadas" al endocardio ventricular, lo cual por lo general provoca insuficiencia tricuspídea.

Las características macro y microscópicas de las lesiones valvulares tenían una gran similitud con las encontradas en la cardiopatía carcinoide, excepto que se desarrollaban en las válvulas del lado izquierdo del corazón. A partir de esto, otros medicamentos anorexígenos y medicamentos alcaloides derivados de la ergotamina, tales como la metisergida y la ergotamina, utilizados para tratar la cefalea asociada a la migraña también se han relacionado con este tipo de lesión valvular. Dado que estos medicamentos interfieren con el metabolismo y la transmisión de señales mediadas por serotonina, se piensa que la valvulopatía por medicamentos y la de origen carcinoide tienen una patogenia similar.



PATOLOGÍA: Las lesiones cardíacas son depósitos en forma de placas formadas por tejido fibroso de color grisáceo perlado de gran densidad situado en la válvula tricúspide (fig. 11-39) y la pulmonar, así como en la superficie endocárdica del ventrículo derecho. En la observación microscópica, los parches se ven "adosados" a las valvas, sin asociación con inflamación o daño aparente de las estructuras valvulares subyacentes. Sin embargo, las valvas pueden presentar deformidad y su área de superficie estar disminuida. Como resultado, las valvas tricúspides pueden encontrarse "adosadas" a la pared del endocardio adyacente del ventrículo derecho, lo que da como resultado insuficiencia o estenosis tricuspídea. El encogimiento de la válvula pulmonar y su anillo produce estenosis pulmonar.

Miocarditis

La miocarditis es la inflamación del miocardio asociada a necrosis y degeneración de los miocitos. Esta definición descarta específicamente la cardiopatía isquémica. La verdadera incidencia de miocarditis es difícil de establecer debido a que en muchos casos es asintomática. Puede presentarse a cualquier edad, pero es más común en niños de entre 1 y 10 años de edad. Es una de las pocas enfermedades cardíacas que puede causar insuficiencia cardíaca aguda en niños adolescentes o adultos jóvenes previamente sanos. La miocarditis puede provocar arritmias e incluso muerte cardíaca súbita.

En la mayoría de los casos de miocarditis viral no es posible identificar el agente causal.

En general, se atribuye a un origen viral, aunque las pruebas suelen ser circunstanciales a menos de que se realicen pruebas con reacción en

Tabla 11-7

Causas de miocarditis

Idiopática

Infecciosa

- Viral: Virus Coxsackie, adenovirus, ecovirus, virus de la gripe, virus de la inmunodeficiencia humana y muchos otros
- Rickettsia: Tifus, rickettsiosis exantemática del Nuevo Mundo
- Bacteriana: Difteria, estafilocócica, estreptocócica, meningocócica, infección por *Borrelia* (enfermedad de Lyme) y leptospirosis
- Hongos y parásitos protozoarios: Enfermedad de Chagas, toxoplasmosis, aspergilosis, criptocócicas e infección por *Candida*
- Parásitos metazoarios: *Echinococcus*, *Trichina*

No infecciosas

- Enfermedades por hipersensibilidad y causa inmunitaria: Fiebre reumática, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, reacción medicamentosa (p. ej., por penicilina o sulfonamidas) y artritis reumatoide
- Radiación
- Varias: Sarcoidosis, uremia

cadena con polimerasas (PCR) que permitan identificar el genoma viral en biopsias de corazón. Las causas virales más comunes de miocarditis se clasifican en el tabla 11-7.

PATOGENIA MOLECULAR: La patogenia de la miocarditis viral incluye la citotoxicidad viral directa y la reacción inmune mediada por células contra los miocitos infectados. En modelos animales, la inoculación de un virus cardiótropo es seguida de un breve período de replicación viral dentro del miocardio. Desde el punto de vista microscópico, sólo se observan pequeños focos aislados de necrosis aguda de miocitos con poca o ninguna infiltración de células inflamatorias y pruebas mínimas de efecto funcional. Durante pocos días después, se observa el desarrollo de un importante infiltrado de células mononucleares, principalmente linfocitos T y macrófagos dentro del miocardio. En este punto, la inflamación alcanza su máximo, desarrollándose signos de insuficiencia cardíaca, aunque los cultivos virales en sangre y miocardio son negativos. Este hallazgo es coincidente con la observación de que los pacientes con miocarditis sintomática por lo general presentan cultivos virales negativos, aunque la determinación de secuencias de ácidos nucleicos virales puede ser detectable mediante PCR.

Los dos virus más comunes que infectan el corazón, coxsackievirus y adenovirus, entran a los miocitos después de unirse al mismo receptor de superficie celular, el receptor Coxsackie-adenovirus. La supresión de esta molécula en los ratones evita la infección viral. El receptor Coxsackie-adenovirus pertenece a la familia de moléculas de adhesión intercelular. Es especialmente abundante en niños, lo cual puede explicar por qué la miocarditis viral es más común en este grupo de edad. Una vez dentro del miocito, los virus Coxsackie producen proteasas, como la proteasa 2A, que tiene un papel en la replicación viral. Estas proteasas dividen las importantes proteínas de los miocitos, como la distrofina, que está involucrada en la libe-

ración del virus por los miocitos (la carga viral intracelular aumenta en ausencia de distrofina). Las proteasas también pueden contribuir a la disfunción miocárdica en la miocarditis viral.

Los miocitos cardíacos contienen potentes mecanismos de defensa antivirales mediados por la cinasa de Janus (JAK) y transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT) activados por el interferón- α/β , el interferón- γ y la interleucina-6 (IL-6). Sin embargo, estas acciones pueden ser inhibidas por supresores de las señales de citocina, proteínas que limitan el potencial dañino de las señales de citocinas en los miocitos cardíacos. La concentración de supresores de las señales de citocina afecta de manera importante a la susceptibilidad de la infección por coxsackievirus. Así, la alta variabilidad de las manifestaciones clínicas y patológicas de la miocarditis viral depende de la dinámica de interrelación entre estos mecanismos que determinan la entrada del virus, su replicación y liberación y los mecanismos inmunitarios (congénitos y mediados por células T) del hospedero.



PATOLOGÍA: Los corazones de los pacientes con miocarditis que presentan insuficiencia cardíaca durante la fase inflamatoria activa muestran dilatación biventricular e hipocinesia miocárdica generalizada. En la autopsia, estos órganos se ven flácidos y dilatados. Los cambios histológicos de la miocarditis viral varían con la gravedad clínica de la enfermedad, pero con pocas excepciones, las características microscópicas son inespecíficas e indistinguibles de la miocarditis tóxica. En la mayoría de los casos, se observa un infiltrado intersticial en parches o difuso, con predominio de células mononucleares, y linfocitos T y macrófagos (fig. 11-40). También pueden estar presentes células gigantes multinucleadas. Con frecuencia hay células inflamatorias rodeando a los miocitos individuales y la necrosis focal de

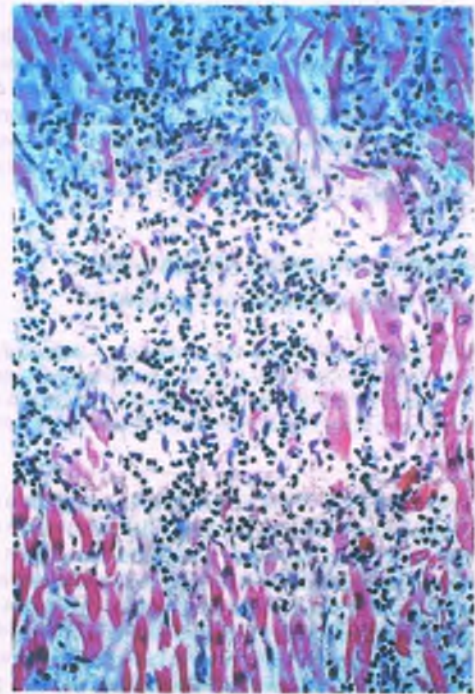


Figura 11-40. Miocarditis viral. Las fibras del miocardio se aprecian destruidas por un importante infiltrado intersticial constituido por linfocitos y macrófagos.

los mismos. Durante la fase de resolución, hay predominio de la proliferación de fibroblastos y depósito de colágeno intersticial. En la miocarditis viral, no es habitual observar neutrófilos. Sin embargo, si la necrosis es importante, el aspecto histológico se asemeja al de un infarto, principalmente por un infiltrado neutrófilo seguido por un proceso de organización y reparación. Casi todos los virus que causan miocarditis provocan asimismo pericarditis.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Muchas personas que desarrollan miocarditis viral son asintomáticas. Cuando se presentan síntomas, suelen comenzar pocas semanas después de la infección. La mayoría de los pacientes se recuperan de la miocarditis aguda, aunque algunos mueren por insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias. La enfermedad puede ser particularmente grave en lactantes y mujeres embarazadas. A pesar de la resolución del proceso inflamatorio activo durante la miocarditis viral, la alteración funcional puede persistir durante años y evolucionar hasta miocardiopatía evidente. No hay un tratamiento específico para la miocarditis viral, y el tratamiento paliativo es la regla. Los tratamientos antivirales e inmunomoduladores muestran efectividad en modelos animales pero no han demostrado su utilidad en seres humanos.

MIOCARDITIS EN EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA: Una proporción significativa de pacientes sintomáticos con SIDA tienen alguna prueba clínica o patológica de enfermedad cardíaca (derrame pericárdico, miocarditis, endocarditis o miocardiopatía). Está demostrada una incidencia elevada de miocarditis viral secundaria a virus cardiótrofos, como el virus Coxsackie y el adenovirus, en pacientes con SIDA. El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) parece tener un papel menor en la infección de los miocitos cardíacos.

Hay otros agentes transmisibles además de los virus que pueden provocar miocarditis infecciosa

Otros microorganismos que pueden llegar al torrente circulatorio pueden infectar al corazón. Entre éstos se encuentran la brucelosis, la meningococemia y la psitacosis que con frecuencia producen miocarditis infecciosa. Algunas bacterias (p. ej., difteria) producen cardiotoxinas, que pueden producir miocarditis mortal. La causa más común de miocarditis en Sudamérica es el protozoario *Trypanosoma cruzi*, agente responsable de la enfermedad de Chagas (cap. 9).

- La **infección bacteriana** del miocardio se caracteriza por focos múltiples de infiltrado celular inflamatorio mixto, con neutrófilos como su principal componente. Pueden presentarse microabscesos con la carga de trombos sépticos en la circulación coronaria, con frecuencia como consecuencia de endocarditis infecciosa.
- Las **enfermedades por rickettsia** normalmente causan vasculitis diseminada, la cual afecta a los pequeños vasos sanguíneos coronarios.
- La **infección por hongos** del miocardio tiene lugar típicamente en pacientes inmunodeprimidos, aunque el corazón es relativamente resistente a las infecciones micóticas.
- La **toxoplasmosis** puede afectar al miocardio de pacientes inmunodeprimidos; los parásitos intracelulares proliferan dentro de los miocitos cardíacos y desencadenan una respuesta inflamatoria focalizada mixta, con predominio de neutrófilos y eosinófilos.
- La **enfermedad de Chagas** se relaciona con proliferación de los parásitos dentro de los miocitos cardíacos y con un infiltrado de células inflamatorias mixto compuesto principalmente por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos.

La miocarditis granulomatosa puede ser causada por microorganismos o estar mediada por mecanismos inmunitarios

La inflamación granulomatosa del miocardio asociada a necrosis de los miocitos se presenta en diversas enfermedades. Los microorganismos relacionados con la miocarditis granulomatosa incluyen a las *Mycobacteriaceae* y algunos tipos de hongos. La lesión del miocardio mediada inmunitariamente también puede producir miocarditis granulomatosa. Algunos ejemplos incluyen la miocarditis reumática (fig. 11-29) y la sarcoidosis (fig. 11-46).

La miocarditis por hipersensibilidad es secundaria a una reacción medicamentosa



PATOLOGÍA: La inflamación consiste en un infiltrado intersticial y perivascular, que con frecuencia está limitado al miocardio y no afecta a otros órganos. El infiltrado inflamatorio en la miocarditis por hipersensibilidad se asemeja al de la miocarditis viral, pero en la primera hay numerosos eosinófilos, así como linfocitos y células plasmáticas. Otra característica típica es la ausencia casi total de necrosis de miocitos aun cuando el infiltrado sea muy intenso.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La miocarditis por hipersensibilidad suele ser clínicamente silenciosa. El diagnóstico se hace con mayor frecuencia de manera accidental durante una autopsia. Sin embargo, puede producir dolor torácico y cambios electrocardiográficos similares a la isquemia aguda del miocardio. En ocasiones, puede provocar arritmias ventriculares mortales. Cuando la enfermedad produce síntomas, el tratamiento consiste en suspender el medicamento causante y administrar corticosteroides o medicamentos inmunodepresores.

La miocarditis de células gigantes suele ser mortal

La miocarditis de células gigantes es una enfermedad rara, muy agresiva, del corazón, caracterizada por intensa inflamación, con grandes zonas de necrosis de miocitos y numerosas células gigantes multinucleadas originadas a partir de macrófagos. La causa es desconocida, pero en algunas ocasiones se produce en pacientes con LES, hipertiroidismo o timoma. Se piensa que tiene etiología autoinmune, pero no hay pruebas convincentes aún para esta teoría.

La miocarditis de células gigantes es una enfermedad mortal de evolución rápida presente en adultos en la tercera a quinta década de vida, aunque también se presenta en adolescentes. Los pacientes mueren por insuficiencia cardíaca congestiva o paro cardíaco por arritmias. En la autopsia, el corazón se observa flácido y dilatado y puede contener trombos en la pared. En la observación microscópica, predominan las células gigantes, células linfoides y macrófagos en los bordes de las zonas serpiginosas o de transición de necrosis del miocardio. Aunque las células gigantes son numerosas, no hay formación de granulomas. El único tratamiento efectivo es el trasplante cardíaco, aunque la miocarditis de células gigantes recidiva en corazones trasplantados en una cuarta parte de los casos.

Enfermedades metabólicas del corazón

El hipertiroidismo produce insuficiencia de gasto elevado

La hormona tiroidea tiene un efecto inótrofo y cronótrofo directo sobre el corazón: 1) aumenta la actividad de la bomba de sodio del sarcolema; 2) favorece la síntesis de la isoforma de miosina con activi-

dad de ATPasa rápida y disminuye la producción de la isoforma lenta, y 3) produce una expresión por sobreexpresión de los canales del calcio lentos en el sarcolema, con lo que facilita la contractilidad. Por tanto, el hipertiroidismo produce una importante taquicardia y aumento de la fuerza de contracción del corazón, lo que disminuye la resistencia periférica y aumenta el gasto cardíaco. Esto puede producir angina de pecho e insuficiencia cardíaca de gasto elevado.

La cardiopatía hipotiroidea disminuye el gasto cardíaco

Los pacientes con hipotiroidismo grave (**mixedema**) tienen una disminución del gasto cardíaco, menor frecuencia cardíaca y reducción de la contractilidad del miocardio, cambios que son opuestos a los observados en el hipertiroidismo. Puede haber derrame pericárdico secundario a aumento de la permeabilidad capilar y fuga de líquido y proteínas dentro de la cavidad pericárdica. La presión de pulso está disminuida por una mayor resistencia periférica y disminución del volumen sanguíneo.

El corazón de los pacientes con mixedema presenta flacidez y dilatación, en tanto que las miofibrillas del miocardio se observan edematosas. Es común la degeneración basófila (mucinoso). También puede haber presencia de fibrosis intersticial. A pesar de estos cambios, el mixedema no produce insuficiencia cardíaca en ausencia de otros trastornos del órgano.

La cardiopatía por deficiencia de tiamina (beriberi) es similar al hipertiroidismo

La cardiopatía por beriberi se presenta en pacientes con una dieta con ingesta inadecuada de vitamina B1 (tiamina) durante al menos 3 meses (cap. 8). Se observa en algunas regiones de Asia en donde la dieta está constituida principalmente por arroz sin cáscara. En Estados Unidos, la deficiencia de tiamina se presenta ocasionalmente en alcohólicos o indigentes. La cardiopatía por beriberi produce disminución de la resistencia vascular periférica y aumento del gasto cardíaco, una combinación similar a la producida por el hipertiroidismo. El resultado es una insuficiencia cardíaca de gasto elevado. Es interesante constatar que la insuficiencia cardíaca puede desarrollarse de manera tan súbita que los pacientes mueren después de 2 días de iniciados los síntomas. En la autopsia, el corazón se aprecia dilatado y sólo presenta cambios microscópicos inespecíficos.

Miocardopatía

La miocardopatía es una enfermedad principal del miocardio. En sentido estricto, descarta el daño causado por cualquier factor extrínseco. Hay varias formas de clasificación, incluyendo algunas basadas principalmente en las causas genéticas identificadas cada vez con mayor importancia en su origen. Habitualmente, las miocardopatías primarias se dividen en los siguientes grupos clinicopatológicos principales: **miocardopatía dilatada (MCD)**, **miocardopatía hipertrófica (MCH)**, **miocardopatía arritmógena del ventrículo derecho (MCAVD)** y **miocardopatía restrictiva (MCR)**. La MCD es el tipo más común de miocardopatía y es la principal indicación de trasplante cardíaco. Se caracteriza por dilatación biventricular, disminución de la contractilidad y en ocasiones insuficiencia cardíaca congestiva. La MCD puede desarrollarse en respuesta a un gran número de factores que dañan directamente los miocitos cardíacos (**MCD secundaria**), o puede ser **idiopática (MCD primaria)**.

La miocardopatía dilatada idiopática se caracteriza por disminución de la contractilidad



PATOGENIA MOLECULAR: Hay numerosas causas que han sido implicadas en la MCD idiopática y en la mayoría de los casos quizá esté relacionada con una interrelación entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales.

Los **factores genéticos** son identificados en la actualidad como uno de los principales factores en la patogenia de la MCD. Entre los pacientes con MCD idiopática, al menos una tercera parte tienen antecedentes familiares. La proporción puede ser aún mayor debido a la penetrancia incompleta, que hace difícil identificar los casos tempranos o latentes en otros miembros de la familia. La mayoría de los casos familiares parecen tener un patrón de herencia autosómico dominante, pero también se han descrito casos con un patrón autosómico recesivo, recesivo ligado al X y herencia mitocondrial (tabla 11-8).

Hay diversas mutaciones implicadas en la MCD presentes en los genes que codifican las proteínas del citoesqueleto, como la lamina A/C, la desmina y la metavinculina. Otros se presentan en genes como el δ -sarcoglicano y la distrofina, los cuales están involucrados en el proceso de anclaje del citoesqueleto y del sarcolema a la matriz extracelular (tabla 11-8). *Esto ha llevado a la hipótesis de que los defectos en la fuerza de transmisión llevan al desarrollo de dilatación y disminución de la contractilidad del corazón* (fig. 11-41). Es interesante que las mutaciones en los genes que codifican proteínas como la actina, la titina, la troponina T y cadenas pesadas de miosina β o α pueden producir tanto MCD como MCH, quizá dependiendo de si producen un efecto en la generación de fuerza (MCH) o en la fuerza de transmisión. Por ejemplo, las mutaciones de la actina asociadas con MCH han sido localizadas en una porción de la molécula cercana al sitio de unión de la miosina, la cual podría impedir la función sarcomérica. Por otro lado, las mutaciones asociadas a MCD en la actina se encuentran dentro de la región que se une al complejo distrofina-sarcoglicano (fig. 11-41). Aunque la hipótesis de la fuerza de transmisión es convincente, no alcanza a explicar otras mutaciones relacionadas con la MCD, tales como aquellas que afectan el canal del sodio cardíaco o la presenilina, ambos también implicados en otros tipos de enfermedad (tabla 11-8). Conforme la lista de factores genéticos se expande, también lo hace el rango de posibles mecanismos moleculares.

La **miocarditis viral** puede producir MCD, pero se desconoce cómo la desarrolla. Una vez que se han infectado los miocitos cardíacos, los virus pueden afectar al sistema ubiquitina/proteosoma del hospedero y la maquinaria de autofagia para facilitar su replicación. La interacción entre los sistemas del virus y del hospedero puede impedir la cinética de eliminación normal de las proteínas del hospedero y favorecer el estrés oxidativo. Esto produce, de hecho, una anomalía en la regulación de las proteínas contractiles y promueve la apoptosis y la muerte celular por autofagia con la aparición final de un fenotipo clínico de remodelación e insuficiencia del ventrículo. Incluso, la persistencia de los genomas virales en el corazón detectados mediante PCR está asociada con un impedimento progresivo de la función del ventrículo izquierdo, en tanto que la eliminación espontánea del virus se relaciona con una mejora de la funcionalidad.

Las **anomalías inmunitarias** que afectan tanto a la respuesta celular como a la humoral han sido identificadas tanto en la miocarditis como en la MCD idiopática. Se ha identificado autoanticuerpos contra diversos antígenos cardíacos, incluyendo diversos antígenos mitocondriales, la miosina cardíaca y los receptores

Tabla 11-8

Anomalías genéticas asociadas con la miocardiopatía dilatada (MCD)

Gen	Locus cromosómico	OMIM*	Producto genético	Frecuencia	Enfermedades relacionadas
Autosómico dominante					
<i>LMNA</i>	1q21.2	150330	Lamin A/C	4%–8%	Lipodistrofia, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, distrofia muscular de Emery-Dreifuss, síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford, distrofia muscular de cadera
<i>MYH7</i>	14q12	160760	Cadenas pesadas de miosina- β	4%–6%	Miopatía distal de Laing, miocardiopatía hipertrófica (MCH)
<i>TNNI2</i>	1q32	191045	Troponina cardíaca T	3%	MCH
<i>SCN5A</i>	3p21	600163	Canal del sodio	2%–3%	Síndrome de QT largo, síndrome de Brugada, fibrilación ventricular idiopática, síndrome de seno enfermo, enfermedad del sistema de conducción cardíaca
<i>MYH6</i>	14q12	160710	Cadena pesada de miosina- α	? 2%–3%	MCH, CIA con patrón de herencia dominante
<i>DES</i>	2q35	125660	Desmina	<1%–1%	Desminopatía
<i>VCL</i>	10q22.1-23	193065	Metavinculina	<1%–1%	MCH
<i>LDB3</i>	10q22.2-23.3	605906	Dominio de unión LIM 3	<1%–1%	MCH
<i>TCAP</i>	17q12	604488	Titina-cap o teletonina	<1%–1%	Distrofia muscular de caderas, MCH
<i>PSEN1/PSEN2</i>	14q24.3/1q31-q42	104311/600759	Presenilina 1/2	<1%–1%	Enfermedad de Alzheimer
<i>ACTC</i>	15q14	102540	Actina cardíaca	<1%	MCH
<i>TPM1</i>	15q22.1	191010	α -Tropomiosina 1	<1%	MCH
<i>SGCD</i>	5q33–34	601411	δ -Sarcoglicano	<1%	Sarcoglicanopatía delta
<i>CSRP3</i>	11p15.1	600824	Proteína muscular LIM	<1%	MCH
<i>ACTN2</i>	1q42-q43	102573	α -actinin-2	<1%	MCH
<i>ABCC9</i>	12p12.1	601439	SUR2A	<1%	NA
<i>TNNI1</i>	3p21.3-p14.3	191040	Troponina cardíaca C	<1%	NA
NDF ligada al X					
<i>DMD</i>	Xp21.2	300377	Distrofina	?	Distrofinopatías (distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker)
<i>TAZ/G4.5</i>	Xq28	300394	Tafazina	?	Síndrome de Barth, fibroelastosis endocárdica, variante familiar de ausencia aislada de compactación del miocardio del ventrículo izquierdo
Autosomal Recessive					
<i>TNNI3</i>	19q13.4	191044	Troponina cardíaca 1	<1%	MCH, MCR

*OMIM alude a la base de datos de Herencia Mendeliana en el Ser Humano en línea (Online Mendelian Inheritance in Man), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>, donde se puede encontrar información adicional de cada uno de los genes mencionados.

adrenérgicos- β . Sin embargo, como en muchos casos de enfermedades autoinmunes, aún no se ha demostrado el papel patógeno de los mecanismos inmunitarios: los autoanticuerpos circulantes pueden ser resultado del daño al miocardio, más que su causa.



PATOLOGÍA: Las características histopatológicas de la MCD son por lo general inespecíficas y similares a otras enfermedades idiopáticas o secundarias a algún agente dañino conocido. En la autopsia, el corazón se encuentra invariablemente ensanchado, con evidente hipertrofia ventricular izquierda y derecha.

El peso del corazón puede estar aumentado hasta tres veces (>900 g). Por regla general, todas las cámaras cardíacas se encuentran dilatadas, aunque los ventrículos se encuentran más afectados que las aurículas (fig. 11-42). En la fase terminal, la dilatación del ventrículo izquierdo suele ser tan grave que la pared del ventrículo parece tener un grosor normal o incluso más delgado. El miocardio se ve flácido y pálido, y en ocasiones pueden ser evidentes pequeñas cicatrices subendocárdicas. El endocardio del ventrículo izquierdo, especialmente en el ápice, tiende a estar engrosado. Es frecuente la presencia de trombos adheridos a la pared en esta región.

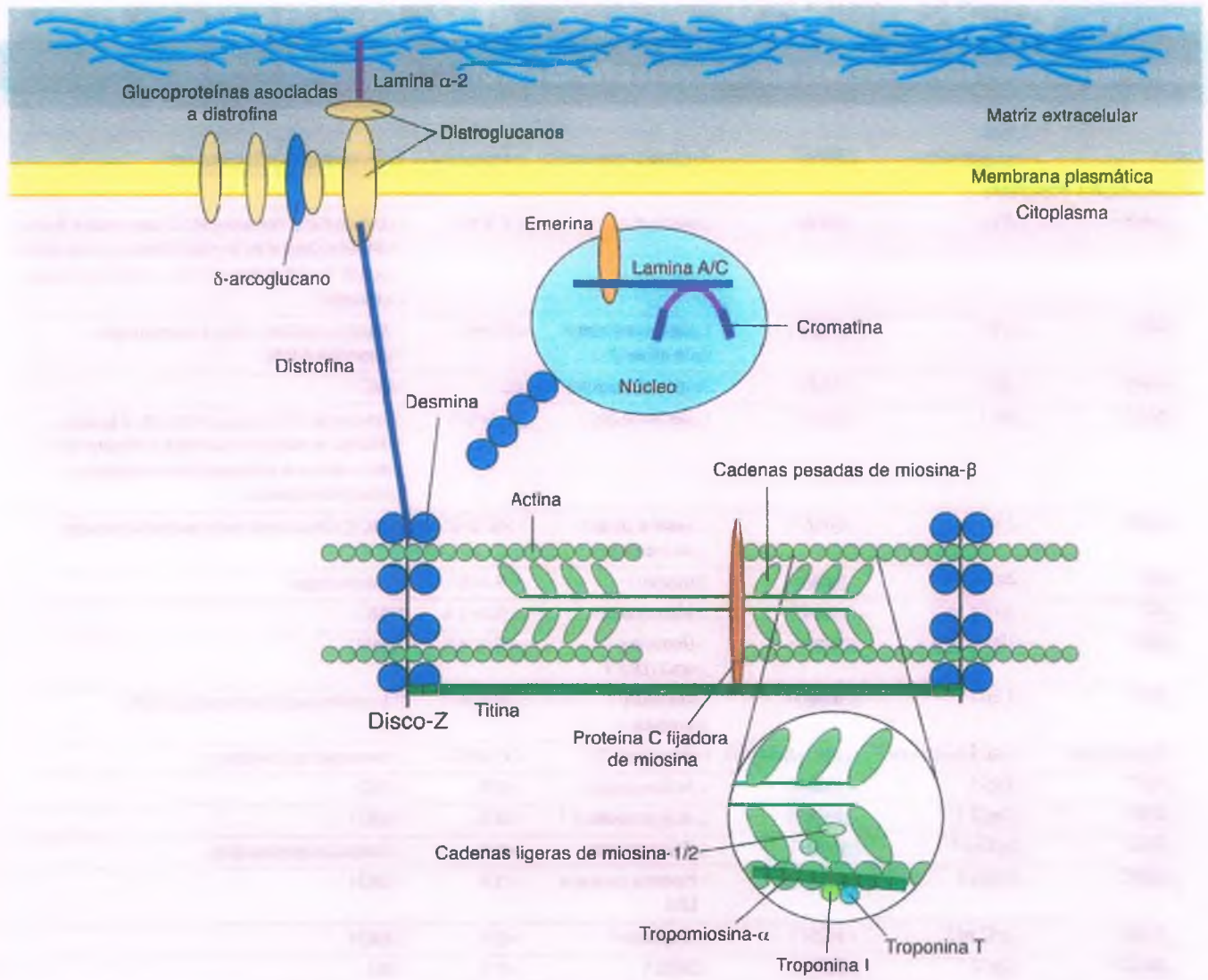


Figura 11-41. Distribución subcelular e interacciones moleculares de las proteínas mutadas que participan en la patogenia de la miocardiopatía dilatada e hipertrófica. Las mutaciones específicas responsables de cada tipo se mencionan en las tablas 11-8 y 11-9.

En la observación con microscopía, la MCD se caracteriza por la presencia de fibras miocárdicas hipertróficas y atroficas. Los miocitos cardíacos, en especial los que se encuentran en el subendocardio, muestran por lo general cambios degenerativos avanzados, caracterizados por pérdida de miofibrilla (miocitólisis), un efecto que da a las células un aspecto árido y vacuolado. La fibrosis intersticial y perivascular del miocardio es evidente, y también casi tan prominente como en las zonas subendocárdicas. Puede haber presencia dispersa de células inflamatorias crónicas, pero no son muy evidentes. En la microscopía electrónica se suele observar pérdida de sarcómeros y un aparente aumento de mitocondrias.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La evolución clínica de la MCD idiopática y la secundaria es equiparable. Ambas se inician de manera gradual con hipertrofia ventricular compensatoria y dilatación asintomática del ventrículo izquierdo. La intolerancia al ejercicio suele evolucionar de manera paulatina hasta provocar insuficiencia cardíaca congestiva evidente y el 75% de los pacientes mueren al cabo de 5 años de iniciados los síntomas. La mitad de todas las muertes por MCD son súbitas y se atribuyen a arritmias

ventriculares. Las anomalías en el tratamiento del Ca^{2+} intracelular y ciertas corrientes de repolarización (K^+) son características comunes en todas las formas de insuficiencia cardíaca. Tienden a prolongar el intervalo QT y la posibilidad de arritmias desencadenadas por la actividad de estimulación. El tratamiento de apoyo es útil, pero en ocasiones puede ser necesario el trasplante cardíaco o la colocación de un dispositivo de apoyo ventricular.

Hay más de un centenar de enfermedades que pueden producir las mismas manifestaciones clínicas que la miocardiopatía dilatada secundaria

Por este motivo, la MCD secundaria es considerada más bien como la fase final común para los efectos de prácticamente cualquier agente tóxico, metabólico o infeccioso que dañe directamente los miocitos cardíacos. En este contexto, el abuso en el consumo de alcohol, la hipertensión, el embarazo y la miocarditis viral predisponen a MCD secundaria. La diabetes mellitus y el tabaquismo también están relacionados con el aumento en la incidencia de MCD.

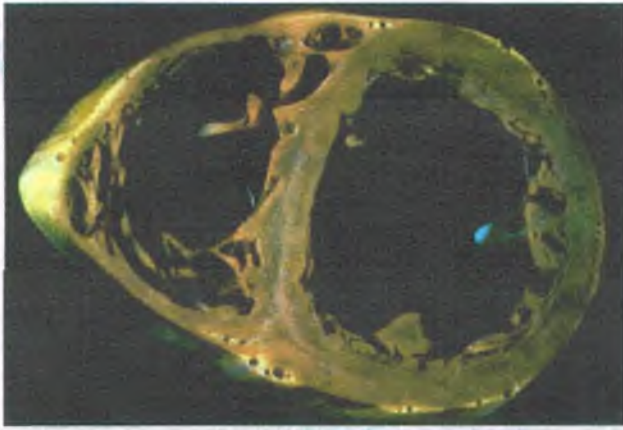


Figura 11-42. Miocardiopatía dilatada idiopática. Corte transversal de un corazón dilatado en el que se observa importante dilatación de ambos ventrículos. Aunque la pared ventricular parece adelgazada, el aumento de la masa del corazón indica una considerable hipertrofia.

Miocardiopatía tóxica

Numerosas sustancias químicas y medicamentos producen daño al miocardio, pero sólo unos cuantos serán mencionados, debido a su importancia, en este apartado.

ETANOL: La miocardiopatía alcohólica es la causa única identificable más común de MCD en Estados Unidos y Europa. El abuso en el consumo de etanol puede originar disfunción cardíaca progresiva y crónica, que puede ser mortal. El trastorno es más común en hombres, debido a que el alcoholismo es más frecuente en esta población. El paciente típico se encuentra entre los 30 y 55 años de edad con una historia de consumo intensivo de alcohol de hasta 10 años.



PATOGENIA MOLECULAR: La patogenia de la miocardiopatía alcohólica se desconoce. En animales de experimentación, la presencia de etanol tiene un efecto inotrópico negativo (disminución de la fuerza de contracción) en el músculo cardíaco, impide el flujo de calcio, inhibe la síntesis de proteínas y produce estrés oxidativo. Más aún, los productos metabólicos derivados del etanol, como el acetaldehído y los ésteres etílicos de ácidos grasos, según se ha estudiado impiden la función de los miocitos cardíacos. Todos estos efectos son completamente reversibles una vez que se suspende el consumo de etanol. Dado que el desarrollo de la miocardiopatía alcohólica humana requiere más de 10 años de consumo de alcohol y se relaciona con la dosis total consumida de la sustancia durante la vida, la característica de su reversibilidad es dudosa. En fecha reciente, se ha demostrado que el abuso en el consumo de alcohol aumenta la frecuencia de apoptosis de los miocitos cardíacos humanos, además de que se ha demostrado un efecto inhibitorio en ciertos tipos de células progenitoras. Hasta qué punto la miocardiopatía alcohólica representa un desequilibrio entre la apoptosis y el reemplazo de los miocitos cardíacos, como se ha propuesto por la teoría del envejecimiento biológico, es todavía un tema que requiere mayor estudio.

COBALTO: La toxicidad cardíaca del cobalto se describe en el capítulo 8.

CATECOLAMINAS: En altas concentraciones, las catecolaminas pueden producir necrosis focal de los miocitos (necrosis de bandas de contracción). La miocarditis tóxica puede presentarse en pacientes con

feocromocitoma o en quienes requieren altas dosis de medicamentos inotrópicos para mantener la presión arterial, así como en víctimas de accidentes que sufren traumatismo craneoencefálico masivo. Hay múltiples mecanismos que contribuyen a la lesión del miocardio, pero el más importante es el aumento de la entrada del calcio hacia los miocitos. La isquemia focal es causada por agregación de plaquetas y constricción de capilares.

ANTRACICLINA: La doxorubicina y otros antracíclicos son potentes medicamentos quimioterápicos, cuya utilidad está limitada por su toxicidad cardíaca, que tiene un patrón acumulativo, dependiente de la dosis. El principal efecto clínico es la disminución de la contractilidad de los miocitos secundaria a degeneración irreversible y crónica de los miocitos cardíacos. Las características histopatológicas de esta enfermedad incluyen vacuolación y pérdida de miofibrillas. La necrosis de miocitos es rara, pero una vez que se produce degeneración grave, se desarrolla insuficiencia cardíaca congestiva intratable y el pronóstico es sombrío.



PATOGENIA MOLECULAR: La MCD se inicia en pacientes que reciben dosis acumulada de más de 500 mg/m² de doxorubicina, y el 35% de los que reciben más de 550 mg/m² desarrollan miocardiopatía. El mecanismo por el cual las antraciclina dañan el corazón parece estar relacionado principalmente con la formación de radicales de oxígeno a través del ciclo de oxidorreducción de los metabolitos de la aglicona y complejos antraciclina-hierro. Aunque el corazón es relativamente resistente a la lesión por radiación, las antraciclina y la radiación actúan de manera sinérgica. Así, un paciente que ha recibido radioterapia del mediastino tiene riesgo de desarrollar toxicidad por antracíclicos con una menor dosis que otro que no ha recibido radioterapia.

CICLOFOSEAMIDAS: Este agente alquilante se utiliza con frecuencia a altas dosis antes de iniciar un trasplante de médula ósea. Aunque no produce el cuadro clásico de MCD, puede provocar pericarditis y ocasionalmente miocarditis hemorrágica masiva. Esta última se considera que es secundaria a lesión endotelial y trombocitopenia.

COCAÍNA: El uso de cocaína está frecuentemente relacionando con dolor torácico y palpitaciones. La verdadera MCD es una complicación poco habitual del uso de cocaína, pero hay datos de miocarditis, necrosis focal y engrosamiento de las arterias coronarias intramiocárdicas. La isquemia o infarto del miocardio asociados al consumo de cocaína se atribuyen a vasoconstricción coronaria debida al aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio. Es conocida la presencia de muerte súbita por taquiarritmias ventriculares espontáneas. Las arritmias inducidas por cocaína pueden deberse a vasoconstricción relacionada con la sustancia, actividad simpaticomimética, respuesta de hipersensibilidad y efecto tóxico directo.

Miocardiopatía del embarazo

Una forma particular de MCD es la que se desarrolla en el último trimestre del embarazo, o en los primeros 6 meses después del parto. Este trastorno es relativamente raro en Estados Unidos, pero en algunas regiones de África se observa hasta en el 1% de las mujeres embarazadas. El riesgo de miocardiopatía del embarazo es mayor en mujeres de raza negra, multiparas y mayores de 30 años de edad. Algunas pacientes muestran células inflamatorias en las biopsias de corazón obtenidas durante la fase sintomática de la enfermedad, lo cual es compatible con la hipótesis de que la causa de la MCD en esta población es un trastorno inmunitario.

A diferencia de otras variedades de MCD, la mitad de las mujeres con miocardiopatía del embarazo se recuperan espontáneamente hasta

normalizar la función cardíaca. La otra mitad de los casos se mantiene con disfunción ventricular izquierda persistente o desarrollan insuficiencia cardíaca congestiva evidente y muerte temprana. En las pacientes que sobreviven, los siguientes embarazos poseen un alto riesgo de recidiva y de mortalidad materna.



PATOGENIA MOLECULAR: Se ha implicado la sobreproducción de prolactina en la miocardiopatía del embarazo. En el embarazo normal, la prolactina aumenta el volumen sanguíneo, disminuye la presión arterial y la excreción de agua, sodio y potasio en el riñón. Las pacientes con miocardiopatía posparto muestran aumento en la concentración sanguínea del fragmento proteolítico biológicamente activo de la prolactina. Estudios clínicos de pequeña magnitud con el uso de bromocriptina para inhibir la secreción de prolactina, se han obtenido resultados favorables.

La hipertrofia de la miocardiopatía hipertrófica es desproporcionada de acuerdo con la carga hemodinámica

La MCH se presenta al parecer sin ninguna razón fisiológica, quizás está determinada genéticamente en la mayoría de los casos y tiene un patrón autosómico dominante en la mitad de los pacientes. Muchas personas

sin antecedentes familiares pueden presentar mutaciones espontáneas o una forma leve de la enfermedad que es difícil de detectar. La prevalencia de MCH en Estados Unidos es de aproximadamente 1 por 500.



PATOGENIA MOLECULAR: El cuadro clínico de la MCH está causado característicamente por mutaciones dominantes de los genes que codifican para la síntesis de las proteínas de los sarcómeros (tabla 11-9). A diferencia de la MCD, en la que no hay un solo gen mutado que explique la mayoría de los casos, en el 80% de los pacientes con MCH en los que se puede identificar una base genética las mutaciones se presentan en sólo dos genes: aquellos que codifican las cadenas pesadas de miosina- β y la proteína C fijadora de miosina. Las mutaciones en los genes para la troponina cardíaca T, troponina cardíaca I y tropomiosina- α -1 (integrantes del complejo de troponina) explican la mayoría del resto de los casos. Sin embargo, al igual que en la MCD, hay una notoria heterogeneidad alélica en la MCH de manera que casi todas las mutaciones se producen "de manera privada" o en frecuencias menores del 1%. De esta manera, cientos de mutaciones diferentes, la mayoría sin sentido, han sido identificadas. Además, las mutaciones en diversos genes para las proteínas no sarcoméricas han sido relacionados rara vez con el fenotipo clínico de MCH. Como se mencionó antes con la MCD, diferentes mutaciones en el mismo gen pueden dar lugar a diversos fenotipos clínicos de MCD o de MCH.

Tabla 11-9

Causas genéticas de miocardiopatía hipertrófica

Gen	Locus	OMIM*	Producto genético	Frecuencia	Enfermedades relacionadas
Autosómico dominante					
MYH7	14q12	160760	Cadenas pesadas de miosina β	30%–40%	Miocardiopatía dilatada (MCD)
MYBPC3	11p11.2	600958	Proteína C fijadora de miosina	30%–40%	MCD
TNNT2	1q32	191045	Troponina cardíaca T	5%	MCD
TNNI3	19q13.4	191044	Troponina cardíaca I	5%	MCD, MCR
TPM1	15q22.1	191010	α -tropomiosina 1	\approx 1%–2%	MCD
MYL2	12q23-q24.3	160781	Cadena ligera 2 de miosina cardíaca	?	
MYL3	3p	160790	Cadena ligera de miosina 3	\approx 1%	
ACTC	15q14	102540	Actina cardíaca	\approx 1%	MCD
TTN	2q31	188840	Titina	Rara	MCD
MYH6	14q12	160710	Cadena pesada de α -miosina	<1%	MCD, CIA con patrón de herencia dominante
TCAP	17q12	604488	Titina cap o teletonina	<1%	MCD, distrofia muscular de caderas
MYOZ2	4q26-q27	605602	Miocenina 2	<1%	
CSRP3	11p15.1	600824	Proteína muscular LIM	Rara	MCD
MYLK2	20q13.3	606566	Cinasa 2 de cadena ligera de miosina	Rara	
LDB3	10q22.2-q23.3	605906	LIM dominio-fijación 3	Rara	MCD
VCL	10q22.1-q23	193065	Metavinculina	Rara	MCD
ACTN2	1q42-q43	102573	α -Actinina 2	Rara	MCD
PLN	6q22.1	172405	Fosfolambán	Rara	MCD
JPH2	20q12	605267	Juntofilina 2	Rara	
CAV3	3p25	601253	Caveolina 3	Rara	Síndrome de QT largo, distrofia muscular de caderas
CALR3	19p13.12	611414	Calreticulina 3	Rara	

*OMIM se refiere a la base de datos de Herencia Mendeliana en el Ser Humano en línea (Online Mendelian Inheritance in Man), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>

El mecanismo que vincula las mutaciones con la expresión clínica y el fenotipo patológico de la MCH no está del todo comprendido. En general, se piensa que la proteína mutada se incorpora dentro del sarcómero, donde actúa de una manera dominante-negativa que ocasiona la pérdida de la función sarcomérica. **El mecanismo propuesto ha llevado a la hipótesis de que la MCH está relacionada con defectos en la generación de la fuerza debido a que altera la función sarcomérica.** La hipertrofia se produce entonces como una respuesta compensatoria. Otras mutaciones, como las que afectan a las cadenas ligeras de miosina y los genes de tropomiosina- α 1, quizá favorezcan la contractilidad y, por lo tanto, favorezcan la hipertrofia. Incluso otras (p. ej., mutaciones en el gen de la proteína C fijadora de miosina) pueden producir proteínas que no se incorporan dentro de los sarcómeros. Esto podría provocar hipertrofia, ya que la proteína funcional está ausente, en lugar de un efecto dominante-negativo.

Debido al riesgo de muerte súbita en la MCH, se han desarrollado varios intentos de utilizar la genética para ayudar a estratificar el riesgo. En términos generales, el resultado ha sido insatisfactorio, aunque se han podido establecer algunas correlaciones. Por ejemplo, algunas mutaciones en los genes de las cadenas pesadas de la miosina- β y de la troponina T, se relacionan con mayor posibilidad de muerte súbita. En el caso de las mutaciones de las cadenas pesadas de miosina- β , el riesgo de muerte súbita se correlaciona con la magnitud de la hipertrofia, mientras que las mutaciones de la troponina T, que también están relacionadas con muerte súbita, pro-

ducen mínima o nula hipertrofia. La MCH en pacientes con mutaciones de la proteína C fijada a miosina son habitualmente de evolución clínica benigna y se relacionan con hipertrofia lentamente progresiva que se establece en la fase tardía de la vida. Algunos casos (del 2 al 5%) tienen mutaciones en dos genes. Esto suele estar relacionado con un inicio temprano y un fenotipo clínico más grave.



PATOLOGÍA: El corazón en la MCH siempre se encuentra aumentado de volumen, pero el grado de hipertrofia es diferente en las diversas variantes genéticas. La pared del ventrículo izquierdo se encuentra engrosada, pero la cavidad está disminuida y en algunas ocasiones tan reducida que apenas es una hendidura. Los músculos papilares y las estructuras trabeculares son prominentes y ocupan la luz. Más de la mitad de los casos muestran hipertrofia asimétrica del tabique interventricular, con un índice de relación entre el grosor del tabique y la pared libre del ventrículo izquierdo mayor de 1.5 (fig. 11-43 A). Hay algunas formas genéticas raras de MCH en las que sólo la parte apical del ventrículo izquierdo o los músculos papilares se encuentran selectivamente hipertrofiados. Con frecuencia, el tabique interventricular hipertrofiado protruye dentro del ventrículo afectando al flujo de salida durante la sístole ventricular, lo que provoca obstrucción subvalvular del flujo de salida aórtico. En esta situación, es frecuente ver una placa parietal endocárdica en el trayecto de salida que corresponde al punto de contacto donde la valva anterior de la válvula mitral afecta a la cara septal de la pared por el trayecto del flujo de salida durante la sístole. Por lo general, ambas aurículas se encuentran dilatadas.

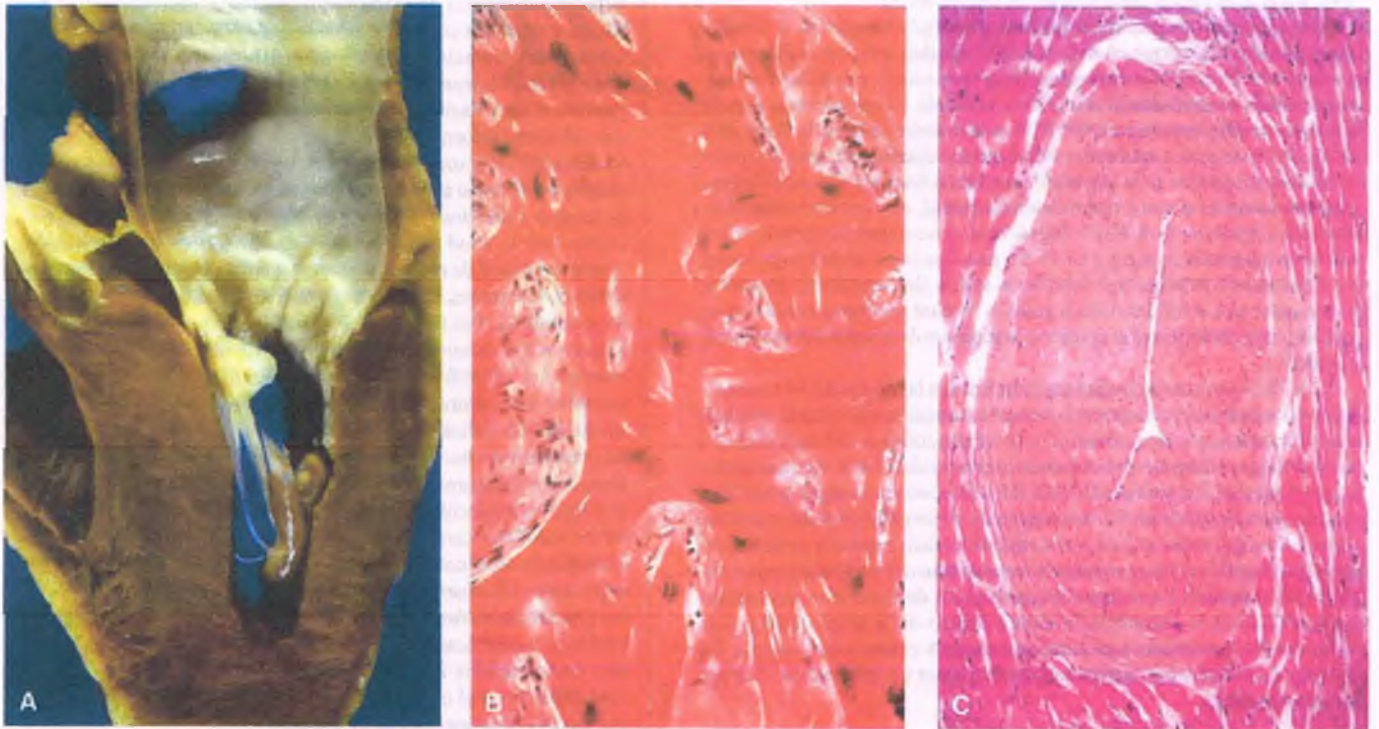


Figura 11-43. Miocardiopatía hipertrófica (MCH). **A.** El corazón ha sido abierto para mostrar la importante hipertrofia asimétrica del ventrículo izquierdo. El tabique interventricular es más grueso que la pared libre del ventrículo izquierdo y afecta al trayecto de salida de la sangre que entra en contacto con el lado inferior de la valva de la válvula mitral anterior. La aurícula izquierda se encuentra notoriamente ensanchada. **B.** Corte del miocardio en el que se observan las características de desarreglo de las miofibrillas e hiperplasia de células intersticiales. **C.** Pequeño vaso coronario intraparietal en el que se observa engrosamiento e hiperplasia de la capa media. Este tipo de remodelación de los vasos coronarios puede contribuir al desarrollo de síntomas semejantes a la angina en algunos pacientes con MCH.

La característica histológica más notable de la MCH es el desarreglo de las miofibrillas, que es más importante en el tabique interventricular. En lugar del patrón de miocitos distribuidos de manera paralela en los haces musculares, las miofibrillas se encuentran distribuidas de manera desordenada adoptando una posición oblicua y, en ocasiones, perpendicular respecto a los miocitos hipertróficos adyacentes (fig. 11-43B). Mediante microscopía electrónica, las miofibrillas y miofilamentos dentro de los miocitos individuales se ven también desorganizados. Esta alteración estructural se observa asimismo con frecuencia en lactantes con cardiopatías congénitas y puede apreciarse en diversas circunstancias. Sin embargo, en la MCH son siempre muy notorias y no se encuentran tan dispersas como en otros casos. Habitualmente, hay hiperplasia de células intersticiales y las arterias coronarias intraparietales presentan engrosamiento y aumento de la celularidad (fig. 11-43C).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Muchos pacientes con MCH presentan pocos o ningún síntoma y el diagnóstico se hace por lo general durante la revisión de algún familiar afectado. A pesar de la ausencia de síntomas, estas personas tienen riesgo de muerte súbita, particularmente durante la realización de ejercicio intenso. De hecho, la MCH desapercibida es un hallazgo común en la autopsia de deportistas de competición jóvenes que mueren de manera súbita (fig. 11-47). La identificación clínica de la MCH puede presentarse a cualquier edad, por lo general en la tercera, cuarta o quinta décadas de vida, pero el trastorno se presenta también en ancianos (principalmente en pacientes con mutaciones de la proteína C unida a miosina). Algunos pacientes con MCH pueden quedar incapacitados por la sintomatología cardíaca, en la que la disnea, la angina de pecho y el síncope son los trastornos más comunes. La evolución clínica tiende a mantenerse estable durante muchos años, aunque en algunos casos la enfermedad puede evolucionar a insuficiencia cardíaca congestiva. En el 10% de los pacientes se desarrolla MCD.

Pese al hecho de que las proteínas mutadas impiden la función contráctil de los sarcómeros en la MCH tienden a ser hiperdinámicas. La fracción de eyección suele estar muy aumentada y casi todo el volumen sistólico es expulsado al inicio de la sístole. El aspecto más notorio de la disfunción presente en la MCH es la disminución de la distensibilidad del ventrículo izquierdo (disfunción diastólica), que da como resultado un aumento de la presión diastólica final. En muchos de estos pacientes también aparece insuficiencia mitral, que conlleva dilatación auricular, común en la MCH (obsérvese el aumento de tamaño de la aurícula izquierda en la fig. 11-43). En una cuarta parte de los pacientes, la obstrucción funcional del flujo de salida del ventrículo izquierdo tiene lugar cerca del final de la sístole, lo cual da como resultado un gradiente de presión entre el ápice y la región subvalvular del ventrículo izquierdo.

La MCH responde de manera paradójica a la intervención farmacológica. La insuficiencia cardíaca por otras causas se suele tratar con glucósidos cardíacos, que aumentan la contractilidad del miocardio, y diuréticos para disminuir el volumen intravascular. Estos medicamentos pueden agravar los síntomas de la MCH. Por eso en su lugar la MCH es tratada con bloqueadores β -adrenérgicos y bloqueadores del canal del calcio, los cuales reducen la contractilidad, disminuyen la obstrucción del flujo de salida y pueden mejorar la relajación del ventrículo izquierdo durante la diástole. La extirpación quirúrgica de la porción del tabique hipertrofiado o la inyección de etanol dentro de la arteria septal para causar infarto localizado han sido estrategias exitosas para aliviar los síntomas de obstrucción, pero no parecen tener un impacto en el riesgo de muerte súbita.

La miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho es una enfermedad del desmosoma con alto riesgo de muerte súbita

La MCAVD afecta aproximadamente a 1 de cada 5000 individuos. Es más común en países del Mediterráneo, donde es la causa principal de muerte súbita en personas jóvenes (menores de 35 años de edad).

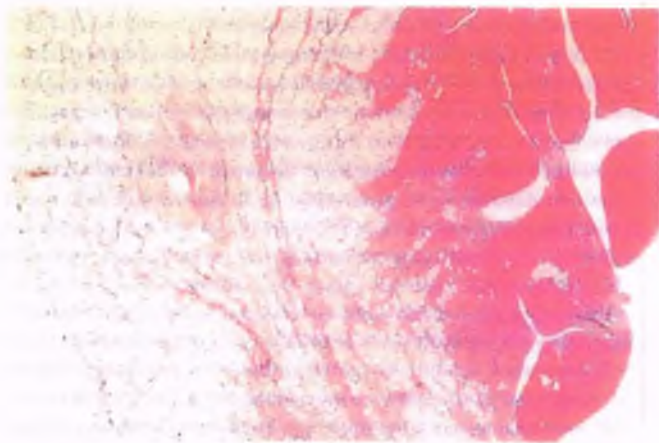


Figura 11-44. Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho. En este corte la pared libre del ventrículo derecho permite observar cómo gran parte del miocardio ha sido reemplazada por tejido adiposo maduro y fibrosis dejando solamente haces de músculo subendocárdico.



PATOGENIA MOLECULAR Y PATOLOGÍA:

La MCAVD se relaciona con arritmias graves y muerte súbita, que puede ocurrir en una fase temprana de la enfermedad, antes de que se desarrolle remodelación estructural significativa y disfunción de la contractilidad. Afecta típicamente a la pared libre del ventrículo derecho, aunque hay formas de predominio izquierdo y biventricular identificadas cada vez con más frecuencia. Las características patológicas son degeneración de los miocitos cardíacos y reemplazo por grasa y tejido fibroso (fig. 11-44), pero la magnitud de este cambio puede ser muy variable y en ocasiones no es notoria en pacientes que mueren en forma súbita.

La MCAVD es una enfermedad familiar, por lo general con un patrón hereditario autosómico dominante. Su verdadera incidencia quizá está subestimada debido a su muy baja penetrancia, la evolución con la edad y la gran variedad fenotípica. El diagnóstico puede ser difícil de realizar y precisa el análisis de diversos criterios clínicos, los cuales, aunque son relativamente específicos, no son muy sensibles. Las mutaciones de los genes que codifican las proteínas en los desmosomas, orgánulos de adhesión célula-célula, pueden ser identificadas en casi la mitad de los individuos que cumplen los criterios. Entre éstos se encuentran los genes para moléculas de adhesión de desmosomas como la desmogleína-2 y las proteínas desmosómicas intracelulares, incluyendo la placoglobina, desmoplaquina y placofilina-2, las cuales forman un complejo que liga las moléculas de adhesión a la desmina del citoesqueleto de los miocitos cardíacos. Los desmosomas son particularmente abundantes en el corazón y la piel, dos órganos que presentan gran exposición a las fuerzas de tracción mecánica, y las mutaciones de los genes desmosómicos por lo general dan lugar a enfermedades cutáneas o cardíacas dependiendo del patrón de expresión específico en los tejidos de las isoformas mutadas. En último caso, el mecanismo por el cual las mutaciones de los desmosomas provocan MCAVD no está del todo resuelto.

La miocardiopatía restrictiva impide la función diastólica

La MCR es un grupo de enfermedades en las que las anomalías del miocardio o el endocardio limitan el llenado del corazón durante la diástole, mientras que la función contráctil se mantiene normal. Es

menos frecuente que la miocardiopatía en los países occidentales, aunque en algunos países en desarrollo (p. ej., regiones de África ecuatorial, Sudamérica y Asia), la enfermedad endomiocárdica secundaria a infecciones parasitarias es una de las principales causas de MCR.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:

La MCR es causada por 1) infiltración intersticial con amiloide, carcinoma metastásico o granuloma sarcoides; 2) enfermedad endomiocárdica caracterizada por importante engrosamiento fibrótico del endocardio; 3) enfermedades genéticas y de almacenamiento, incluyendo hemocromatosis y miocardiopatía relacionada con desmina, y 4) aumento notable de tejido fibroso intersticial. La consecuencia fisiopatológica es un estado dependiente de la precarga, caracterizado por un defecto en la distensibilidad diastólica, restricción del llenado ventricular, aumento de la presión diastólica final, dilatación auricular y congestión venosa. En muchos aspectos, estos cambios hemodinámicos son similares a los que tienen lugar durante la pericarditis constrictiva. Muchos casos de MCR son clasificados como idiopáticos, con la fibrosis intersticial, como la única característica histopatológica identificable.

La enfermedad casi siempre evoluciona a insuficiencia cardíaca congestiva y sólo el 10% de los pacientes sobreviven después de 10 años.

Amiloidosis

El corazón está afectado en la mayoría de las variantes de amiloidosis generalizada (v. cap. 23). De hecho, la MCR es la causa más común de muerte en la amiloidosis AL (de cadenas ligeras) de células plasmáticas.



PATOLOGÍA: La infiltración amiloidea del corazón da como resultado aumento del volumen cardíaco sin dilatación ventricular. El aspecto macroscópico del corazón puede asemejarse al observado en la MCH. Las paredes ventriculares se encuentran engrosadas, de consistencia firme y gomosa. Desde el punto de vista microscópico, la acumulación de amiloide es muy evidente en las regiones intersticial, perivascular y endocárdica (fig. 11-45). Puede afectar al endocardio, sobre todo en la aurícula, donde los depósitos endocárdicos nodulares dan un aspecto granular y una textura áspera a la superficie endocárdica. Los depósitos de amiloide también pueden provocar engrosamiento de las válvulas cardíacas. En casos raros, los depósitos de amiloide dentro de las paredes de las arterias coronarias intraparietales estrechan su luz y provocan lesión isquémica.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La amiloidosis cardíaca es en la mayoría de los casos una MCR con síntomas característicos de insuficiencia cardíaca del lado derecho. La infiltración del sistema de conducción puede provocar arritmias y no es raro que cause muerte súbita. La cardiomegalia es una característica prominente. En la ecocardiografía se observa un importante engrosamiento de la pared y disminución de su movilidad. Otra característica es el bajo voltaje del complejo QRS en el ECG.

Algunos pacientes con amiloidosis cardíaca presentan en un inicio insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a disminución de la función contráctil o sistólica. En estos pacientes, la disfunción diastólica con frecuencia es intrascendente. Al igual que en los pacientes con el patrón restrictivo, el pronóstico es malo: la mayoría sobreviven menos de 1 año una vez que se han iniciado los síntomas.

AMILOIDOSIS CARDÍACA SENIL: En la amiloidosis cardíaca senil una proteína muy relacionada con la prealbúmina (transtiretina) se deposita en el corazón de los pacientes ancianos (cap. 23). La enfermedad puede presentarse en alguna magnitud en hasta el 25% de los

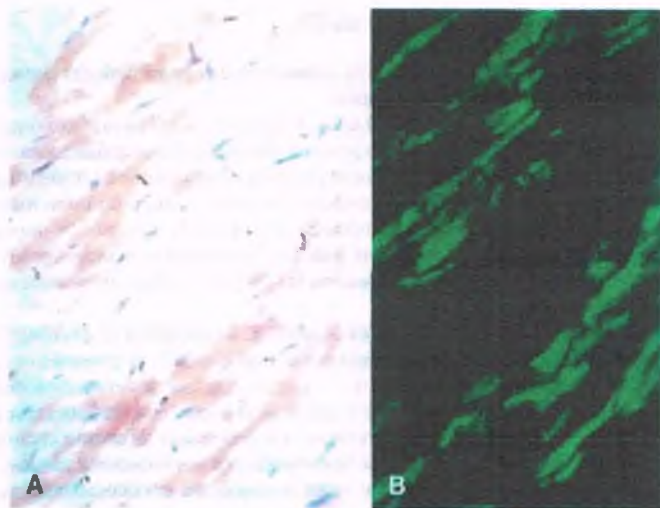


Figura 11-45. Amiloidosis cardíaca. A. Corte del miocardio teñido con rojo Congo que muestra depósitos de amiloide intersticiales con tinción rosa. B. Bajo la luz polarizada, el mismo corte muestra la característica birrefringencia verde de las fibrillas amiloideas.

individuos de 80 o más años de edad. No sólo afecta al corazón (aurícula y ventrículo), sino que, en muchos casos, puede alcanzar los pulmones y el recto. Los depósitos de amiloide también pueden encontrarse en las paredes de los vasos sanguíneos de muchos órganos, pero prácticamente nunca en los glomérulos renales. La importancia funcional de la amiloidosis cardíaca senil con frecuencia es mínima: por lo general es un hallazgo accidental en la autopsia. Aun cuando el depósito de amiloide sea abundante y esté asociado con síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, la evolución de la enfermedad es mucho más lenta que la de la amiloidosis AL.

Otras dos formas de amiloidosis cardiovascular aislada frecuentes en los ancianos son la **amiloidosis aórtica senil** y la **amiloidosis auricular aislada**. Ninguna de estas formas de amiloide contiene prealbúmina o proteínas de este tipo.

Miocardiopatía relacionada con desmina

La desmina es una proteína de los filamentos intermedios presente en los músculos cardíaco, estriado y liso. Los filamentos de desmina se unen a los desmosomas en los discos intercalados y se extienden a lo largo del miocito cardíaco uniéndose a los discos Z de los sarcómeros y otros orgánulos intracelulares.



PATOGENIA MOLECULAR Y PATOLOGÍA:

Se han descrito numerosas mutaciones en la desmina en pacientes con miocardiopatías y miopatías esqueléticas; la mayoría se heredan como un rasgo autosómico dominante. La cardiopatía suele aparecer dentro de un espectro clinicopatológico de MCR, caracterizado por engrosamiento de la pared ventricular, pérdida de la distensibilidad ventricular y disfunción diastólica. En muchas formas, la proteína mutada se expresa y presumiblemente interfiere con la producción normal de filamentos de desmina. Se pueden observar grandes acúmulos intracelulares de material refringente en la microscopía electrónica, que corresponden a masas de filamentos de desmina desordenados.

Enfermedad endomiocárdica

La enfermedad endomiocárdica consiste en dos enfermedades presentes en dos localizaciones distintas.

FIBROSIS ENDOMIOCÁRDICA: Esta enfermedad es muy común en África ecuatorial, en donde produce del 10 al 20% de todas las muertes de origen cardíaco. También se presenta ocasionalmente en regiones tropicales y subtropicales del mundo. Aunque es más común en niños y adultos jóvenes, la fibrosis endomiocárdica puede presentarse en personas de hasta 70 años de edad. Produce insuficiencia miocárdica progresiva y tiene mal pronóstico, aunque la supervivencia puede alcanzar hasta los 12 años.

ENFERMEDAD ENDOMIOCÁRDICA EOSINÓFILA (ENDOCARDITIS DE LÖFFLER): Esta enfermedad cardíaca se presenta en regiones de clima templado y se caracteriza por hipereosinofilia (hasta alcanzar 50 000/ μ l). Por lo general, se presenta en hombres en la quinta década de vida y con frecuencia se acompaña de erupción cutánea. La endocarditis de Löffler se caracteriza por evolucionar a insuficiencia cardíaca congestiva y muerte, aunque los corticosteroides pueden mejorar la supervivencia.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La fibrosis endomiocárdica y la endocarditis de Löffler eran consideradas enfermedades distintas, pero hay un consenso cada vez mayor en que representan variantes de la misma enfermedad. *La enfermedad endomiocárdica quizá se deba a lesión del miocardio producida por eosinófilos, tal vez mediada por componentes cardiotóxicos de los gránulos.* En los trópicos, la cifra de eosinófilos en sangre puede aumentar en gran medida como resultado de infecciones parasitarias; en climas templados, la hipereosinofilia idiopática es por lo general persistente.

La enfermedad endomiocárdica puede ser clasificada en tres etapas:

1. La etapa necrótica se presenta en los primeros meses tras el inicio la enfermedad y se caracteriza por un intenso infiltrado eosinófilo que afecta a todas las capas del miocardio, por lo general de ambos ventrículos. El infiltrado es perivascular e intersticial, y hay pruebas de daño vascular y necrosis de los miocitos. La etapa necrótica dura varios meses, pero es raro que produzca algún efecto funcional significativo.
2. La etapa trombótica aparece después de un año o más, con presencia de trombos de la pared adheridos al endocardio dañado y ligeramente engrosado. En esta etapa, el miocardio ya no está inflamado, pero muestra signos de hipertrofia temprana. La presencia de embolización es una complicación habitual.
3. La etapa fibrótica es la fase crónica de la enfermedad endomiocárdica y se caracteriza por un importante engrosamiento de tipo fibrótico del endocardio. La notable fibrosis endocárdica produce una disminución de la distensibilidad y alteración de la función diastólica. La adherencia de la valva de la válvula mitral posterior al endocardio da como resultado insuficiencia mitral o, en el lado derecho, insuficiencia tricuspídea.



PATOLOGÍA: En la autopsia, se puede observar una capa blanco-grisácea de endocardio aumentado que se extiende desde el ápice hasta el ventrículo izquierdo siguiendo el músculo papilar posterior hasta la valva posterior de la válvula mitral y por un trayecto a corta distancia del lugar de salida del flujo sanguíneo en el corazón izquierdo. En el corte, se puede observar que la fibrosis endocárdica se encuentra diseminada hasta la porción interna de entre un tercio y hasta la mitad de la pared ventricular. Pueden estar presentes trombos de la pared en diferentes etapas de organización. Cuando está afectado el ventrículo derecho, toda la cavidad puede mostrar engrosamiento endocárdico, que puede penetrar a tanta profundidad que llega hasta el epicardio. En la observación microscópica, el endocardio fibrótico contiene unas cuantas fibras elásticas. Las miofibrillas atrapadas dentro del tejido de colágeno muestran cambios degenerativos inespecíficos.

Enfermedades por almacenamiento

Las enfermedades por almacenamiento lisosómico se describen con detalle en el capítulo 6. En este apartado sólo se revisarán las manifestaciones cardíacas.

ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO: De las diversas formas de enfermedades de almacenamiento de glucógeno, la tipo II (enfermedad de Pompe), la III (enfermedad de Cori), y la IV (enfermedad de Andersen), afectan al corazón. La lesión más común y grave tiene lugar en la enfermedad de Pompe. En lactantes con esta enfermedad, el corazón presenta un importante ensanchamiento (hasta siete veces su tamaño normal), y un 20% de los pacientes presentan fibroelastosis endocárdica. Los miocitos se encuentran vacuolados debido a la presencia de grandes cantidades de glucógeno acumulado. Desde el punto de vista fisiológico, los pacientes muestran una miocardiopatía con un patrón restrictivo y por lo general mueren por insuficiencia cardíaca.

MUCOPOLISACARIDOSIS: Diversas mucopolisacaridoses afectan al corazón. La enfermedad cardíaca es consecuencia de la acumulación lisosómica de mucopolisacáridos (glucosaminoglucanos) en las diversas células. En general, se desarrolla pseudohipertrofia de los ventrículos y la contractilidad de los mismos disminuye gradualmente. Las arterias coronarias pueden presentar estrechamiento por engrosamiento de la íntima y de la capa media. En los síndromes de Hurler y Hunter, es frecuente el infarto del miocardio. Las valvas de las válvulas cardíacas pueden estar engrosadas, lo que produce disfunción valvular progresiva, que se manifiesta por estenosis aórtica (síndrome de Scheie) o insuficiencia mitral (síndromes de Hurler, Morquio). Puede presentarse corazón pulmonar como resultado de la hipertensión pulmonar debida a estrechamiento de las vías respiratorias.

ESFINGOLIPIDOSIS: La enfermedad de Fabry puede dar lugar a acumulación de glucoesfingolípidos en el corazón, que provoca cambios funcionales y patológicos similares a los descritos en las mucopolisacaridoses. La enfermedad de Fabry se caracteriza por la presencia de importantes cambios macro y microscópicos que se asemejan a la MCH, pero el aspecto vacuolado característico de los miocitos cardíacos es una clave importante para sospechar una enfermedad por almacenamiento. La enfermedad de Gaucher, que rara vez afecta al corazón, puede producir infiltración intersticial del ventrículo izquierdo por macrófagos repletos de cerebrósidos, lo que limita la distensibilidad del ventrículo izquierdo y del gasto cardíaco.

HEMOCROMATOSIS: Esta enfermedad multiorgánica se relaciona con el depósito excesivo de hierro en muchos tejidos (cap. 14). La magnitud de los depósitos de hierro en el corazón varía y tiene correlación con la cantidad presente en otros órganos. En el corazón se caracteriza por miocardiopatía tanto dilatada como restrictiva, con alteración de la función sistólica y diastólica. *La insuficiencia cardíaca congestiva se presenta hasta en una tercera parte de los casos de hemocromatosis.*

En la autopsia, el corazón se ve dilatado y las paredes ventriculares engrosadas. El color café observado en el examen macroscópico se correlaciona con los depósitos de hierro en los miocitos cardíacos. En todos los casos hay fibrosis intersticial, pero su magnitud no tiene una buena correlación con el grado de acumulación de hierro. La gravedad de la disfunción miocárdica es al parecer proporcional a la cantidad de hierro acumulado.

Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa generalizada que puede afectar al corazón (v. cap. 12). En una cuarta parte de los casos de sarcoidosis se presentan algunos granulomas en el corazón durante la autopsia, pero menos del 5% de los casos con esta complicación presentan algún síntoma clínico. La sarcoidosis del corazón tiene un cuadro clínico mixto de MCD y MCR. Los granulomas sarcoideos con frecuencia producen grandes zonas de daño al miocardio. Suele

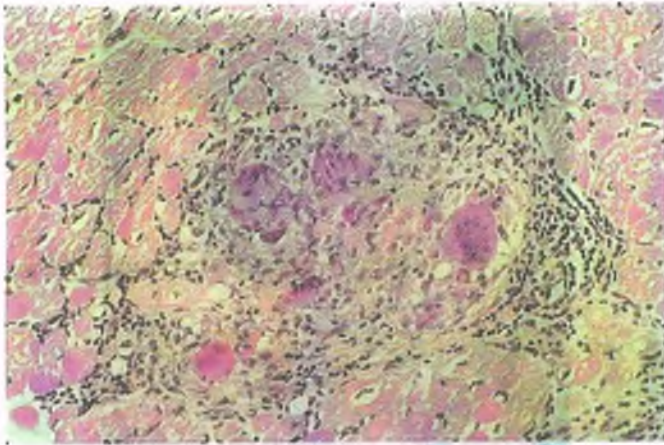


Figura 11-46. Sarcoidosis cardíaca. El miocardio se ve infiltrado por granulomas no caseificados, con predominio de células gigantes. Se observa una considerable destrucción de los miocitos cardíacos con fibrosis.

afectar de manera específica a la base del tabique interventricular. Debido a que en esta región se encuentran componentes fundamentales del sistema de conducción auriculoventricular, con frecuencia aparece bloqueo de rama o bloqueo cardíaco completo. Son frecuentes las arritmias potencialmente mortales y la muerte súbita. En el examen macroscópico del corazón en diversos casos de sarcoidosis cardíaca se observa infiltración del miocardio por granulomas no caseificados, destrucción masiva de miocitos y reemplazo por fibrosis intersticial (fig. 11-46).

Muerte súbita cardíaca

Más de 300 000 personas en Estados Unidos mueren súbitamente cada año. La mayoría de estas muertes son causadas por taquiarritmias ventriculares mortales espontáneas (taquicardia ventricular y fibrilación ventricular) en pacientes con algún tipo de cardiopatía. Muchas muertes súbitas se presentan fuera del hospital en sujetos aparentemente sanos que presentan cardiopatía coronaria en la autopsia, pero que habían tenido mínimas manifestaciones clínicas durante su vida.

Las causas más comunes de muerte cardíaca difieren en individuos jóvenes y de mayor edad. Esto ha sido estudiado sobre todo en deportistas de competición (fig. 11-47). En sujetos jóvenes, menores de 35 años de edad, puede aparecer MCH, hipertrofia ventricular izquierda idiopática (quizá como resultado de formas genéticas de enfermedades del músculo cardíaco, al menos en algunos casos) y malformaciones congénitas coronarias en hasta el 75% de los casos de muerte súbita. En Italia, y otros países del Mediterráneo, la MCAVD es la principal causa de muerte súbita en personas jóvenes. Sin embargo, en países subdesarrollados, la cardiopatía coronaria es responsable de la mayoría de los casos de muerte súbita en adultos de mediana edad y ancianos.



PATOLOGÍA: El ECG de superficie en algunas ocasiones puede indicar una patología estructural específica que puede ser implicada como causa de muerte súbita; es el caso de una conexión auriculoventricular accesoria en el síndrome de Wolff-Parkinson-White o una lesión que afecte a algún componente menor del sistema de conducción ventricular que produce un bloqueo de rama de nueva aparición. Sin embargo, las arritmias mortales por lo general surgen por cambios patológicos que afectan a las características de conducción del miocardio ventricular en actividad. En la autopsia, el corazón de víctimas de muerte súbita suele mostrar alteraciones estructurales del miocardio, que podrían crear “el sustrato anatómico de arritmias”. Estos cambios pueden estar localizados (p. ej., infartos del miocardio resueltos o aneurismas del ventrículo izquierdo) o difusos (p. ej., grados variables de hipertrofia de miocitos cardíacos y fibrosis intersticial). El desarrollo espontáneo de una arritmia cardíaca mortal puede ser considerado como un suceso aleatorio que tiene lugar por la interacción compleja entre un sustrato anatómico y factores desencadenantes agudos y transitorios tales como isquemia aguda, la activación neurohormonal, cambios en la concentración de electrolitos y otros factores de estrés. Muchos pacientes tienen potencial para padecer arritmia en su corazón. En la mayoría de los casos, puede ser necesario, pero no suficiente, para la arritmogénesis. La arritmia es más probable cuando hay cambios electrofisiológicos agudos (factores desencadenantes) superpuestos a un sustrato previamente existente de un miocardio con remodelación que posee características de conducción anormales. Incluso, el cuadro clinicopatológico más frecuente en el que se presenta la muerte súbita incluye isquemia aguda (suceso desencadenante transitorio) en una región del corazón que contiene un infarto antiguo (sustrato anatómico común).

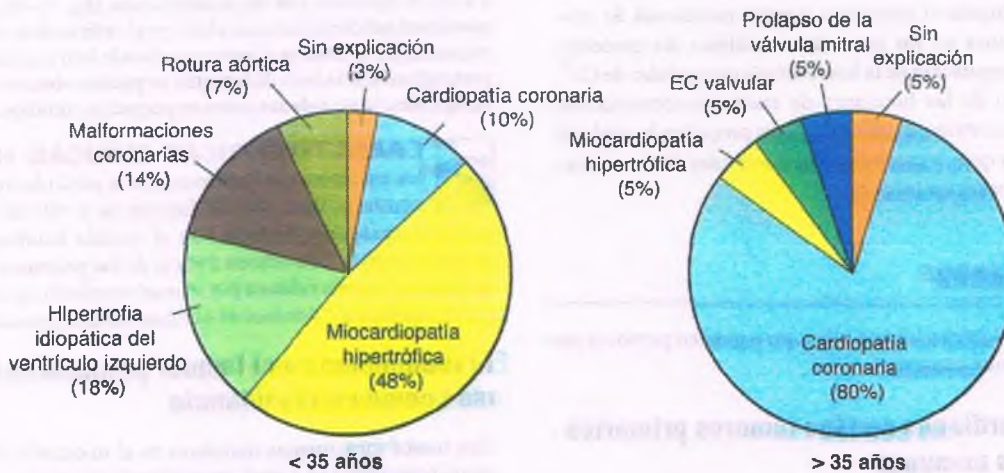


Figura 11-47. Distintas causas de muerte súbita cardíaca en deportistas jóvenes y de mayor edad. EC, Enfermedad cardíaca.

La muerte súbita de origen cardíaco se presenta en pacientes con corazón estructuralmente normal, pero esta situación es rara

Algunos pacientes (quizá muchos) presentan "canalopatías", es decir, enfermedades genéticas en las que hay mutaciones en los genes que codifican para las proteínas que constituyen los canales de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} , responsables de diversos síndromes de muerte súbita (v. cap. 1). Aunque estos síndromes son raros, han permitido conocer más en profundidad los mecanismos moleculares de las arritmias mortales.

PATOGENIA MOLECULAR:

SÍNDROME DE QT LARGO: Esta situación se define por alargamiento del intervalo QT y alteraciones de la onda T en el ECG unidos a antecedentes de síncope y arritmias ventriculares o asociados a muerte súbita. Se han descrito más de 10 tipos diferentes de síndrome de QT largo congénito. La mayoría son causados por pérdida de mutaciones funcionales en los genes que codifican las proteínas que forman diversos canales de K^+ . La pérdida de la función alarga la repolarización del potencial de acción cardíaco (con lo que aumenta el intervalo QT en el ECG) favoreciendo arritmias al aumentar el umbral posterior a la despolarización. El síndrome de QT largo también puede ser causado por mutaciones por ganancia de función en el *SCN5A*, el gen que codifica la proteína que constituye el canal cardíaco de Na^+ . Estas mutaciones alargan el intervalo QT al permitir la salida de la corriente de despolarización durante la repolarización. Las mutaciones en las proteínas responsables del tráfico y cierre del canal iónico, como la anquirina B y caveolina-3, también están implicadas en el síndrome de QT largo.

SÍNDROME DE BRUGADA: Se trata de una enfermedad autosómica dominante presente en un corazón anatómicamente sano en el cual hay elevación característica del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas, bloqueo de rama derecha y tendencia a arritmias potencialmente mortales. En el 25% de los casos se identifica pérdida de mutaciones funcionales en *SCN5A*.

TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA: En esta enfermedad, las arritmias y la muerte súbita se presentan en respuesta a la elevación de catecolaminas que acompaña al ejercicio o al estrés emocional. Se relaciona con mutaciones en los genes que codifican las proteínas involucradas en la regulación de la homeostasis intracelular de Ca^{2+} y del acoplamiento de las funciones de excitación-contracción, como RyR2 y calsequestrina. Estas mutaciones propician la salida de Ca^{2+} desde el RS, lo que da como resultado arritmias desencadenadas por corrientes posdespolarización.

Tumores cardíacos

Los tumores cardíacos primarios son raros, pero pueden provocar problemas graves cuando se presentan.

Los mixomas cardíacos son los tumores primarios del corazón más comunes

Los mixomas cardíacos se presentan entre el 30 y el 50% de todos los tumores cardíacos primarios. Suelen ser esporádicos, pero en ocasiones se relacionan con síndromes familiares autosómicos dominantes.

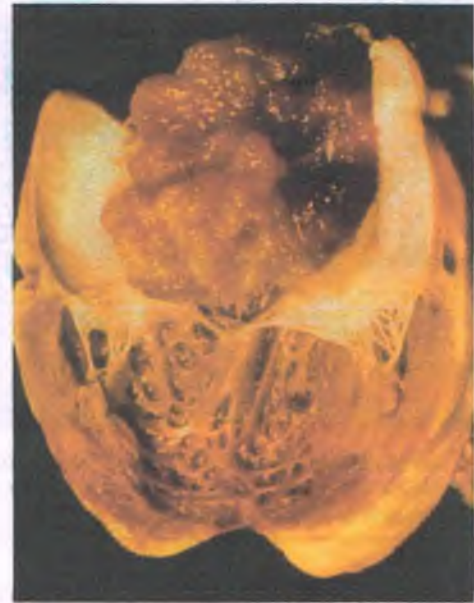


Figura 11-48. **Mixoma cardíaco.** En la aurícula izquierda se observa un tumor polipoide de gran tamaño que protruye hacia el orificio de la válvula mitral.

PATOGENIA MOLECULAR: La mayoría de los mixomas cardíacos aparecen de manera esporádica, pero hasta el 7% son parte de un síndrome familiar autosómico dominante, que también incluye lesiones por hiperpigmentación de la piel e hiperplasia corticosuprarrenal. Estos casos han sido relacionados con mutaciones en el gen que codifica la subunidad reguladora de la proteína cinasa dependiente de cAMP (proteína cinasa A), la cual, entre otras acciones, parece actuar como gen supresor tumoral que controla la proliferación celular.

PATOLOGÍA: Los mixomas pueden presentarse en cualquier cámara o válvula cardíaca, pero la mayor parte de los casos (75%) se presentan en la aurícula izquierda. Los tumores consisten en masas polipoideas de aspecto brillante y gelatinoso, por lo general de 5 cm a 6 cm de diámetro, con un pedículo corto (fig. 11-48). Pueden tener una movilidad suficiente para que obstruya el orificio de la válvula mitral. En el microscopio, se observa el estroma mixoide laxo que contiene abundantes proteoglicanos. Dentro de la matriz se pueden observar células estrelladas poligonales, tanto aisladas como en pequeños cúmulos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Más de la mitad de los pacientes con mixomas de la aurícula izquierda presentan pruebas clínicas de disfunción de la válvula mitral. Aunque el tumor no produce metástasis en el sentido habitual, con frecuencia produce émbolos. Una tercera parte de los pacientes con mixomas del ventrículo izquierdo fallecen por tromboembolia en el cerebro. La extirpación quirúrgica del tumor es exitosa en la mayoría de los casos.

El rabdomioma es el tumor primario del corazón más común en la infancia

Este tumor forma masas nodulares en el miocardio. Puede presentarse como hamartoma (v. a continuación) más que como una verdadera neoplasia, aunque esto está todavía en discusión. Casi todos los rabdomiomas son múltiples y afectan a ambos ventrículos y en un tercio de los casos, también a las aurículas. En la mitad de los pacientes, el tumor se proyecta hacia la cámara del corazón y obstruye la luz o los orificios valvulares.

PATOGENIA MOLECULAR: Los rabdomiomas se presentan en un tercio de los pacientes con esclerosis tuberosa, la forma familiar, que es causada por mutaciones en *TSC1* y *TSC2*, que son los genes que codifican para la hamartina y tuberina, respectivamente. Ambos genes funcionan como supresores tumorales y regulan el crecimiento embrionario y neonatal, así como la diferenciación de los miocitos cardíacos.

PATOLOGÍA: En el examen macroscópico, los rabdomiomas cardíacos son masas de color pálido, de 1 mm a varios centímetros de diámetro. Al microscopio, las células tumorales muestran un pequeño núcleo central y citoplasma de color claro con abundante glucógeno, en el cual las estructuras fibrilares que contienen los sarcómeros se irradian hasta los bordes de las células ("células araña"). Con frecuencia, estos tumores se presentan junto con esclerosis tuberosa (entre un tercio y la mitad de los casos). Pocos rabdomiomas cardíacos han podido ser extirpados con éxito.

El fibroelastoma papilar afecta a las válvulas cardíacas

En las válvulas cardíacas pueden crecer estructuras de 3 cm a 4 cm de diámetro de aspecto frondoso a partir de los músculos papilares, que se asemejan a una anémona. Estos tumores no son neoplásicos y pueden ser denominados en forma más apropiada como **hamartomas**. Estas estructuras frondosas tienen un núcleo central denso formado por colágeno y fibras elásticas rodeadas por tejido conjuntivo laxo. Se observan cubiertas por la continuación de las células endoteliales valvulares en las cuales se origina este tumor. En la mayoría de los casos, los fibroelastomas papilares no producen ningún problema clínico, pero pueden fragmentarse y dirigirse como émbolos hacia otros órganos u obstruir el orificio arterial coronario y producir isquemia del miocardio.

Otros tumores cardíacos son raros

Otros tumores primarios del corazón incluyen los angiomas, fibromas, linfangiomas, neurofibromas y sus contrapartes sarcomatosas. Hay noticias de hipertrofia lipomatosa del tabique interauricular y lipomas encapsulados.

Los **tumores metastásicos** en el corazón se presentan con frecuencia en pacientes con las formas más prevalentes de carcinomas es decir, pulmonar, mamario y digestivo. Una minoría de pacientes con estos tumores presenta metástasis en el corazón. Los linfomas y la leucemia también pueden afectar al corazón. De todos los tumores, el que produce metástasis con mayor frecuencia en el corazón es el melanoma maligno (fig. 11-49). El cáncer metastásico que afecta al miocardio puede dar como resultado manifestaciones clínicas de MCR, sobre todo los tumores cardíacos que se relacionan con importante fibrosis.

Enfermedades del pericardio

El derrame pericárdico puede provocar taponamiento cardíaco

El derrame pericárdico es la acumulación de líquido en exceso dentro de la cavidad pericárdica, que puede ser trasudado o exudado. El saco pericárdico contiene, en condiciones normales, no más de 50 ml de líquido lubricante. Si el pericardio sufre una distensión lenta, puede albergar hasta 2 l de líquido sin consecuencias hemodinámicas de importancia. Sin embargo, cuando se acumula rápidamente una cantidad mínima de 150 a 200 ml de líquido pericárdico o sangre, la presión intrapericárdica aumenta de manera importante y limita el llenado diastólico, en especial del ventrículo derecho.



Figura 11-49. Melanoma maligno metastásico del corazón. El miocardio presenta metástasis de un tumor altamente pigmentado.

- El **derrame pericárdico seroso** es con frecuencia una complicación del aumento en el volumen de líquido extracelular, como ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva o el síndrome nefrótico. El líquido tiene escaso contenido de proteínas y pocos elementos celulares.
- El **derrame quiloso** (líquido que contiene quilomicrones) es resultado de la comunicación entre el conducto torácico y el espacio pericárdico debido a obstrucción linfática por un tumor o infección.
- El **derrame pericárdico serohemático** puede desarrollarse después de traumatismo torácico, bien por un accidente o bien causado por una maniobra de reanimación cardiopulmonar.
- El **hemopericardio** es la presencia de sangre directamente en la cavidad pericárdica (fig. 11-50). La causa más común es la rotura de la



Figura 11-50. Hemopericardio. El pericardio parietal ha sido abierto para mostrar la cavidad pericárdica distendida con presencia de sangre fresca. El paciente presentó una rotura de un infarto del miocardio.

pared libre del ventrículo después de infarto del miocardio. Otras causas menos frecuentes son traumatismo penetrante del corazón, rotura de aneurisma disecante de la aorta, infiltración de un vaso por un tumor o diátesis hemorrágica.

El taponamiento cardíaco es el síndrome producido por acumulación rápida de líquido pericárdico, que limita el llenado del corazón. Las consecuencias hemodinámicas van desde síntomas mínimos hasta una crisis cardiovascular súbita y la muerte. Conforme la presión pericárdica aumenta, alcanza y supera la presión venosa central, limitando el retorno al corazón. El gasto cardíaco y la presión arterial disminuyen y tiene lugar pulso paradójico (una disminución anormal de la presión sistólica durante la inspiración) en casi todos los pacientes. El taponamiento cardíaco agudo es casi siempre mortal, a menos que se logre disminuir la presión extrayendo el líquido pericárdico, ya sea mediante pericardiocentesis o con algún procedimiento quirúrgico.

La pericarditis aguda puede aparecer después de infecciones virales

La pericarditis es la inflamación del pericardio visceral o parietal.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Las causas de la pericarditis son similares a las de la miocarditis (tabla 11-7). En la mayoría de los casos, la causa de la pericarditis aguda no es evidente y (como en la miocarditis) suele atribuirse a infección viral no diagnosticada. La pericarditis bacteriana es rara desde el advenimiento de los antibióticos. Los tumores metastásicos pueden causar exudado serofibrinoso o hemorrágico y reacción inflamatoria cuando alcanzan el pericardio. Los tumores más comunes que afectan al pericardio y producen derrame pericárdico maligno son los carcinomas de mama y pulmón. La pericarditis relacionada con infarto del miocardio y fiebre reumática fue descrita con anterioridad.



PATOLOGÍA: La pericarditis aguda puede clasificarse como fibrinosa, purulenta o hemorrágica, dependiendo de las características macro y microscópicas de la superficie pericárdica y el líquido. La forma más común es la pericarditis fibrinosa, en la cual la superficie de pericardio se presenta con su aspecto liso normal y brillante que es reemplazado por un exudado espeso, granular y rico en fibrina (fig. 11-51). La textura rugosa de la superficie pericárdica inflamada produce el frotamiento característico en

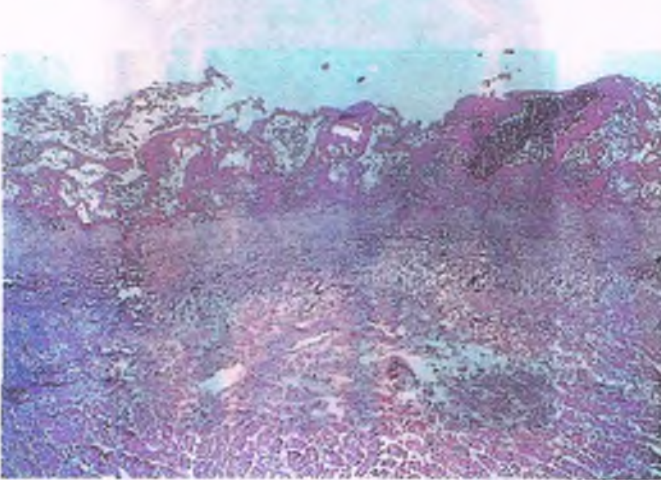


Figura 11-51. Exudado pericárdico fibrinoso. La superficie epicárdica se observa edematosa, inflamada y cubierta con filamentos de fibrina.



Figura 11-52. Pericarditis fibrinosa. Corazón de un paciente que murió por uremia en el que se observa exudado fibrinoso, de aspecto aterciopelado recubriendo la cara visceral del pericardio.

la auscultación. El líquido del derrame en la pericarditis fibrinosa suele ser rico en proteínas, y el pericardio contiene principalmente células inflamatorias mononucleares. La uremia puede causar pericarditis fibrinosa (fig. 11-52), aunque el uso cada vez mayor de la diálisis renal hace que la pericarditis urémica sea rara en la actualidad en Estados Unidos. Las causas más comunes son infecciones virales y la pericarditis posterior a infarto del miocardio.

Las infecciones bacterianas producen pericarditis purulenta, en la cual el exudado pericárdico tiene el aspecto de pus y contiene muchos neutrófilos. El sangrado en el espacio pericárdico causado por infecciones o procesos neoplásicos agresivos o defectos en la coagulación conduce a pericarditis hemorrágica.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La manifestación inicial de la pericarditis aguda es dolor torácico súbito, intenso, subesternal, en ocasiones focalizado en la espalda, hombro o cuello. Debe diferenciarse del dolor por angina de pecho o infarto del miocardio debido a que no se irradia hacia el brazo izquierdo. Es característica la presencia de un frotamiento pericárdico en la auscultación. Hay cambios electrocardiográficos que reflejan alteraciones en la repolarización del miocardio.

La pericarditis idiopática o viral es una enfermedad autolimitada, aunque no es raro que produzca pericarditis constrictiva. Los corticosteroides son el tratamiento de elección. El tratamiento para otras formas específicas de pericarditis aguda varía según la causa.

La pericarditis constrictiva puede simular insuficiencia cardíaca derecha

La pericarditis constrictiva es una enfermedad fibrosante crónica del pericardio, que comprime el corazón y limita el flujo sanguíneo de entrada.



Figura 11-53. Pericarditis constrictiva. El espacio pericárdico se encuentra obstruido y el corazón rodeado por el pericardio fibrótico y engrosado.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:

La pericarditis constrictiva no es una enfermedad inflamatoria activa. Más bien es resultado de una respuesta de cicatrización excesiva después de una lesión pericárdica aguda. El espacio pericárdico es obliterado y las capas visceral y parietal se funden en una sola masa de tejido fibroso denso y rígido. El pericardio cicatrizado puede llegar a ser tan grueso (hasta 3 cm) que cierra el orificio de la vena cava (fig. 11-53). La capa fibrosa puede contener depósitos de calcio. Esta situación es rara en la actualidad y, en países en desarrollo, es sobre todo idiopática. Anteriormente, la radioterapia del mediastino y la cirugía cardíaca eran responsables de más de un tercio de los casos. En otros, la pericarditis constrictiva aparecía después de una infección purulenta o tuberculosa. Aunque la tuberculosis produce menos del 15% de los casos de pericarditis constrictiva en los países industrializados, sigue siendo una de las principales causas en los países subdesarrollados.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con pericarditis constrictiva tienen un corazón de tamaño pequeño, silencioso, en el que el flujo venoso está limitado, debido a que la rigidez del pericardio determina el volumen diastólico del corazón. Estos pacientes tienen una presión venosa elevada, bajo gasto cardíaco, presión de pulso reducida y retención de líquido con ascitis y edema periférico. El tratamiento de elección es la pericardiectomía total.

La **pericarditis adhesiva** es una forma mucho más leve de cicatrización de un pericardio inflamado. Se observa por lo general como un hallazgo incidental en la autopsia y es el resultado final de muchos tipos de pericarditis antigua que sólo ha dejado adherencias fibrosas entre las caras visceral y parietal del pericardio.

Patología relacionada con intervenciones terapéutica

Los procedimientos percutáneos coronarios son utilizados para el tratamiento de la enfermedad coronaria aterosclerótica



La ICP se utiliza para dilatar mecánicamente una arteria estenótica por aterosclerosis y mantener permeable su luz. Se coloca un catéter con un globo desinflado cubierto por una malla metálica cilíndrica colapsada (**stent** o férula) en el segmento estenótico. El insuflamiento del globo fractura la placa y estira la pared del vaso. Mientras el **stent** se encuentra en su sitio, mantiene la pared fragmentada abierta garantizando la permeabilidad del vaso. Las complicaciones agudas de la ICP, como la disección de la arteria coronaria, la obstrucción trombótica aguda y la perforación, son raras. La mayoría de los pacientes reciben **stents** impregnados de medicamento, que liberan en forma lenta sustancias antiproliferativas tales como sirolimús o paclitaxel. Su uso ha disminuido de manera notable la incidencia de recidiva de estenosis.

La derivación coronaria mediante injerto permite esquivar segmentos obstruidos

La colocación de un injerto para derivación coronaria, utilizando la vena safena o la arteria mamaria interna izquierda para derivar el flujo sanguíneo más allá del lugar de obstrucción, es un tratamiento común para la estenosis coronaria proximal. Aunque la mortalidad operatoria es baja y en la mayoría de los pacientes permite aliviar los síntomas de forma temprana, la perfusión del miocardio no mejora permanentemente, lo cual puede producir las siguientes complicaciones: 1) trombosis temprana; 2) hiperplasia de la íntima, y 3) aterosclerosis de los injertos venosos. Más aún, la evolución de la aterosclerosis de las arterias coronarias nativas no se ve influida por el procedimiento de injerto.

El injerto con arteria mamaria interna presenta menos cambios patológicos y tiene mayor duración que el injerto venoso. Los segmentos extirpados de la vena safena utilizados para el injerto están sujetos a manipulación quirúrgica inevitable y un intervalo de isquemia durante su extracción, que da como resultado lesión de células endoteliales. Las venas injertadas también están expuestas a la presión arterial, que es mucho mayor que la de su zona original. Finalmente, el calibre de la vena, que expandido por la presión arterial, es por lo general mucho mayor que el de la porción distal de la arteria coronaria en el sitio de la anastomosis con el injerto y esta diferencia favorece la estasis sanguínea. En el período postoperatorio inmediato, estos factores aumentan la probabilidad de trombosis y quizá tengan un papel en el desarrollo final de hiperplasia de la íntima. La hiperplasia de la íntima se caracteriza por proliferación concéntrica de las células del músculo liso y fibroblastos, además de depósitos de colágeno en la capa íntima de la vena. Después de varios años, los lípidos pueden depositarse y formar placas ateroscleróticas en la íntima engrosada de los segmentos injertados venosos. La aterosclerosis es la causa más frecuente de fallo del injerto venoso en pacientes que han tenido buen funcionamiento después de varios años de la cirugía.

Debido a que las arterias dan mejores resultados que las venas como conductos de derivación aortocoronarios, algunos cirujanos han desarrollado técnicas de derivación arterial total utilizando la arteria mamaria, la interna y la radial y ciertos segmentos de arterias abdominales que pueden ser obtenidos sin causar demasiado daño en el órgano terminal.

Hay dos tipos de valvuloplastia: xenoinjerto y válvulas mecánicas

En la mayoría de los pacientes con disfunción grave de las válvulas cardíacas, la valvuloplastia es la mejor alternativa para mejorar los sín-

tomas a largo plazo. La mortalidad operatoria es baja, en especial en pacientes con una adecuada función miocárdica preoperatoria. La mitad de todos los pacientes con válvulas protésicas están libres de complicaciones después de 10 años.

VÁLVULAS DE TEJIDO: La prótesis valvular de tejido más comúnmente utilizada se realiza mediante una malla mecánica a la cual se fija una válvula aórtica porcina unida con glutaraldehído o fragmentos de pericardio bovino. Estas válvulas tienen características hemodinámicas adecuadas, producen mínima obstrucción y son resistentes a complicaciones tromboembólicas. Desafortunadamente, no son muy duraderas. La causa más común de fallo de las prótesis de válvulas de tejido es la degeneración del mismo con calcificación importante y fragmentación de las cúspides de la válvula protésica. Esta complicación se presenta en prácticamente todas las primeras válvulas aórticas porcinas después de 5 años de implantadas y ha llevado al fallo de la válvula en el 20 al 30% de los pacientes al cabo de 10 años. Sin embargo, al haber aumentado el conocimiento sobre las características de calcificación de tejido valvular, se ha podido desarrollar tratamientos anticalcificantes para mejorar la longevidad y actividad de las válvulas. La calcificación de las válvulas de tejido se presenta principalmente por células residuales desvitalizadas por el tratamiento con glutaraldehído. Las estrategias para evitar o retardar la calcificación valvular incluyen la eliminación de células residuales, la fijación de inhibidores de la calcificación al tejido fijado con glutaraldehído y el uso de otros tejidos entrecruzados y sustancias que actúan como conservadores.

VÁLVULAS MECÁNICAS: El modelo de prótesis mecánicas más utilizado es el de disco, de una o dos hojas que no obstruyen el flujo sanguíneo a través de la válvula y tienen una excelente durabilidad. Sin embargo, el riesgo de tromboembolia hace imperativa la administración de tratamiento anticoagulante a largo plazo.

El trasplante cardíaco puede ser útil para la curación de enfermedades cardíacas terminales, pero conlleva el riesgo de rechazo del injerto por el hospedero

El desarrollo de medicamentos inmunodepresores efectivos y de protocolos de biopsia endomiocárdica ha hecho del trasplante cardíaco un tratamiento efectivo para enfermedades terminales de corazón. El rechazo del aloinjerto (v. cap. 4) es, sin embargo, la principal complicación de este procedimiento.

El rechazo hiperagudo tiene lugar si hay incompatibilidad de grupo sanguíneo o diferencias importantes en la histocompatibilidad. En estos casos, los anticuerpos previamente formados provocan daño

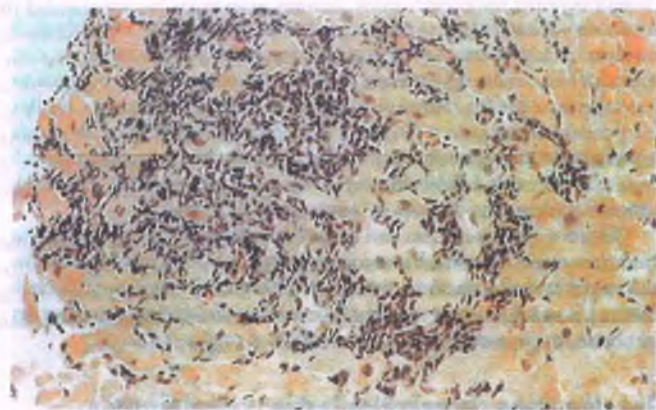


Figura 11-54. Rechazo de trasplante cardíaco. Biopsia endomiocárdica en la que se observan linfocitos rodeando miocitos individuales y expansión del intersticio.



Figura 11-55. Rechazo crónico de trasplante cardíaco. Una rama intramiocárdica de la arteria coronaria en la que se observa una importante proliferación de la íntima e inflamación con estrechamiento concéntrico de la luz.

vascular inmediato al corazón del donante, con hemorragia difusa, edema, coágulos de plaquetas-fibrina intracapilares, necrosis vascular e infiltración con neutrófilos. Los estudios de detección de incompatibilidad por grupos sanguíneos han hecho que esta complicación sea rara.

El rechazo agudo humoral se caracteriza por depósito vascular de anticuerpos y complemento y edema de células endoteliales. Esta forma inusual de rechazo tiene un peor pronóstico que el rechazo celular agudo.

El rechazo celular agudo, la forma más común de rechazo a aloinjerto, suele ocurrir en los pocos meses después del trasplante. Comienza con infiltración perivascular de células T, que es focal y no está relacionada con necrosis aguda de los miocitos. Con frecuencia esta reacción se resuelve espontáneamente y, por lo tanto, no necesita ninguna modificación en el esquema inmunodepresor. El rechazo celular moderado se caracteriza por infiltración con células-T en los espacios intersticiales adyacentes, donde los linfocitos rodean cada uno de los miocitos y se expanden en el intersticio (fig. 11-54). En este caso, también hay presencia de necrosis focal aguda de miocitos. El rechazo celular moderado no produce por lo general alteración funcional detectable y tiende a resolverse al cabo de pocos días o una semana después del tratamiento. Sin embargo, el tratamiento inmunodepresor adicional debe ser instituido debido a que el rechazo celular moderado puede evolucionar a rechazo grave. Este último se caracteriza por daño vascular, necrosis masiva de miocitos, infiltración de neutrófilos, hemorragia intersticial y daño funcional, que es difícil de revertir.

La etapa temprana de rechazo celular a aloinjerto es característicamente asintomática. Una vez que aparecen los síntomas, el rechazo está por lo general mucho más avanzado y ha provocado pérdida irreparable de los miocitos cardíacos. La técnica de detección más confiable es la biopsia endomiocárdica de la parte derecha del tabique interventricular, realizada mediante cateterismo cardíaco.

El rechazo vascular crónico, también denominado **enfermedad coronaria acelerada**, es la causa más común de muerte en pacientes con trasplante cardíaco después del primer año de haberse realizado el trasplante. Afecta a las arterias coronarias epicárdica, distal y proximal, a las ramas penetrantes de la arteria coronaria e incluso a las arteriolas. Al microscopio, la enfermedad coronaria acelerada se caracteriza por proliferación concéntrica de la íntima (fig. 11-55), que puede producir obstrucción coronaria e infarto del miocardio. Esta complicación es silenciosa debido a que el corazón trasplantado está desnervado. Así, puede haber un importante daño al miocardio antes de que el paciente trasplantado presente manifestaciones de isquemia.

El aparato respiratorio

Mary Beth Beasley • William D. Travis • Emanuel Rubin

APARATO RESPIRATORIO NORMAL

Embriología

Anatomía

Mecanismos de defensa

LOS PULMONES

Malformaciones congénitas

Enfermedades de los bronquios y bronquiólos

- Infecciones
- Gases irritantes
- Granulomatosis broncocéntrica
- Bronquiolitis constrictiva
- Obstrucción bronquial
- Bronquiectasias

Infecciones

- Neumonía bacteriana
- Mycoplasma*
- Tuberculosis
- Actinomicosis
- Nocardia*
- Infecciones por hongos
- Neumonía viral
- Abscesos pulmonares

Daño alveolar difuso (síndrome de dificultad respiratoria aguda)

- Causas específicas
- Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido

Enfermedades alveolares raras

- Proteinosis alveolar
- Síndromes de hemorragia pulmonar difusa
- Neumonía eosinófila
- Neumonía lipídica endógena
- Neumonía lipídica exógena

Enfermedades pulmonares obstructivas

- Bronquitis crónica
- Enfisema
- Asma

Neumoconiosis

- Silicosis
- Neumoconiosis de los trabajadores del carbón
- Neumoconiosis por derivados del asbesto

Beriliosis

Talcosis

Enfermedades pulmonares intersticiales

- Neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca)
- Sarcoidosis
- Neumonía intersticial habitual
- Neumonía intersticial inespecífica
- Neumonía intersticial descamativa
- Bronquiolitis respiratoria-enfermedad pulmonar intersticial
- Patrón de neumonía organizada (neumonía organizada criptógena)
- Neumonía intersticial linfoide
- Histiocitosis de células de Langerhans (histiocitosis X)
- Linfangioleiomiomatosis

Trasplante pulmonar

Vasculitis y granulomatosis

- Granulomatosis de Wegener
- Síndrome de Churg-Strauss (angéitís alérgica y granulomatosis)
- Granulomatosis sarcoidea necrosante

Hipertensión pulmonar

- Hipertensión pulmonar precapilar *versus* poscapilar
- Hipoxemia e hipertensión pulmonar
- Causas cardíacas de hipertensión pulmonar
- Enfermedad pulmonar venooclusiva

Hamartoma pulmonar

Carcinoma pulmonar

- Subtipos histológicos
- Características generales del cáncer pulmonar
- Metástasis pulmonares

LA PLEURA

Neumotórax

Derrame pleural

Pleuritis

Tumores pleurales

- Tumor fibroso solitario de la pleura
- Mesotelioma maligno

APARATO RESPIRATORIO NORMAL

Embriología

El aparato respiratorio incluye la laringe, la tráquea, los bronquios, los bronquiólos y los alvéolos. Durante la cuarta semana de gestación, se desarrolla la cavidad laringotraqueal como una evaginación ventral del intestino primitivo.

1. **Período embrionario:** Entre la cuarta y sexta semana de gestación, el brote traqueobronquial se divide para formar las vías respiratorias proximales hasta el nivel de bronquios segmentario.
2. **Período pseudoglandular:** Entre las 6 y 16 semanas de gestación, las vías respiratorias distales se forman a partir de los bronquiólos terminales.
3. **Desarrollo acinoso o canalicular:** Durante las semanas 17 a 28, 1) se desarrollan las estructuras donde se lleva a cabo la hematosis pulmonar; 2) formación de los acinos; 3) desarrollo del sistema vascular; 4) los capilares alcanzan el epitelio, y 5) se inicia el intercambio gaseoso o hematosis. En este punto la vida extrauterina comienza a ser factible.
4. **Período sacular:** En las semanas 28 a 34 de la gestación, los sáculos primarios se subdividen en crestas secundarias, un proceso que da lugar a una mayor complejidad de la superficie de intercambio gaseoso y al adelgazamiento de las paredes de las vías respiratorias.
5. **Período alveolar:** La última fase del desarrollo pulmonar corresponde a las semanas 34 a 36 de la gestación y es en este momento cuando se desarrollan los alvéolos. Al nacer, el número de alvéolos es muy variable, entre 20 a 150 millones. La mayoría de los alvéolos se desarrollan en los primeros 2 años de vida.

Anatomía

TRÁQUEA Y BRONQUIOS: La tráquea es un tubo hueco de 25 cm de longitud y hasta 2.5 cm de diámetro. El bronquio derecho forma un ángulo menor respecto a la tráquea en comparación con el izquierdo, razón por la cual los cuerpos extraños suelen ser aspirados con mayor frecuencia en el lado derecho. En la entrada al pulmón, el bronquio principal se divide en dos bronquios lobulares y posteriormente en los bronquios segmentarios que corresponden a los 19 segmentos pulmonares. Debido a que los segmentos corresponden a unidades individuales con su respectivo suministro broncovascular pueden ser extirpados individualmente.

El árbol traqueobronquial contiene cartílago y glándulas mucosas *submucosas* en la pared (fig. 12-1). Esta última está compuesta por glándulas tubulares, que contienen **células mucosas** (pálidas) y **células serosas** (granulares, más basófilas). El epitelio pseudoestratificado se encuentra distribuido en capas, aunque todas las células alcanzan la membrana basal. La mayoría de las células son ciliadas, pero también hay células secretoras de moco (caliciformes) y células basales. Las **células basales**, que no alcanzan la superficie, son precursoras que se diferencian en células epiteliales traqueobronquiales especializadas. También hay células cilíndricas no ciliadas, o **células de Clara**, que se acumulan y desintoxican muchos de los componentes tóxicos inhalados (p. ej., dióxido de nitrógeno [NO₂]). En la mucosa traqueobronquial hay también **células neuroendocrinas** distribuidas aisladamente que contienen diversos polipéptidos y aminas vasoactivas con actividad hormonal.

BRONQUIÓLOS: Distales respecto a los bronquios se encuentran los bronquiólos, que difieren respecto a los primeros en que carecen de cartílago y glándulas secretoras de moco (fig. 12-1). El epitelio bronquiolar se torna más delgado conforme se va ramificando, hasta que sólo se encuentra una capa de células en su interior. La última porción de la estructura con función conductora antes de llegar a los alvéolos son los **bronquiólos ter-**

minales, que contienen epitelio respiratorio ciliado pseudoestratificado y músculo liso en su pared. Las células mucosas desaparecen gradualmente del recubrimiento de los bronquiólos hasta que es completamente reemplazado en los bronquiólos más pequeños por células no ciliadas, cilíndricas de Clara. Los bronquiólos terminales se dividen en **bronquiólos respiratorios**, los cuales dan lugar a los **conductos alveolares** y los **alvéolos**. Los **acinos** son unidades de intercambio gaseoso de los pulmones y constan de bronquiólos respiratorios, conductos alveolares y alvéolos.

ALVÉOLOS: Los alvéolos se encuentran recubiertos por dos tipos de epitelio (fig. 12-1). Las **células tipo I** recubren el 95% de la superficie alveolar, pero constituyen sólo el 40% de las células epiteliales alveolares. Son delgadas y tienen una gran superficie que en conjunto facilita el intercambio gaseoso. Las **células tipo II** producen surfactante y constituyen hasta el 60% de las células que recubren los alvéolos. Su estructura es más cuboidal que las células tipo I y representan sólo el 5% de la superficie alveolar. Las células tipo I son particularmente vulnerables a la lesión. Cuando son destruidas, los neumocitos tipo II se multiplican y diferencian hasta formar nuevas células tipo I, permitiendo restaurar la integridad de la superficie alveolar.

El epitelio alveolar y las células endoteliales se encuentran distribuidas idealmente para favorecer el intercambio gaseoso. El citoplasma de las células epiteliales y endoteliales se encuentra disperso de manera muy fina a cada lado de la membrana basal fusionada, permitiendo un intercambio eficiente de oxígeno y dióxido de carbono. La extensa red capilar alcanza del 85 al 95% de la superficie alveolar. Lejos del lugar de intercambio gaseoso, el tejido conjuntivo intersticial es más abundante y está constituido por colágeno, elastina y proteoglicanos. Puede haber fibroblastos y miofibroblastos. Estas regiones constituyen el espacio intersticial de la pared alveolar, donde tiene lugar un importante intercambio de líquidos y de moléculas.

VASCULATURA PULMONAR: Los pulmones tienen un **suministro sanguíneo doble**, tanto del sistema pulmonar como del bronquial. Las arterias pulmonares acompañan a las vías respiratorias a través de una capa de tejido conjuntivo, el **haz broncovascular**. Las arterias más proximales son elásticas y se encuentran adosadas a las arterias musculares, arteriolas pulmonares y finalmente en los capilares pulmonares.

Las venas más pequeñas, que tienen semejanza con las arterias más pequeñas se unen a otras venas y drenan hacia los tabiques lobulillares, separaciones de tejido conjuntivo que subdividen el pulmón en pequeñas unidades respiratorias. En estos tabiques, las venas forman una red independiente de haces broncovasculares.

Las arterias bronquiales se originan en la aorta torácica y nutren al árbol bronquial hasta los bronquiólos respiratorios. Estas arterias están acompañadas por sus respectivas venas, las cuales drenan hacia las venas álgicas o hemiaólgicas.

No hay vasos linfáticos en la mayoría de las paredes alveolares. Estos vasos comienzan en los alvéolos en la periferia de los acinos, las cuales se encuentran a lo largo de los tabiques lobulillares, haces broncovasculares o la pleura. Los vasos linfáticos del tabique lobulillar y del haz broncovascular acompañan estas estructuras, y los vasos linfáticos pleurales drenan hasta el hilio a través de los vasos linfáticos broncovasculares.

Mecanismos de defensa

El sistema respiratorio tiene mecanismos de defensa efectivos que le permiten enfrentarse a las numerosas partículas y agentes infecciosos inhalados durante la inspiración.

La **nariz** y la **tráquea** mantienen a una **temperatura y humedad** adecuadas el aire que entra a los pulmones. La nariz atrapa casi todas las partículas de más de 10 µm de diámetro y cerca de la mitad de todas las partículas de 3 µm de diámetro aerodinámico (fig. 12-2). (Por diámetro aerodinámico se entiende la forma en que las partículas se comportan en el aire más que al tamaño que poseen).

El **tapete mucociliar** del epitelio de las vías respiratorias permite seleccionar las partículas de 2 a 10 µm de diámetro. El movimiento ciliar

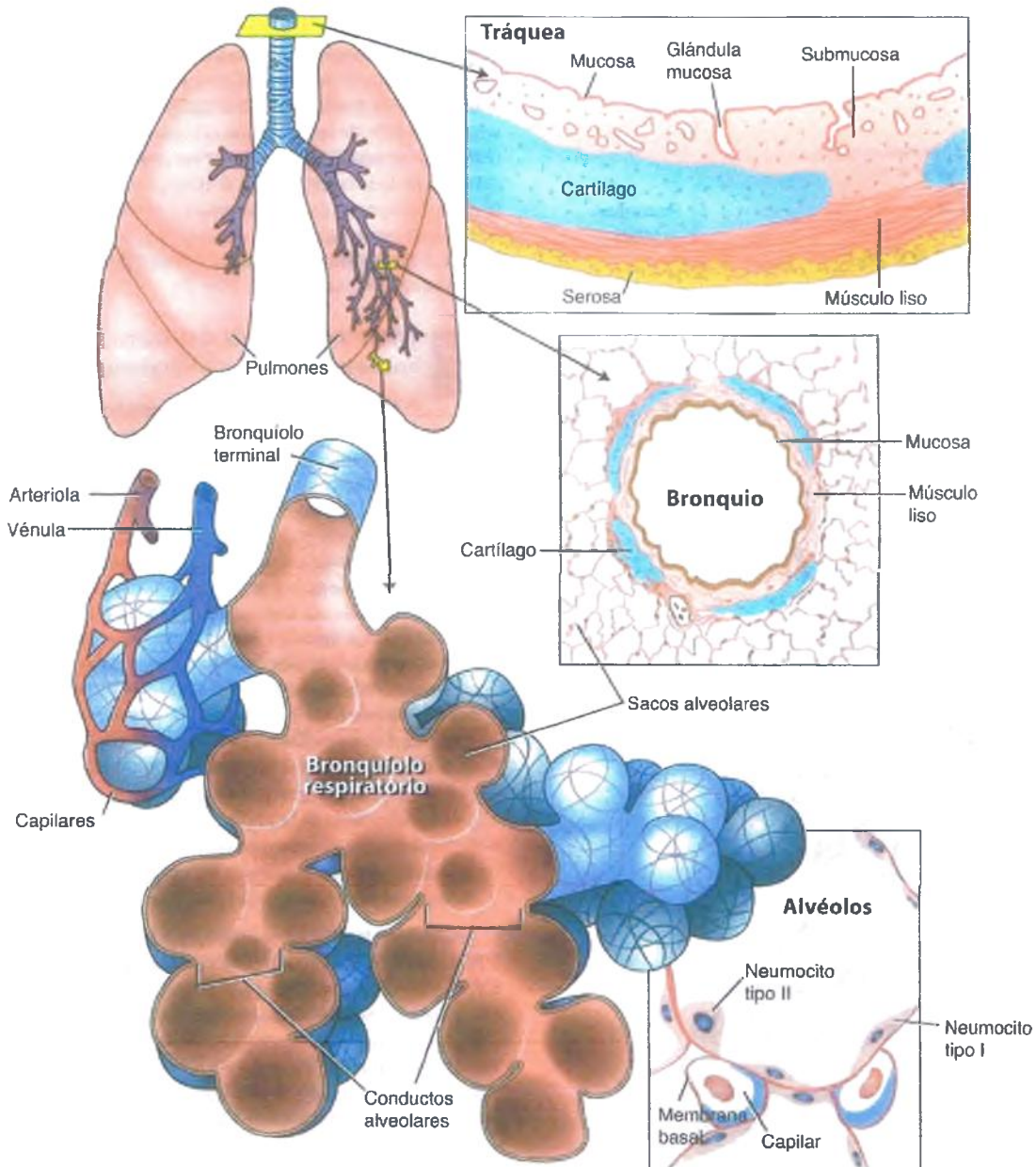


Figura 12-1. Anatomía del pulmón. Las estructuras conductoras del pulmón incluyen 1) la tráquea, que es una estructura cartilaginosa con forma de herradura; 2) los bronquios, que tienen placas de cartilago en sus paredes (tanto la tráquea como los bronquios poseen glándulas secretoras de moco en sus paredes), y 3) los bronquiolos, que no poseen cartilago en sus paredes y contienen a los bronquiolos terminales en su extremo. Los componentes responsables del intercambio gaseoso distales a los bronquiolos terminales son denominados acinos. Los alvéolos se encuentran recubiertos por células tipo I, caracterizadas por ser de gran tamaño, planas y recubrir casi toda la pared alveolar y por otro lado las células tipo II, que secretan surfactante y son progenitoras del epitelio alveolar. El intercambio gaseoso se produce precisamente en la pared alveolar.

desplaza la capa de moco hacia la tráquea. Las partículas que se encuentran en su superficie son eliminadas de los pulmones mediante la deglución o la tos.

Los **macrófagos alveolares** protegen el espacio alveolar. Estas células derivan de la médula ósea, probablemente por división y maduración del intersticio pulmonar, y posteriormente entran en el espacio alveolar. Son particularmente efectivas para eliminar las partículas con diámetro aerodinámico menor de 2 μm . Las partículas muy pequeñas no pueden ser fagocitadas y son exhaladas.

LOS PULMONES

Malformaciones congénitas

ATRESIA BRONQUIAL: Es más frecuente que esta anomalía afecte a los bronquios del segmento apical posterior del lóbulo superior izquierdo. En lactantes la lesión puede dar como resultado una porción

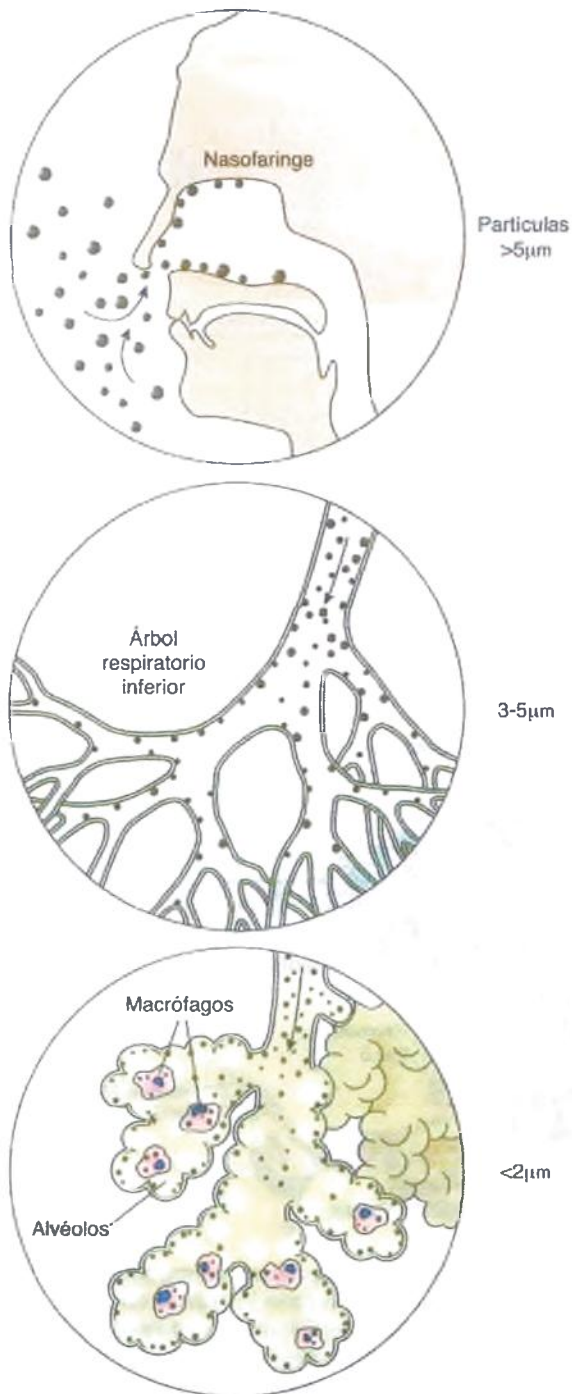


Figura 12-2. Depósito de partículas en el aparato respiratorio. Las partículas de mayor tamaño son atrapadas en la nariz. Las partículas de tamaño intermedio se depositan en los bronquios y bronquiolos para ser posteriormente eliminadas a través de la capa mucociliar. Las partículas más pequeñas terminan en los espacios respiratorios y son eliminadas por los macrófagos. Las partículas diminutas se comportan como un gas y pueden ser exhaladas.

sobreexpandida del pulmón. En una fase tardía el lóbulo sobreexpandido puede volverse enfisematoso. La acumulación distal de moco en los bronquios en la región atrésica puede observarse en la radiografía como una masa.

HIPOPLASIA PULMONAR: Esta enfermedad es producto del desarrollo incompleto o defectuoso del pulmón. El pulmón es de menor tamaño de lo normal, con acinos más pequeños o en menor cantidad. Es la malformación congénita más común del pulmón, presente en el 10% de las autopsias neonatales. En la mayoría de los casos (90%), se produce junto con otras malformaciones congénitas, la mayoría de las cuales afectan al tórax. La lesión puede estar acompañada de hipoplasia de los bronquios y vástagos pulmonares si la lesión se produce tempranamente durante la gestación, como sucede con la hernia diafragmática congénita. La hipoplasia pulmonar también se presenta en las trisomías 13, 18 y 21.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Los tres principales factores que pueden producir hipoplasia pulmonar son:

- **Hernia diafragmática congénita**, que se produce típicamente en el lado izquierdo, debido a un fallo en el cierre del canal pleuroperitoneal. Las vísceras abdominales pueden estar presentes en grado variable en el hemitórax afectado y ocasionar compresión pulmonar. El grado de hipoplasia es por lo tanto variable. En un extremo, el pulmón en el lado afectado se encuentra reducido hasta una pequeña porción de tejido mientras que el pulmón del lado opuesto se encuentra gravemente hipoplásico. En el otro extremo la hipoplasia suele ser demasiado leve para que el niño tenga síntoma alguno y las anomalías suelen detectarse de manera incidental al realizar una radiografía de tórax. Otras causas de hipoplasia incluyen anomalías de la pared torácica, derrames pleurales y ascitis, así como eritroblastosis fetal. El desarrollo anómalo de los vasos pulmonares produce con frecuencia hipertensión pulmonar persistente.
- El **oligohidramnios** (volumen de líquido amniótico inadecuado) es debido por lo general a malformaciones genitourinarias y es una causa importante de hipoplasia pulmonar (v. cap. 6).
- Se ha demostrado experimentalmente que la **disminución de la respiración** produce pulmones hipoplásicos, probablemente por falta de estiramiento repetido del pulmón.

MALFORMACIÓN ADENOMATOIDE QUÍSTICA CONGÉNITA (MALFORMACIÓN ADENOMATOIDE PULMONAR CONGÉNITA): Esta malformación frecuente consiste en la presencia de estructuras bronquiolares anómalas de diferente tamaño o distribución. La mayoría de los casos se observan en los primeros 2 años de vida. La lesión suele afectar a un lóbulo pulmonar y consiste en múltiples espacios de tipo quístico cubiertos por epitelio bronquiolar y separados por tejido fibroso laxo (fig. 12-3). Algunos pacientes pue-

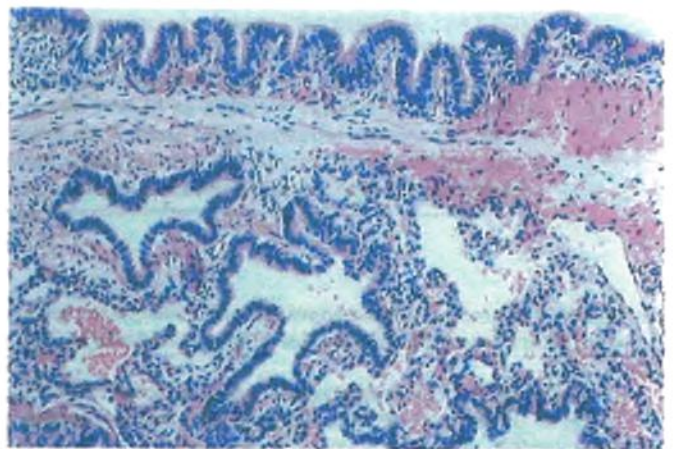


Figura 12-3. Malformación adenomatoide quística congénita. Múltiples espacios con características glandulares cubiertas por epitelio bronquiolar.

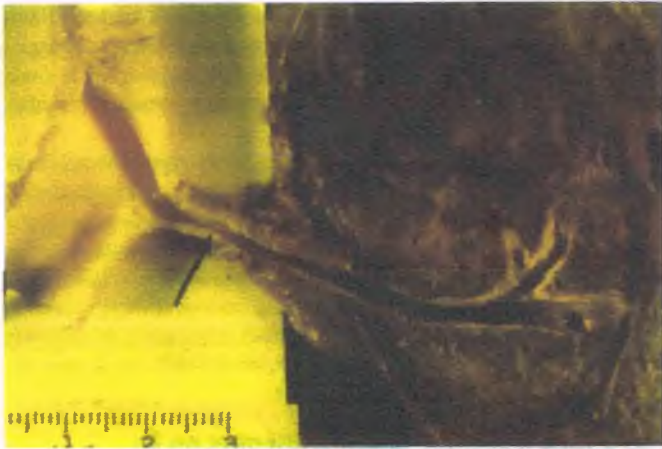


Figura 12-4. Secuestro extralobular. El tejido pulmonar secuestrado se encuentra fuera del parénquima pulmonar. Es irrigado por una arteria aberrante (flecha) proveniente de la aorta y no está conectado al árbol bronquial.

den presentar otras malformaciones congénitas. Los síntomas más comunes son dificultad respiratoria y cianosis. La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección.

QUISTE BRONCÓGENO: Esta es una lesión pequeña, extrapulmonar, caracterizada por una masa ocupada por líquido y recubierta por epitelio respiratorio con paredes bien delimitadas que contienen músculo y cartílago. Se encuentra con mayor frecuencia en la porción media del mediastino. En recién nacidos, el quiste broncogénico puede comprimir las principales vías respiratorias e inhibir esta función. La infección secundaria del quiste en pacientes de mayor edad puede ocasionar hemorragia y perforación. Muchos quistes broncogénicos son asintomáticos y sólo se detectan en radiografías de tórax de rutina.

SECUESTRO EXTRALOBULAR: El secuestro extralobular es una masa de tejido pulmonar que no está conectada al árbol bronquial y se encuentra fuera de la pleura visceral. La irrigación es proporcionada por una arteria anómala, por lo general originada en la aorta (fig. 12-4).



FACTORES ETIOLÓGICOS: Se dice que esta lesión se origina en una eventración del intestino primitivo, distinta a la pulmonar, pero que pierde más tarde su conexión con esta estructura embrionaria. Es tres o cuatro veces más frecuente en hombres que en mujeres y está asociada a otras malformaciones en dos tercios de los casos.



PATOLOGÍA: En la observación macroscópica, los secuestros extralobulares son masas piramidales o redondeadas, de 1 a 15 cm de tamaño, recubiertas por pleura. Al microscopio, se observa dilatación de los bronquiolos, los conductos alveolares y los alvéolos. La presencia de infección o infartos puede alterar el aspecto histopatológico.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En la mitad de los casos, el secuestro extralobular es detectado antes de un mes de edad y es identificado a los 2 años de edad en el 75% de los pacientes. En muchos casos la enfermedad está asociada con una malformación quística adenomatoide congénita. En el período de recién nacido, el secuestro extralobular puede causar disnea y cianosis, por lo general desde el primer día de vida. En niños de mayor edad, pueden presentarse infecciones broncopulmonares recurrentes, que suelen ser el síntoma que llama la atención del médico. La extirpación quirúrgica es curativa.

SECUESTRO INTRALOBULAR: El secuestro intralobular es una masa de tejido pulmonar localizada dentro de la pleura visceral, aislada

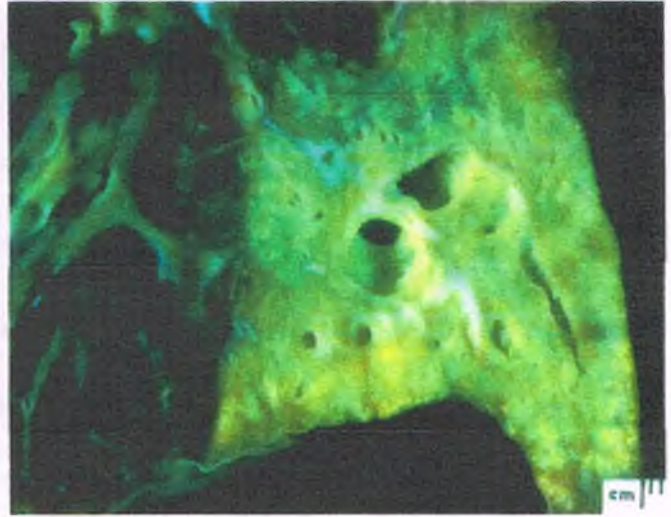


Figura 12-5. Secuestro intralobular. El tejido secuestrado se encuentra dentro de la pleura visceral y muestra cambios quísticos y densa fibrosis. En este caso se identificó una arteria aberrante como fuente de irrigación (no se muestra).

del árbol traqueobronquial e irrigada por una arteria sistémica (fig. 12-5). Antiguamente se consideraba una malformación congénita, pero en la actualidad se piensa que es adquirida.



PATOLOGÍA: Los secuestros intralobulares se encuentran casi siempre en el lóbulo inferior. No es habitual la presencia de lesión bilateral. En el examen macroscópico, el tejido secuestrado muestra un patrón de neumonía recurrente crónica, con fibrosis en estadio final y cambios quísticos en panel de abeja. Estos quistes tienen un tamaño aproximado de 5 cm de diámetro y se encuentran dentro de un estroma fibroso tenso. En la observación microscópica, los espacios quísticos se muestran recubiertos casi en su total por epitelio cuboidal o cilíndrico y la luz contiene macrófagos espumosos y material eosinófilo. La inflamación crónica intersticial y la hiperplasia linfocitaria folicular son las características más prominentes. Puede observarse neumonía aguda y organizada.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas presentes en casi todos los pacientes son tos, esputo y neumonía recurrente. En la mayoría de los casos es descubierta en adolescentes y adultos jóvenes. Sólo una cuarta parte de los pacientes se encuentran en la primera década de la vida y la lesión rara vez es identificada en lactantes. El tratamiento indicado es la extirpación quirúrgica.

Enfermedades de los bronquios y bronquiolos

La mayoría de los trastornos bronquiales y bronquiolares consisten en situaciones agudas y sus complicaciones. La bronquitis crónica se explica más adelante, en el apartado sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Las infecciones de las vías respiratorias son causadas por diversos microorganismos

En este apartado se hace una distinción entre las infecciones de las vías respiratorias y el parénquima por razones didácticas y de clasificación, pero esta separación no debe ser considerada de manera rígida. Los agentes causales de estas infecciones se explican con mayor detalle en el capítulo 9.

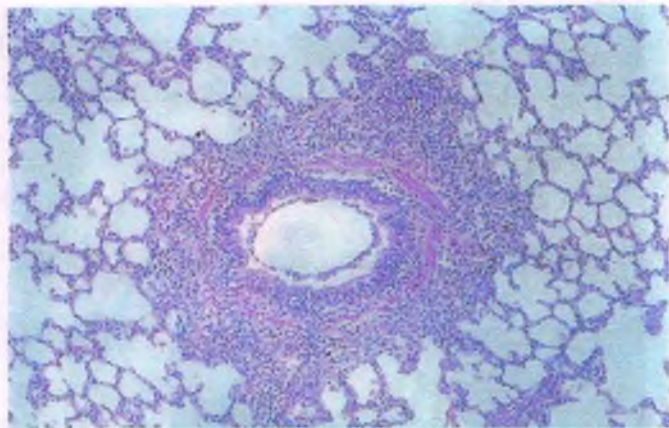


Figura 12-6. Bronquiolitis ocasionada por adenovirus. En la imagen la pared del bronquiólo muestra un intenso infiltrado inflamatorio crónico con extensión local al tejido peribronquial circundante.

Muchos agentes infecciosos que afectan a las vías respiratorias intrapulmonares tienden a afectar a las vías respiratorias más periféricas (bronquiolitis), por ejemplo, adenovirus, virus sincicial respiratorio (VSR) y sarampión. Todos producen una enfermedad más grave en niños desnutridos y en poblaciones que no están expuestas habitualmente a estos organismos. Las infecciones con síntomas más intensos son más frecuentes en lactantes y escolares, en los cuales es más común la recuperación. Los síntomas incluyen tos, sensación de opresión en el pecho y en casos extremos, disnea e incluso cianosis.

GRIPE: Este es un ejemplo característico de la traqueobronquitis, y en el paciente ocasional que llega a morir por esta infección el aspecto de los bronquios es dramático. La superficie de las vías respiratorias se ve de color rojo intenso, producto de la inflamación aguda y la congestión de la mucosa.

ADENOVIRUS: La infección por adenovirus produce secuelas muy graves, con inflamación extensa de los bronquiólos (fig. 12-6), y posteriormente al cicatrizar da lugar a fibrosis. Los bronquiólos pueden presentar obstrucción o disminución del calibre por la presencia de tejido fibroso laxo (bronquiolitis obliterante).

VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO: La infección por VSR se produce con frecuencia de manera epidémica en salas de neonatos. Es por lo general autoeliminada, pero puede haber algunos casos en que produzca la muerte. Puede provocar infecciones nosocomiales en niños y (rara vez) adultos. En un análisis histopatológico se observa inflamación peribronquiolar y desorganización del epitelio. Puede apreciarse una importante sobredistensión sin muestra de obstrucción bronquiolar, quizás debido a desplazamiento de surfactante desde la superficie bronquiolar.

SARAMPIÓN: En algún momento fue la principal causa de bronquiolitis, pero en la actualidad es un problema raro presente en países en desarrollo desde el advenimiento de la inmunización contra esta enfermedad. Sin embargo, la bronquiolitis inducida por sarampión sigue siendo un problema grave sobre todo en poblaciones con poca exposición al virus. De manera similar al adenovirus, puede ocasionar obliteración bronquiolar y bronquiectasias.

BORDETELLA PERTUSSIS: Esta bacteria por lo general infecta las vías respiratorias y es causa de tosferina. Al ampliarse la vacunación contra la tosferina, la enfermedad se volvió rara en Estados Unidos. Desafortunadamente, la vacunación no es obligatoria en Inglaterra y la incidencia de la enfermedad está aumentando. Desde el punto de vista clínico, la tosferina se caracteriza por fiebre y períodos de tos en accesos prolongados, seguidos de la característica inspiración profunda. En casos mortales se observa una intensa inflamación bronquial y bronquiolar. Antes del advenimiento de la inmunización, la tosferina era una de las causas más comunes de bronquiectasias.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE Y STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE: Además de la neumonía, estos microorganismos han sido implicados en la aparición de exacerbaciones de bronquitis crónica. Estos episodios contribuyen a la morbilidad por bronquitis crónica y se tratan con antibióticos.

CANDIDA ALBICANS: Este hongo es un huésped normal de la cavidad bucal, intestinal y vaginal y es más conocido por las infecciones en estas regiones. También afecta a los pulmones, por lo general a través del crecimiento no invasor en la superficie del epitelio de las vías respiratorias, donde puede producir úlceras de la mucosa. Los factores predisponentes para el crecimiento invasor incluyen traumatismo, quemaduras, cirugía gastrointestinal, colocación de catéteres intravenosos y neutropenia, ya que se ha relacionado con la quimioterapia citotóxica para la leucemia aguda.

Los gases irritantes están presentes en la contaminación ambiental y en accidentes industriales

Los gases irritantes de mayor importancia en la atmósfera son los oxidantes (ozono, óxidos nitrogenados) y el dióxido de sulfuro (SO_2). Los oxidantes se derivan de la acción de la luz solar sobre las emisiones de los automóviles y son de gran importancia en las grandes ciudades, donde se producen fenómenos de inversión térmica. El SO_2 se produce sobre todo por la combustión de fuentes fósiles. Los efectos de bajas concentraciones de estos agentes aisladamente son inciertos, pero pueden ser semejantes a los efectos adversos del humo del tabaco. Incluso, los habitantes de zonas urbanas y regiones altamente contaminadas tienen una función pulmonar más deteriorada (p. ej., menor flujo espiratorio) en comparación con los que residen de lugares menos contaminados. Las infecciones respiratorias también son más comunes en los niños más pequeños que viven en regiones altamente contaminadas. Sin embargo, estos efectos son menores en la población más saludable.

En personas con enfermedad pulmonar crónica, la situación es diferente: en pruebas experimentales, el ozono hace que las vías respiratorias sean más reactivas, un efecto que se relaciona con inflamación de las vías respiratorias. Así, la contaminación del aire puede exacerbar los síntomas en personas asmáticas y en aquéllos con una enfermedad respiratoria previamente establecida. En altas concentraciones, los gases irritantes producen cambios morfológicos y funcionales importantes.

NO_2 : El NO_2 se encuentra con frecuencia en las industrias, incluyendo las de soldadura, galvanoplastia, limpieza y abrasión de metales. El gas también se produce por la descomposición de granos almacenados en silos. Dado que el NO_2 es más pesado que el aire, tiende a acumularse inmediatamente sobre la superficie de los graneros. Un trabajador que entre a un silo inhala altas concentraciones del gas, por lo que puede resultar afectado por importante daño pulmonar conocido como enfermedad de los rellenadores de silos. Los síntomas respiratorios en estos casos pueden tardar en surgir hasta 30 h, después de las cuales aparecen tos y disnea. Muchos casos se recuperan pero algunos desarrollan bronquiolitis progresiva obliterante que en ocasiones puede producir la muerte por insuficiencia respiratoria.

SO_2 : Es un gas altamente soluble que cuando es inhalado crónicamente en animales de experimentación produce lesiones en las vías respiratorias centrales que se asemejan a la bronquitis crónica y que pueden evolucionar a metaplasia escamosa. En los seres humanos, la exposición a muy altas concentraciones SO_2 se ha relacionado con inflamación grave y bronquiolitis.

COLORO Y AMONIO: Estos gases son liberados en altas concentraciones en accidentes industriales. Al ser inhalados producen lesión extensa en bronquios y bronquiólos. La inflamación secundaria puede desencadenar importantes bronquiectasias, en parte obliteración bronquiolar y en parte daño directo a los bronquios.

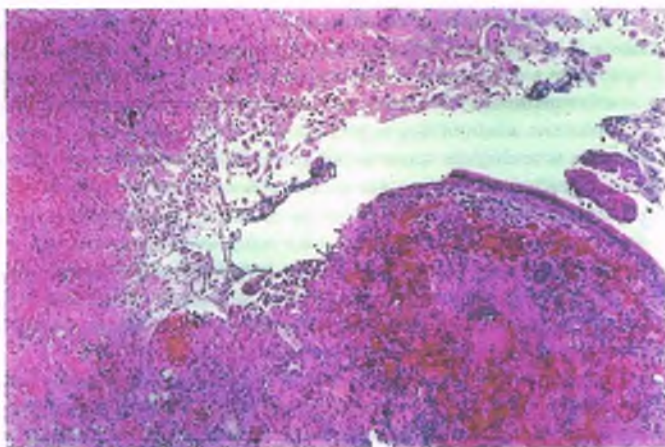


Figura 12-7. Granulomatosis broncocéntrica. En la imagen se observa un bronquiolo con úlcera y necrosis de la mucosa y submucosa con inflamación granulomatosa. El paciente tenía granulomatosis de Wegener con afectación pulmonar en el patrón de granulomatosis broncocéntrica.

La granulomatosis broncocéntrica es por lo general reflejo de una respuesta alérgica a un proceso infeccioso

La granulomatosis broncocéntrica es un tipo de inflamación granulomatosa inespecífica localizada principalmente en los bronquios o bronquiolos (fig. 12-7). Esta situación puede ser el signo histopatológico predominante en los pulmones de dos grupos de pacientes, los asmáticos y los no asmáticos. *El patrón histológico puede estar presente en diversas situaciones clínicas y no es característico de ninguna de ellas.*

Los pacientes asmáticos, en su mayor parte, presentan aspergilosis broncopulmonar alérgica (v. a continuación). Además de la granulomatosis broncocéntrica, estos pacientes presentan tapones de moco en los bronquios, bronquiectasias y bronquiolectasias así como neumonía eosinófila. Dentro de los tapones de moco se pueden observar fragmentos irregulares de hifas de *Aspergillus*. La vasculitis secundaria inespecífica suele concentrarse en las vías respiratorias más que en los vasos.

En los pacientes no asmáticos con granulomatosis broncocéntrica la causa más probable es una infección, especialmente tuberculosis u hongos tales como *Histoplasma capsulatum*. Este trastorno también puede ser una manifestación de problemas inmunitarios, tales como la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y la granulomatosis de Wegener. Los pacientes con granulomatosis broncocéntrica tanto de tipo de alérgico como no alérgico por lo general responden adecuadamente a la administración de corticosteroides.

La bronquiolitis constrictiva puede obliterar las vías respiratorias

En la bronquiolitis constrictiva, a la bronquiolitis inflamatoria inicial le puede suceder la presencia de cicatrices y fibrosis bronquiolar con estrechamiento progresivo y, finalmente, destrucción por completo de la luz de la vía respiratoria (fig. 12-8). El término **bronquiolitis obliterante** es sinónimo de esta enfermedad.

PATOLOGÍA: Los bronquiolos muestran inflamación crónica de la pared y diversos grados de fibrosis entre el epitelio y el músculo liso, con el consecuente estrechamiento de la luz. Estas lesiones son por lo general localizadas y pueden ser difíciles de identificar. Las tinciones para elastina pueden ser de utilidad para identificar las cicatrices bronquiolares. En las vías respiratorias adyacentes

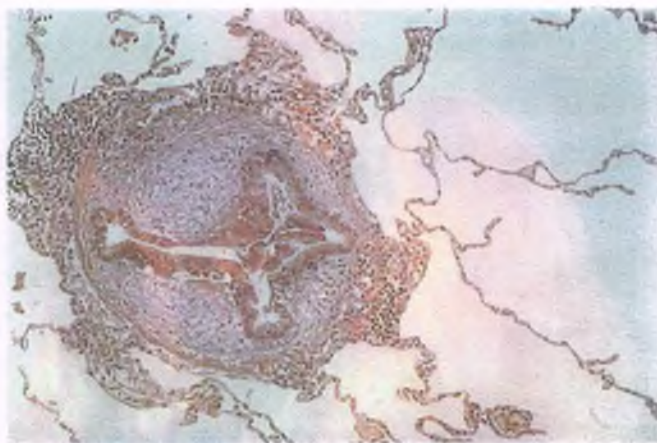


Figura 12-8. Bronquiolitis constrictiva. Se puede observar la luz del bronquiolo notablemente estrechada, debido a una importante fibrosis submucosa.

se pueden observar bronquiolectasias y taponamientos de moco. El tejido pulmonar circundante suele ser normal.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes pueden presentar disnea y sibilancias secundarias a obstrucción grave de la función pulmonar. En las radiografías de tórax y la tomografía axial computarizada (TAC) pueden verse normales u observarse sobre distensión, ocasionada por atrapamiento de aire en un espacio distal a los bronquiolos obliterados. Este patrón de fibrosis se observa en diversas situaciones, incluyendo 1) trasplante de médula ósea (enfermedad de injerto contra el hospedero); 2) trasplante pulmonar (rechazo crónico); 3) enfermedades vasculares del colágeno (especialmente artritis reumatoide); 4) trastornos postinfecciosos (en especial infecciones virales); 5) tras inhalación de toxinas (SO_2 , amoníaco, fosgeno), y 6) ingestión de ciertos medicamentos (penicilamina). También puede ser idiopática. Muchos pacientes presentan una evolución clínica progresiva continua. Aunque muchos casos son tratados con esteroides, no se cuenta con un tratamiento efectivo para esta enfermedad.

La obstrucción bronquial conduce a la formación de atelectasias

La obstrucción bronquial en el adulto se debe principalmente a extensión endobronquial de tumores pulmonares primarios, aunque también la presencia de tapones de moco y la aspiración de contenido gástrico o de cuerpos extraños pueden ser la causa, sobre todo en niños. Si la obstrucción es parcial, el aire atrapado puede ocasionar sobredistensión de la porción distal del segmento afectado; la obstrucción total da lugar a atelectasias. Las regiones distales al área de obstrucción también pueden desarrollar neumonía, abscesos y bronquiectasias (v. a continuación).

Las atelectasias implican insuficiencia del tejido pulmonar expandido (fig. 12-9). Si la fuente de aire es obstruida, el gas es transferido desde los alvéolos hacia la sangre, provocando que la región afectada entre en crisis. Las atelectasias se presentan como complicación postoperatoria de cirugía abdominal debido a que 1) hay obstrucción por moco de los bronquios, y 2) hay disminución de los movimientos respiratorios como resultado del dolor postoperatorio. Con frecuencia son asintomáticas, pero cuando son graves pueden ocasionar hipoxemia y una desviación del mediastino hacia el lado afectado.

Las atelectasias suelen ser causadas por obstrucción bronquial, pero también pueden deberse a compresión directa del pulmón (p. ej., hidrotórax o neumotórax). Si la compresión es suficientemente intensa, la función del pulmón afectado puede verse comprometida y el mediastino presentar una desviación hacia el lado contrario del lado afectado.

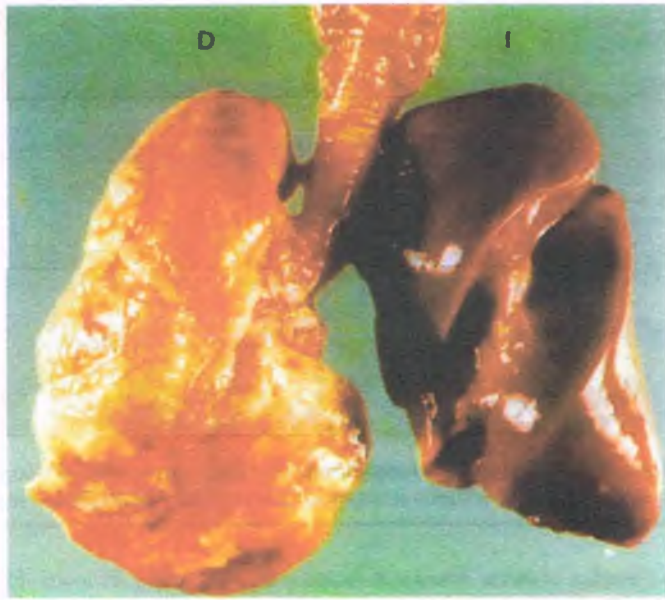


Figura 12-9. Atelectasias. En la imagen se observa el pulmón derecho de un lactante caracterizado por palidez y sobredistensión por aire; el pulmón izquierdo se aprecia colapsado.

En las atelectasias de larga duración, la región afectada del pulmón se torna fibrótica y los bronquios se dilatan, en parte por la presencia de infección en la porción distal al área de obstrucción. El resultado es la dilatación bronquial permanente (bronquiectasias).

El término **síndrome del lóbulo medio derecho** alude a la presencia de atelectasias debidas a obstrucción de los bronquios del lóbulo medio derecho, por lo general debido a compresión externa por ganglios linfáticos hiliares. Estos bronquios son particularmente susceptibles a la compresión externa debido a que son más largos y delgados y están rodeados de ganglios linfáticos. En el análisis histopatológico, los pulmones muestran bronquiectasias, bronquitis crónica y bronquiolititis, hiperplasia linfoide, formación de abscesos e importante fibrosis. Puede haber neumonía tanto aguda como organizada. La linfadenitis tuberculosa o la metástasis de cáncer pulmonar pueden ser la causa del aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, pero la causa de la obstrucción por lo general no está bien definida.

Las bronquiectasias se deben a dilatación irreversible de los bronquios causada a su vez por la destrucción de la pared muscular bronquial y de sus elementos elásticos



FACTORES ETIOLÓGICOS: Las bronquiectasias pueden ser tanto obstructivas como no obstructivas.

Las **bronquiectasias obstructivas** se localizan y tienen lugar en un área distal al lugar de obstrucción mecánica del bronquio central debido a, por ejemplo, tumores, inhalación de cuerpos extraños, tapones de moco en el asma o inflamación de ganglios linfáticos. Las **bronquiectasias no obstructivas** suelen producirse después de infecciones respiratorias o defectos en las defensas de las vías respiratorias ante una infección. Pueden ser localizadas o generalizadas.

Las bronquiectasias no obstructivas **localizadas** eran muy comunes, por lo general después de infecciones broncopulmonares secundarias a sarampión, tosferina u otras bacterias. Con el advenimiento de las vacunas y los antibióticos disminuyó la incidencia de bronquiectasias, pero la mayoría de los casos siguen siendo debidos a infecciones broncopulmonares, generalmente por adenovirus o VSR. Las infecciones respiratorias de la infancia siguen siendo una causa importante de bronquiectasias en países en desarrollo.

Las **bronquiectasias generalizadas** son, en su mayor parte, secundarias a la incapacidad hereditaria de los mecanismos de defensa del hospedero o a enfermedades adquiridas que permiten la introducción de **microorganismos** infecciosos en el interior de las vías respiratorias. Los trastornos adquiridos que predisponen a bronquiectasias son 1) trastornos neurológicos que impiden el estado de consciencia, la adecuada deglución, la eliminación de cuerpos extraños a través de los mecanismos respiratorios y el reflejo de la tos; 2) incompetencia del esfínter esofágico inferior; 3) intubación nasogástrica, y 4) bronquitis crónica. Las principales **enfermedades hereditarias** asociadas con bronquiectasias generalizadas son la fibrosis quística, el síndrome de los cilios discinéticos, las hipogammaglobulinemias y deficiencias de subclases específicas de inmunoglobulina (Ig) G.

El **síndrome de Kartagener** es uno de los síndromes de inmovilidad ciliar (discinesia ciliar) y se caracteriza por una tríada formada por dextrocardia (con o sin *situs inversus*), bronquiectasias y sinusitis. Es causado por defectos en los brazos externos o internos de dineína que constituyen los cilios, los cuales, respectivamente, generan o regulan el movimiento ciliar. Otros síndromes de cilios discinéticos incluyen la **deficiencia de cuerpos o láminas radiales** ("síndrome de Sturgess") y la ausencia de dobles de microtúbulos centrales de los cilios. En estos trastornos los cilios son deficientes en su estructura en todo el cuerpo. Tanto el hombre como la mujer son estériles, debido a la imposibilidad del desplazamiento ciliar en los conductos deferentes y en las trompas de Falopio. En el aparato respiratorio, los defectos ciliares conllevan la presencia de infecciones de las vías respiratorias altas y bajas de repetición y, de la misma manera, a bronquiectasias.

La inmunodeficiencia puede también predisponer a infecciones pulmonares y bronquiectasias de repetición. En las hipogammaglobulinemias la falta de IgA o IgG que protejan contra los virus o bacterias pueden desembocar en infecciones pulmonares recurrentes. Los trastornos adquiridos y hereditarios de los neutrófilos también pueden implicar un gran riesgo de infecciones respiratorias y bronquiectasias.



PATOLOGÍA: En la observación macroscópica, se aprecian dilatación bronquial sacular, varicosa o cilíndrica.

- Las **bronquiectasias saculares** afectan al tercio proximal de las ramas bronquiales de cuarta generación (fig. 12-10). Estos bronquios presentan dilatación grave y rematan en sus extremos con sacos dilatados, con insuficiencia y fibrosis en el parénquima pulmonar distal.
- Las **bronquiectasias cilíndricas** afectan a las ramificaciones bronquiales de sexta a octava generación, las cuales muestran una dilatación moderada y uniforme. Es la presentación más leve de las bronquiectasias saculares y tiene pocas manifestaciones clínicas.
- Las **bronquiectasias varicosas** se producen en los bronquios de manera que parecen venas varicosas cuando se observan en la imagen radiográfica por broncografía, con presencia de zonas de dilatación y constricción irregular. Pueden identificarse ramificaciones bronquiales de segunda a octava generación. La obliteración bronquiolar no es muy grave y el grado de anomalías parenquimatosas es variable.

Las bronquiectasias generalizadas suelen ser bilaterales y son más comunes en los lóbulos inferiores, y más del lado izquierdo que del derecho. Las bronquiectasias localizadas pueden presentarse en cualquier lugar en el que haya obstrucción o infección. Los bronquios están dilatados y presentan coloración blanquecina o amarillenta de las paredes engrosadas. La luz bronquial con frecuencia contiene secreción mucopurulenta de consistencia espesa. Al microscopio, se aprecian evidencias de inflamación intensa de los bronquios y bronquiólos, que da como resultado destrucción de todos los componentes de la pared bronquial. Con la consecuente disfunción del parénquima pulmonar distal, los bronquios dañados se dilatan. La inflamación de las vías respiratorias centrales conduce a la hipersecreción de moco y a anomalías de la superficie del epitelio, incluyendo metaplasia escamosa y aumento de las células



Figura 12-10. Bronquiectasias. La porción resecada del lóbulo superior muestra una importante dilatación bronquial, con engrosamiento de las paredes del bronquio e insuficiencia y fibrosis del parénquima pulmonar.

las caliciformes. Los folículos linfocitos se observan con frecuencia en las paredes bronquiales, y en los bronquios y bronquiólos distales pueden aparecer cicatrices, además de que con frecuencia se encuentran obliterados. Las arterias bronquiales aumentan su tamaño para irrigar la pared bronquial inflamada y el tejido fibroso. Se establece un círculo vicioso, porque la cantidad de moco producida es responsable de la producción de mayor infección, lo que lleva a la destrucción progresiva de las paredes bronquiales.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con bronquiectasias presentan tos crónica productiva, por lo general con producción de cientos de mililitros de esputo mucopurulento por día. Es habitual la hemoptisis, ya que la inflamación bronquial erosiona las paredes de las arterias bronquiales adyacentes. Pueden presentarse disnea y sibilancias en grado variable dependiendo de la magnitud de la enfermedad. La neumonía es frecuente y los pacientes de larga evolución tienen mayor riesgo de hipoxia crónica e hipertensión pulmonar. En las pruebas radiológicas, los bronquios muestran dilatación y engrosamiento de las paredes. El diagnóstico definitivo se realiza mediante tomografía pulmonar. Puede ser necesario el tratamiento quirúrgico de las bronquiectasias localizadas especialmente si complicaciones como la hemoptisis grave o la neumonía, están presentes. Sin embargo, en la enfermedad generalizada, la extirpación quirúrgica es más paliativa que curativa.

La dilatación bronquial reversible y aguda puede seguir a una infección broncopulmonar bacteriana o viral y pueden pasar meses antes de que los bronquios regresen a su tamaño normal.

Infecciones

Las infecciones pulmonares se describen con mayor detalle en el capítulo 9. Las principales entidades pulmonares se describen a continuación, con particular atención a sus características histopatológicas.



Figura 12-11. Neumonía lobular. En la imagen se observa cómo el lóbulo inferior izquierdo se encuentra consolidado en su totalidad y en la etapa de hepaticización roja. El lóbulo superior se encuentra expandido en un nivel normal.

La neumonía bacteriana es la inflamación y consolidación del parénquima pulmonar

La neumonía bacteriana ha sido clasificada históricamente como neumonía lobular o bronconeumonía, pero estos términos tienen poca importancia clínica en la actualidad. En la **neumonía lobular** todo un lóbulo se encuentra consolidado (fig. 12-11), en tanto que con **bronconeumonía** se alude a la presencia de focos con cicatrices sólidas en los mismos o diversos lóbulos (fig. 12-12).

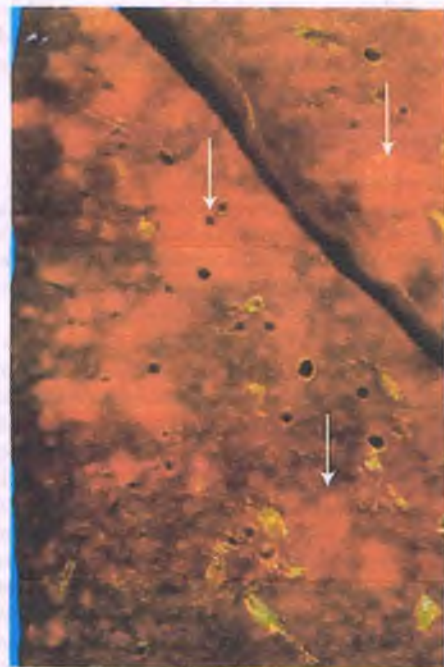


Figura 12-12. Bronconeumonía. Se observan focos de consolidación dispersos (flechas) predominantemente en bronquios y bronquiólos.



FACTORES ETIOLÓGICOS: *Streptococcus pneumoniae* fue el causante clásico de neumonía lobular; pero con el advenimiento de la terapia con antibióticos, la implicación de los lóbulos tiende a ser incompleta y más de un lóbulo suele estar afectado. En contraste, la bronconeumonía sigue siendo una causa común de muerte y ha sido descrita como "vieja amiga del hombre". Típicamente se desarrolla en los pacientes terminales, generalmente en la parte inferior y posterior de los pulmones. Se observan focos irregulares dispersos de neumonía predominantemente en los bronquiolos terminales y bronquiolos respiratorios. Se puede observar bronquiolititis, con presencia de exudado rico en leucocitos polimorfonucleares en los alvéolos adyacentes. En la bronconeumonía no se observan regiones amplias contiguas que involucren a los alvéolos.

Las neumonías bacterianas pueden ser de tres tipos:

- La **neumonía adquirida en la comunidad** se origina fuera del hospital en personas sin ninguna enfermedad primaria del sistema inmunitario. El término puede ser utilizado de manera general para denominar la neumonía lobular.
- La **neumonía nosocomial** es la infección que se desarrolla en el ambiente hospitalario y tiende a ser más común en pacientes inmunodeprimidos.
- La **neumonía por oportunistas** afecta a personas con inmunodeficiencia.

Las neumonías bacterianas pueden clasificarse en función del agente etiológico, de las características clínicas y morfológicas y del tratamiento, que generalmente varía de un microorganismo causante a otro.

Casi todas las bacterias que producen neumonía pertenecen a la flora normal de la bucofaringe y nasofaringe que alcanza los alvéolos por aspiración de secreciones. Otras vías de infección incluyen la inhalación a través del aire ambiental, la diseminación hematógena a partir de un foco infeccioso y (rara vez) la diseminación bacteriana desde una zona adyacente. El cambio en la flora de la bucofaringe del predominio de huéspedes normales a microorganismos virulentos suele ser el antecedente para el desarrollo de neumonías. Los factores predisponentes se deben por lo general a la disminución de las defensas del hospedero e incluyen tabaquismo, bronquitis crónica, alcoholismo, desnutrición grave, enfermedades que produzcan deterioro progresivo y diabetes no controlada. Los pacientes débiles o inmunodeprimidos hospitalizados tienen alteración de la flora de la cavidad oral y hasta el 25% de ellos desarrolla neumonía nosocomial.

Neumonía por neumococos

Aun con el advenimiento de la terapia con antibióticos, *S. pneumoniae* (neumococos) sigue siendo uno de los problemas más significativos como causa de neumonía. Es la enfermedad más importante en adultos jóvenes o de mediana edad. Es rara en los lactantes, menos común en los ancianos y mucho menos frecuente en los hombres que en las mujeres.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La neumonía por neumococos es generalmente consecuencia de una alteración de los mecanismos de defensa del aparato respiratorio. Con frecuencia aparece después de una infección de las vías respiratorias altas de origen viral (p. ej., gripe). La estimulación de las secreciones bronquiales por la infección viral produce un ambiente favorable para el crecimiento de *S. pneumoniae*, que forma parte de la flora normal de la nasofaringe. Las secreciones acuosas y líquidas transportan a los microorganismos hacia los alvéolos, donde inician una respuesta inflamatoria. **La inflamación aguda intensa con edema difuso sugiere la presencia de un mecanismo inmunitario.** La aspiración del neumococo también puede observarse en casos de inhibición del reflejo epiglótico, como ocurre después de la exposición al frío, la anestesia o una intoxicación alcohólica. La lesión pulmonar causada, a manera de ejemplo, por insuficiencia cardíaca congestiva y gases irritantes también aumenta la susceptibilidad a neumonía por neumococos.

La cápsula del neumococo protege al microorganismo contra la fagocitosis por parte los macrófagos alveolares. Este microorganismo debe entonces ser opsonizado antes de poder ser ingerido y eliminado. En una persona inmunocompetente, los anticuerpos antineumococos actúan como opsoninas, pero en un hospedero que no ha tenido exposición previa a una cepa infecciosa específica de *S. pneumoniae*, hay que buscar una alternativa complementaria para opsonizar a la bacteria.



PATOLOGÍA: En una fase temprana de la neumonía por neumococo se produce líquido de edema rico en proteínas con abundantes microorganismos que ocupan los alvéolos (fig. 12-13). La intensa congestión capilar conlleva la salida masiva de leucocitos polimorfonucleares y una hemorragia intraalveolar (fig. 12-14). Dada la consistencia firme del pulmón afectado, éste tiene semejanzas con el hígado, por lo que esta fase ha sido también denominada "hepatización roja" (fig. 12-13).

La siguiente fase, que se produce 2 días o más después, dependiendo del éxito del tratamiento, incluye la lisis por leucocitos polimorfonucleares y la aparición de macrófagos, que fagocitan los neutrófilos fragmentados y otros restos inflamatorios. En esta etapa, la congestión disminuye, pero el pulmón todavía tiene una consistencia dura ("hepatización gris") (fig. 12-13). El exudado alveolar es eliminado y el pulmón regresa gradualmente a la normalidad.

Algunas de las complicaciones de la neumonía por neumococos son:

- **Pleuritis**, por lo general dolorosa, que es frecuente debido a que el neumococo se extiende con facilidad hacia la pleura.
- **Derrame pleural**, que se produce con frecuencia, pero por lo general se resuelve.
- **Pitórax**, como resultado de la infección del derrame pleural, que puede curarse con la presencia de importante fibrosis.
- **Empiema**, acumulación localizada de pus con paredes fibrosas (resultado de un pitórax persistente).
- **Bacteriemia**, que se presenta en etapas tempranas de la neumonía por neumococo en más del 25% de los casos y que puede producir endocarditis o meningitis. Los pacientes con asplenia por lo general mueren cuando se produce bacteriemia por este agente.
- **Fibrosis pulmonar**, que es una complicación rara de la neumonía por neumococos. El exudado intraalveolar se organiza formando tapones intraalveolares de tejido de granulación conocidos como **neumonía organizada**. Gradualmente, el aumento de la fibrosis alveolar produce un lóbulo endurecido y contraído, una complicación rara conocida como **carnificación**.
- **Absceso pulmonar** es una complicación rara de la neumonía por neumococo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La neumonía neumocócica comienza súbitamente, acompañada de fiebre y escalofríos. Es normal la presencia de dolor torácico secundario a implicación de la pleura. Es frecuente asimismo la aparición de hemoptisis, que es característicamente "herrumbrosa", debido a que deriva de sangre modificada en el espacio alveolar. En la radiografía se puede observar ocupación alveolar de grandes zonas del pulmón, que producen un aspecto sólido que se extiende en todos los lóbulos o segmentos. Antes del tratamiento antibiótico era habitual la presencia de fiebre intensa, disnea, debilitamiento e incluso pérdida de la conciencia. Estos síntomas eran seguidos por crisis tras entre 5 y 10 días, cuando el paciente moribundo se tornaba súbitamente afebril y la posibilidad de fallecimiento se alejaba. La mejoría satisfactoria de la crisis era reflejo de la instauración de una respuesta inmunitaria efectiva contra la infección. Desafortunadamente, cerca de un tercio de los casos terminaba en muerte. En la actualidad, se cuenta con un tratamiento efectivo para la neumonía neumocócica y algunos síntomas responden rápidamente, aunque la lesión puede persistir en las radiografías varios días antes de desaparecer.

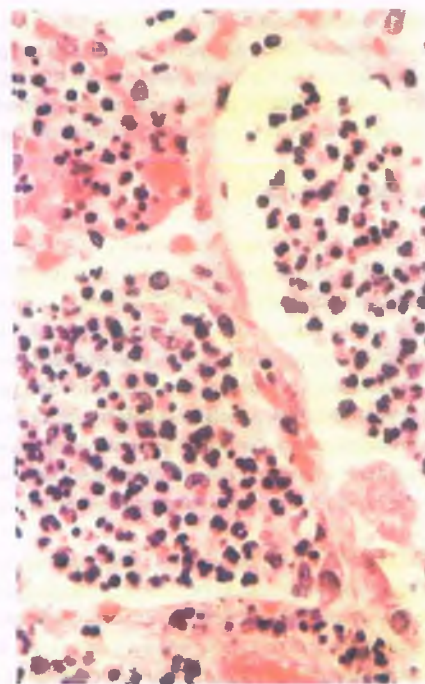
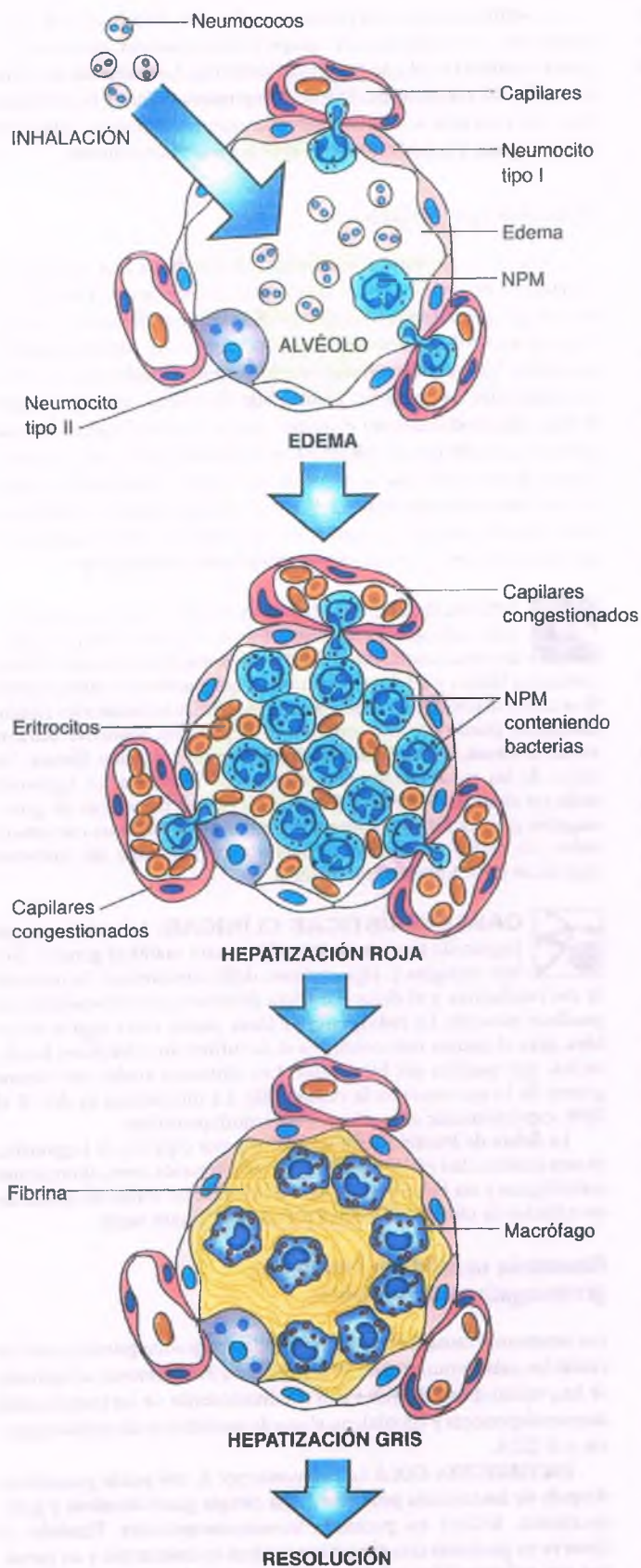


Figura 12-14. Neumonía neumocócica. Se observan los alvéolos ocupados por completo con exudado conformado por leucocitos polimorfonucleares y algunos macrófagos.

Neumonía por *Klebsiella*

Junto a *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* es el único microorganismo que produce neumonía lobular con cierta frecuencia. Sin embargo, *K. pneumoniae* sólo causa el 1% de todos los casos de neumonía adquirida en la comunidad. La enfermedad se relaciona muy frecuentemente con alcoholismo y es más habitual en individuos del sexo masculino de mediana edad, aunque la diabetes y la enfermedad pulmonar crónica también aumentan el riesgo de padecerla.



PATOLOGÍA: Las etapas de la neumonía por *kebsiella* no están tan bien descritas como en el caso de la neumonía por neumococo, pero la fase de congestión aguda y hemorragia es menos acentuada. El microorganismo *K. pneumoniae* posee una cápsula gruesa, gelatinosa, que da a la superficie de corte del pulmón una apariencia mucosa característica. Otro rasgo de la neumonía por *Klebsiella* es que el lóbulo afectado aumenta de tamaño, de manera que las cisuras se "abultan" y alcanzan regiones no afectadas. Hay una tendencia a la presencia de necrosis y formación de abscesos. Una complicación grave es la **fístula broncopleurales** (es decir, una comunicación entre la vía respiratoria bronquial y el espacio pleural).

Figura 12-13. Patogénesis de la neumonía lobular neumocócica. El neumococo, con un patrón característico en pares (diplococos), se multiplica con rapidez en los espacios alveolares, donde produce un importante edema. Desencadena una respuesta inflamatoria aguda en la que destacan los leucocitos polimorfonucleares y la congestión (hepatización roja). Conforme el proceso inflamatorio continúa, los macrófagos reemplazan a los leucocitos polimorfonucleares y comienzan el proceso de digestión de restos (hepatización gris). Este proceso suele resolverse, pero pueden aparecer algunas complicaciones. NPM = neutrófilos polimorfonucleares.

El inicio de la neumonía por *Klebsiella* es menos dramático que el de la neumonía por neumococo, pero la enfermedad puede ser más peligrosa. Antes del uso de los antibióticos, la mortalidad de neumonía por *Klebsiella* era del 50 al 80%. Incluso con el inicio oportuno de administración de antibióticos, la mortalidad sigue siendo considerable.

Neumonía estafilocócica

La neumonía estafilocócica produce sólo el 1% de las neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad. Sin embargo, *Staphylococcus aureus* implica una sobreinfección pulmonar común después de haber cursado gripe y otras infecciones virales del aparato respiratorio. Durante la pandemia de gripe en 1918, fue la principal causa de muerte. Los episodios repetidos de neumonía por estafilococos se observan en pacientes con fibrosis quística, debido a colonización de las vías respiratorias con bronquiectasias. La neumonía estafilocócica nosocomial se presenta típicamente en pacientes con enfermedades crónicas con predisposición a la aspiración y en aquellos que se encuentran intubados.



PATOLOGÍA: Al igual que las infecciones estafilocócicas en otras zonas, la neumonía por este microorganismo se caracteriza por la aparición de absceso. La neumonía estafilocócica de focos múltiples produce muchos pequeños abscesos. En los lactantes y, con menor frecuencia, en los adultos, esto puede conllevar la producción de *neumatoceles*, es decir espacios quísticos de pared delgada cubiertos fundamentalmente por tejido respiratorio. Los neumatoceles se pueden expandir rápidamente y comprimir estructuras pulmonares circundantes o romperse en la cavidad pleural causando a su vez neumotórax a tensión. Los neumatoceles se desarrollan cuando los abscesos se rompen dentro de la vía respiratoria, lo que permite la expansión del primero por la tracción ejercida durante la inspiración. Otras complicaciones de la neumonía por estafilococos son la aparición de cavernas y los derrames pleurales, pero el empiema es raro. La neumonía por estafilococo requiere un tratamiento agresivo, sobre todo porque el *S. aureus* es con frecuencia resistente a los antibióticos.

Otras neumonías estreptocócicas

Las infecciones pulmonares por *Streptococcus pyogenes* de grupo A fueron identificadas en soldados a principios del siglo XIX. Sus características histopatológicas fueron descritas durante la Primera Guerra Mundial. La neumonía por estreptococos se presenta de manera característica después de infecciones de las vías respiratorias de origen viral y fue una causa frecuente de sobreinfección durante la pandemia de gripe entre 1918 y 1919. Es raro que se presente en la comunidad pero se produce ocasionalmente en pacientes inmunodeprimidos o debilitados.



PATOLOGÍA: En el examen macroscópico, los pulmones de los pacientes que mueren por neumonía por estreptococo tienen mayor peso por la presencia de edema y sangre. La consolidación seca (hepatización) no es característica de esta enfermedad. En la observación con microscopio, los alvéolos se encuentran ocupados por líquido rico en fibrina, pero los neutrófilos son escasos. Después de una neumonía prolongada puede aparecer necrosis alveolar. El empiema es una complicación común.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con neumonía por estreptococo presentan fiebre de inicio súbito, disnea, tos, dolor torácico, hemoptisis y con frecuencia cianosis. En la radiografía, se observa un patrón de bronconeumonía; no se aprecia consolidación lobular. Se requiere tratamiento antibiótico intensivo.

La neumonía por estreptococo en el recién nacido suele ser producida por el estreptococo del grupo B (*Streptococcus agalactiae*), un germen habitual en el aparato genital femenino. Los síntomas son similares a los del síndrome de dificultad respiratoria infantil. Sin embargo, los recién nacidos a término generalmente presentan un cuadro de toxemia grave y pueden morir al cabo de unas cuantas horas.

Neumonía por Legionella

En 1976, una enfermedad respiratoria desconocida con una elevada mortalidad produjo un brote en la Legión Americana, en Filadelfia. El microorganismo responsable, *Legionella pneumophila*, es una bacteria de crecimiento difícil, con requerimientos especiales para su desarrollo en cultivo. Los estudios serológicos e histológicos mostraron que diversas epidemias de causa no identificada sucedidas con anterioridad habían sido producidas por el mismo agente. Los microorganismos del género *Legionella* pueden sobrevivir en ambientes acuáticos y ocasionar brotes de neumonía que se originan en el agua contaminada presente en los sistemas de enfriamiento por aire acondicionado, los condensadores por evaporación y lugares en construcción. No se contagia de persona a persona y no hay un reservorio animal ni humano.



PATOLOGÍA: En casos mortales de neumonía por *Legionella*, múltiples lóbulos muestran bronconeumonía, con grandes áreas confluentes. En el análisis microscópico, los alvéolos contienen fibrina y células inflamatorias, que pueden ser tanto neutrófilos como macrófagos. La necrosis de las células inflamatorias (leucocitoclasia) puede ser muy extensa. Si el paciente sobrevive durante varias semanas, el exudado puede mostrar organización fibrosa. Un tercio de los casos pueden complicarse con empiema. La *Legionella* suele ser abundante dentro y fuera de las células fagocíticas. Es gramnegativo pero es difícil de observar mediante las tinciones convencionales. La mejor manera de observarla es mediante las tinciones argentícas y por inmunofluorescencia.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La neumonía por *Legionella* tiene un inicio súbito, con malestar general, fiebre, mialgias y, algo curioso, dolor abdominal. Es habitual la tos productiva y el dolor torácico, debido a que en ocasiones se produce pleuritis. La radiografía de tórax puede tener signos variables, pero el patrón más común es el de infiltrados alveolares localizados, que pueden ser bilaterales. Los síntomas suelen ser menos graves de lo que muestra la radiografía. La mortalidad es del 10 al 20%, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

La **fiebre de Pontiac**, también causada por especies de *Legionella*, es una enfermedad febril con síntomas respiratorios leves, alteraciones radiológicas y un buen pronóstico. Se presenta en forma de epidemia en edificios de oficinas y afecta al parecer a personas sanas.

Neumonía causada por bacterias gramnegativas oportunistas

Las neumonías causadas por microorganismos gramnegativos, entre los cuales los más comunes son *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, se han vuelto más frecuentes con el advenimiento de los tratamientos inmunodepresores y citotóxicos, el uso de antibióticos de amplio espectro y el SIDA.

ESCHERICHIA COLI: La neumonía por *E. coli* puede presentarse después de bacteriemia posterior a una cirugía gastrointestinal y genitourinaria, incluso en pacientes inmunocompetentes. También se observa en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia y en personas con enfermedades crónicas en el espacio pulmonar o cardíaco. Se presenta como una bronconeumonía y responde mal al tratamiento.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA: La neumonía por *Pseudomonas* se presenta con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos o en

los que sufren quemaduras o fibrosis quística. Es habitual tener antecedentes de administración de tratamiento antibiótico por alguna otra infección. Con frecuencia se relaciona con vasculitis infecciosa, en la que se pueden apreciar un gran número de microorganismos en las paredes de los vasos sanguíneos, que dan como resultado infartos pulmonares. La respuesta al tratamiento antibiótico de la neumonía por *Pseudomonas* suele ser mala.

Neumonía por otros microorganismos anaerobios

Muchos microorganismos anaerobios son habituales en la cavidad bucal, en especial en personas con mala higiene dental. Entre éstos se encuentran ciertos estreptococos, fusobacterias y especies de *Bacteroides*. Los trastornos de la deglución, como sucede en los alcohólicos, pacientes anestesiados y personas con crisis convulsivas, predisponen a la aspiración de bacterias anaerobias. Las infecciones pulmonares resultantes producen neumonías necrosantes, que con frecuencia desembocan en abscesos pulmonares. La complicación más dramática es la gangrena pulmonar, resultado de la trombosis de algunas de las ramas de la arteria pulmonar y el consecuente infarto. Es una urgencia médica que requiere la extirpación de la parte afectada del pulmón.

Psitacosis

La psitacosis es una infección pulmonar debida a la inhalación de *Chlamydia psittaci*, presente en polvo contaminado con heces de pájaros, por lo general mascotas y con mayor frecuencia pericos. Se caracteriza por síntomas sistémicos graves, como fiebre, malestar general y mialgias, pero de manera sorpresiva con pocos síntomas respiratorios distintos a la presencia de tos. Las radiografías de tórax suelen ser negativas y cuando hay anomalías, se observa consolidación irregular y un patrón intersticial. Las características morfológicas en la mayoría de los casos se desconocen, pero la enfermedad se origina muy probablemente por una neumonía intersticial. En caso de muerte, se observan diferentes grados de daño alveolar difuso (DAD) junto con edema, neumonía intraalveolar y necrosis.

Neumonía por ántrax y peste neumónica

Los acontecimientos mundiales más recientes han propiciado que se ponga mayor atención a los agentes infecciosos que pueden ser utilizados como armas biológicas con fines de terrorismo. Entre estos destacan *Bacillus anthracis* y *Yersinia pestis*.

B. anthracis es el agente causal del ántrax y está caracterizado por ser un microorganismo grampositivo de tipo bacilo formador de esporas. El ántrax se produce en muchas especies de animales domésticos, pero la infección en el ser humano es muy poco frecuente o sólo en brotes esporádicos. La transmisión se produce por contacto directo con las esporas y el contagio persona a persona es raro. El ántrax cutáneo rara vez es mortal, pero la inhalación tiene una alta mortalidad. Las esporas de ántrax son muy resistentes a la sequedad y cuando son inhaladas se ven transportadas hacia los ganglios linfáticos del mediastino. Desde este lugar, los bacilos se reproducen y diseminan con rapidez a través del torrente sanguíneo para alcanzar otros órganos, incluyendo los pulmones. Posteriormente se produce necrosis hemorrágica de los órganos infectados, entre los cuales destaca la masa mediastínica hemorrágica. En los pulmones, la enfermedad se manifiesta por bronquitis hemorrágica y zonas confluentes de neumonía hemorrágica.

Y. pestis, es el agente causal de la peste, que producen dos formas de infección, una bubónica y otra neumónica. En la peste neumónica los microorganismos son inhalados directamente sin transmisión por un artrópodo vector y la enfermedad puede diseminarse también de persona a persona. Los pulmones muestran extensa bronconeumonía hemorrágica, pleuritis y crecimiento de los ganglios linfáticos mediastínicos. Sin tratamiento la enfermedad avanza rápidamente y con una alta mortalidad.



Figura 12-15. Neumonía por micoplasma. Bronquiolitis crónica con exudado neutrófilo en su luz (flecha).

La neumonía por *Mycoplasma* produce un patrón de neumonía atípica

A diferencia de la neumonía lobular, la neumonía atípica tiene un inicio gradual. La leucocitosis está ausente o es muy leve y la evolución suele ser prolongada. Los síntomas respiratorios pueden ser mínimos o graves, y en la radiografía de tórax se observa un patrón de neumonía intraalveolar en parches o infiltrado intersticial. La infección produce característicamente bronquiolitis con exudado neutrófilo intraluminal y un intenso infiltrado linfoplasmocítico en las paredes bronquiolares (fig. 12-15). El *Mycoplasma* carece de una pared celular rígida, como sucede con la mayoría de las bacterias. Este crecimiento es lento y con frecuencia es difícil de obtener en cultivos con métodos tradicionales. El diagnóstico suele establecerse mediante la detección con pruebas serológicas de anticuerpos contra *M. pneumoniae* o aglutininas en frío. La eritromicina es efectiva y la infección rara vez desemboca en la muerte.

La tuberculosis es la infección granulomatosa clásica

Conocida desde el antiguo Egipto, la tuberculosis azotó Europa y Norteamérica en el siglo XIX. Su prevalencia disminuyó exponencialmente en el siglo XX y el advenimiento de los antituberculosos disminuyó aún más su impacto. Sin embargo, la tuberculosis ha resurgido en fechas recientes, en particular por cepas farmacorresistentes y entre pacientes con SIDA. La infección se explica con mayor detalle en el capítulo 9. A continuación se considera sólo la patología pulmonar relacionada con la misma.

La tuberculosis representa la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, aunque algunas infecciones por micobacterias atípicas pueden simular tuberculosis. La enfermedad se divide en tuberculosis primaria y secundaria (o reactivación).

TUBERCULOSIS PRIMARIA: La enfermedad es adquirida por la exposición inicial a *M. tuberculosis*, por lo general como resultado de la inhalación de aerosoles infectados generados cuando tose una persona con tuberculosis cavitaria. Los microorganismos inhalados se multiplican en los alvéolos debido a que los macrófagos alveolares no pueden eliminar con efectividad la bacteria.



PATOLOGÍA: La lesión de Ghon es la primera que aparece con la tuberculosis primaria y consiste en un granuloma parenquimatoso periférico, por lo general en los lóbulos superiores.



Figura 12-16. Tuberculosis primaria. El complejo de Ghon resuelto está representado por un nódulo subpleural y los ganglios linfáticos hilares afectados.

Cuando esta lesión se asocia con crecimiento de ganglios linfáticos mediastínicos, se forma el **complejo de Ghon** (fig. 12-16). En el examen macroscópico, se observa una cicatriz, con un nódulo de Ghon subpleural de 1 a 2 cm de diámetro, bien delimitado y con necrosis central. En fases más avanzadas, se observa fibrosis y calcificación. En el análisis microscópico, hay un granuloma con necrosis caseosa central (fig. 12-17) y grado variable de fibrosis; las características microscópicas del drenaje de los ganglios linfáticos hiliares son similares a las de la lesión parenquimatosa periférica.

La mayoría (el 90% o más) de las infecciones primarias de tuberculosis son asintomáticas; las lesiones se mantienen localizadas y se curan. En algunos casos, hay extensión autolimitada a la pleura, con derrame pleural secundario. Con menos frecuencia, la tuberculosis primaria no se limita y se disemina a otras partes del pulmón (**tuberculosis primaria progresiva**). Esto suele suceder en niños pequeños o adultos inmunodeprimidos. En estos casos, la lesión inicial crece produciendo áreas de necrosis de hasta 6 cm o más en su diámetro mayor. La presencia de licuefacción central produce cavernas, las cuales se expanden hasta ocupar la mayor parte del lóbulo inferior. Al mismo tiempo, el drenaje de los ganglios linfáticos muestra cambios histológicos similares. La erosión de los bronquios por un proceso de necrosis conduce a la diseminación pulmonar de la enfermedad.

TUBERCULOSIS SECUNDARIA: Esta etapa representa la reactivación de la tuberculosis pulmonar primaria o una nueva infección en un hospedero previamente expuesto a la tuberculosis primaria.



PATOLOGÍA: La reacción inicial a *M. tuberculosis* es diferente en la tuberculosis secundaria. La respuesta inmunitaria celular se produce después de un intervalo de latencia y lleva a la formación de muchos granulomas y diseminación del tejido necrótico. Los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores son los más frecuentemente afectados, pero el segmento superior del lóbulo inferior también puede serlo y no hay parte del pulmón que se pueda excluir. Aparece una lesión difusa, fibrótica, mal delimitada, con áreas

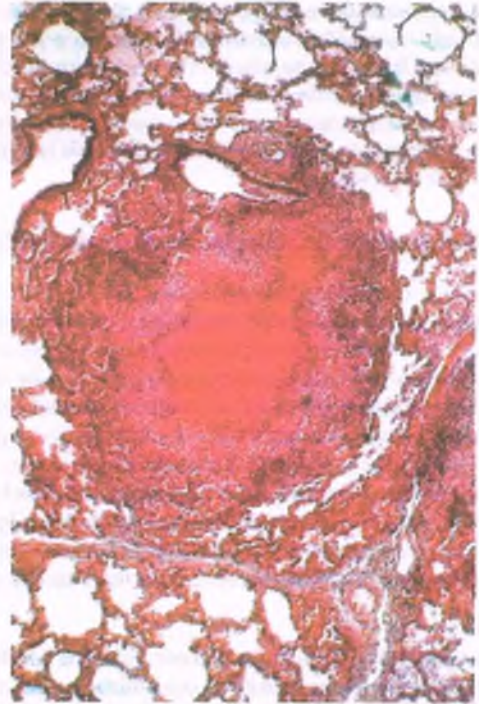


Figura 12-17. Granuloma necrosante por *Mycobacterium tuberculosis*. Presencia de pequeño granuloma tuberculoso con necrosis caseosa central presente en el parénquima pulmonar. El centro necrótico está rodeado por histiocitos, células gigantes y tejido fibroso.

localizadas de necrosis caseosa. Por lo general, este foco se resuelve y calcifica, pero en algunos casos erosiona el bronquio, después de lo cual drena material infeccioso que origina una caverna tuberculosa.

Las cavernas tuberculosas varían de 1 cm de diámetro a regiones quísticas que ocupan casi la totalidad del pulmón. La mayoría miden de 3 a 10 cm de diámetro y tienden a localizarse en los ápices de los lóbulos superiores (fig. 12-18), aunque pueden presentarse en cualquier parte del órgano. La pared de la cavidad está formada por una membrana interna delgada de color gris que contiene nódulos necróticos suaves; una zona intermedia de tejido de granulación, y un reborde externo de

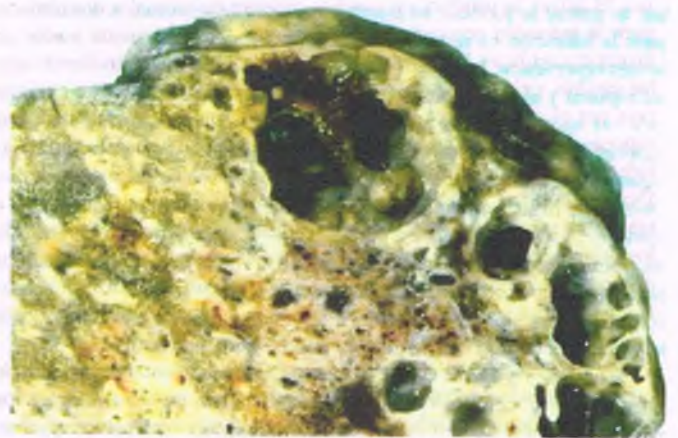


Figura 12-18. Caverna tuberculosa. El ápice del lóbulo superior izquierdo muestra cavidades tuberculosas rodeadas de parénquima pulmonar consolidado y fibrótico que contiene pequeños tubérculos.

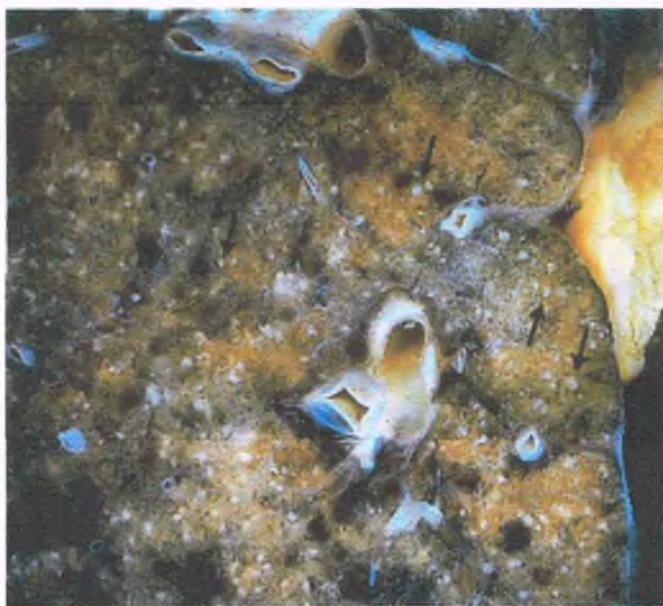


Figura 12-19. Tuberculosis miliar. Múltiples nódulos de tamaño milimétrico (flechas) distribuidos en todo el parénquima pulmonar.

colágeno. La luz se encuentra ocupada por material caseoso que contiene bacilos resistentes al ácido-alcohol. Las cavidades con frecuencia se comunican libremente con los bronquios y la liberación de material infeccioso hacia las vías respiratorias se produce con facilidad dentro del pulmón. Las paredes de las cavidades tuberculosas resueltas pueden volverse fibróticas y calcificarse.

La tuberculosis secundaria se relaciona con diversas complicaciones:

- La **tuberculosis miliar** se caracteriza por múltiples granulomas tuberculosos de tamaño muy pequeño (como semillas de mijo) (fig. 12-19) presente en muchos órganos. Los microorganismos se diseminan desde el pulmón hacia otros lugares a través de la circulación, por lo general durante la tuberculosis secundaria, pero ocasionalmente también en la tuberculosis primaria.
- La **hemoptisis** es causada por la erosión de pequeñas arterias pulmonares en la pared de la cavidad. Pueden ser lo suficientemente

graves como para que un paciente pueda sufrir asfixia con su propia sangre.

- La **fistula broncopleurale** se presenta cuando una cavidad subpleural se rompe hacia el espacio pleural. De hecho, esto produce empiema y neumotórax.
- La **laringitis tuberculosa** es consecuencia de la salida de material infeccioso durante la tos.
- La **tuberculosis intestinal** puede ser resultado de la deglución de este mismo material infectado con tuberculosis.
- La **aspergiloma** es una masa micótica que se produce por la sobreinfección de una cavidad permanentemente abierta cuando se expone a *Aspergillus*; el hongo puede llenar toda la cavidad.

MYCOBACTERIUM AVIUM INTRACELULAR (MAI): En pacientes con SIDA, cuya capacidad de superar una reacción granulomatosa está disminuida, la neumonía por MAI se caracteriza por un infiltrado difuso de macrófagos e innumerables microorganismos resistentes a ácido-alcohol (fig. 12-20). La MAI puede colonizar las vías respiratorias de individuos de edad avanzada inmunocompetentes con trastornos pulmonares de base, como bronquiectasias, o puede producir inflamación granulomatosa con o sin cavitación. *Mycobacterium kansasii* produce un espectro de enfermedad similar al de la MAI, pero no es tan frecuente, presentándose con una distribución geográfica más limitada.

La actinomicosis se caracteriza por producir múltiples abscesos pulmonares

La actinomicosis es causada por la infección con actinomicetos, entre los cuales el microorganismo pulmonar más habitual es *Actinomyces israelii*. Aunque este actinomiceto tiene el aspecto de un hongo, se trata de una bacteria filamentososa anaerobia. Estos microorganismos grampositivos residen en condiciones normales en la cavidad bucal y nasal e infectan los pulmones por aspiración de contenido de la bucofaringe o por extensión a partir de un absceso subdiafragmático o hepático actinomicótico.



PATOLOGÍA: Las lesiones pulmonares por actinomicosis consisten en múltiples pequeños abscesos pulmonares interconectados. Los bordes de los abscesos son granulomatosos, pero la zona de necrosis central es purulenta y contiene colonias de microorganismos, que son bacterias grampositivas delgadas, ramificadas y filamentosas. En los bordes de las colonias se observan filamentos basófilos con el extremo en forma de palillo de tambor que son observables a simple vista como pequeñas partículas amarillas ("gránulos de azufre"). Los

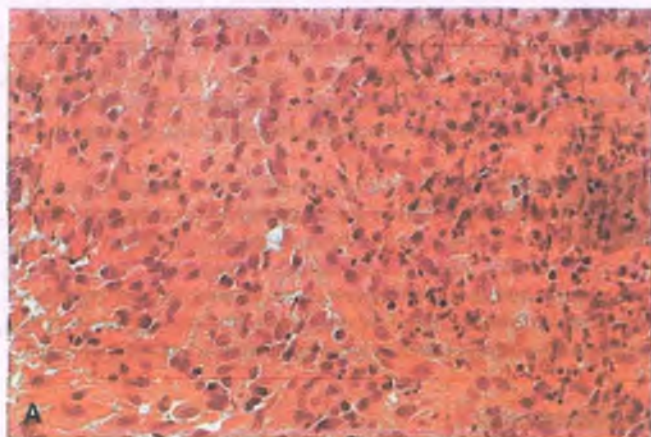


Figura 12-20. La neumonía por *Mycobacterium avium-intracellulare* en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). **A.** La neumonía se caracteriza por un vasto infiltrado con macrófagos. **B.** En la tinción de Ziehl-Neelsen se observan numerosos microorganismos resistentes a ácido-alcohol.

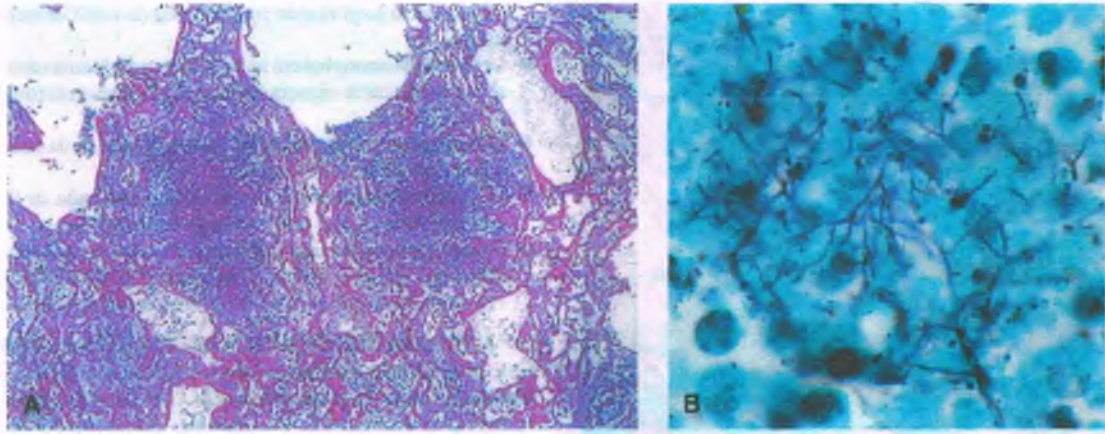


Figura 12-21. Nocardiosis. A. Corte de tejido en el que se observan abscesos formados por múltiples acumulaciones localizadas de inflamación aguda. B. Los microorganismos son bacterias delgadas, filamentosas y ramificadas (con tinción argéntica con metenamina de Gomori).

abscesos pueden invadir la pleura y producir fístulas y empiema broncopulmonar. También pueden extenderse hasta la pared torácica.

Nocardia suele ser un microorganismo oportunista

Las especies de *Nocardia* son bacterias grampositivas filamentosas que causan neumonía progresiva, aguda o crónica. La infección es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en aquellos con linfomas, neutropenia, enfermedades granulomatosas de la infancia y proteinosis alveolar pulmonar. La causa más común de neumonía de este tipo es *Nocardia asteroides*.



PATOLOGÍA: En el análisis histopatológico, los pulmones muestran abscesos (fig. 12-21 A), los cuales tienen características granulomatosas propias de las infecciones crónicas. Los microorganismos se caracterizan por ser delgados, característicamente con filamentos finos y ramificados casi siempre en ángulo recto (fig. 12-21 B). En los cortes de tejido, se aprecian mejor con tinción de Gram o de Gomori argéntica con metenamina (fig. 12-21 B). También se tiñe débilmente con la técnica resistente a ácido-alcohol.

Las infecciones por hongos pueden ser geográficas u oportunistas

Histoplasmosis

La histoplasmosis es una enfermedad del medio oeste y del sureste de Estados Unidos, en especial de las riveras del Misisipi y Ohio. Es causada por inhalación de *Histoplasma capsulatum*, presente en polvo infectado por lo general de guano de aves.



PATOLOGÍA: La histoplasmosis tiene muchas características clínicas y patológicas en común con la tuberculosis. La mayoría de las infecciones son asintomáticas y producen lesiones similares al complejo de Ghon, incluyendo el granuloma parenquimatoso y lesiones similares en los ganglios linfáticos de drenaje. Los granulomas son particularmente propensos a calcificarse, con frecuencia siguiendo un patrón concéntrico laminar. En la fase aguda, se observan numerosos microorganismos dentro de los macrófagos. Posteriormente, aparece inflamación granulomatosa, con frecuencia con una región de necrosis central. Los granulomas se resuelven dando lugar a fibrosis y calcificación, pero la zona de necrosis central puede persistir. Los micro-

organismos de forma esférica se observan con mayor facilidad mediante tinción argéntica como estructuras de diámetro de 2 a 4 μm y patrón de gemación de base estrecha.

En algunos casos las lesiones pulmonares evolucionan o se reactivan, dando lugar a lesión fibrótica progresiva y lesión necrótica, que se asemejan a la reactivación de la tuberculosis. Sin embargo, las lesiones por histoplasmosis son más fibróticas que las de la tuberculosis y es menos común la presencia de cavitaciones. La razón para la progresión se desconoce, aunque se atribuye a una elevada dosis del agente infeccioso y la mala respuesta del hospedero como factores determinantes. Los pacientes inmunodeprimidos tienen un riesgo particularmente elevado de diseminación de *Histoplasma* dentro de los pulmones y hacia otros órganos.

Coccidioidomicosis

La coccidioidomicosis, causada por inhalación de esporas de *Coccidioides immitis*, era conocida originalmente como fiebre del valle de San Joaquín, después de haber sido identificada esta enfermedad como endémica de esta zona durante muchos años. Sin embargo, la infección se ha diseminado por otras zonas del suroeste de Estados Unidos y comparte muchas manifestaciones clínicas y patológicas con la histoplasmosis y la tuberculosis. En los cortes histológicos el microorganismo se observa como pequeñas esferas, de 30 a 100 μm de diámetro, con una gruesa pared refringente. Las esferas contienen innumerables endosporas, de 2 a 5 μm de diámetro, también pueden observarse las esférulas vacías o endosporas que han sido liberadas en los tejidos.



PATOLOGÍA: En la mayoría de los casos las lesiones se encuentran limitadas por un granuloma parenquimatoso periférico, con o sin granulomas de ganglios linfáticos. En ocasiones, la lesión puede evolucionar lentamente. En personas inmunodeprimidas la enfermedad puede evolucionar con rapidez, con liberación de endosporas en el pulmón, en cuyo caso la reacción hística puede ser purulenta, como en los padecimientos granulomatosos.

Criptococosis

La criptococosis se debe a la inhalación de esporas de *Cryptococcus neoformans*, que se encuentra por lo general en heces de palomas. Las lesiones pulmonares varían desde pequeños granulomas parenquimatosos hasta varios grandes nódulos, neumonía consolidada e incluso forma-

ción de cavidades. La mayoría de los casos más graves de criptococosis pulmonar se producen en pacientes con inmunodeficiencia, en los cuales los microorganismos proliferan masivamente dentro del espacio alveolar con poca reacción histica. Los microorganismos tienen un diámetro de 4 a 6 μm , pero pueden ser aún mayores, con una base en ciernes estrecha y una cápsula mucóide gruesa.

Blastomicosis norteamericana

La *blastomicosis* es una enfermedad rara causada por *Blastomyces dermatitidis*. Se concentra más en las cuencas de los ríos Misuri, Misisipi y Ohio en Estados Unidos, así como en la región sur de Manitoba y noroccidental de Ontario en Canadá. Las características clínicas y patológicas se asemejan a las de otras infecciones por hongos ya mencionadas. La infección inicial produce una lesión semejante al complejo de Ghon o neumonitis progresiva. A diferencia de los complejos de Ghon tuberculosos, las lesiones localizadas de blastomicosis presentan necrosis central con reacción purulenta, rodeada de una zona de inflamación granulomatosa; los microorganismos tienen un diámetro de 8 μm a 15 μm , con una pared refringente gruesa y patrón de gemación de base ancha.

Aspergillosis

La infección pulmonar por especies de *Aspergillus*, por lo general, por *Aspergillus niger* o *Aspergillus fumigatus*, puede ocurrir bajo diversas circunstancias.

- **Aspergilosis invasiva:** es la forma más grave de infección por *aspergillus*, presente casi exclusivamente como infección oportunista en personas inmunodeficientes por lo general bajo tratamiento citotóxico o con SIDA. Los pulmones presentan zonas de consolidación en parches, multifocales y, en ocasiones, cavidades. La importante invasión de vasos sanguíneos (por lo general arterial [fig. 12-22]) da como resultado obstrucción, trombosis e infartos en el tejido pulmonar. La aspergilosis invasiva es una infección pulmonar fulminante que no cuenta con un tratamiento hasta la actualidad.
- **Aspergiloma ("bola micótica" o micetoma):** El género *Aspergillus* puede crecer en cualquier cavidad previamente existente, como aquellas originadas por tuberculosis o bronquiectasias, donde prolifera originando masas formadas por hongos (fig. 12-23). En las radiografías se observan grandes masas dentro de una cavidad que contiene aire. Las masas micóticas pueden pasar desapercibidas en el análisis clínico y ser un mero signo de interés radiológico. Sin embargo,



Figura 12-22. Aspergilosis pulmonar invasiva. Rama de la arteria pulmonar en la que se observan hifas del hongo en la pared y dentro de la luz (tinción argéntica con metenammina de Gomori).

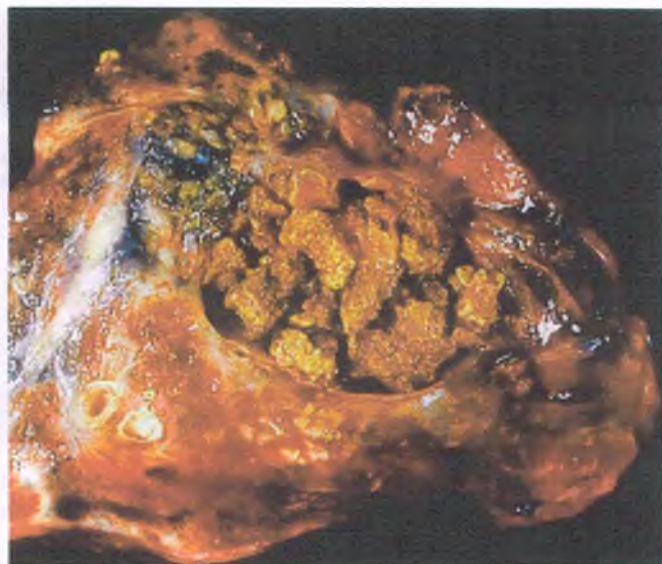


Figura 12-23. Bola micótica por Aspergillus. La imagen pulmonar muestra una cavidad ocupada por una masa micótica.

cuando presenta manifestaciones clínicas, lo más común es la hemoptisis, que puede deberse a una enfermedad subyacente o, con menor frecuencia, a la infección micótica de la pared de la cavidad.

- **Aspergilosis broncopulmonar alérgica:** Ciertos pacientes asmáticos presentan reacciones inmunitarias inusuales por *Aspergillus* caracterizadas por 1) infiltrados pulmonares transitorios en la radiografía de tórax; 2) eosinofilia en sangre y esputo; 3) reacción en las pruebas de sensibilidad cutánea y medición de precipitinas en suero contra *A. fumigatus*, y 4) aumento de IgE. En una TAC se observa engrosamiento de las paredes bronquiales y tapones de moco en los bronquios.



PATOLOGÍA: La aspergilosis broncopulmonar alérgica se encuentra invariablemente relacionada con bronquiectasias proximales (centrales), que afectan al bronquio segmentario y las siguientes dos a cuatro ramificaciones de los bronquios. Los pulmones muestran taponamientos de moco en los bronquios y los bronquiolos, infiltrado con eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden (fig. 12-24 A y B). También pueden presentarse granulomatosis broncocéntrica y neumonía eosinófila. El moco presente en los bronquios puede contener hifas tabicadas de los hongos, con una ramificación de 45°. Es interesante mencionar que el árbol bronquial periférico se encuentra disminuido.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica presentan sibilancias, dolor torácico y tos, y con frecuencia producen tapones de moco espeso. Los corticosteroides sistémicos suelen útiles para controlar los episodios agudos.

Pneumocystis jiroveci

Descrita por vez primera como "neumonía de células plasmáticas", la infección pulmonar por *Pneumocystis jiroveci* (previamente conocida como *Pneumocystis carinii*) fue identificada en lactantes desnutridos al final de la Segunda Guerra Mundial. Más adelante se identificó con mayor frecuencia con el uso del tratamiento inmunodepresor en pacientes sometidos a trasplante renal y en la quimioterapia contra el cáncer. También es causa frecuente de neumonía infecciosa en pacientes con SIDA. Antes se lo consideraba un protozoario, pero recientemente *Pneumocystis* fue reclasificado como un hongo.

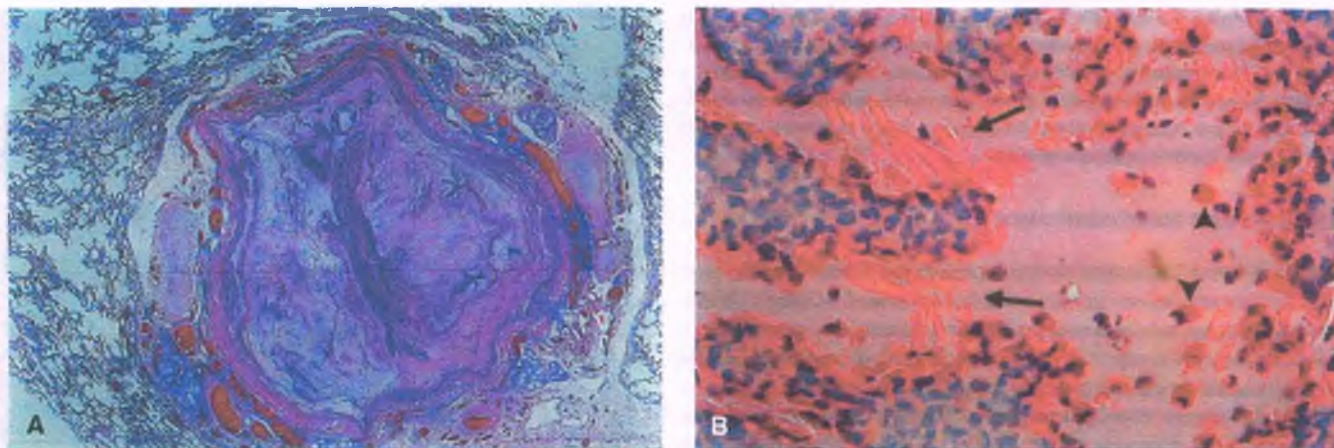


Figura 12-24. Aspergilosis broncopulmonar alérgica. A. Bronquio dilatado ocupado por un tapón de moco que presenta una densa capa de infiltrado eosinófilo. B. A mayor ampliación se observan numerosos eosinófilos (*punta de las flechas*) y cristales Charcot-Leyden (*flechas*).



PATOLOGÍA: La lesión clásica de neumonía por *Pneumocystis* es un infiltrado intersticial constituido por células plasmáticas y linfocitos así como hiperplasia de neumocitos tipo II. Los alvéolos se encuentran ocupados por un exudado espumoso característico, en el que aparecen microorganismos que se presentan como pequeñas burbujas en un fondo de exudado proteináceo (fig. 12-25 A). Mediante la tinción argéntica, los quistes se muestran redondeados y con muescas ("en cuarto creciente"), de 5 μm de diámetro (fig. 12-25 B). Mediante tinciones oscuras se puede observar el engrosamiento focal de la cápsula. Después de que se desarrollan los esporozoítos dentro del quiste, éste se rompe y adquiere una forma hendida. Los esporozoítos dan lugar a trofozoítos, los cuales pueden observarse mediante tinción de Giemsa en muestras de citología, pero son muy difíciles de observar en los cortes histológicos ordinarios. La inflamación granulomatosa presente en la neumonía por *Pneumocystis* es rara pero se observa en hasta el 5% de las biopsias de pulmón de pacientes infectados por el VIH. En algunos casos, *Pneumocystis* también produce DAD (v. a continuación).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las características clínicas y radiológicas de la neumonía por *Pneumocystis* son variables. En un extremo, los síntomas pueden ser mínimos,

mientras que por otro lado puede presentarse insuficiencia respiratoria de evolución rápida. En pacientes infectados con VIH, pueden desarrollarse quistes de pared delgada y predisponer al desarrollo de neumotórax. El diagnóstico se hace mediante la identificación del microorganismo a través de la evaluación del esputo, lavado broncoalveolar, biopsia transbronquial, biopsia por aspiración con aguja y biopsia pulmonar abierta. El tratamiento indicado es con trimetoprima-sulfametoxazol o pentamidina.

Infecciones virales del pulmón que producen daño alveolar difuso o neumonía intersticial



PATOLOGÍA: Las infecciones virales afectan en un principio al epitelio alveolar y posteriormente ocasionan infiltrado mononuclear del intersticio pulmonar (fig. 12-26). La presencia de membranas hialinas y necrosis de células epiteliales tipo I producen un aspecto indistinguible del DAD por otras causas. En algunos pacientes, el daño alveolar puede ser casi indistinguible y la enfermedad se caracteriza por hiperplasia de neumocitos tipo II e inflamación intersticial. Esta presentación contrasta con la de la mayoría de las infecciones bacterianas, en las que el exudado intraalveolar predomina y el

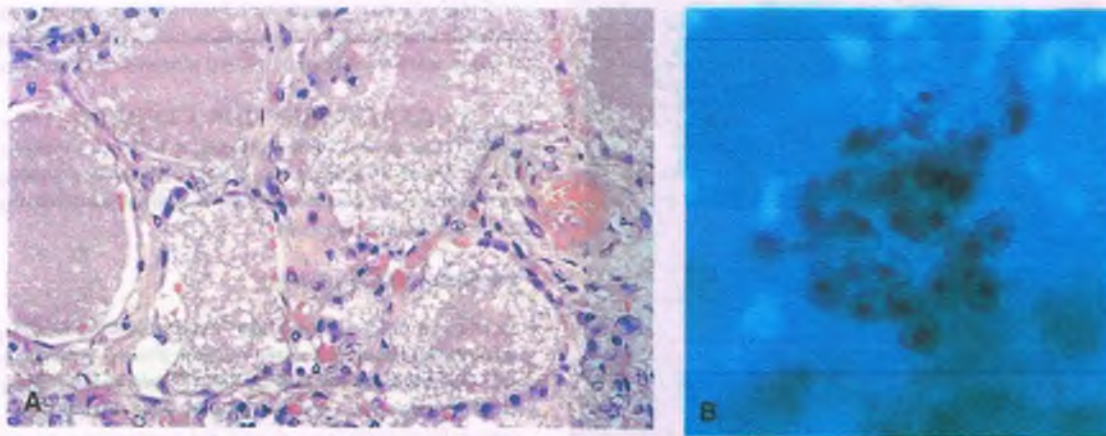


Figura 12-25. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. A. Los alvéolos se aprecian ocupados por un exudado espumoso, en tanto que el intersticio se encuentra engrosado y contiene infiltrado inflamatorio crónico. B. En la muestra de lavado broncoalveolar centrifugado y teñido mediante técnicas argénticas se observa un cúmulo de quistes de *Pneumocystis*.

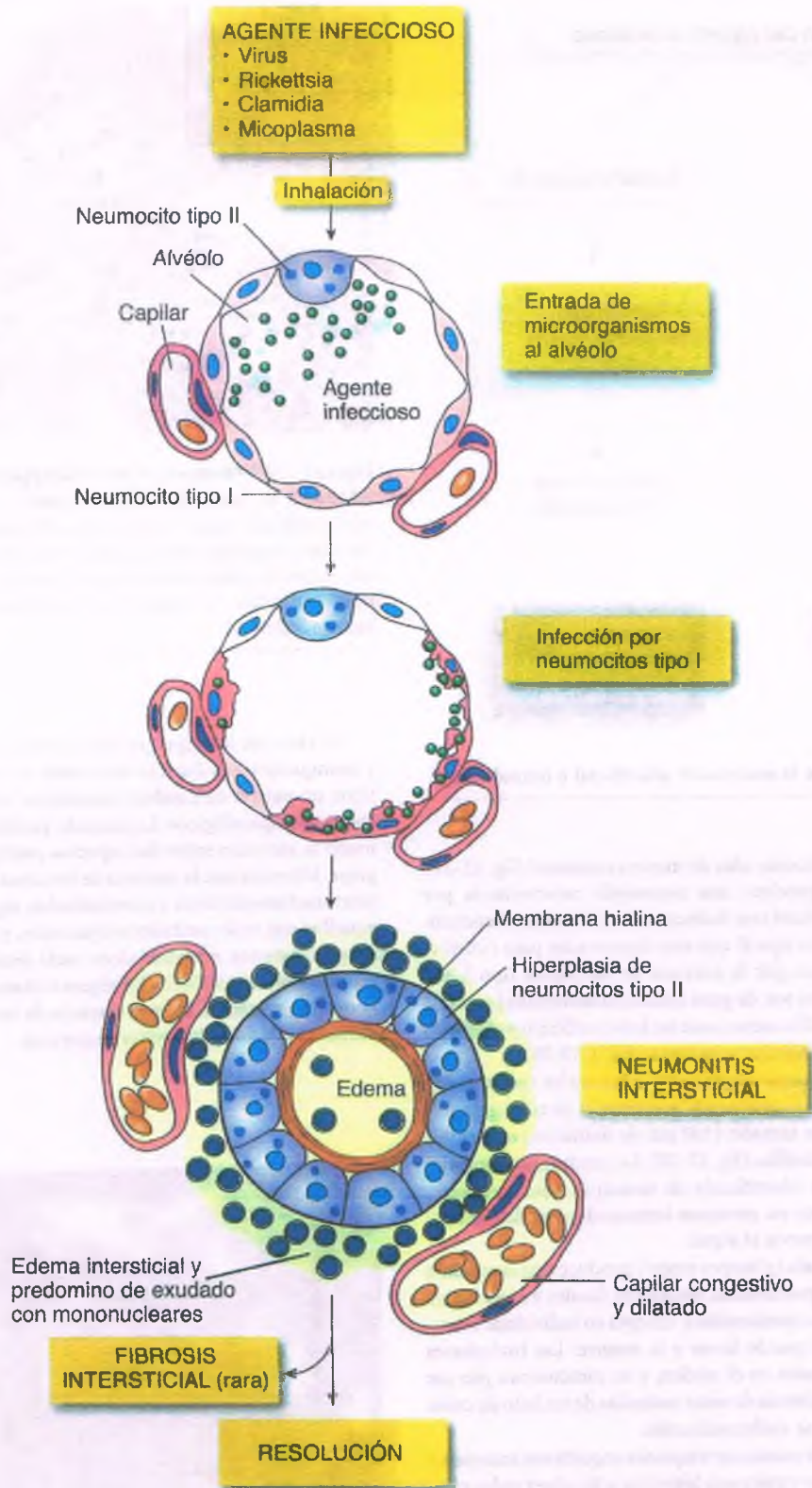


Figura 12-26. Patogenia de la neumonía intersticial. Aunque la neumonía intersticial es causada con mayor frecuencia por virus, existen otros microorganismos que también pueden producir importante inflamación intersticial. Las células tipo I son las más sensibles a este tipo de daño, perdiendo su integridad, que a su vez ocasiona edema intraalveolar. El exudado proteináceo y los restos celulares forman membranas hialinas y hay multiplicación de células tipo II en el recubrimiento del alvéolo. La inflamación intersticial se caracteriza principalmente por la presencia de células mononucleares. La enfermedad suele curarse por completo pero en ocasiones evoluciona hacia fibrosis intersticial.

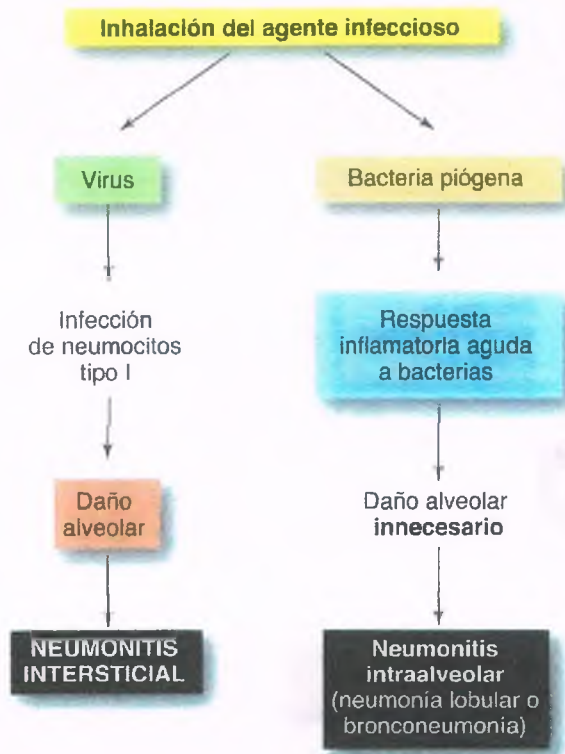


Figura 12-27. Patogenia de la neumonitis intersticial e intraalveolar.

intersticio se encuentra afectado sólo de manera ocasional (fig. 12-27).

El **citomegalovirus** produce una neumonía caracterizada por intensa infiltración intersticial con linfocitos. Los alvéolos se encuentran recubiertos por células tipo II que son regeneradas para cubrir el defecto epitelial ocasionado por la necrosis de las células tipo I. Las células alveolares infectadas son de gran tamaño (citomegalia) con una sola inclusión nuclear basófila oscura, con un halo periférico y múltiples inclusiones basófilas citoplasmáticas indistintas (fig. 12-28).

La **infección por sarampión** afecta tanto a las vías respiratorias como al parénquima. Se caracteriza por la presencia de células gigantes multinucleadas de gran tamaño (100 μm de diámetro) con inclusiones citoplasmáticas eosinófilas (fig. 12-29). La neumonía intersticial es una complicación bien identificada de sarampión, pero rara vez produce la muerte, excepto en personas inmunodeprimidas que no hayan tenido exposición previa al virus.

La **infección por varicela** (y herpes zóster) produce una neumonía diseminada, con lesiones pulmonares necróticas focales e intersticial. La lesión pulmonar suele ser asintomática, excepto en individuos **inmunodeprimidos**, en quienes puede llevar a la muerte. Las inclusiones virales pueden estar presentes en el núcleo, y se caracterizan por ser eosinófilas y refringentes además de estar rodeadas de un halo de color más claro. Puede presentarse multinucleación.

El **herpes simple** puede ocasionar traqueobronquitis necrosante así como DAD. Las inclusiones virales son idénticas a las observadas en la infección por varicela.

La **neumonía por adenovirus** produce bronquiolitis necrosante y bronconeumonía. Se pueden observar dos tipos de inclusiones nucleares: inclusiones nucleares eosinófilas rodeadas de un halo claro y "células manchadas", así como la presencia indistinta de inclusiones basófilas nucleares que llenan todo el núcleo y se encuentran rodeadas sólo por un delgado anillo de cromatina (fig. 12-30).

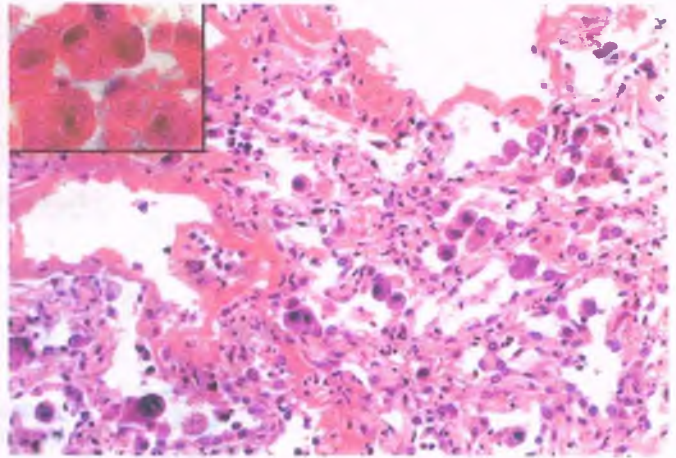


Figura 12-28. Neumonitis por citomegalovirus. Las células alveolares infectadas se ven aumentadas de tamaño y muestran inclusiones nucleares de color azul oscuro características. *Recuadro.* Mediante un acercamiento con mayor amplificación se pueden observar las células alveolares infectadas que presentan inclusiones nucleares basófilas aisladas con un halo perinuclear y múltiples inclusiones citoplasmáticas basófilas distribuidas de manera indistinta.

El **virus de la gripe** produce típicamente neumonitis intersticial y bronquiolitis similar a la observada en otras neumonías virales. No tiene un patrón de cambios citopáticos virales característico con los cortes histopatológicos. La reciente pandemia de gripe H1N1 ha llamado la atención sobre los aspectos patológicos de la neumonía por gripe. Mientras que la mayoría de los casos de infección por H1N1 son afortunadamente leves y autolimitados, algunos pacientes, sobre todo aquellos con enfermedades subyacentes, pueden llegar a la muerte. El rango de signos microscópicos varía desde neumonía intersticial y bronquiolitis hasta DAD. En algunos casos, puede haber presencia de hemorragia masiva. Con la mayoría de las cepas de virus de la gripe es habitual la sobreinfección bacteriana.

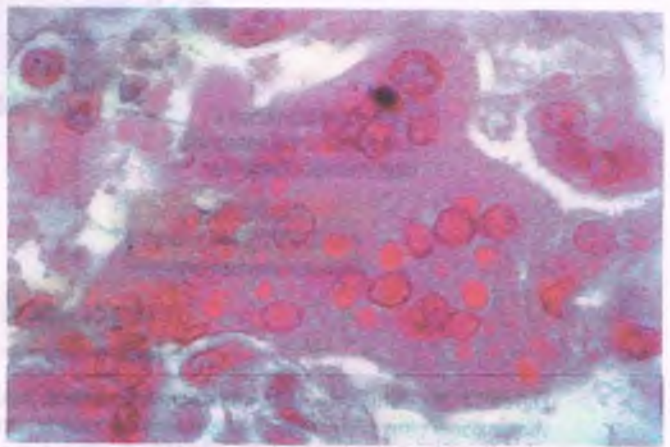


Figura 12-29. Neumonitis por sarampión. Células gigantes multinucleadas con una inclusión aislada, eosinófila, refringente dentro de cada núcleo, así como múltiples inclusiones citoplasmáticas eosinófilas irregulares.

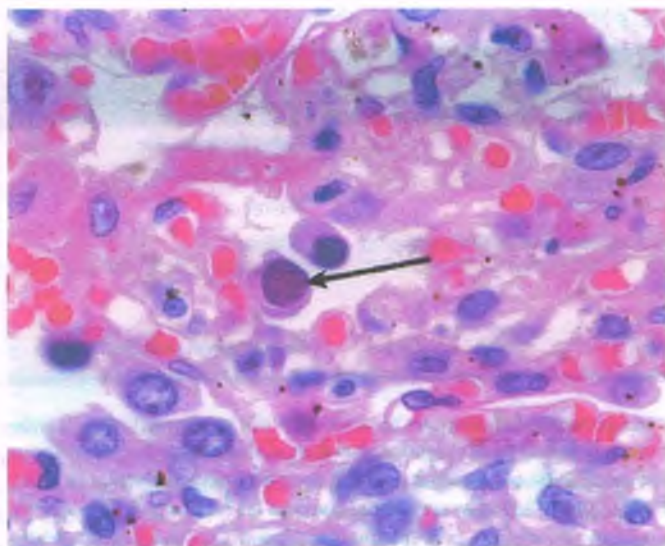


Figura 12-30. Neumonía por adenovirus. Célula "manchada" en el centro (flecha) formada por una inclusión nuclear basófila de aspecto heterogéneo.

La causa más común de absceso pulmonar es la broncoaspiración

Los abscesos pulmonares son acumulaciones localizadas de pus acompañadas de destrucción del parénquima pulmonar, incluyendo los alvéolos, las vías respiratorias y los vasos sanguíneos.

La presencia de una disminución del estado de conciencia con frecuencia predispone a la broncoaspiración, que ocasiona abscesos pulmonares y la entrada de bacterias anaerobias procedentes de la bucofaringe provoca más del 90% de los casos. Las infecciones son por lo general polimicrobianas, con frecuencia con bacterias fusiformes y especies del género *Bacteroides*. Otros microorganismos presentes en los abscesos pulmonares causados por broncoaspiración incluyen *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae* y *Nocardia*.

La aspiración de una cantidad suficiente de bacterias para producir un absceso pulmonar requiere que haya presencia de un gran número de bacterias anaerobias en la flora de la cavidad bucal, así como en individuos con mala higiene o enfermedad periodontal. El reflejo de la tos o de limpieza tranqueobronquial también puede estar disminuido. No es sorprendente que el alcoholismo suponga la situación más común que predispone a abscesos pulmonares. También la sobredosis de medicamentos, la epilepsia y otros trastornos neurológicos aumentan el riesgo. Otras causas de abscesos pulmonares incluyen neumonías necrosantes, obstrucción bronquial, trombos pulmonares infectados, traumatismo penetrante y extensión de una infección proveniente de los tejidos adyacentes a los pulmones.



PATOLOGÍA: Los abscesos pulmonares varían de tamaño de 2 a 6 cm de diámetro; del 10 al 20% tienen múltiples cavidades, por lo general después de neumonía necrosante o disseminación de émbolos sépticos pulmonares. El pulmón del lado derecho está afectado con mayor frecuencia que el izquierdo, debido a que el bronquio principal derecho tiene una dirección en la relación con la tráquea mucho más cercana a su bifurcación. Los abscesos pulmonares agudos no están bien definidos respecto al parénquima pulmonar circundante. Muestran presencia de abundantes leucocitos polimorfonucleares, y dependiendo del tiempo de evolución de la lesión, cantidades variables de macrófagos y restos de tejido necrótico. Los abscesos se encuentran rodeados por hemorragia, fibrina e inflamación. Conforme pasa el tiempo, se forma una pared fibrosa alrededor de los bordes. Los

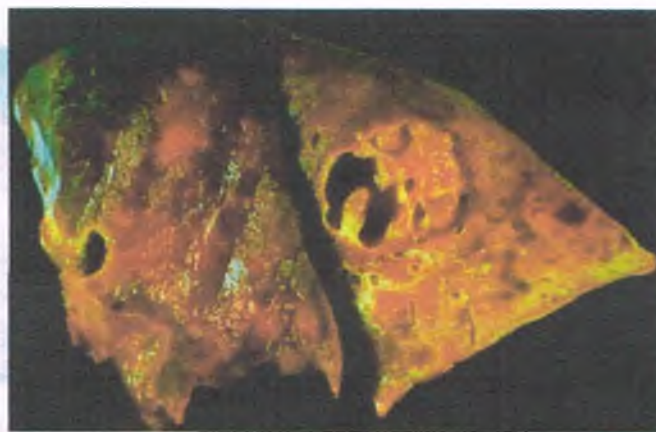


Figura 12-31. Abscesos pulmonares. Absceso quístico pulmonar de gran tamaño que contiene exudado purulento y está delimitado por una pared fibrosa. Hay presencia de neumonía en el parénquima pulmonar circundante.

abscesos pulmonares difieren de los abscesos en otras regiones por el hecho de que pueden drenar espontáneamente. La cavidad formada de esta manera contiene aire, restos necróticos y exudado pulmonar (fig. 12-31), lo que crea un nivel de líquido que es fácilmente observable en las radiografías. El recubrimiento de las cavidades se encuentra cubierto por epitelio escamoso regenerativo. Las paredes de los abscesos más antiguos pueden estar cubiertas por epitelio respiratorio ciliado, lo que hace muy difícil distinguirlo de bronquiectasias.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Casi todos los pacientes con abscesos pulmonares presentan fiebre y tos, que de forma característica produce grandes cantidades de esputo de olor fétido. Muchos pacientes refieren dolor torácico de tipo pleurítico y en el 20% aparece hemoptisis.

El diagnóstico diferencial del absceso pulmonar incluye cáncer pulmonar y tuberculosis cavitaria. Incluso, el cáncer es una causa común de cavidades de los abscesos pulmonares. Las cavidades debidas al cáncer son resultado de necrosis del tumor en la mitad de los casos, mientras que en la otra mitad son resultado de la obstrucción bronquial o posterior infección. Las cavidades tuberculosas rara vez muestran niveles hidro-aéreos característicos de los abscesos pulmonares.

Entre las complicaciones del absceso pulmonar se encuentran la rotura del espacio pleural, que da como resultado empiema y hemoptisis grave. El absceso puede drenar hacia el bronquio, con la consecuente diseminación de la infección a otras partes del pulmón. A pesar del tratamiento antimicrobiano vigoroso dirigido principalmente contra bacterias anaerobias, la mortalidad por absceso pulmonar sigue siendo del 5 al 10%.

Daño alveolar difuso (síndrome de dificultad respiratoria aguda)

El DAD hace referencia a un patrón de respuesta en una parte de epitelio alveolar y las células endoteliales a diversos factores de daño agudo (tabla 12-2). La contraparte clínica del DAD grave es el **síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)**. En el SDRA, los pulmones de aspecto normal presentan un daño que evoluciona con rapidez a insuficiencia respiratoria. La distensibilidad pulmonar disminuye (al punto de requerir ventilación mecánica), con presencia de hipoxemia y opacidades radiológicas en ambos pulmones ("blanqueamiento"). La mortalidad por SDRA es superior al 50% y en pacientes mayores de 60 años alcanza el 90%.

Tabla 12-1

Principales causas del síndrome de dificultad respiratoria aguda

Trauma no torácico	Infección	Aspiración	Medicamentos y otras sustancias
Choque por cualquier causa	Sepsis por gramnegativos	Casi ahogamiento	Heroína
Embolia grasa	Otras infecciones bacterianas	Broncoaspiración de contenido gástrico	Oxígeno
	Infecciones virales		Radiación
			Paraquat
			Medicamentos citotóxicos

FACTORES ETIOLÓGICOS: El DAD es una patología final común causada por una gran variedad de factores (tabla 12-1), entre los que se incluyen infecciones respiratorias, sepsis, choque, broncoaspiración de contenido gástrico, inhalación de gases tóxicos, casi ahogamiento, neumonitis por radiación y consumo de muchos medicamentos y otras sustancias químicas. Estas situaciones están vinculadas con el hecho de que pueden dañar el epitelio alveolar y las células endoteliales, dando lugar a DAD. *Es importante mencionar, que, a menos que se logre identificar los agentes infecciosos específicos, la causa precisa de DAD no puede ser determinada por las características morfológicas del pulmón exclusivamente.* En algunos pacientes no puede encontrarse ninguna causa. Este DAD idiopático es descrito en el análisis clínico como neumonía intersticial aguda (NIA) y también incluye casos referidos históricamente como **enfermedad de Hamman-Rich**. La lesión de las células endoteliales favorece la salida del líquido rico en proteínas desde los capilares alveolares hasta el espacio intersticial (fig. 12-32). La pérdida de neumocitos tipo I permite al líquido entrar al espacio alveolar, donde el depósito de proteínas plasmáticas da

como resultado la formación de zonas de precipitación de fibrina (membranas hialinas) en las paredes alveolares dañadas (fig. 12-33). Aunque hay pérdida de neumocitos tipo I, la membrana basal alveolar se mantiene intacta y funciona como una base para los neumocitos tipo II, cuya proliferación reemplaza el epitelio que recubre en situación normal los alvéolos. En respuesta a la lesión celular del DAD, se acumulan células inflamatorias en el espacio intersticial.

Si el paciente sobrevive a la fase aguda del SDRA, aparece proliferación de fibroblastos en el espacio intersticial y depósito de colágeno en las paredes alveolares (fig. 12-34). En pacientes que se recuperan por completo las lesiones se recuperan, el exudado alveolar y las membranas hialinas se reabsorben y el epitelio alveolar normal se regenera. Se interrumpe la proliferación de fibroblastos y el colágeno en exceso es metabolizado. Los pacientes que se recuperan de SDRA recuperan el funcionamiento pulmonar normal. En pacientes que no sanan, el DAD puede evolucionar hacia fibrosis terminal en la que la remodelación de la estructura normal del pulmón produce muchos espacios de tipo quístico dentro del pulmón. (**pulmón en pana de abeja**). Estos espacios se encuentran separados por tejido fibroso y están recubiertos por neumocitos tipo II, epitelio bronquiolar o células escamosas.

Los mecanismos responsables del DAD no se conocen del todo. Se piensa que la activación del complemento (p. ej., mediante endotoxinas en el caso de septicemia por gramnegativo) conduce al secuestro de neutrófilos en el lecho marginal. Sólo una pequeña proporción, quizás una tercera parte, de los neutrófilos activos circulantes se mantienen activos en la circulación sanguínea; el resto permanece en el pulmón. En condiciones normales, estos neutrófilos no ocasionan ningún daño,

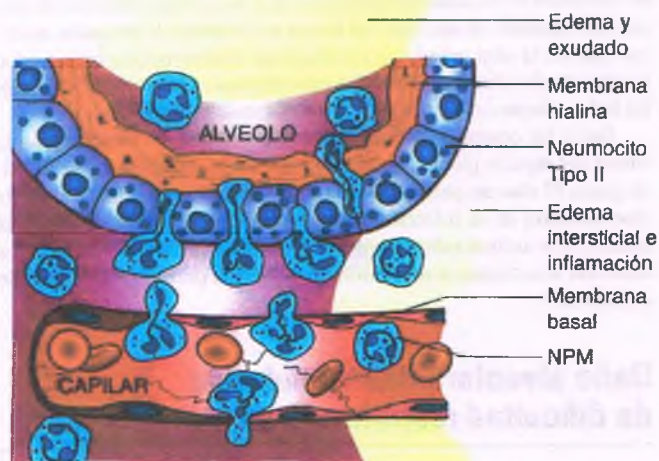


Figura 12-32. Daño alveolar difuso (síndrome de dificultad respiratoria aguda, SDRA). En el SDRA, las células tipo I mueren como resultado del daño alveolar difuso. Se produce entonces edema intraalveolar, con posterior formación de membranas hialinas compuestas por exudado proteínico y restos celulares. En la fase aguda, los pulmones presentan una importante congestión y aumentan de peso. Las células tipo II se multiplican recubriendo la superficie del alvéolo. Es característica la inflamación intersticial. La lesión puede resolverse por completo o evolucionar hacia fibrosis intersticial. NPM, neutrófilos polimorfonucleares.

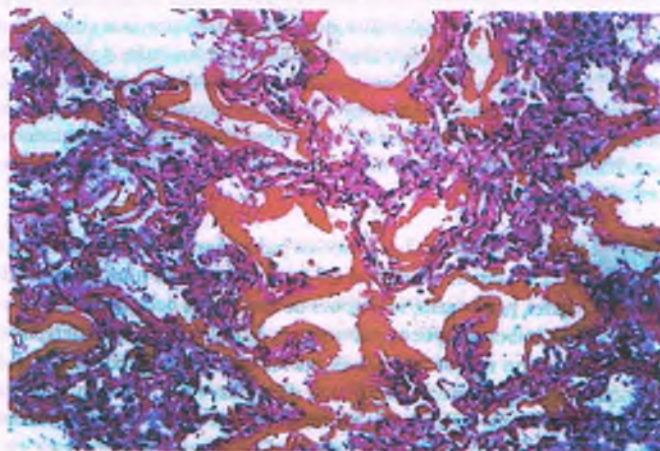


Figura 12-33. Daño alveolar difuso, fase aguda (exudativa). La pared alveolar se observa engrosada por efecto del edema y el intenso infiltrado inflamatorio. Los alvéolos se encuentran recubiertos por membranas hialinas eosinófilas.

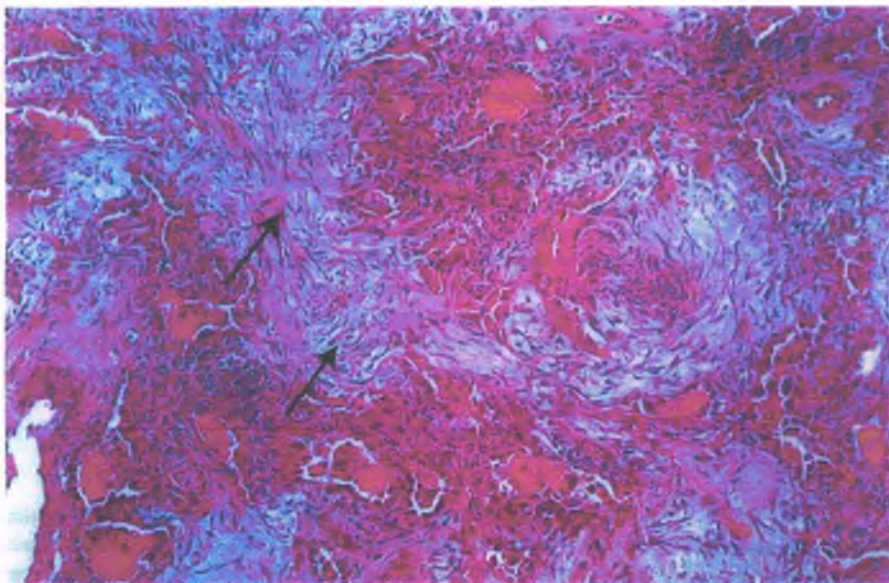


Figura 12-34. Daño alveolar difuso, fase aguda y de organización. Las paredes alveolares se aprecian engrosadas por la presencia de fibroblastos y pérdida de tejido conjuntivo (flechas).

pero después de la activación del sistema de complemento, la liberación de radicales de oxígeno y enzimas hidrolíticas, favorece el daño del endotelio capilar pulmonar. El papel de los neutrófilos en la patogenia del DAD aún está en debate debido a que el SDRA se presenta en pacientes con neutropenia grave.

En el DAD secundario a inhalación por gases tóxicos o casi ahogamiento, el daño tiene lugar principalmente en la superficie epitelial del alvéolo. Las uniones epiteliales alveolares son por lo general muy estrechas; el daño del epitelio afecta a estas uniones, permitiendo el exudado de líquido y proteínas desde el intersticio hacia los espacios alveolares.



PATOLOGÍA: Hay una fase exudativa inicial de DAD seguida de una fase organizativa.

La fase exudativa del DAD aparece en la primera semana después del daño pulmonar, con presencia de edema, formación de membranas hialinas, fuga de proteínas plasmáticas y acumulación de células inflamatorias (fig. 12-33). El daño alveolar se detecta inicialmente mediante microscopía electrónica por cambios degenerativos en las células endoteliales y en los neumocitos tipo I. Esto es seguido por desprendimiento de células tipo I, lo que deja al descubierto las membranas basales. El edema intersticial y alveolar es notorio desde el primer día pero paulatinamente disminuye. Las “membranas hialinas” comienzan a aparecer al segundo día y sus características morfológicas son más evidentes en la fase exudativa tras 4 o 5 días. Se caracterizan por un aspecto eosinófilo y vidrioso, compatible con las proteínas plasmáticas precipitadas y los restos citoplasmáticos y de núcleos provenientes de las células epiteliales desprendidas. La inflamación intersticial, con linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, es evidente desde una fase temprana y alcanza su máximo después de alrededor de 1 semana. Al final de la primera semana y durante toda la siguiente fase organizativa aparecen neumocitos tipo II cuboidales distribuidos de manera regular a lo largo de la pared alveolar destruida. Los capilares alveolares y las arteriolas pulmonares pueden contener trombos de fibrina. En casos mortales por DAD, los pulmones aumentan de peso, se tornan edematosos y prácticamente carecen de aire.

La fase organizativa del DAD comienza aproximadamente 1 semana después de la lesión inicial y se caracteriza por una notable proliferación de fibroblastos dentro de las paredes alveolares (fig. 12-34). Persisten la inflamación intersticial y la proliferación de neumocitos tipo II, pero ya no se forman más membranas hialinas. Los macrófagos alveolares comienzan a eliminar los restos de las membranas

hialinas y otros restos celulares. La pared alveolar se muestra engrosada por fibrosis laxa, que se resuelve en los casos más leves. En casos graves de DAD, la fibrosis evoluciona hasta alterar la estructura del parénquima pulmonar.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: los pacientes que desarrollan SDRA tienen un período libre de síntomas de unas cuantas horas después del daño inicial. Posteriormente, aparecen taquipnea y disnea que marcan el inicio del síndrome. En la gasometría se identifica hipoxemia arterial y disminución de pCO_2 . Conforme el SDRA evoluciona, la disnea empeora y el paciente se torna cianótico. En la radiografía se observan infiltrado difuso, bilateral, intersticial y alveolar. El aumento de la concentración de oxígeno en el aire inspirado no es suficiente para mantener una adecuada oxigenación de la sangre, por lo que se hace necesaria la asistencia ventilatoria mecánica. En casos mortales, la combinación entre taquipnea en aumento y disminución del volumen corriente ocasiona hipoventilación alveolar, hipoxemia progresiva y aumento del pCO_2 .

Los pacientes que sobreviven al SDRA pueden recuperar la función pulmonar normal, pero en casos graves la enfermedad deja cicatrices pulmonares, disfunción respiratoria y, en algunos casos, hipertensión pulmonar.

El daño alveolar difuso tiene diversas causas

Toxicidad por oxígeno

Durante la Segunda Guerra Mundial, los pilotos que volaban a gran altitud debían respirar altas concentraciones de oxígeno. En animales de experimentación se ha demostrado que el oxígeno tiene un efecto dañino en los pulmones y que los pacientes que reciben altas concentraciones de oxígeno por problemas respiratorios desarrollan DAD. Las lesiones pulmonares se pueden identificar después de la exposición durante largo tiempo a concentraciones tan bajas como el 28%, pero por lo general es seguro respirar oxígeno del 40 al 60% durante largos períodos. Se considera que la toxicidad por oxígeno está ocasionada por un aumento en la producción de radicales de oxígeno activados en los pulmones (v. cap. 1).

Choque

El SDRA aparece con frecuencia después de un choque por cualquier causa, incluyendo sepsis por gramnegativos, traumatismo o hipovolemia,

en cuyo caso el estado del pulmón es descrito coloquialmente como "pulmón de choque". La patogenia del DAD secundario a choque no está del todo explicada, pero quizá es multifactorial. La necrosis de los tejidos en los *órganos dañados por el traumatismo* o la isquemia puede ocasionar liberación de péptidos vasoactivos en la circulación. Esto favorece el aumento de la permeabilidad vascular en el pulmón. La coagulación intravascular diseminada puede afectar a los capilares alveolares y los émbolos de grasa provenientes de las fracturas óseas pueden obstruir los lechos capilares distales en los pulmones. La patogenia de la lesión de células endoteliales en el choque endotóxico se describe en el capítulo 7.

Aspiración

La aspiración de contenido gástrico provoca que el pH alcance un valor menor de 3.0 en los alvéolos. El importante daño químico de la capa de células que recubren el alvéolo desencadena DAD. En el casi ahogamiento y la aspiración de agua se produce lesión pulmonar y SDRA.

Daño alveolar difuso secundario a medicamentos

Muchos medicamentos producen DAD, especialmente los medicamentos quimioterápicos citotóxicos. El más conocido es la bleomicina, pero otros incluyen 1,3-bis-(2-cloroetil)-1-nitrosourea (BCNU), metotrexato, 5-fluorouracilo, busulfano y ciclofosfamida. Con la bleomicina, se ha demostrado una relación con la dosis, aunque imprecisa, pero el efecto con la mayoría de los otros medicamentos no es aparente.

La presencia de células tipo II con núcleos hiper cromáticos, atípicos y muy deformados es particularmente común en el daño alveolar secundario a quimioterapia (fig. 12-35). El daño evoluciona aun cuando la sustancia desencadenante es suspendida, aunque puede modificarse con la administración de corticoesteroides. Puede presentarse fibrosis intersticial progresiva, que por lo general conserva la estructura pulmonar. El metotrexato difiere del resto de medicamentos por el hecho de que en algunas ocasiones produce reacción de hipersensibilidad en el pulmón, en cuyo caso el DAD es reversible después de suspender el medicamento. Las lesiones que reflejan hipersensibilidad se caracterizan por inflamación granulomatosa y en ocasiones vasculitis. Los medicamentos distintos a los quimioterápicos que pueden causar DAD incluyen la nitrofurantoina, la amiodarona y la penicilamina.

Neumonitis por radiación

Hay dos formas de neumonitis por radiación: el DAD agudo y la fibrosis pulmonar crónica. El daño alveolar se considera secundario a la generación de radicales de oxígeno por la radiólisis del agua (v. cap. 1).

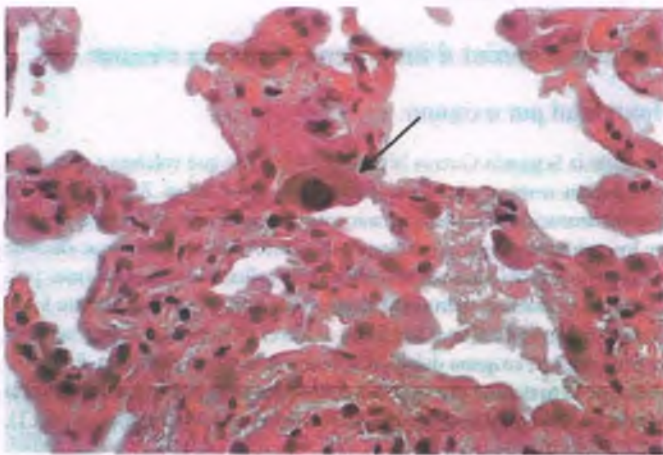


Figura 12-35. Daño alveolar difuso (DAD) relacionado con tratamiento con busulfano. Neumocito atípico (flecha) presente en un caso de DAD organizado secundario a tratamiento con busulfano.

La **neumonitis aguda por radiación** se presenta en hasta el 10% de los pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de pulmón o mama, o por linfoma mediastínico. El DAD causado por radiación sigue un patrón dependiente de la dosis y aparece de 1 a 6 meses después de la radioterapia, cuando los pacientes comienzan con fiebre, tos y disnea. En el análisis patológico, los pulmones muestran células atípicas recubriendo los alvéolos, con presencia de núcleos hiper cromáticos aumentados de tamaño y células multinucleadas. La mayoría de los pacientes se recuperan después de neumonitis aguda posradiación.

En la **neumonitis crónica por radiación** aparece fibrosis intersticial después del DAD agudo o puede desarrollarse desde un principio. En la biopsia pulmonar se observa fibrosis intersticial, cambios vasculares inducidos por la radiación y presencia de neumocitos tipo II atípicos. La enfermedad es asintomática a menos que afecte a una parte importante del volumen pulmonar.

Paraquat

La exposición a paraquat, un herbicida de uso común, puede producir DAD. La enfermedad pulmonar se hace evidente de 4 a 7 días después de su ingestión, cuando se desarrolla SDRA. Los pacientes rara vez se recuperan después de que las complicaciones pulmonares han aparecido. Aparece un exudado intraalveolar característico y se inicia el proceso de organización, aunque es más habitual la presencia de fibrosis intersticial. El exudado intraalveolar se organiza de manera que la estructura alveolar persiste y los espacios respiratorios son ocupados por tejido de granulación laxo.

El síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido es la contraparte del síndrome de dificultad respiratoria aguda

El **síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido** es secundario a la inmadurez del sistema de producción de surfactante en el momento del nacimiento, generalmente por importante prematuridad. El advenimiento del tratamiento de reemplazo con surfactante y los avances en las técnicas de asistencia ventilatoria han mejorado la supervivencia y disminuido la frecuencia de complicaciones por síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido en lactantes prematuros de mayor edad, pero los recién nacidos con prematuridad extrema aún pueden desarrollar **displasia broncopulmonar**. Ésta se debe en principio al daño de los acinos pulmonares y su posterior reparación, que da lugar a la formación de atelectasias, fibrosis y destrucción de los conglomerados acinosos. Con el advenimiento de la terapia de sustitución con surfactante, la bronquiolitis necrosante y la fibrosis septal alveolar por displasia broncopulmonar prácticamente han desaparecido y el hallazgo de una disminución de los alvéolos se ha hecho más frecuente. El síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido y la displasia broncopulmonar se describen con mayor detalle en el capítulo 6.

Enfermedades alveolares raras

La proteinosis alveolar se caracteriza por exceso de un material rico en lípidos dentro de los alvéolos

La **proteinosis alveolar**, también conocida como **lipoproteinosis**, es una enfermedad rara en la que los alvéolos se encuentran ocupados con material granular eosinófilo, el cual es muy rico en surfactantes. Descrita en un principio como idiopática, la proteinosis alveolar se relaciona en la actualidad con 1) inmunodeficiencia; 2) diversos tipos de cáncer, en especial leucemia y linfoma; 3) infecciones respiratorias, y 4) exposición a

polvos inorgánicos presentes en el ambiente. También es una enfermedad congénita rara causada por una mutación específica en el gen para el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF).



PATOGENIA MOLECULAR: Se considera que la proteinosis alveolar se debe a un defecto en la eliminación de material surfactante por los macrófagos. En fecha reciente se ha atribuido a un defecto en la actividad, o deficiencia, de GM-CSF. Hay presencia de autoanticuerpos anti GM-CSF en la mayoría de los pacientes con la forma idiopática de la enfermedad, lo que indica una etiología autoinmunitaria. La patogenia de la proteinosis alveolar secundaria es menos clara, pero al parecer está relacionada con un defecto en el funcionamiento de los macrófagos a través de la alteración de la actividad GM-CSF.



PATOLOGÍA: En el examen macroscópico, los pulmones se ven aumentados de peso y tienen una consistencia viscosa, además de que sale un líquido amarillento al corte de la superficie. Hay presencia de nódulos aislados, firmes, de color amarillo-blancuecinos, de tamaño variable que va de unos cuantos milímetros hasta 2 cm de diámetro. Al microscopio se observa material granular en los alvéolos, los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares (fig. 12-36). En el material eosinófilo pueden identificarse restos celulares, macrófagos espumosos, restos de células en proceso degenerativo y neumocitos tipo II desprendidos además de altas concentraciones de material surfactante, identificable mediante tinción inmunohistoquímica. En el microscopio electrónico se observan estructuras tubulares de mielina surfactante. Es importante recordar que la arquitectura intersticial del pulmón se mantiene intacta y hay escasa inflamación.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Aunque se ha informado de algunos casos en lactantes y niños, la proteinosis alveolar es una enfermedad propia de los adultos. Los pacientes presentan fiebre, tos productiva y disnea. En las radiografías de tórax se observan infiltrados difusos, bilaterales y simétricos los cuales pueden extenderse hasta las regiones hiliares. Son frecuentes las infecciones repetidas del aparato respiratorio, por lo general con hongos o *Nocardia*, quizás por la alteración en la actividad de los neutrófilos y macrófagos. Es interesante destacar que las infecciones se presentan tanto en el ámbito pulmonar como extrapulmonar, lo que indica una predisposición

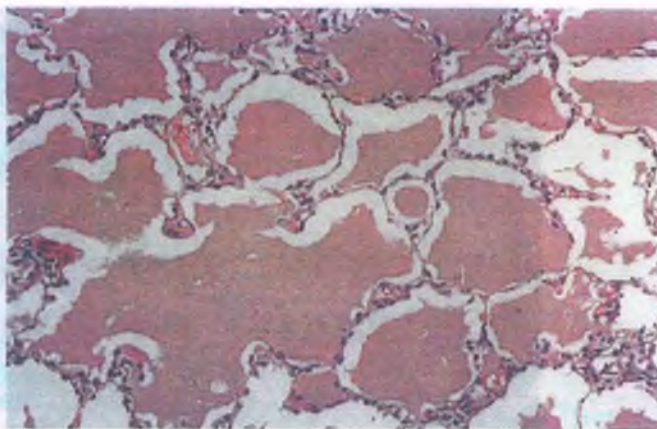


Figura 12-36. **Proteinosis alveolar.** Presencia de material eosinófilo, granular en los alvéolos y conductos alveolares.

sistémica a las infecciones. Antes del advenimiento del tratamiento, la proteinosis alveolar evolucionaba gradualmente hasta insuficiencia respiratoria en un tercio de los casos. En la actualidad, el lavado broncoalveolar permite retirar el material de los alvéolos y el lavado repetido (en ocasiones durante años) permite la curación o la interrupción de la enfermedad. Se está investigando el tratamiento con la reconstitución de GM-CSF.

Los síndromes hemorrágicos difusos pulmonares son principalmente trastornos inmunitarios

La hemorragia alveolar difusa puede presentarse en diversas situaciones clínicas (tabla 12-2). En el análisis histológico, estas enfermedades se caracterizan por hemorragia aguda (presencia de numerosos eritrocitos intraalveolares) o hemorragia crónica (hemosiderosis). En prácticamente todas las enfermedades hay infiltrado de neutrófilos en las paredes alveolares (*capilaritis neutrófila*), que se asemeja a la vasculitis leucocitoclásica presente en otros órganos, como la piel. Este tipo de lesión tiende a ser más evidente en síndromes hemorrágicos asociados a granulomatosis de Wegener o lupus eritematoso sistémico.

Algunos síndromes hemorrágicos difusos pulmonares se relacionan con patrones de inmunofluorescencia característicos. La presencia de fluorescencia lineal en las paredes alveolares se presenta en el síndrome de Goodpasture o enfermedad de anticuerpos antimembrana basal. Hay

Tabla 12-2

Enfermedades que se acompañan de hemorragia pulmonar

Enfermedad	Mecanismo inmunitario	Patrón de inmunofluorescencia
Síndrome de Goodpasture	Anticuerpos antimembrana basal	Lineal
Polivascularitis microscópica	Anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA)	Negativo o paucimunitario
Lupus eritematoso sistémico	Complejos inmunitarios	Granular
Crioglobulinemia mixta		
Púrpura de Henoch-Schönlein		
Deficiencia de inmunoglobulina A (IgA)		
Granulomatosis de Wegener	Anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA)	Negativo o paucimunitario
Glomerulonefritis idiopática		
Hemorragia pulmonar idiopática	Sin marcadores inmunitarios	

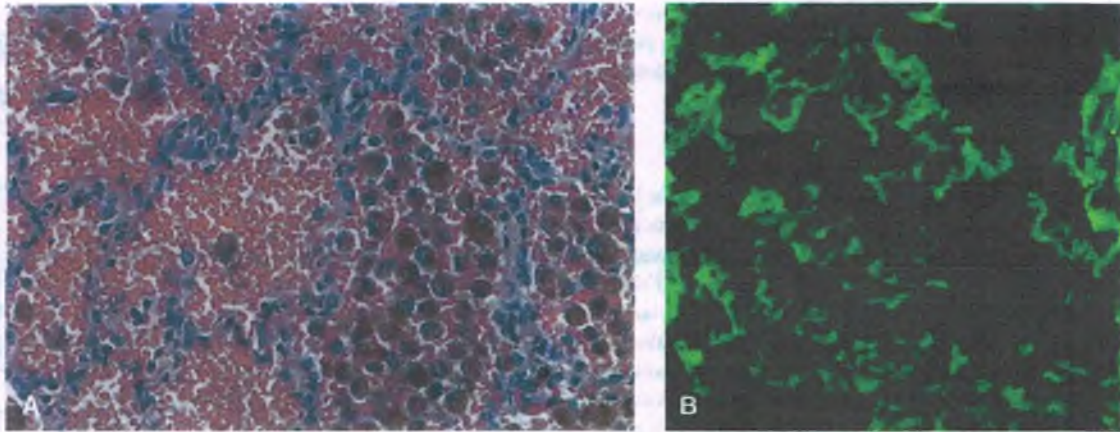


Figura 12-37. Síndrome de Goodpasture. A. Corte del pulmón en el que se observa una importante hemorragia intraalveolar (izquierda) y acúmulos de macrófagos con hemosiderina (derecha). La pared alveolar se ve engrosada y los alvéolos se encuentran recubiertos por neumocitos tipo II hiperplásicos. B. Depósito lineal de inmunoglobulina G (IgG) dentro de la pared alveolar identificado mediante inmunofluorescencia.

un patrón granular de complejos inmunitarios asociados al lupus eritematoso sistémico. En los trastornos p-inmunitarios hay anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) (p. ej., granulomatosis de Wegener, poliangeitis microscópica o síndromes hemorrágicos pulmonares idiopáticos), en los que no puede determinarse una etiología o ésta es de origen inmunitario (tabla 12-2).

Síndrome de Goodpasture (enfermedad por anticuerpos antimembrana basal antiglomerular)

El síndrome de Goodpasture describe una tríada formada por hemorragia alveolar difusa, glomerulonefritis y presencia de autoanticuerpos citotóxicos circundantes contra un componente de las membranas basales. La reacción cruzada entre las membranas basales y la glomerular explica el ataque simultáneo a pulmón y riñones. La patogenia de este síndrome se explica con mayor detalle en el capítulo 16.



PATOLOGÍA: Los pacientes con síndrome de Goodpasture presentan importante hemorragia intraalveolar (fig. 12-37 A). En el análisis macroscópico, los pulmones se aprecian de color rojo oscuro y aumentados de peso en la fase aguda y adquieren un color café oscuro en una fase más tardía, cuando los eritrocitos han sido fagocitados. En el análisis histológico se observan eritrocitos y macrófagos rellenos de hemosiderina ocupando los espacios respiratorios. La presencia de neutrófilos dentro y alrededor de los capilares alveolares puede sugerir una “alveolitis”, pero esta reacción puede ser transitoria. Las paredes alveolares se ven ligeramente engrosadas por fibrosis intersticial e hiperplasia de neumocitos tipo II. Mediante inmunofluorescencia, se observa depósito de IgG y complemento en la membrana basal de los alvéolos y glomérulos (fig. 12-37 B).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El síndrome de Goodpasture puede afectar a adultos de ambos sexos y de cualquier edad, pero es más común en hombres jóvenes. La mayoría de los pacientes (95%) presentan un inicio hemoptisis, con frecuencia acompañada por disnea, debilidad y anemia leve. La glomerulonefritis se hace evidente después de las manifestaciones pulmonares al cabo de 3 meses (entre 1 semana y 1 año), aunque algunos pacientes no presentan daño renal. En la radiografía se observan infiltrados alveolares difusos bilaterales, que pueden desaparecer con rapidez en cuestión de días conforme los eritrocitos empiezan a lisarse y ser fagocitados. Es habitual la presencia de hipoxemia y alcalosis respirato-

ria, pero la función respiratoria regresa a una situación normal una vez resuelta la hemorragia. El diagnóstico se hace a partir de la biopsia renal o pulmonar.

El síndrome de Goodpasture se trata con corticoesteroides, medicamentos citotóxicos y plasmaféresis. Antes de la introducción de este tratamiento agresivo, la mortalidad por síndrome de Goodpasture era del 80%. Incluso con el tratamiento disponible en la actualidad, la supervivencia a 2 años es de sólo el 50%, y el pronóstico empeora cuando hay inhibición renal.

Polivascularitis microscópica

La polivascularitis microscópica es una vasculitis de las denominadas paucimunitarias que afecta a las arteriolas, vénulas y capilares. Casi todos los pacientes presentan muestras de glomerulonefritis y la poliangeitis microscópica es una de las causas más comunes de “síndrome pulmonar-renal”. También puede afectar a las articulaciones y los músculos, el aparato respiratorio superior y la piel. Más del 80% de los pacientes son positivos a ANCA, por lo general para el tipo “perinuclear” (P-ANCA), contra la mieloperoxidasa. La polivascularitis microscópica puede presentarse en cualquier edad y tiene una incidencia similar en hombres y mujeres. En la biopsia pulmonar se observa hemorragia alveolar con capilaritis neutrófila. Los depósitos de inmunoglobulina están ausentes.

Hemorragia pulmonar idiopática

Esta enfermedad rara (también conocida como **hemosiderosis pulmonar idiopática**) se caracteriza por hemorragia alveolar difusa similar al síndrome de Goodpasture pero sin lesión renal ni anticuerpos antimembrana basal. En el análisis microscópico es indistinguible del síndrome de Goodpasture pulmonar.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La hemosiderosis pulmonar idiopática afecta principalmente a niños, pero hasta el 20% de los casos son adultos, por lo general menores de 30 años de edad. Hay un predominio en los hombres de 2:1 entre los adultos, pero la distribución entre sexos es igual entre los niños. Los pacientes presentan tos (con o sin hemoptisis), disnea, dolor torácico subesternal, fatiga y anemia ferropénica. Las hemorragias pulmonares son recurrentes e intermitentes. La evolución es más prolongada que el síndrome de Goodpasture.

La respuesta a los corticoesteroides es variable, y la supervivencia media es de 3 a 5 años. Una cuarta parte de los casos fallecen rápidamente por hemorragia masiva. Otra cuarta parte presentan la enfermedad persistente y activa; la presencia de episodios repetidos de hemoptisis da lugar a fibrosis intersticial y corazón pulmonar. En otra cuarta parte de los casos, la enfermedad se mantiene inactiva, pero pueden persistir la disnea y la anemia. El resto de los casos se recupera por completo sin recidiva.

La **hipersensibilidad a las proteínas de la leche de vaca** se presenta en lactantes y niños por lo general menores de 2 años de edad y puede dar lugar a hemorragia pulmonar difusa similar a la observada en la hemorragia pulmonar idiopática. La suspensión de la leche de la dieta mejora esta enfermedad.

La neumonía eosinófila es principalmente una reacción alérgica o de hipersensibilidad

La neumonía eosinófila describe la acumulación de eosinófilos en los espacios alveolares. La enfermedad se clasifica como **idiopática** o bien **secundaria** si hay una enfermedad subyacente (tabla 12-3).

Neumonía eosinófila idiopática

NEUMONÍA EOSINÓFILA SIMPLE: La neumonía eosinófila simple (síndrome de Löfller) es un trastorno leve caracterizado por infiltrados pulmonares fugaces, que por lo general se resuelven al cabo de un mes.

Tabla 12-3

Tipos de neumonía eosinófila

Idiopática

Neumonía eosinófila crónica

Neumonía eosinófila aguda

Neumonía eosinófila simple (síndrome de Löfller)

Neumonía eosinófila secundaria a

Infeción

Parasitaria

Neumonía eosinófila tropical

Ascaris lumbricoides, *Toxocara canis*, filarias

Dirofilaria

Micótica

Aspergillus

Medicamentos

Antibióticos

Fármacos citotóxicos

Antiinflamatorios

Antihipertensivos

L-triptófano (fascitis eosinófila)

Enfermedades inmunitarias o sistémicas

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Síndrome de Churg-Strauss

Síndrome hipereosinófilo

Los pacientes presentan característicamente eosinofilia en sangre periférica pero con frecuencia están asintomáticos. En el análisis histológico, los pulmones muestran neumonía eosinófila, pero el diagnóstico se suele hacer en base a criterios clínicos y rara vez se indica una biopsia pulmonar.

NEUMONÍA EOSINÓFILA AGUDA: En esta enfermedad, los pacientes comienzan con síntomas que van aumentando en el transcurso de 7 días y entre los cuales se incluyen fiebre, hipoxemia e infiltrados alveolar e intersticial difuso en la radiografía de tórax. La etiología es desconocida, pero se piensa que la causa es un tipo de reacción de hipersensibilidad. Aunque hay ausencia de eosinofilia en sangre periférica, en el lavado broncoalveolar suelen encontrarse abundantes eosinófilos. En el análisis histológico, el pulmón presenta neumonía eosinófila acompañada por las características del DAD (es decir, membrana hialina). Los pacientes responden excelentemente a los corticoesteroides y, a diferencia de la neumonía eosinófila crónica, la neumonía eosinófila aguda no presenta recidiva.

NEUMONÍA EOSINÓFILA CRÓNICA: Se desconoce la etiología de la neumonía eosinófila crónica, pero en casi todos los pacientes se puede identificar una causa alérgica.



PATOLOGÍA: Los espacios alveolares se encuentran ocupados con eosinófilos, macrófagos alveolares y un exudado proteínico (fig. 12-38). Algunos casos también presentan neumonía intersticial eosinófila. Es notoria la presencia de hiperplasia de neumocitos tipo II. En ocasiones se encuentran abscesos eosinófilos, con una masa central necrótica con eosinófilos rodeada de una barrera de macrófagos. Puede estar presente una vasculitis eosinófila leve. En ocasiones se describe la presencia de un patrón de neumonía organizada (v. a continuación).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes presentan fiebre, sudación nocturna, pérdida de peso, tos productiva con eosinófilos y disnea. En muchos pacientes se acompaña de la presencia de asma, y es importante la eosinofilia en sangre periférica. La radiografía de tórax es diagnóstica y se describe como "fotografía negativa de edema pulmonar", caracterizada por infiltrados alveolares periféricos con borrado del hilio. La respuesta a los corticoesteroides es muy buena y ayuda a confirmar el diagnóstico.

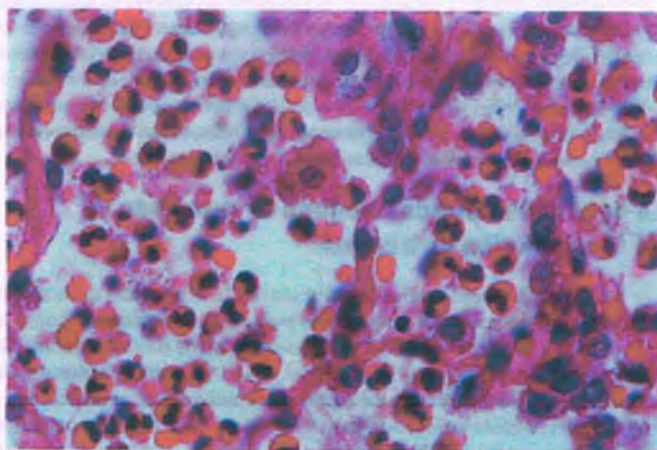


Figura 12-38. **Neumonía eosinófila.** Los espacios alveolares se encuentran ocupados por exudado inflamatorio formado por eosinófilos y macrófagos. La pared de los alvéolos se encuentra engrosada por la presencia de numerosos eosinófilos.

Neumonía eosinófila secundaria

La neumonía eosinófila puede presentarse en diferentes situaciones clínicas, incluyendo infecciones por parásitos u hongos, intoxicación por medicamentos y enfermedades sistémicas tales como el síndrome de Churg-Strauss (tabla 12-3). En países industrializados, la causa más frecuente de neumonía eosinófila es la hipersensibilidad a los medicamentos, incluyendo reacciones a antibióticos, antiinflamatorios, medicamentos citotóxicos y antihipertensivos. La enfermedad pulmonar desaparece sin dejar secuelas a largo plazo. Las presentaciones clínicas de hallazgos histológicos son las mismas descritas con anterioridad.

La forma clásica de **neumonía eosinófila infecciosa** asociada a infección por parásitos es la **neumonía eosinófila tropical**. La migración de los parásitos a través del pulmón se suele acompañar de manifestaciones respiratorias agudas y autolimitadas caracterizadas por 1) fiebre; 2) tos productiva con esputo con abundantes eosinófilos, y 3) infiltrados pulmonares transitorios.

En **zonas templadas**, el *Ascaris lumbricoides* es el organismo responsable más habitual. La hipersensibilidad a *Toxocara canis* también suele presentarse en algunos casos. Sin embargo, la infección más importante asociada a neumonía eosinófila es la aspergilosis broncopulmonar alérgica (v. anteriormente la descripción, en el apartado de "Aspergilosis").

En **regiones tropicales**, la neumonía eosinófila se presenta con mayor frecuencia como una respuesta a la infestación por los nematodos filariásicos *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*, aunque puede ser ocasionada por otros parásitos.

La neumonía lipídica endógena ocasiona obstrucción bronquial

Esta enfermedad localizada, también denominada "neumonía dorada", se origina en un segmento distal a una vía respiratoria obstruida, y se caracteriza por la presencia de macrófagos repletos de lípidos en el espacio alveolar. El tamaño de las zonas afectadas tiene correspondencia con el **calibre del bronquio afectado**. La obstrucción bronquial ocasiona retención de secreciones y productos de desecho originados por la respuesta inflamatoria así como células epiteliales. Aunque el componente proteico es rápidamente digerido, los lípidos son fagocitados por los macrófagos, los cuales ocupan la porción alveolar distal al lugar de obstrucción.



PATOLOGÍA: La neumonía lipídica endógena se caracteriza por la presencia de acúmulos de color amarillo dorado y de pequeñas gotas de lípidos dentro de los macrófagos alveolares. Al microscopio, los alvéolos se encuentran repletos de macrófagos espumosos con hendiduras en forma de aguja característicos de los cristales de colesterol. Las paredes alveolares están característicamente intactas. La **neumonía se acompaña de inflamación crónica leve y fibrosis**. Si la obstrucción desaparece, el pulmón afectado puede recuperar su estado normal a menos que aparezcan bronquiectasias o bronconeumonía recurrente crónica, que causa un daño irreversible.

La neumonía lipídica exógena es resultado de la aspiración de aceites

Las causas de la neumonía exógena incluyen la aspiración de aceites minerales (algún laxante o un vehículo para medicamentos intranasales), aceites vegetales utilizados en la cocina y otros de origen animal ingeridos en forma de aceite de hígado de bacalao o suplementos vitamínicos. Otra posible causa de esta enfermedad es la exposición a medios de contraste utilizados para la broncografía en presentación oleosa. La neumonía lipídica exógena es más común en personas mayores, que utilizan gotas nasales o laxantes antes de irse a dormir y los aspiran durante el sueño. En la TAC se pueden observar masas espiculadas que pueden tener el aspecto de un tumor maligno. Los niños pueden aspirar medicamentos con vehículo oleoso cuando se les intentan administrar por la fuerza.

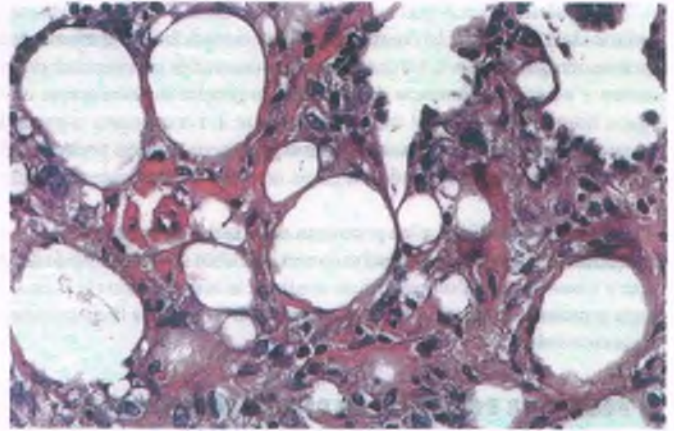


Figura 12-39. Neumonía lipoidea exógena (aspiración de aceite mineral). Los espacios quísticos se encuentran vacíos porque los lípidos han sido eliminados durante el proceso de preparación del corte con parafina. Se puede apreciar la reacción de células gigantes.



PATOLOGÍA: En la inspección macroscópica, la neumonía exógena se presenta como una lesión grisácea, de aspecto grueso y mal delimitada. Se pueden observar macrófagos espumosos en los espacios alveolar e intersticial (fig. 12-39). Las grandes gotas de aceite en ambas localizaciones se encuentran rodeadas por un tejido granulomatoso en respuesta al cuerpo extraño. Debido a que la mayor parte del aceite es eliminada durante el proceso de preparación de los cortes de tejido con parafina, en las laminillas se suelen observar los espacios vacuolares vacíos. En casos crónicos, las áreas afectadas pueden tornarse densamente fibróticas.

Los pacientes con neumonía lipídica exógena suelen estar asintomáticos; la enfermedad es motivo de atención médica cuando se identifica una masa que simula una infección o tumor en una radiografía de tórax.

Enfermedades pulmonares obstructivas

Diversas enfermedades, incluyendo bronquitis crónica, enfisema, asma y algunos tipos de bronquiectasias y fibrosis quística, se agrupan en conjunto porque tienen en común el mecanismo de obstrucción al flujo de aire en los pulmones.

La EPOC implica bronquitis crónica y enfisema, en el que el volumen espiratorio forzado, medido mediante espirometría, está disminuido.

El flujo del aire sigue un patrón hidráulico y puede ser reducido aumentando la resistencia al flujo o la presión de flujo de salida. En el pulmón, el estrechamiento de las vías respiratorias ocasiona aumento de la resistencia, mientras que la pérdida de la elasticidad de los conductos da lugar a disminución de la presión. El estrechamiento de las vías respiratorias tiene lugar en la bronquitis crónica o en el asma, mientras que el enfisema ocasiona pérdida de la distensibilidad de los conductos.

La bronquitis crónica se caracteriza por la presencia de tos productiva crónica sin una causa evidente durante más de la mitad del tiempo transcurrido en un lapso de dos años

La definición patológica de la enfermedad es menos satisfactoria, ya que las alteraciones morfológicas son un continuo; la bronquitis crónica leve puede superponerse a las características morfológicas observadas en personas por lo demás sanas.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Dado que el 90% de los casos de bronquitis crónica se producen en fumadores, la enfermedad es reflejo principalmente de las consecuencias del tabaquismo (v. cap. 8). La bronquitis crónica se presenta en menos del 5% de los no fumadores, del 10 al 15% de fumadores moderados y más del 25% de los fumadores intensivos. La frecuencia y gravedad de las infecciones agudas del aparato respiratorio aumentan en los pacientes con bronquitis crónica; por el contrario, las infecciones se consideran relacionadas con la etiología y evolución de la enfermedad. La bronquitis crónica es más común en habitantes de zonas urbanas en las que hay mayor contaminación del aire ambiental, así como en trabajadores expuestos a inhalantes tóxicos industriales, pero los efectos del tabaquismo sobrepasan con mucho a los demás factores desencadenantes.

Se desconoce la manera en que el humo del cigarro y otros contaminantes dañan los bronquios. En experimentos de laboratorio, los roedores que inhalan humo de cigarrillo o SO_2 , o a los que se administran ácidos mediante instilación, desarrollan metaplasia escamosa del epitelio bronquial. Una alteración similar se presenta cuando ciertas proteasas son introducidas en los bronquios, produciendo un efecto que puede ser prevenido mediante el tratamiento previo con antiproteasas. La metaplasia epitelial bronquial también se presenta en roedores a los que se administran agonistas adrenérgicos y colinérgicos, lo que sugiere que la estimulación autonómica puede tener un papel en la patogenia de la bronquitis crónica.



PATOLOGÍA: Los principales signos morfológicos en la bronquitis crónica son el aumento de la secreción mucosa bronquial (fig. 12-40). Hay dos tipos de células que recubren

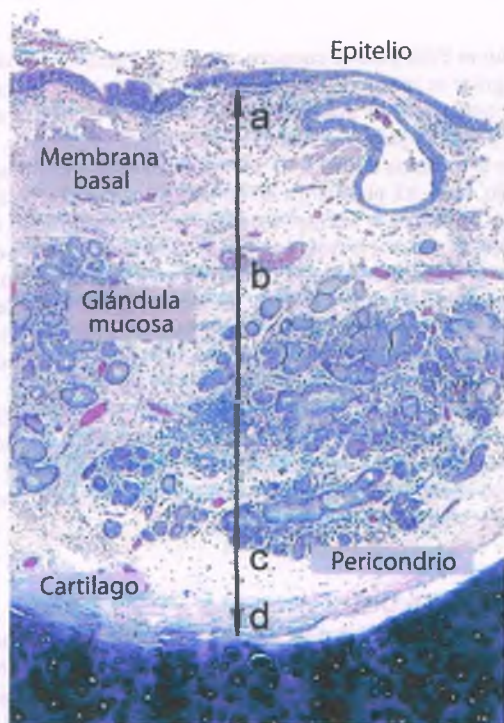


Figura 12-40. Bronquitis crónica. La submucosa bronquial se aprecia muy ensanchada por la presencia de glándulas submucosas hiperplásicas que constituyen más del 50% del grosor de la pared bronquial. El Índice Reid equipara el máximo grosor de las glándulas mucosas bronquiales internas en relación con el cartilago (*b* en relación con *c*) dividido entre el grosor total de la pared bronquial (*desde a hasta d*).

las glándulas mucosas: células mucosas pálidas, que son mucho más comunes y célula serosas, que son más basófilas y contienen gránulos. En la bronquitis crónica, las células mucosas presentan hiperplasia e hipertrofia, por lo que aumentan en relación con las células serosas. De esta manera, tanto acinos como glándulas individuales aumentan de tamaño (fig. 12-41).

El índice de Reid mide el tamaño de las glándulas mucosas (fig. 12-40): el área ocupada por las glándulas en el plano vertical en relación con el cartilago y el epitelio está en proporción con el grosor total de la pared bronquial (desde la membrana basal hasta la porción interna del pericondrio). En condiciones normales el índice de Reid es de 0.4 o menos; en la bronquitis crónica es mayor de 0.5.

Otras alteraciones morfológicas presentes en la bronquitis crónica en grado variable son:

- Exceso de moco en las vías respiratorias centrales y periféricas
- “Fosas” en la superficie del epitelio bronquial, que representan conductos glandulares dilatados dentro de los cuales se abren varias glándulas
- Engrosamiento de la pared bronquial con presencia de aumento de volumen de las glándulas mucosas y edema, que invaden la luz bronquial
- Aumento en el número de células caliciformes (hiperplasia) en el epitelio bronquial
- Aumento del músculo liso, lo cual puede ser indicio de hiperreactividad bronquial
- Metaplasia escamosa del epitelio bronquial, como resultado del daño epitelial por el humo del tabaco, un efecto que quizás es independiente de otros cambios presentes en la bronquitis crónica



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La bronquitis crónica suele acompañarse de enfisema (v. a continuación) y puede resultar difícil establecer hasta qué punto el cuadro clínico de un paciente se debe a una enfermedad u otra. En general, los pacientes con predominio de bronquitis crónica presentan tos productiva a lo largo de muchos años. La tos y la producción de esputo se presentan al principio estacionalmente, sobre todo en invierno, pero con el tiempo se pueden volver perennes. Aparecen entonces disnea de esfuerzo y cianosis y en algunos casos corazón pulmonar. La combinación de cianosis y edema debido a corazón pulmonar es la razón por la que algunos de estos pacientes han sido denominados “sopladores azules”.

En pacientes con bronquitis crónica avanzada, las infecciones pulmonares, la tromboembolia, la insuficiencia del ventrículo izquierdo y la exposición al aire muy contaminado pueden desencadenar insuficiencia respiratoria aguda que puede evolucionar a hipoxemia e hipercapnia. Debido a la retención de secreciones mucosas, las personas con bronquitis crónica tienen mayor riesgo de infecciones pulmonares bacterianas en especial por *Haemophilus influenzae* y *S. pneumoniae*.

Los pacientes con bronquitis crónica deben ser advertidos sobre la necesidad de suspender el consumo de tabaco. En caso de infecciones pulmonares se debe iniciar tratamiento antibiótico oportuno, utilizar medicamentos broncodilatadores y en ocasiones drenaje broncopulmonar como pilares del tratamiento.

El enfisema provoca sobredistensión pulmonar en los fumadores

El enfisema es una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por el ensanchamiento de los espacios respiratorios distales a los bronquiolos terminales, con destrucción de las paredes pero sin fibrosis. Aunque se clasifica en términos anatómicos, la gravedad del enfisema es más importante que su tipo. En términos prácticos, conforme el enfisema se hace más grave, resulta más difícil clasificarlo. Incluso pueden estar presentes diversos patrones anatómicos en el mismo pulmón.

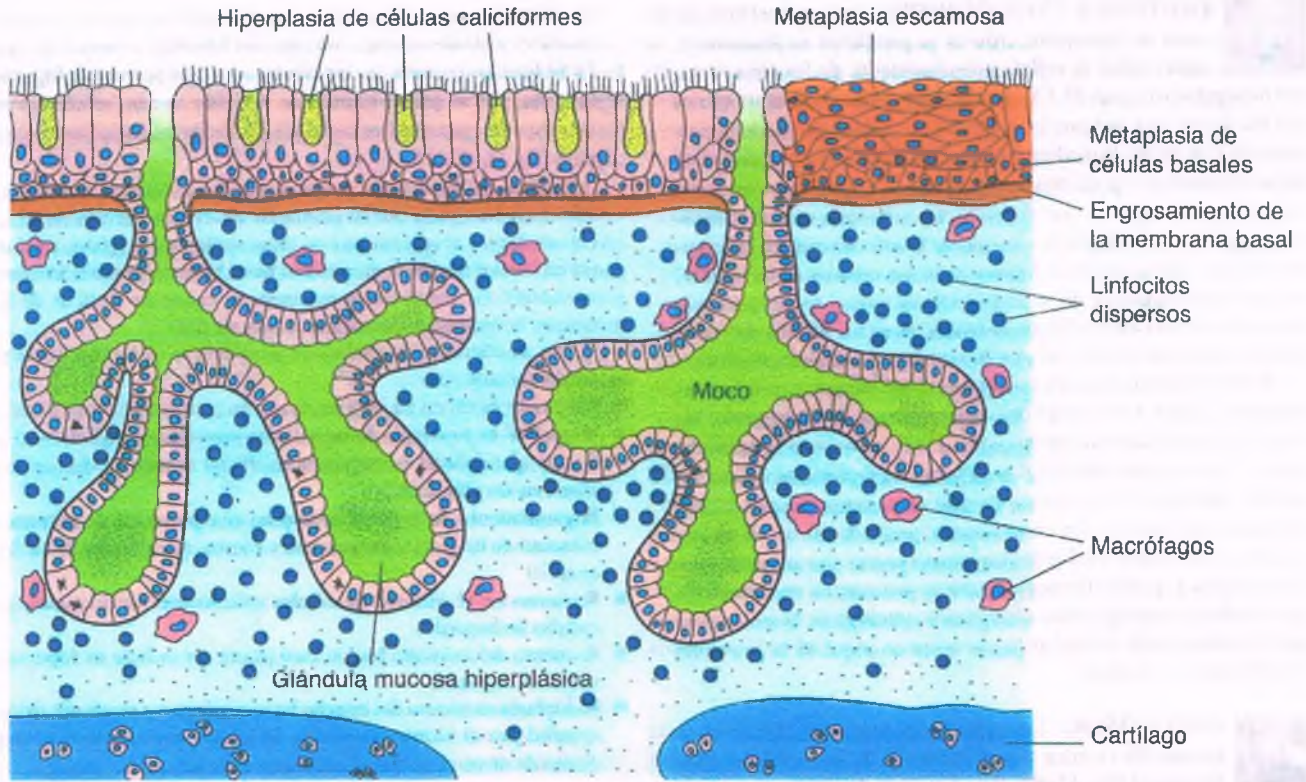
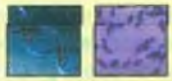


Figura 12-41. Bronquitis crónica. Cambios morfológicos en la bronquitis crónica.



PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS: La principal causa de enfisema es el tabaquismo. El enfisema moderado a grave es raro en quienes no fuman (v. cap. 8).

Al considerar la patogenia del enfisema, se piensa que hay un equilibrio entre la síntesis de elastina y su catabolismo en los pulmones (fig. 12-42). En otras palabras, el enfisema es resultado de un aumento de la actividad elastolítica o disminución de la actividad antielastolítica.

En el líquido del lavado broncoalveolar de fumadores se observa un mayor número de neutrófilos, que pueden contener elastasa serina y otras proteasas. El tabaquismo también interfiere con la actividad de la α_1 -antitripsina (α_1 -AT), al oxidar los residuos de metionina de la enzima. En esta vía, la actividad elastolítica sin un mecanismo opo- nente aumenta propiciando la destrucción del tejido elástico de las paredes de los espacios respiratorios distales, lo que implica una falta de capacidad de recuperación normal de las vías respiratorias; al mismo tiempo, otras proteasas celulares pueden estar involucradas en la lesión de las paredes de las vías respiratorias. Esta teoría, aunque atractiva, aún no ha sido confirmada.

DEFICIENCIA DE α_1 -ANTITRIPSINA: La deficiencia hereditaria de α_1 -AT explica alrededor del 1% de los casos de EPOC y es mucho más común en personas jóvenes con enfisema grave. La α_1 -AT es una glucoproteína circulante producida en el hígado y es un inhibidor clave de muchas proteasas, incluyendo la elastasa, la tripsina, la quimotripsina, la trombina y las proteasas bacterianas. La α_1 -AT representa el 90% de la actividad antiproteínasa de la sangre. En los pulmones, inhibe la elastasa de los neutrófilos, una enzima que digiere la elastina y otros componentes estructurales de la pared alveolar.

La cantidad y tipo de α_1 -AT está determinado por el par de alelos codominante *Pi* (inhibidor de proteasas). El genotipo más

común es *PiM*, pero se conocen más de 75 variantes. La anomalía más grave se relaciona con el alelo *PiZ*, presente en cerca del 5% de la población. Es más habitual en personas de origen escandinavo y rara en judíos, personas de raza negra y japoneses. Debido a que la proteína anómala es secretada en escasa cantidad por el hígado, la α_1 -AT plasmática en homocigotos para *PiZZ* es de sólo el 15% al 20% de la normal. Estas personas tienen riesgo tanto de cirrosis hepática (v. cap. 14) como de enfisema. De hecho, la mayoría de los pacientes con diagnóstico clínico de enfisemas menores de 40 años de edad presentan deficiencia de α_1 -AT (*PiZ*). La edad media de inicio de enfisema en homocigotos *PiZZ* que no fuman es entre 45 y 50 años; aquellos que fuman desarrollan la enfermedad alrededor de los 35 años de edad. De manera importante, dos tercios de los homocigotos para *PiZZ* no fumadores no presentan ninguna muestra de enfisema. La asociación entre deficiencia de α_1 -AT y enfisema apoya el concepto de que el tabaquismo causa enfisema al alterar el equilibrio entre los sistemas proteasa y antiproteasa del pulmón.



PATOLOGÍA: El enfisema se clasifica desde el punto de vista morfológico de acuerdo a la localización de las lesiones entre los acinos pulmonares (fig. 12-43). Sólo los acinos proximales (bronquiólos respiratorios) están afectados en el enfisema centrolobulillar, en tanto que todo el acino está destruido en el enfisema panacinoso.

ENFISEMA CENTROLOBULILLAR: Esta forma de enfisema es la más común, y por lo general, está asociada con tabaquismo y manifestaciones clínicas. Se caracteriza por destrucción del grupo de bronquiólos terminales cercanos al extremo del árbol bronquiolar, en la parte central del lobulillo pulmonar (fig. 12-44 A). Esta es la porción más pequeña del pulmón unida a la pared, que incluye varios acinos. Los bronquiólos

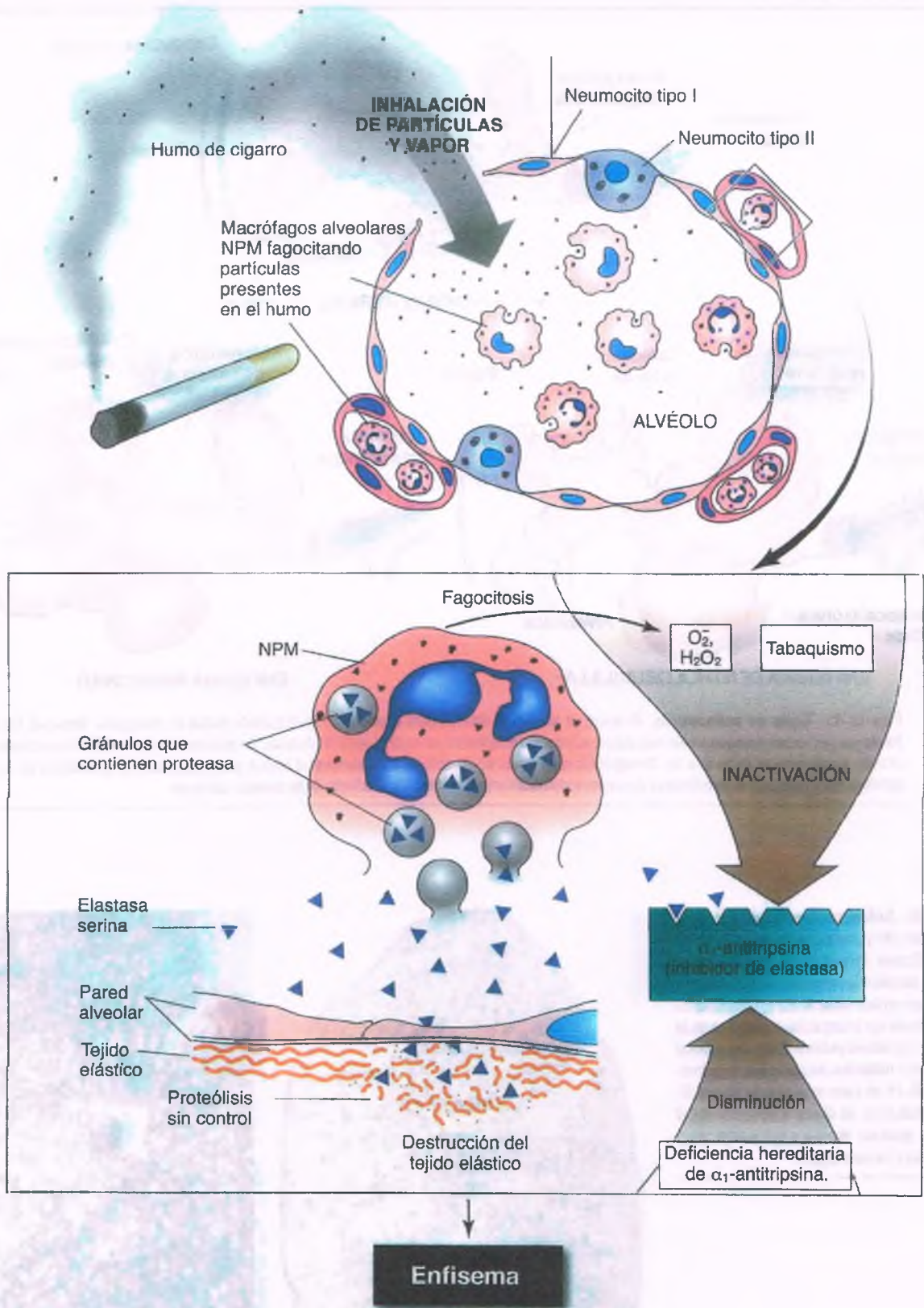


Figura 12-42. Teoría de proteólisis-antiproteólisis de la patogenia del enfisema. El cigarro (tabaquismo) está íntimamente relacionado con el desarrollo de enfisema. Algunos derivados del humo del cigarro provocan una reacción inflamatoria. La elastasa serina en los leucocitos polimorfonucleares, que es un agente elastolítico particularmente potente, daña el tejido elástico del pulmón. En condiciones normales, la actividad de esta enzima es inhibida por la α_1 -antitripsina, pero el humo del tabaco directamente o mediante la producción de radicales libres, la inactiva (inhibidor de proteasa). H_2O_2 = peróxido de hidrógeno; $O_2\cdot$ = ion superóxido; NPM = neutrófilo polimorfonuclear.

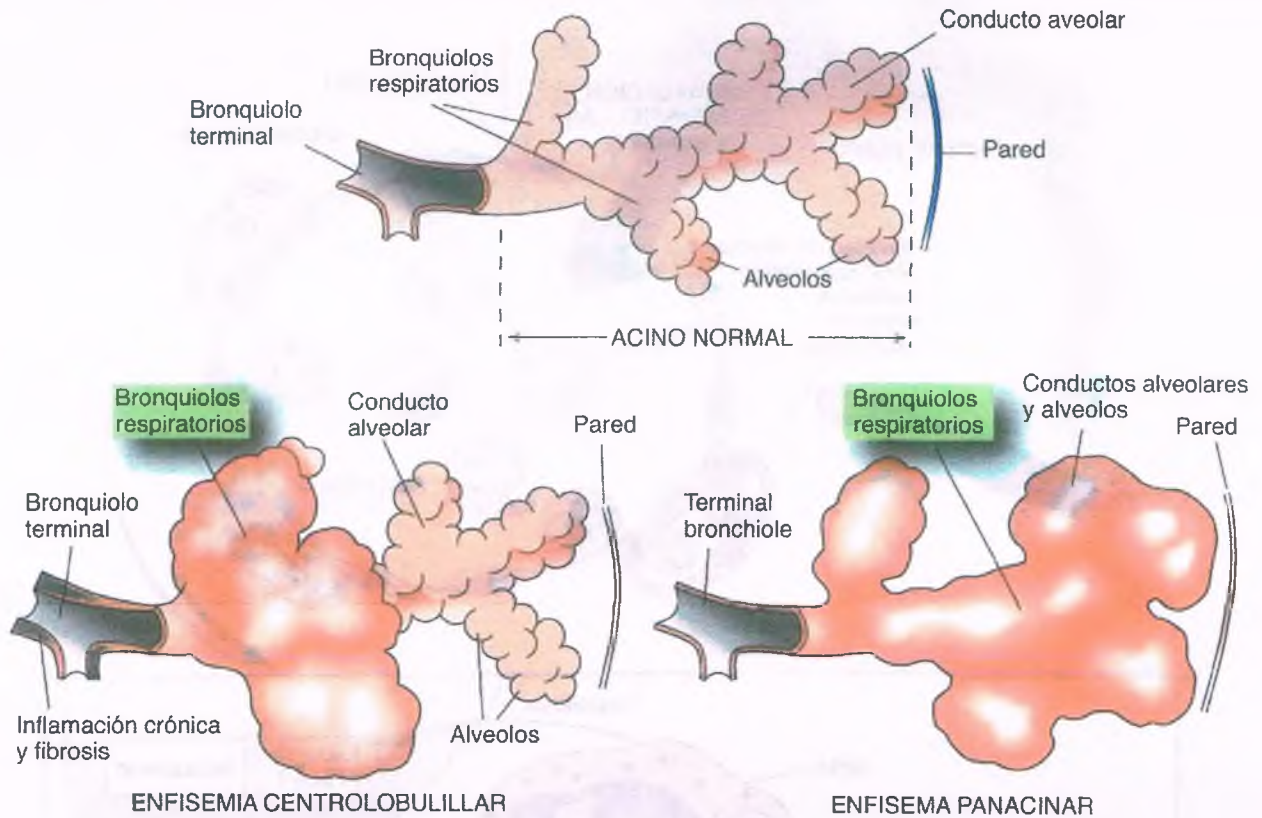
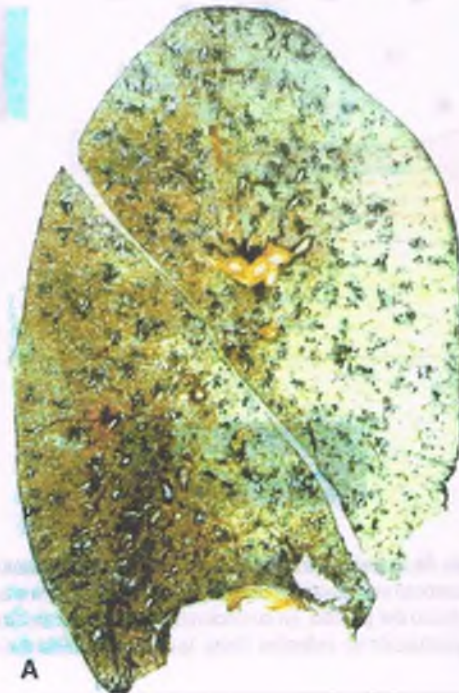


Figura 12-43. Tipos de enfisema. El acino es la unidad de intercambio gaseoso en el pulmón distal al bronquiolo terminal. Está formado por (en orden) bronquiolos respiratorios, conductos alveolares, saco alveolar y alvéolos. En el enfisema centrolobulillar (acinoso proximal), predomina el daño a los bronquiolos respiratorios. En el enfisema paraseptal (distal acinoso), predomina la lesión en los conductos alveolares. En el enfisema panacinoso (panlobulillar), el acino está afectado de manera uniforme.

Figura 12-44. Enfisema centrolobulillar. A. Corte completo del pulmón izquierdo de un fumador con enfisema leve en el que se observa aumento de tamaño de los espacios respiratorios distribuidos en ambos lóbulos, como resultado de la destrucción de los bronquiolos terminales en la *parte central del lóbulo pulmonar*. Estos espacios anómalos están rodeados por parénquima pulmonar intacto. **B.** En un caso más avanzado de enfisema centrolobulillar, se observa destrucción del pulmón que produce espacios respiratorios de mayor tamaño y forma irregular.



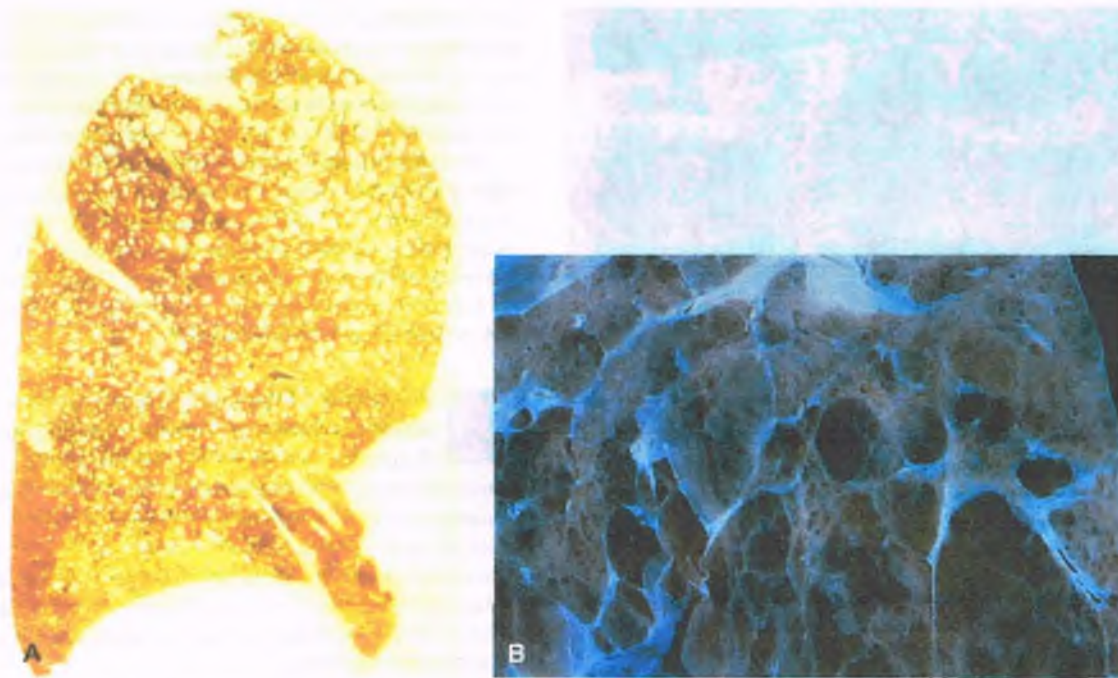


Figura 12-45. Enfisema panacinoso. A. Corte completo del pulmón izquierdo de pacientes con enfisema grave en el que se observa amplia destrucción del parénquima pulmonar, que en algunas zonas solamente es sostenido por una estructura reticular laxa de tejido de sostén. B. La forma del pulmón de este paciente con deficiencia de α_1 -antitripsina muestra un patrón de enfisema panacinoso. La pérdida de las paredes alveolares da como resultado un importante ensanchamiento de los espacios respiratorios.

respiratorios dilatados forman espacios respiratorios ensanchados que son separados uno de otro y forman tabiques lobulillares mediante conductos alveolares normales y los propios alvéolos. Conforme el enfisema centrolobulillar evoluciona estas estructuras distales también resultan afectadas (fig. 12-44 B). Los bronquiólos proximales a los espacios enfisematosos presentan inflamación y estrechamiento. El enfisema centrolobulillar es más grave en los lóbulos superiores y en el segmento superior de los lóbulos inferiores.

El **enfisema focal por polvo**, es una enfermedad común en los mineros del carbón, que se asemeja al enfisema centrolobulillar pero difiere en que el espacio afectado es de menor tamaño y más regular

además de que no hay inflamación de los bronquiólos. Es importante señalar que la lesión es principalmente de tipo expansivo más que destructivo. El **enfisema focal por polvo** se describe más adelante en el apartado dedicado a la neumoconiosis de los mineros del carbón.

ENFISEMA PANACINOSO: En el enfisema panacinoso, los acinos están afectados en su totalidad con destrucción de la pared alveolar desde el centro hasta la periferia del acino (fig. 12-45 A y B). La pérdida de la pared alveolar se muestra en la comparación de los cortes histológicos del pulmón normal y del afectado por deficiencia de α_1 -AT (fig. 12-46). En la etapa terminal, el enfisema pulmonar sólo deja una estructura reticular de tejido de sostén (“pulmón en algodón de azúcar”). El enfisema panacinoso

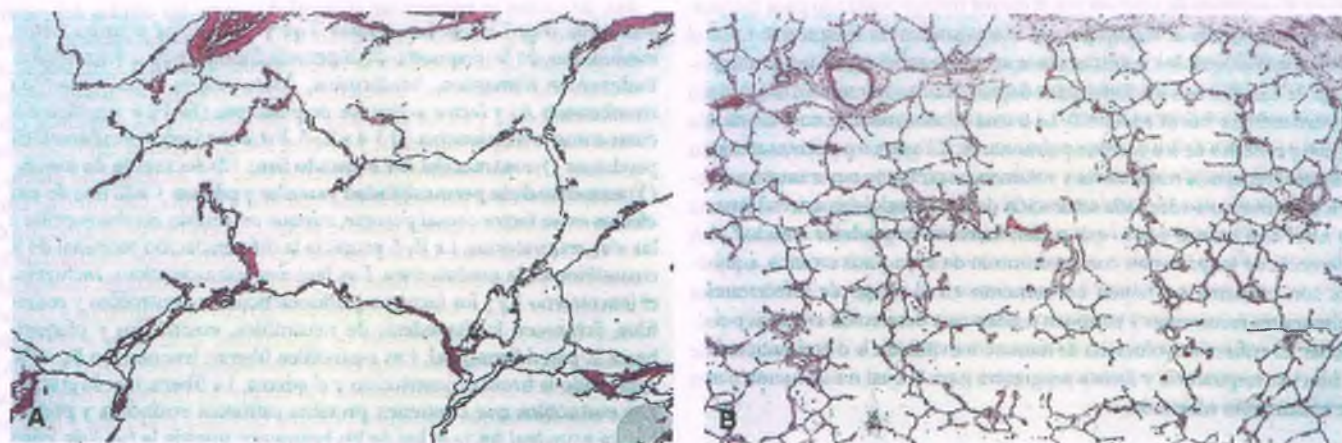


Figura 12-46. Enfisema panacinoso. A. Corte de tejido pulmonar de un paciente con deficiencia de α_1 -antitripsina, en el que se observan los espacios respiratorios ensanchados, con forma irregular e importante disminución en el número paredes alveolares. B. La importante destrucción de las paredes alveolares en A, es más notoria al comparar con este corte de pulmón sano con el mismo grado de aumento

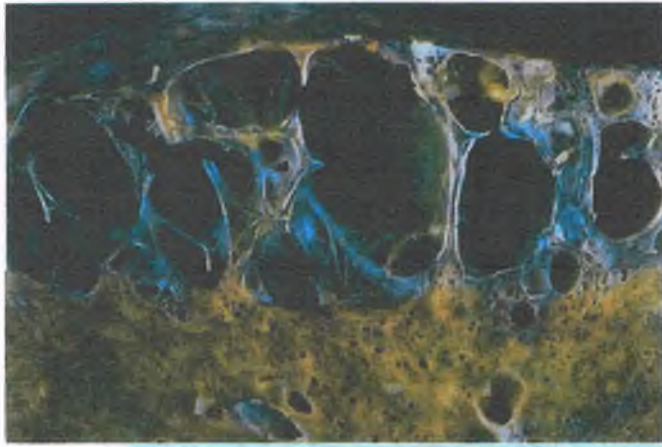


Figura 12-47. Enfisema localizado. En el parénquima subpleural se observan los espacios respiratorios notablemente aumentados de tamaño debido a la pérdida del tejido alveolar.

difuso está asociado de manera característica con la deficiencia de α_1 -AT, pero también puede darse en fumadores con enfisema centrolobulillar. En estos casos, el patrón panacinoso predomina en las zonas inferiores del pulmón mientras que el enfisema centrolobulillar es más común en las regiones superiores.

ENFISEMA LOCALIZADO: Esta enfermedad, previamente conocida como "enfisema paraseptal", se caracteriza por destrucción de los alvéolos y da lugar a enfisema en sólo uno o unos pocos lugares. El resto del pulmón es normal. La lesión se suele encontrar en el ápice del lóbulo superior en una localización subpleural, aunque puede presentarse en cualquier otro lugar (fig. 12-47). Aunque no tiene importancia clínica por sí misma, la rotura de una zona de enfisema localizado puede producir neumotórax espontáneo (v. a continuación). La evolución del enfisema localizado puede ocasionar una amplia zona de destrucción, denominada *bull*a, la cual varía en su tamaño desde 2 cm hasta ser tan grande que ocupa la totalidad del hemitórax.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En la mayoría de los pacientes el enfisema se presenta a la edad de 60 años o más con antecedentes de disnea de esfuerzo de larga duración, pero con mínima tos no productiva. Es frecuente la pérdida de peso y el uso de músculos accesorios para la respiración. La pérdida de peso quizá se deba al consumo de calorías por el mayor trabajo realizado para respirar. Son características la taquipnea y el alargamiento de espiración. En el análisis radiológico los pulmones se aprecian sobredistendidos: aumentados de tamaño, con los diafragmas deprimidos y aumento del diámetro posteroanterior (tórax en barril). La trama broncovascular no alcanza la región periférica de los campos pulmonares. Ya que los pacientes tienen mayores frecuencia respiratoria y volumen respiratorio por minuto, pueden mantener una adecuada saturación de la hemoglobina arterial hasta un nivel casi normal por lo que suelen llamarse "sopladores rosados". A diferencia de los pacientes con predominio de bronquitis crónica, aquellos con enfisema no tienen un aumento en el riesgo de infecciones pulmonares recurrentes y tampoco tendencia a desarrollar corazón pulmonar. El enfisema evoluciona de manera inevitable a la disminución de la función respiratoria y disnea progresiva para la cual no se cuenta con un tratamiento adecuado.

El asma conduce a obstrucción episódica del flujo respiratorio en respuesta a diversos estímulos

Los pacientes asmáticos se caracterizan por presentar períodos paroxísticos de sibilancias, disnea y tos. Los ataques pueden alternarse con

períodos asintomáticos o sobreponerse a obstrucción crónica de las vías respiratorias. La crisis asmática aguda grave que no responde al tratamiento se denomina **estado asmático**. La mayoría de los pacientes asmáticos, aun cuando estén al parecer estables, tienen cierta obstrucción persistente al flujo respiratorio y lesiones morfológicas.

En Estados Unidos el asma bronquial afecta hasta al 10% de los niños y al 5% de los adultos. Por razones desconocidas, la prevalencia de asma en Estados Unidos se ha duplicado desde 1980. El ataque inicial de asma puede presentarse a cualquier edad, pero la mitad de los casos se presentan en pacientes menores de 10 años y la incidencia es del doble en los niños en comparación con las niñas. A la edad de 30 años, ambos sexos están igualmente afectados.



FACTORES ETIOLÓGICOS: El asma se solía dividir en **extrínseca (alérgica)** e **intrínseca (idiosincrásica)**, dependiendo de los factores que la desencadenaron. En la primera, el broncoespasmo era inducido por antígenos inhalados, por lo general en niños con antecedente familiar o personal de enfermedades alérgicas (p. ej., eccema, urticaria o fiebre del heno). El asma intrínseca era una enfermedad de los adultos y la hiperreactividad bronquial era desencadenada por mecanismos no inmunitarios. En la actualidad el asma se describe en función de los diferentes factores que la desencadenan y la vía común que la produce.

La hiperreactividad del asma se atribuye en la actualidad en términos generales a una reacción inflamatoria ante diversos estímulos. Después de la exposición a un factor desencadenante (p. ej., alérgenos, medicamentos, frío, ejercicio), los mediadores inflamatorios liberados por los macrófagos activados, células cebadas, eosinófilos y basófilos causan broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular y secreción de moco. Las células inflamatorias residentes pueden ser activadas para liberar factores quimiotácticos, los cuales tienden a favorecer el reclutamiento de más células efectoras y amplificar la respuesta en las vías respiratorias. La inflamación de las paredes bronquiales también puede dañar el epitelio, estimular las terminales nerviosas e iniciar un reflejo nervioso que agrava aún más y perpetúa el broncoespasmo.

Muchos mediadores inflamatorios y factores quimiotácticos han sido implicados en el broncoespasmo y la hipersecreción de la mucosa del asma. La contribución relativa de las diferentes sustancias quizá varía de acuerdo con el estímulo desencadenante. La situación mejor estudiada en relación con la inducción del asma son los alérgenos inhalados.

En una persona sensibilizada, el alérgeno inhalado interactúa con las células T_H2 y el anticuerpo IgE unido a la superficie de células cebadas, las cuales se encuentran intercaladas entre las células del epitelio bronquial (fig. 12-48). Las células T_H2 y las células cebadas liberan mediadores de la respuesta de hipersensibilidad tipo I (inmediatas), incluyendo histamina, bradicinina, leucotrienos, prostaglandinas, tromboxano A_2 y factor activador de plaquetas (FAP), y también citoquinas como la interleucina (IL)-4 e IL-5. Estos mediadores inflamatorios producen 1) **contracción del músculo liso**; 2) **secreción de moco**, y 3) **aumento de la permeabilidad vascular y edema**. Cada uno de estos efectos es un factor causal potente, aunque reversible, de obstrucción de las vías respiratorias. La IL-5 propicia la diferenciación terminal de los eosinófilos en la médula ósea. Los factores quimiotácticos, incluyendo el leucotrieno B_4 y los factores quimiotácticos de neutrófilos y eosinófilos, favorecen la diapedesis de neutrófilos, eosinófilos y plaquetas hacia la pared bronquial. Los eosinófilos liberan leucotrieno B_4 y FAP, agravando la broncoconstricción y el edema. La liberación de gránulos por eosinófilos que contienen proteína catiónica eosinófila y proteína básica principal hacia la luz de los bronquios impide la función mucociliar y daña las células epiteliales. El daño a las células epiteliales es quizá un estímulo de las terminales nerviosas de la mucosa, que desencadena una respuesta autónoma que contribuye a la disminución todavía mayor del calibre de las vías respiratorias, así como a una mayor secreción de moco. El leucotrieno B_4 y el FAP desplazan más eosinófilos

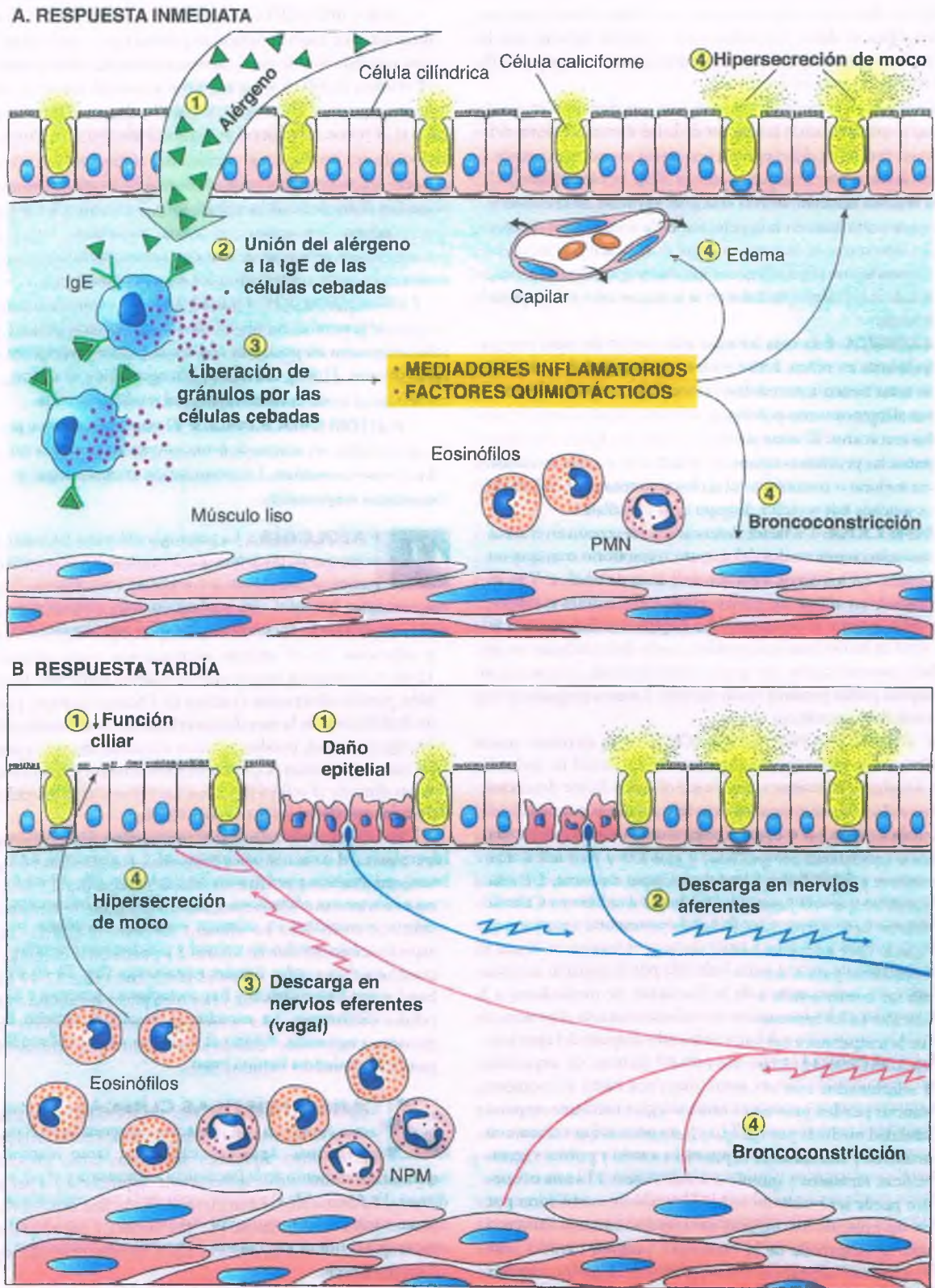


Figura 12-48. Patogenia del asma. **A.** Asma de origen inmunitario. Los alérgenos interactúan con la inmunoglobulina E (IgE) en las células cebadas, presentes tanto en la superficie del epitelio como, cuando hay una alteración de la permeabilidad del mismo, en las submucosas, los mediadores son liberados y pueden reaccionar localmente o mediante reflejo a través del vago. **B.** La liberación de gránulos eosinófilos limita la función mucociliar y daña las células epiteliales. El daño a las células del epitelio estimula las terminales nerviosas (en rojo) de la mucosa, desencadenando una respuesta automática que contribuye a disminuir el calibre de las vías respiratorias y a una mayor secreción de moco. NPM, neutrófilos polimorfonucleares.

y otras células efectoras, estableciéndose un círculo vicioso que prolonga y amplifica el daño. Los datos más recientes indican que las células T activadas ayudan asimismo a incrementar la respuesta inflamatoria a través de diversas citocinas.

Las pruebas más recientes también indican que el epitelio bronquial tiene un papel importante en la patogenia de los diversos fenotipos del asma. La barrera funcional del epitelio bronquial se encuentra alterada, con rotura de las uniones firmes y aumento de la permeabilidad. El epitelio de la mucosa también secreta una gran variedad de citocinas y quimiocinas que participan en la regulación de las células del sistema inmunitario. Dado que la mucosa bronquial es la primera estructura que entra en contacto con los alérgenos inhalados y agentes infecciosos, la importancia de las células epiteliales en la patogenia del asma queda cada vez más clara.

ASMA ALÉRGICA: Ésta es la forma más común de asma y se presenta principalmente en niños. Entre un tercio y la mitad de todos los pacientes con asma tienen antecedentes conocidos o sospecha de reacción a diversos alérgenos como pólenes, pelo de animales o lana y polvo contaminados con ácaros. El asma alérgica tiene una fuerte correlación con la respuesta a las pruebas cutáneas. La mitad de los niños con asma presentan una mejoría o remisión total de los síntomas a la edad de 20 años, pero en muchos hay recidiva después de los 30 años.

ASMA INFECCIOSA: Un factor desencadenante común en el asma infantil son las infecciones virales del aparato respiratorio más que un estímulo alérgico. En los niños menores de 2 años de edad, el VSR es el agente habitual; en niños de mayor edad, son comunes el rinovirus, el virus de la gripe y el paragripal. La respuesta inflamatoria a la infección viral en individuos susceptibles puede desencadenar un episodio de broncoconstricción. En apoyo a esta hipótesis, la hiperreactividad bronquial puede persistir hasta durante 2 meses después de una infección viral en no asmáticos.

ASMA INDUCIDA POR EL EJERCICIO: El ejercicio puede desencadenar cierto broncoespasmo en más de la mitad de todos los asmáticos. En algunos pacientes, puede ser el único factor desencadenante. El asma inducida por el ejercicio se relaciona con la magnitud del calor o la pérdida de agua por el epitelio respiratorio. Cuanto más rápida es la ventilación (intensidad del ejercicio) y más frío y seco sea el aire respirado, mayores posibilidades hay de un ataque de asma. De esta manera, un asmático que esté jugando al hockey al aire libre en Canadá durante el invierno tiene mayor posibilidad de presentar un ataque que un nadador que lo hace en forma lenta durante el verano en Texas. El mecanismo subyacente para el asma inducida por el ejercicio es desconocido. Puede ser consecuencia de la liberación de mediadores o la congestión vascular en los bronquios secundarios durante el proceso de adecuación de la temperatura del aire respirado después del ejercicio.

ASMA OCUPACIONAL: Hay más de 80 factores de exposición ocupacional relacionados con el asma descritos hasta el momento. Algunas sustancias pueden provocar asma alérgica mediante respuesta de hipersensibilidad mediada por IgE (p. ej., en personal que trabaja con animales, panaderos y trabajadores expuestos a serrín y polvos vegetales, sales metálicas, fármacos y químicos industriales). El asma ocupacional también puede ser resultado de la liberación de mediadores por la contracción del músculo liso después del contacto con una sustancia agresora, como se desprende de la bisinosis ("pulmón pardo"), una enfermedad pulmonar laboral en trabajadores del algodón. Algunos casos de exposición ocupacional afectan al sistema nervioso autónomo directamente. Por ejemplo, los insecticidas organofosforados actúan como anticolinesterásicos y producen hiperactividad del sistema nervioso parasimpático. Sustancias tales como el diisocianato de tolueno y el polvo del cedro rojo occidental se considera que actúan a través de mecanismos de hipersensibilidad, aunque no se han logrado identificar anticuerpos específicos IgE contra estas sustancias.

ASMA INDUCIDA POR MEDICAMENTOS: El broncoespasmo inducido por medicamentos se presenta principalmente en pacientes con antecedentes de asma. El desencadenante más común de este tipo es el ácido acetilsalicílico, pero otros antiinflamatorios no esteroideos también la pueden provocar. Se calcula que entre los adultos asmáticos, hasta el 10% son sensibles al ácido acetilsalicílico. La hipersensibilidad inmediata no parece ser el mecanismo involucrado y estos pacientes pueden ser desensibilizados mediante la administración diaria de pequeñas dosis de ácido acetilsalicílico. La rinitis y los pólipos nasales son también frecuentes en estos pacientes. Los antagonistas β -adrenérgicos provocan de manera consistente broncoconstricción en asmáticos y están contraindicados en esta población.

CONTAMINACIÓN AMBIENTAL: La contaminación masiva del aire, por lo general durante períodos de inversión térmica, puede causar broncoespasmo en pacientes con asma y otros padecimientos pulmonares previos. El SO_2 , los óxidos nitrogenados y el ozono suelen estar complicados como contaminantes del medio ambiente.

FACTORES EMOCIONALES: El estrés psicológico puede agravar o desencadenar un ataque de broncoespasmo en casi la mitad de todos los pacientes asmáticos. La estimulación eferente vagal se considera el mecanismo responsable.



PATOLOGÍA: La patología del asma ha sido estudiada en autopsias de pacientes que murieron por crisis asmática, en los cuales se describen las lesiones más graves. En el análisis macroscópico los pulmones se observan muy distendidos con aire y las vías respiratorias se encuentran ocupadas por tapones de moco espeso y adherente. En el análisis microscópico, estos taponamientos (fig. 12-49 A) contienen fragmentos de epitelio y muchos eosinófilos. También pueden observarse cristales de Charcot-Leyden, provenientes de los fosfolípidos de la membrana celular de los eosinófilos (fig. 12-24 B). En algunos casos, pueden aparecer cilindros mucoides provenientes de las vías respiratorias (espirales de Curschmann), que pueden ser expulsadas durante el reflejo de la tos, así como conglomerados compactos de células epiteliales (cuerpos de Creola).

Una de las características más importantes de la crisis asmática es la hiperplasia del músculo liso bronquial. Las glándulas de la submucosa bronquial también pueden estar hiperplásicas (fig. 12-49 A). La submucosa se encuentra edematosa, con un infiltrado inflamatorio mixto que contiene eosinófilos en número variable. El epitelio no muestra el aspecto pseudoestratificado normal y puede estar desnudo, con la única presencia de las células basales remanentes (fig. 12-49 B). Las células basales están hiperplásicas y hay metaplasia escamosa e hiperplasia de células caliciformes. La membrana basal del epitelio bronquial se encuentra engrosada, debido al aumento en la profundidad del colágeno de la verdadera lámina basal.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Un ataque típico de asma comienza con sensación de opresión en el pecho y tos no productiva. Aparecen sibilancias tanto inspiratorias como espiratorias, aumento de la frecuencia respiratoria y el paciente presenta disnea. Es destacable el alargamiento de la fase espiratoria. El final del ataque suele caracterizarse por tos intensa y expectoración de moco espeso que contiene espirales de Curschmann, eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden.

La crisis asmática es la broncoconstricción grave que no responde a la administración de medicamentos que suelen resolver un ataque agudo. Esta situación es de alto riesgo y requiere hospitalización. Los pacientes en crisis asmática presentan hipoxemia y con frecuencia hipercapnia. En episodios muy graves, puede llevar a la muerte. Los pacientes requieren administración de oxígeno y otras intervenciones farmacológicas.

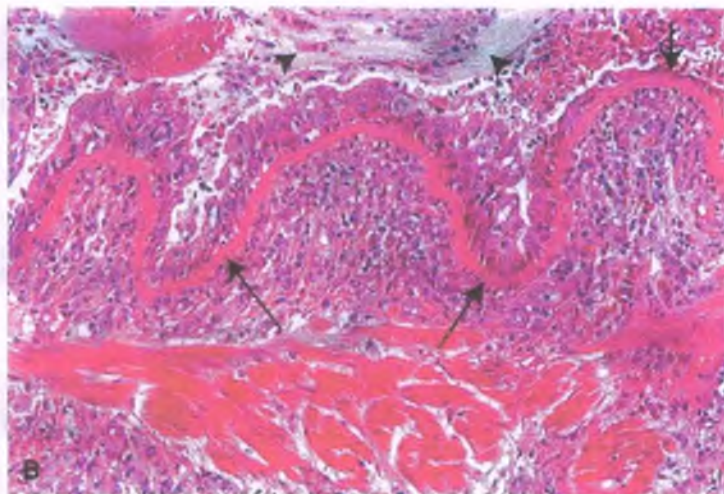
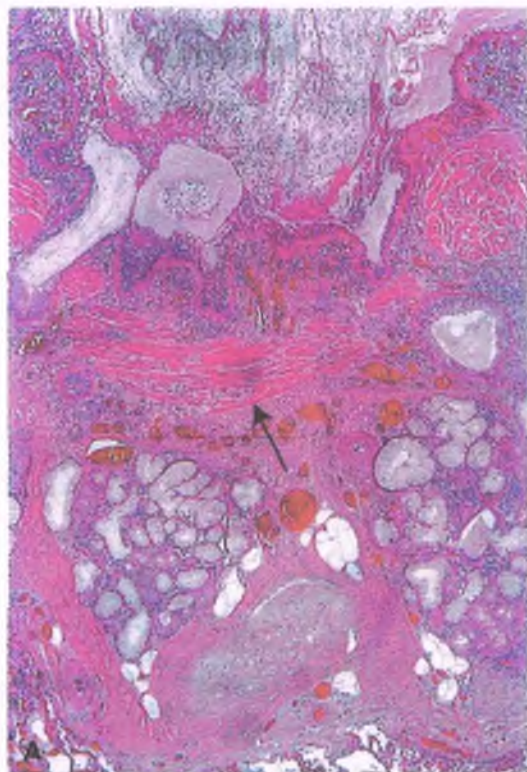


Figura 12-49. Asma. **A.** Corte del pulmón de un paciente que murió por crisis asmática en el que se observan taponamientos mucosales luminales en los bronquios, hiperplasia de glándulas submucosas e hiperplasia del músculo liso (flechas). **B.** A mayor aumento se puede observar engrosamiento hialino de la membrana basal subepitelial (flechas largas) e importante inflamación de la pared bronquiolar, con numerosos eosinófilos. La mucosa presenta epitelio inflamado y metaplásico (puntas de flecha). El epitelio se encuentra destruido focalmente (flechas cortas).

La piedra angular del tratamiento del asma incluye la administración de agonistas β -adrenérgicos, corticoesteroides inhalados, cromoglicato de sodio, metilxantina y medicamentos anticolinérgicos. Los corticoesteroides sistémicos se deben reservar para la crisis asmática o el asma crónica resistente. La inhalación de broncodilatadores permite con frecuencia un alivio inmediato.

Neumoconiosis

Las neumoconiosis son enfermedades pulmonares por inhalación de polvos minerales. Hay más de 40 minerales que inhalados producen lesiones pulmonares y alteraciones radiográficas. La mayoría, como el estaño, el bario y el hierro, son inocuos y simplemente se acumulan en el pulmón. Sin embargo, algunos provocan enfermedades pulmonares incapacitantes. Los tipos específicos de neumoconiosis se denominan de acuerdo a la sustancia inhalada (p. ej., silicosis, asbestosis, talcosis). En algunas ocasiones, el factor dañino se desconoce, por lo que sólo se hace referencia a la actividad laboral con la que se relaciona (p. ej., "pulmón del soldador de arco"). A lo largo de la historia, era sabido que los oficios se relacionan con una predisposición a ciertas enfermedades pulmonares antes de que se conociera la etiología. De esta manera, el "pulmón del molinero" era el término utilizado para describir la enfermedad antes de que se la identificara como una silicosis.



FACTORES ETIOLÓGICOS: El factor clave en la génesis de las neumoconiosis sintomáticas es la capacidad de los polvos inhalados para desencadenar fibrosis (fig. 12-50). Así, pequeñas cantidades de sílice o asbesto producen una importante fibrosis, en tanto que la inhalación de carbón y hierro es débilmente fibrógena.

En general, las lesiones pulmonares producidas por polvos inorgánicos son el reflejo de la dosis y tamaño de las partículas que llegan al pulmón. La dosis está en función de la concentración de polvo presente en el aire y la duración de la exposición. Dado que las partículas inhaladas son con frecuencia irregulares, el tamaño puede expresarse como el diámetro de las partículas aerodinámicas, un parámetro que describe la movilidad de las partículas en el aire inspirado y que determina

dónde se depositan en el pulmón (fig. 12-2). Las partículas más peligrosas son aquellas que alcanzan las zonas más periféricas (es decir, los bronquiolos más pequeños y los acinos). Las partículas de más de 10 μm de diámetro se depositan en los bronquios y bronquiolos y son eliminadas por el sistema mucociliar. Las partículas más pequeñas llegan hasta los acinos y las de menor tamaño actúan prácticamente como un gas y son exhaladas.

Los macrófagos alveolares ingieren las partículas inhaladas y son el principal mecanismo de defensa en el espacio alveolar. La mayoría de las partículas fagocitadas ascienden por el recubrimiento mucociliar hasta ser eliminadas mediante la tos o la deglución. Otras migran hacia el intersticio pulmonar y de ahí hacia el sistema linfático. Muchas partículas ingeridas se acumulan dentro y alrededor de los bronquiolos respiratorios y bronquiolos terminales. Otras no son fagocitadas pero pueden migrar a través de las células epiteliales hasta el intersticio.

La silicosis es ocasionada por inhalación de dióxido de silicio (silice)

La corteza terrestre está formada principalmente por silicio y sus óxidos, por lo que la silicosis es una de las enfermedades más antiguas; quizás tuvo su comienzo en el Paleolítico, cuando los seres humanos comenzaron a utilizar instrumentos de piedra. La disnea presente en los buscadores de metales fue descrita por Hipócrates y los primeros médicos holandeses escribieron que los pulmones de los afladores tenían el aspecto de una masa de arena. En la literatura inglesa del siglo XIX aparecen numerosas descripciones de la silicosis y la enfermedad continuó siendo una de las principales causas de muerte en trabajadores expuestos al polvo de sílice durante la primera mitad del siglo XX.

La silicosis fue descrita históricamente como una enfermedad de los trabajadores de la arena, pero la exposición a la sílice se presenta en muchas otras ocupaciones, incluyendo la minería, el corte de piedra, el pulido y afilado de metales, la cerámica, la fundición y la labor de los deshollinadores. El uso de un equipo de limpieza del aire y mascarillas faciales ha disminuido notablemente la incidencia de silicosis.

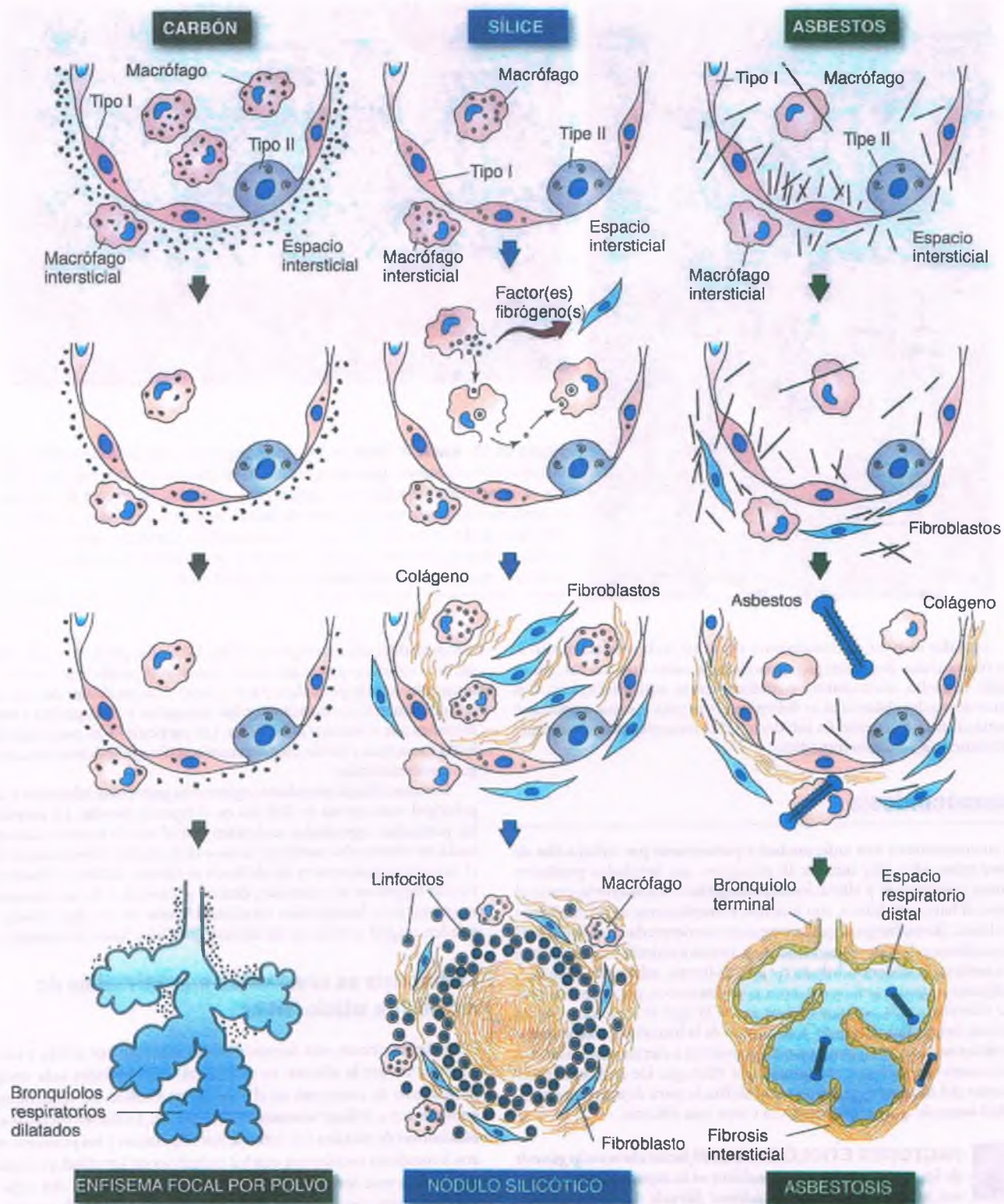


Figura 12-50. Patogenia de las neumoconiosis. Se ilustran los tres principales tipos de neumoconiosis. En la neumoconiosis simple de los trabajadores del carbón, hay inhalación de una cantidad masiva de polvo y que es fagocitado por los macrófagos. Los macrófagos atraviesan el intersticio pulmonar y se acumulan alrededor de los bronquiolos respiratorios. Posteriormente, los bronquiolos se dilatan. En la silicosis, las partículas de sílice son tóxicas para los macrófagos, los cuales mueren y liberan el factor fibrógeno. De hecho, la sílice liberada es nuevamente fagocitada por otros macrófagos. El resultado es un nódulo fibrótico denso, el nódulo silicótico. La asbestosis se caracteriza por escaso polvo e importante fibrosis intersticial. El aspecto característico es la presencia de cuerpos de asbesto.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Los efectos biológicos de las partículas de sílice dependen de diversos factores, algunos de los cuales se relacionan con las partículas mismas y otros con la respuesta del hospedero. Los cristales de sílice (cuarzos) son más tóxicos que las formas amorfas y su actividad biológica tiene relación con sus propiedades de superficie. Las partículas de 0.2 a 2 μm son las más peligrosas. La eliminación de la capa superficial soluble mediante lavado ácido o la creación de nuevas superficies mediante erosión con arena favorecen la actividad biológica de las partículas de sílice.

Después de su inhalación, las partículas de sílice son ingeridas por los macrófagos alveolares. Los grupos de hidróxido de silicio en la superficie de las partículas forman puentes de hidrógeno con los fosfolípidos y proteínas, una interacción que se estima que produce daños a las membranas celulares y que lleva a la muerte de los macrófagos. Las células muertas liberan las partículas de sílice y factores fibrógenos. La sílice liberada es nuevamente ingerida por otros macrófagos y el proceso se exagera.



PATOLOGÍA:

SILICOSIS NODULAR SIMPLE: Ésta es la forma más común de silicosis y es prácticamente inevitable en cualquier trabajador con exposición prolongada a la sílice. Entre 20 y 40 años (pero en ocasiones sólo 10 años) después del inicio de la exposición a la sílice, los pulmones presentan nódulos silicóticos de menos de 1 cm de diámetro (por lo general de 2 a 4 mm). En el análisis histológico, tienen un aspecto característico en espiral, de manera que el colágeno se encuentra distribuido de forma concéntrica formando la mayor parte del nódulo (fig. 12-51). En la periferia hay conjuntos de células mononucleares, principalmente linfocitos y fibroblastos. Mediante luz polarizada se pueden observar silicatos con doble refringencia en forma de aguja dentro del nódulo.

Puede haber ensanchamiento y calcificación de los ganglios hiliares, por lo general en el borde del nódulo ("calcificación en cáscara de huevo"). La silicosis simple no suele producir manifestaciones respiratorias significativas.

FIBROSIS MASIVA PROGRESIVA: En el análisis radiográfico la fibrosis masiva progresiva se caracteriza por una masa nodular mayor de 2 cm de diámetro, teniendo como trasfondo una silicosis simple. Estas lesiones de gran tamaño, la mayoría de 5 a 10 cm de diámetro, son

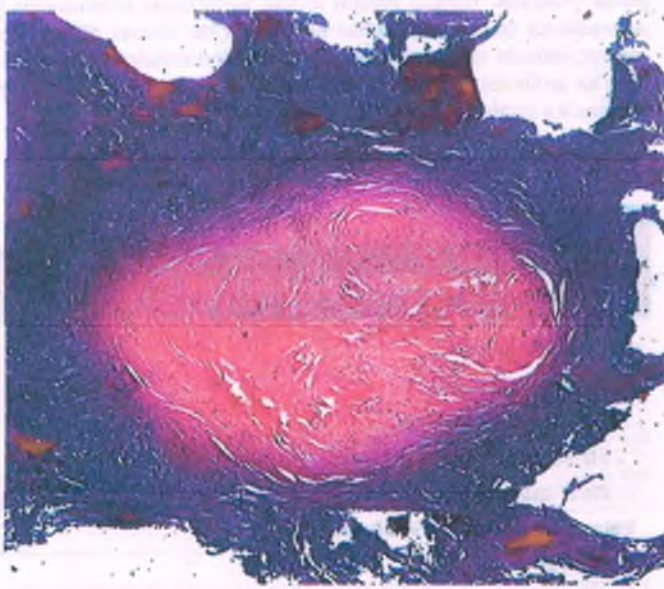


Figura 12-51. Silicosis. Nódulo silicótico formado por espirales concéntricas de colágeno denso, con gran cantidad de células.

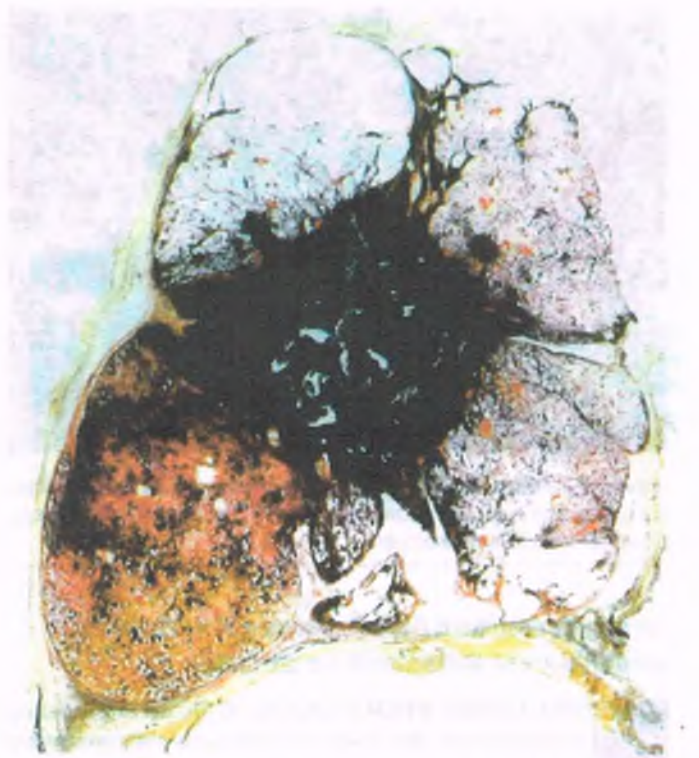


Figura 12-52. Fibrosis masiva progresiva. Corte completo de un pulmón silicótico de un trabajador del carbón, en el que se observa una amplia zona de fibrosis densa dentro de la cual se encuentran atrapadas partículas de carbón.

resultado de la confluencia de nódulos más pequeños, y por lo general se localizan en las zonas superiores de ambos pulmones (fig. 12-52). Es frecuente que estas lesiones presenten una cavidad central. La fibrosis masiva progresiva está en relación con la cantidad de sílice presente en los pulmones. La alteración en la función se debe a la destrucción del tejido pulmonar que es incorporado en los nódulos.

SILICOSIS AGUDA: En la actualidad rara, la silicosis aguda se debe a la exposición muy intensa a partículas muy finas de sílice durante los procesos de limpieza de calderas o de abrasión con chorro de arena. Se relaciona con fibrosis difusa del pulmón. No hay nódulos silicóticos. El material intensamente eosinófilo se acumula en los espacios alveolares produciendo un aspecto que se asemeja a la lipoproteínosis alveolar (silicoproteínosis). La enfermedad evoluciona con rapidez durante algunos años, a diferencia de otras formas de silicosis en las que la evolución se mide en décadas. En la radiografía, la silicosis aguda se caracteriza por fibrosis lineal difusa y disminución del volumen pulmonar. En el análisis clínico se valora como un importante defecto restrictivo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La silicosis simple se suele diagnosticar mediante radiografía y no presenta síntomas significativos. La disnea de esfuerzo, y posteriormente en reposo, sugiere fibrosis masiva progresiva u otras complicaciones de la silicosis. En la silicosis aguda, la disnea puede convertirse rápidamente en incapacitante, después de lo cual aparece insuficiencia respiratoria.

Es sabido que la tuberculosis es mucho más común en pacientes con silicosis que en la población general. La incidencia de tuberculosis en pacientes con silicosis es mayor en la silicosis aguda y entre las poblaciones con alta prevalencia de tuberculosis. Aunque la incidencia de tuberculosis en la población general ha disminuido, la asociación con silicosis aún persiste. La silicosis no predispone a cáncer pulmonar.

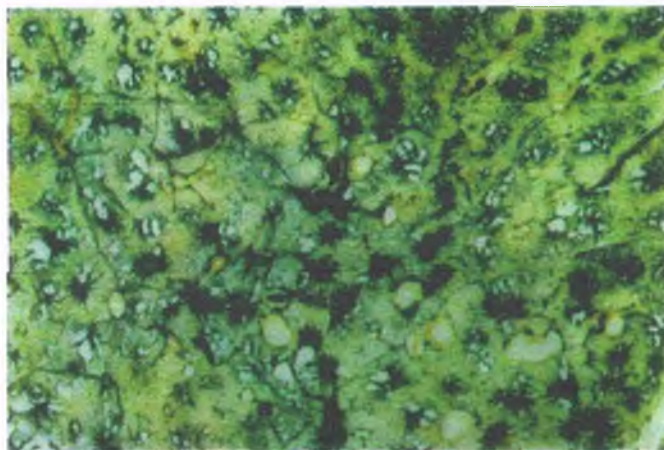


Figura 12-53. **Antracosilicosis.** Corte completo de un pulmón de un minero del carbón en el que se observan múltiples nódulos pigmentados, irregulares, diseminados en todo el parénquima.

La neumoconiosis de los mineros del carbón es debida a la inhalación de partículas

FACTORES ETIOLÓGICOS: El polvo del carbón está constituido por carbón amorfo y otros componentes presentes en la tierra, incluyendo diferentes cantidades de sílice. El carbón antracita (duro) contiene una cantidad aún mayor de cuarzo que el carbón bituminoso (suave). Los mineros que inhalan grandes cantidades de partículas de cuarzo, como es el caso de aquellos que trabajan dentro de las minas, tienen mayor riesgo que aquellos que trabajan en la superficie o sólo en el transporte del mineral. En este contexto, el *carbón amorfo por sí mismo no es fibrógeno. No destruye los macrófagos alveolares, pero es un polvo molesto que causa antracosis inocua. Por el contrario, la sílice es altamente fibrógena, y la inhalación de partículas antracoides puede ocasionar antracosilicosis* (fig. 12-53).

PATOLOGÍA: la neumoconiosis de los trabajadores del carbón (NTC) se suele clasificar en **NTC simple** y **complicada** (fibrosis masiva progresiva). Las lesiones pulmonares características de la NTC simple incluyen **máculas de polvo de carbón no palpables** y **nódulos de carbón palpables**, ambos presentes en los pulmones como múltiples lesiones diseminadas de 1 a 4 mm de color negro. Al microscopio, las máculas de carbón contienen múltiples macrófagos repletos de partículas de carbón, que rodean los bronquiolos respiratorios distales, se extienden hasta ocupar los espacios alveolares adyacentes e infiltran los espacios intersticiales peribronquiolares. Los bronquiolos respiratorios pueden estar ligeramente dilatados (enfisema local por polvo), quizás por atrofia del músculo liso.

Los nódulos son redondeados o irregulares, pueden o no estar asociados con los bronquiolos y están formados por macrófagos que contienen polvo de carbón asociado con un estroma fibrótico. Se presentan cuando el carbón está mezclado con polvos fibrógenos como la sílice y es más apropiado clasificarlo como una antracosilicosis (fig. 12-53). Las máculas y nódulos de carbón aparecen en las radiografías de tórax como pequeñas zonas nodulares de mayor densidad. Se pensaba que la neumoconiosis de los trabajadores del carbón simple causaba una grave discapacidad, pero en la actualidad se sabe que en los casos más graves tan sólo produce una leve disfunción pulmonar. Si los trabajadores del carbón presentan una importante obstrucción del flujo respiratorio, es más probable que esto se deba al tabaquismo. La **NTC complicada** suele presentarse durante NTC simple y se define por la presencia de una lesión de 2 cm o mayor y que puede causar dificultad respiratoria.

El **síndrome de Caplan** fue descrito por vez primera como un nódulo reumatoide (**síndrome de Caplan**) en los pulmones de trabajadores del carbón con artritis reumatoide. Sin embargo, el término se utiliza en la actualidad para referirse a la asociación de los nódulos reumatoides pulmonares con otras neumoconiosis, tales como la silicosis o asbestosis. Las lesiones nodulares son grandes (de 1 cm a 10 cm de diámetro), múltiples, bilaterales y por lo general periféricas, y al microscopio recuerdan los nódulos reumatoides asociados con los depósitos de polvo inhalados. Los nódulos reumatoides son grandes, centrales, con regiones necróticas, un borde de inflamación crónica y una pared de macrófagos (cap. 26). Los nódulos de Caplan no son idénticos a los nódulos reumatoides, y pueden representar una combinación de nódulos silicóticos y reumatoides.

Los padecimientos por asbestos pueden ser reactivos o neoplásicos

El asbestos (del griego, "inextinguible") incluye un grupo de silicatos minerales fibrosos que adquieren el aspecto de fibras muy delgadas. Se ha utilizado para diferentes propósitos durante más de 4 000 años, desde que los finlandeses comenzaron a utilizarlo para la cerámica. Las vírgenes vestales romanas lo utilizaban para fabricar lámparas de aceite y Marco Polo hizo notar que había ropajes chinos que contenían asbestos, por lo que eran resistentes al fuego. En fecha más reciente, el asbestos ha sido utilizado como aislamiento, material de construcción y para sistemas de freno de automotores. La extracción de asbestos creció exponencialmente en el siglo XX hasta que se descubrieron sus efectos dañinos, lo que provocó alarma.

Hay seis tipos naturales de asbestos, los cuales pueden ser divididos en dos grupos mineralógicos. El **crisotilo** constituye la mayor parte de los asbestos utilizados comercialmente. Los **anfíboles** incluyen la amosita, crocidolita, tremolita, actinolita y antofilita. De los anfíboles sólo la amosita y la crocidolita se utilizan comercialmente en una cantidad significativa. Otra variedad de asbestos se denominan erionitas y se obtienen en Turquía y regiones cercanas. Es similar a los anfíboles en su patogenicidad. Si el carbón es un ejemplo clásico de que mucho polvo puede producir poca fibrosis, el asbestos lo es de cómo una pequeña cantidad de polvo puede producir una gran fibrosis. (fig. 12-50). La exposición a asbestos puede causar asbestosis, derrame pleural benigno, placas pleurales, fibrosis pleural difusa, atelectasias redondeadas y mesotelioma (tabla 12-4). Todas las formas de asbestos disponibles comercialmente están relacionadas con enfermedades pulmonares, pero los anfíboles, y la crocidolita en particular, tienen mucha mayor tendencia a producir enfermedad que el crisotilo.

Tabla 12-4

Enfermedades pulmonares por asbestos

Lesiones de la pleura

- Derrame pleural benigno
- Placas pleurales parietales
- Fibrosis pleural difusa
- Atelectasias redondeadas

Enfermedad pulmonar intersticial

- Asbestosis

Mesotelioma maligno

- Carcinoma pulmonar (en fumadores)

ASBESTOSIS: La asbestosis es una fibrosis intersticial difusa debida a inhalación de fibras de asbesto. El desarrollo de asbestosis precisa una exposición intensiva a asbestos del tipo de los descritos históricamente por los mineros del asbesto, molineros y aquellos trabajadores dedicados a la instalación de sistemas de aislamiento.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Las fibras de asbesto pueden ser largas (hasta 100 μm) pero muy delgadas (de 0.5 a 1 μm), de manera que el diámetro aerodinámico de la partícula es pequeño. Se depositan en las vías respiratorias distales y en los alvéolos, en particular en las bifurcaciones de los conductos alveolares. Las partículas más pequeñas son digeridas por los macrófagos, pero muchas de las fibras de mayor tamaño penetran hasta el espacio intersticial. La primera lesión en aparecer es una alveolitis que está en relación directa con el asbesto. La liberación de mediadores inflamatorios por los macrófagos activados y el carácter fibrógeno de las fibras de asbesto libre en el intersticio favorece la fibrosis pulmonar intersticial.



PATOLOGÍA: La asbestosis se caracteriza por fibrosis intersticial difusa bilateral y cuerpos de asbesto en los pulmones (figs. 12-54 y 12-55). En fases tempranas, la fibrosis se presenta dentro y alrededor de los conductos alveolares y bronquiólos respiratorios, así como en la periferia de los acinos. Cuando las fibras se depositan en los bronquiólos y bronquiólos respiratorios, desencadenan una respuesta fibrógena que causa leve obstrucción crónica del flujo respiratorio. De esta manera, los asbestos pueden producir un patrón tanto obstructivo como restrictivo. Conforme la enfermedad evoluciona, la fibrosis se disemina más allá de la zona peribronquiolar y en algunos casos puede ocasionar una lesión pulmonar terminal o "en panal de abeja". La asbestosis es por lo general más grave en las zonas inferiores del pulmón.

Los cuerpos de asbestos están presentes en las paredes de los bronquiólos o dentro de los espacios alveolares, donde son fagocitados con frecuencia por los macrófagos alveolares. Las partículas tienen una morfología caracterizada por fibras de asbesto delgadas, claras (de 10 a 50 μm de longitud) rodeadas de una capa de hierro-proteínas. En la microscopía óptica, se observan estructuras color café dorado (fig. 12-55) y reacciona con mucha intensidad con la tinción de azul de Prusia para hierro. Las fibras se encuentran parcialmente digeridas por los macrófagos, puesto que son muy grandes para una sola célula. Los macrófagos recubren la fibra de asbesto con una capa de proteína, proteoglicanos y ferritina.

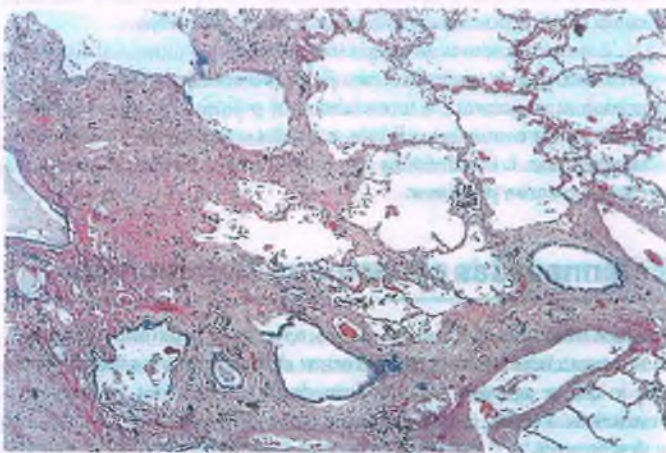


Figura 12-54. Asbestosis. El pulmón muestra fibrosis intersticial, densa, en parches.



Figura 12-55. Cuerpos de asbesto. Estos cuerpos ferruginos son de color café dorado y tienen un patrón en cuentas, con una fibra en el centro, incolora, no refringente. Los cuerpos de asbesto se encuentran rodeados con proteína y hierro.

El hallazgo incidental de cuerpos de asbesto en la autopsia no es suficiente para hacer el diagnóstico de asbestosis; los pulmones deben mostrar también fibrosis intersticial difusa. La recopilación de muestras de autopsia pulmonar demuestra que los cuerpos de asbesto se presentan en diferente grado en los pulmones de prácticamente todos los adultos.

DERRAME PLEURAL BENIGNO: El derrame pleural benigno se relaciona con la inhalación de asbesto y se diagnostica por: 1) antecedente de exposición a asbestos; 2) identificación de derrame pleural con radiografías o toracocentesis; 3) ausencia de otras enfermedades que pudieran ocasionar derrame, y 4) ausencia de tumores malignos después de 3 años de seguimiento. Los derrames pleurales se producen con frecuencia en los 10 años siguientes a la exposición inicial y se presentan en alrededor del 3% de todos los trabajadores expuestos al asbesto.

PLACAS PLEURALES: Las placas pleurales se presentan de manera característica en la porción parietal y diafragmática de la pleura, con frecuencia de 10 a 20 años después de la exposición a asbesto. Pueden encontrarse en hasta el 15% de la población general y la mitad de todos los pacientes con placas en la autopsia no tienen antecedentes de exposición a asbesto. Las placas se presentan con mayor frecuencia en la pleura parietal, en la región posterolateral del tórax inferior y en las cúpulas diafragmáticas.

En el análisis macroscópico, aparecen placas pleurales de aspecto blanco perlado y una superficie lisa o nodular (fig. 12-56). Por lo general son bilaterales, pero no necesariamente simétricas. Las placas pueden medir hasta 10 cm de diámetro y pueden calcificarse. Desde el punto de vista histológico, están constituidas por tejido fibroso hialini-

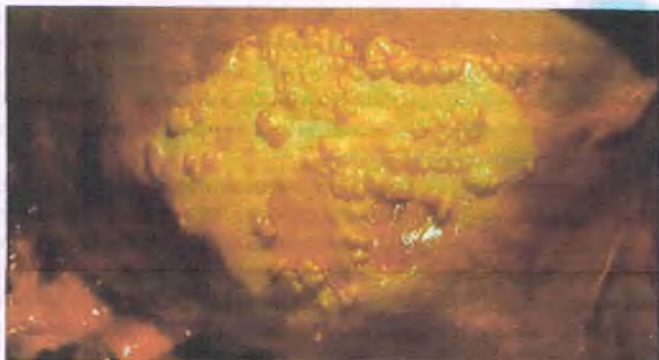


Figura 12-56. Placa pleural. La cúpula diafragmática se encuentra cubierta por una placa lisa, de aspecto blanco perlado y nodular.

zado, denso, acelular, con numerosos espacios en forma de hendidura distribuidos paralelamente ("patrón en tejido de canasta"). Las placas pleurales no predicen asbestosis, ni dan lugar a mesoteliomas.

FIBROSIS PLEURAL DIFUSA: La fibrosis limitada a la pleura suele detectarse al menos 10 años después de la exposición inicial, y debe diferenciarse de la asbestosis, en la cual la fibrosis afecta al intersticio del pulmón afectado de forma difusa. Las placas y la fibrosis pleural se pueden presentar junto con otros tipos de asbestos.

ATELECTASIAS REDONDEADAS: La exposición a los asbestos en ocasiones produce fibrosis pleural y adherencias asociadas con atelectasias, las cuales tienen un aspecto redondeado en la radiografía de tórax. En el análisis radiológico, las atelectasias redondeadas se caracterizan por tener una parte pleural, y de forma redondeada u oval, de 2.5 a 5 cm de diámetro, la cual se encuentra por lo general alrededor de la cara posterior del lóbulo inferior. En el análisis histopatológico, el pulmón presenta fibrosis o placas pleurales, con invaginaciones pleurales curvas que se extienden varios centímetros dentro del parénquima. Esta enfermedad es considerada benigna.

MESOTELIOMA: La relación entre la exposición a asbestos y el mesotelioma maligno está bien establecida. En algunas ocasiones la exposición es indirecta y leve (p. ej., esposas de trabajadores de asbestos que lavan la ropa de sus maridos). Con mayor frecuencia, el mesotelioma se observa en trabajadores altamente expuestos a los asbestos, principalmente crocidolita y amosita. El tumor se describe a continuación, en el apartado dedicado a las enfermedades de la pleura.

CARCINOMA DE PULMÓN: El cáncer de pulmón es más común en trabajadores del asbesto que no fuman en comparación con trabajadores no expuestos a los asbestos, pero la información es limitada y no permite hacer una afirmación categórica al respecto. Sin embargo, en trabajadores del asbesto que fuman, la incidencia de carcinoma pulmonar es mucho mayor: entre 40 y 60 veces mayor que la población general no fumadora. La relación entre el asbesto y el cáncer pulmonar se sustenta aún más en presencia de asbestosis (fibrosis intersticial difusa).

La beriliosis se caracteriza por la presencia de granulomas no caseosos

La beriliosis es una enfermedad pulmonar consecuencia de la inhalación de berilio. Hoy en día este metal se usa principalmente en la fabricación de materiales para estructuras utilizadas en ingeniería aeroespacial e industria de la cerámica y nuclear. La exposición al berilio puede tener lugar también en aquellos que trabajan en minas y lugares de los que se extrae el mineral.



PATOLOGÍA: La beriliosis puede ocurrir como una neumonitis química aguda o una neumoconiosis crónica. En la forma aguda, los síntomas se inician después de algunas horas o días de inhalación de las partículas del metal y se expresa desde el punto de vista patológico como DAD. De todos los pacientes con neumonitis aguda por berilio, el 10% evolucionan a la forma crónica, aunque la beriliosis crónica con frecuencia se observa en trabajadores sin antecedentes de un episodio agudo.

La beriliosis crónica difiere de otras neumoconiosis en que la cantidad y duración de la exposición es pequeña. La lesión se suele confundir con una reacción de hipersensibilidad. Las lesiones pulmonares no pueden distinguirse de las de la sarcoidosis (v. a continuación). Se observan múltiples granulomas no caseosos distribuidos a lo largo de la pleura, el tabique y haces broncovasculares (fig. 12-57). La prueba de proliferación de linfocitos con berilio puede ayudar a distinguir estas dos enfermedades. La enfermedad puede evolucionar a fibrosis en la fase terminal y a **pulmón en panal de abeja** (v. a continuación). Los pacientes con beriliosis crónica tienen un inicio gradual con dis-

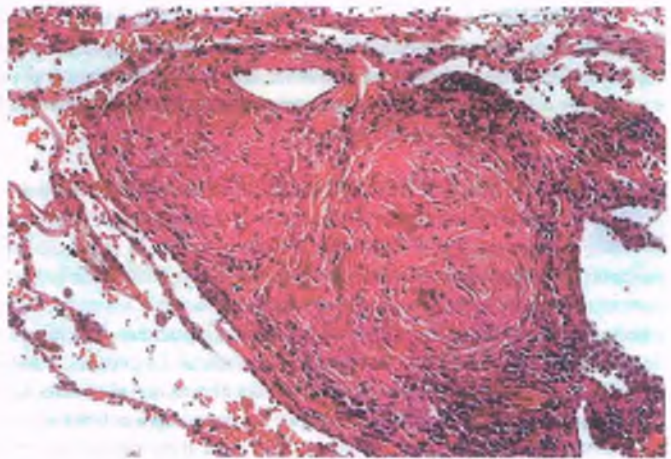


Figura 12-57. Beriliosis. Granuloma no caseoso formado por un cúmulo nodular de macrófagos epitelioides y células gigantes multinucleadas.

nea durante 15 o más años después de la primera exposición. La enfermedad parece estar relacionada con mayor riesgo de cáncer pulmonar.

La talcosis es producida por la exposición intensiva y prolongada al polvo del talco

El talco está constituido por silicatos de magnesio utilizados en diversas industrias por sus propiedades lubricantes y en la cosmética y farmacología. La exposición ocupacional al talco se presenta entre los trabajadores que trabajan en las minas y en la trituración del mineral, así como en la fabricación de cuero, hule, papel y textil. Entre los talcos industriales se incluyen otros minerales tales como la tremolita o la sílice. El talco cosmético tiene una pureza de más del 90% y rara vez causa enfermedad pulmonar.



PATOLOGÍA: En la observación macroscópica, las lesiones por talcosis varían desde pequeños nódulos hasta fibrosis grave. Al microscopio, se observan granulomas por cuerpo extraño asociados a partículas de talco y refringentes, en forma de placas distribuidas de manera difusa por todo el parénquima, en el cual hay nódulos fibróticos y fibrosis intersticial. Otros minerales asociados, como la sílice, pueden contribuir a los cambios fibróticos.

Los consumidores de drogas intravenosas que utilizan el talco como un vehículo para la administración de las sustancias pueden desarrollar granulomas vasculares e intersticiales en el pulmón y grado variable de fibrosis. Son comunes los cambios arteriales compatibles con hipertensión pulmonar. Los individuos con estos cambios pueden presentar en un inicio **corazón pulmonar**.

Enfermedades pulmonares intersticiales

Muchos trastornos pulmonares se caracterizan por infiltrados inflamatorios intersticiales y tienen características clínicas y radiológicas similares por lo que se agrupan como enfermedades intersticiales, infiltrantes o restrictivas. Pueden 1) ser agudas o crónicas; 2) tener etiología conocida o desconocida, y 3) variar desde escasos síntomas hasta fibrosis intersticial mortal o incapacitante. Las enfermedades pulmonares restrictivas se caracterizan por disminución del volumen pulmonar y de la capacidad de difusión del oxígeno en las pruebas de función pulmonar.

La neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca) se origina por una respuesta a antígenos inhalados

La inhalación de diversos antígenos produce neumonitis por hipersensibilidad con inflamación aguda o crónica del pulmón. La mayoría de estos antígenos se encuentran presentes en el ámbito ocupacional y dan como resultado enfermedades que se denominan de acuerdo a la actividad laboral. Así, el **pulmón del granjero** se observa en personas expuestas a *Micropolyspora faeni* presente en el heno enmohecido, la **bagazosis** es debida a la exposición a *Thermoactinomyces sacchari*, que crece en la caña de azúcar enmohecida, la **enfermedad de los descortezadores del arce** se produce por exposición al hongo *Cytophthora corticale*, que se desarrolla en la corteza de este árbol, y la **neumopatía de los avicultores** afecta a aquellos dueños de pájaros con exposición a largo plazo a las proteínas presentes en el plumaje, sangre y excremento de los especímenes. Otras causas de neumonitis por hipersensibilidad incluyen la inhalación de extracto hipofisario intranasal (**enfermedad de los consumidores de hipófisis intranasal**), mohos del corcho (**suberosis**) y abono enmohecido (**enfermedad de los recolectores de champiñón**). La neumonitis por hipersensibilidad también puede ser ocasionada por hongos que crecen en aguas estancadas en los sistemas de aire acondicionado, albercas, tinas de hidromasaje y unidades de calefacción central. Las pruebas cutáneas y la medición de anticuerpos precipitantes en suero suelen ser utilizadas para confirmar el diagnóstico. Con frecuencia, en especial en la neumonitis crónica por hipersensibilidad, no puede identificarse ningún antígeno desencadenante. En casos agudos, el diagnóstico suele realizarse mediante criterios clínicos, por lo que la biopsia pulmonar sólo se hace en casos crónicos.



PATOGENIA MOLECULAR: La neumonitis aguda por hipersensibilidad se caracteriza por infiltrados neutrófilos en los alvéolos y bronquiolos respiratorios; las lesiones crónicas presentan células mononucleares y granulomas, característicos de la hipersensibilidad tardía. La mayoría de los casos presentan anticuerpos precipitantes en suero de tipo IgG contra la sustancia desencadenante. La neumonitis por hipersensibilidad es una combinación de las respuestas de hipersensibilidad mediada por complejos inmunitarios (tipo III) y mediada por células (tipo IV), aunque aún está en discusión el papel que juega cada una (fig. 12-58). Es importante el hecho de que la mayoría de las personas con anticuerpos precipitantes en suero contra antígenos inhalados no desarrollan neumonitis por hipersensibilidad, lo que hace pensar en un componente genético en el hospedero susceptible.



PATOLOGÍA: El análisis histológico en los casos avanzados de neumonitis crónica por hipersensibilidad es prácticamente equivalente al diagnóstico. Sin embargo, en casos más leves, el diagnóstico requiere de una cuidadosa correlación entre los datos clínicos y radiológicos, que aun en estos casos deben valorarse como tentativos. Las características microscópicas de la neumonitis crónica por hipersensibilidad son neumonía intersticial celular bronquiocéntrica, granulomas no caseosos y neumonía organizada (fig. 12-59 A y B). El infiltrado intersticial celular predominante en los bronquiolos está constituido por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos y varía desde una forma grave hasta una más leve; es rara la presencia de eosinófilos. En dos tercios de los casos se observan granulomas no caseosos en formación (fig. 12-59 B), así como neumonía organizada (fig. 12-59 A). En una etapa avanzada, la inflamación intersticial desaparece, dando lugar a fibrosis pulmonar, la cual puede asemejarse a una neumonía intersticial habitual.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La neumonitis por hipersensibilidad puede ser aguda, subaguda o crónica, dependiendo de la frecuencia e intensidad de la exposición al antígeno

desencadenante. El pulmón del granjero es el prototipo de neumonitis por hipersensibilidad, causada por la inhalación de actinomicetos termófilos a partir del heno enmohecido. De manera característica, el trabajador de la granja adquiere la enfermedad al entrar a los graneros donde hay paja que ha sido almacenada durante el invierno. Después de un período de 4 a 6 h, desarrolla con rapidez disnea, tos y febrícula. Los síntomas desaparecen de 24 a 48 h después, pero pueden aparecer de nuevo con la exposición repetida; con el tiempo, la enfermedad se vuelve crónica. Los pacientes con neumonitis crónica por hipersensibilidad tienen manifestaciones clínicas más inespecíficas con disnea y corazón pulmonar de inicio gradual.

Las pruebas de función respiratoria muestran un patrón restrictivo, caracterizado por disminución de la distensibilidad, menor capacidad de difusión e hipoxemia. En la fase crónica, la obstrucción de las vías respiratorias puede ser problemática. En el análisis del líquido de lavado broncoalveolar se observan linfocitos T, principalmente células CD8⁺ supresoras/citotóxicas. La eliminación del antígeno desencadenante es el único tratamiento adecuado para la neumonitis por hipersensibilidad. El tratamiento con esteroides puede ser efectivo en las formas agudas y en algunos pacientes crónicos.

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa de etiología desconocida

En la sarcoidosis el pulmón es el principal órgano afectado, pero también puede tener manifestaciones en ganglios linfáticos, piel, ojos y otros órganos (fig. 12-60).



EPIDEMIOLOGÍA: La sarcoidosis es una enfermedad que se presenta en todo el mundo, que afecta a todas las razas y a ambos sexos, pero con cierto predominio racial y étnico. En Estados Unidos, es mucho más común en afroamericanos que en caucásicos, con una relación de 15:1. Sin embargo, es rara en las regiones tropicales de África. En países escandinavos, la prevalencia es de 64/100 000, pero de 10/100 000 en Francia y de 3/100 000 en Polonia. La prevalencia comunicada de sarcoidosis en mujeres irlandesas en Londres alcanza los 200/100 000. La enfermedad es particularmente rara en China.



PATOGENIA MOLECULAR: La patogenia precisa de la sarcoidosis es desconocida, pero se sabe que es resultado de una respuesta desmesurada de los linfocitos T cooperadores/inductores a antígenos exógenos o autólogos. Estas células se acumulan en los órganos afectados, donde secretan linfocina y favorecen el reclutamiento de macrófagos, en los cuales participan en la formación de granulomas no caseosos. La relación de células T CD4⁺:CD8⁺ es de 10:1 en los granulomas sarcoideos, pero de sólo 2:1 en los tejidos sanos. El fundamento de esta acumulación anómala de linfocitos T cooperadores/inductores es desconocido. Quizá hay un defecto en la función inhibitoria de las células que permite la proliferación sin límite de las células cooperadoras. También se ha propuesto que hay diferencia en los genes responsables de la regulación de la respuesta inmunitaria hereditaria o adquirida en favor de un tipo de células T respecto al otro. La activación policlonal inespecífica de células β por las células T-cooperadoras conduce a hiperglobulinemia, un aspecto característico de la sarcoidosis activa.



PATOLOGÍA: La sarcoidosis pulmonar afecta con mayor frecuencia a los pulmones y ganglios linfáticos hiliares, aunque puede afectarlos de manera separada en el análisis radiológico; se observa infiltrado reticulonodular difuso característico, pero en algunos casos los nódulos pueden ser de mayor tamaño. En el análisis histológico, hay múltiples granulomas sarcoideos distribuidos en el

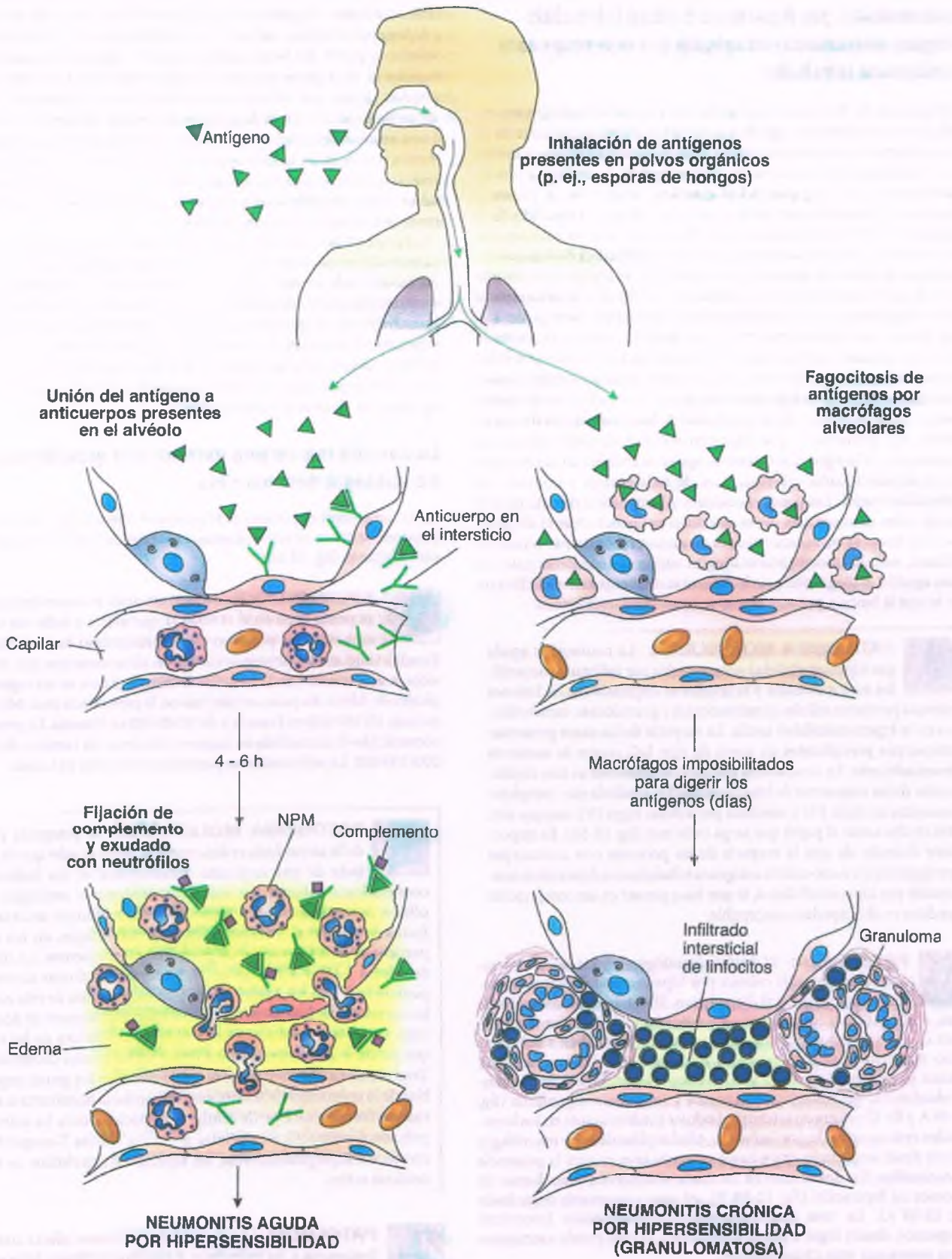


Figura 12-58. Neumonitis por hipersensibilidad. En la fase aguda hay una reacción antígeno-anticuerpo que produce neumonitis aguda por hipersensibilidad. Si la exposición al antígeno es continua, se inicia una fase celular o subaguda, con formación de granulomas y neumonitis intersticial crónica. NPM = neutrófilos polimorfonucleares.

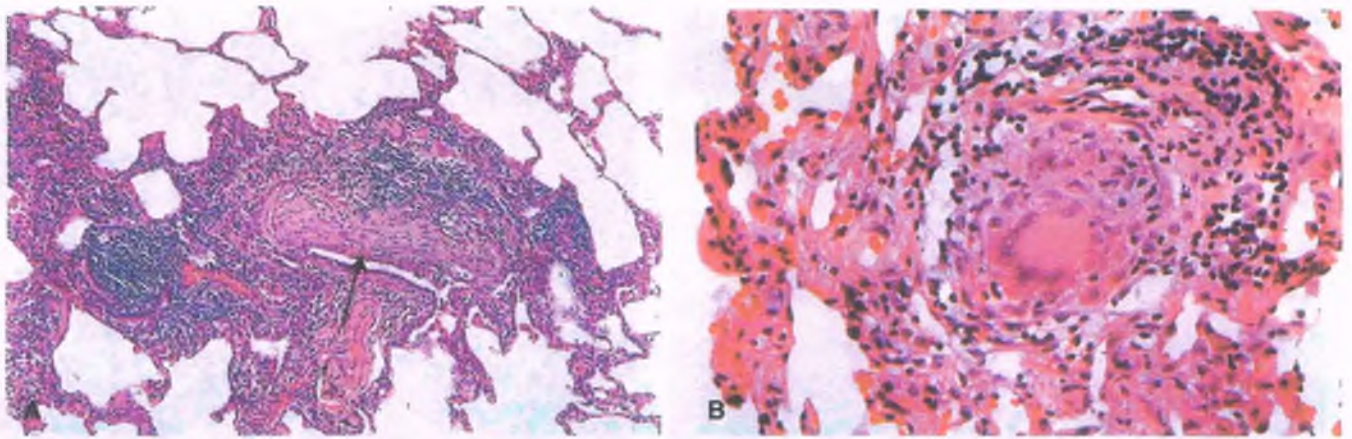


Figura 12-59. Neumonitis por hipersensibilidad. A. Muestra de biopsia pulmonar en la que se observa infiltrado intersticial inflamatorio crónico leve peribronquiolar, con un foco de fibrosis organizada intraluminal (flecha). B. En la muestra de biopsia pulmonar se observan granulomas focales inmaduros dispersos.

intersticio pulmonar (fig. 12-61). El patrón de distribución es característico, a lo largo de la pleura y el tabique interlobulillar, así como alrededor de los haces broncovasculares (fig. 12-61 A). Con frecuencia hay infiltrados bronquiales o en la submucosa bronquiolar por granulomas sarcoides que son de gran ayuda para el diagnóstico preciso (≈90%) en la biopsia por broncoscopia. Los granulomas en las vías respiratorias son a veces muy evidentes, lo que provoca obstrucción de la vía respiratoria (sarcoidosis endobronquial).

La fase granulomatosa de la sarcoidosis puede evolucionar a una fase fibrótica. Con frecuencia la fibrosis se inicia en la periferia del granuloma y puede presentar un patrón de hoja de cebolla con fibrosis laminar alrededor de las células gigantes. Es rara la presencia de necrosis importante, pero un tercio de las biopsias pulmonares abiertas muestran pequeños focos de necrosis. La inflamación crónica intersticial tiende a ser inespecífica. La vasculitis granulomatosa se presenta en dos tercios de las biopsias a pulmón abierto de pacientes

con sarcoidosis. Aunque los **cuerpos asteroides** (cristales en forma de estrella) (fig. 12-61 B) y los **cuerpos de Schaumann** (pequeñas calcificaciones laminares) son frecuentes, no son específicos de la sarcoidosis y pueden presentarse en otros procesos granulomatosos.

La fibrosis intersticial no es característica de la sarcoidosis pulmonar. Sin embargo, la fibrosis pulmonar progresiva puede dar lugar a pulmón en panal de abeja, insuficiencia respiratoria y corazón pulmonar.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La sarcoidosis es más habitual en adultos jóvenes de ambos sexos. La **sarcoidosis aguda** tiene un inicio súbito, por lo general seguido de una remisión espontánea al cabo de 2 años y una excelente respuesta a los esteroides. La **sarcoidosis crónica** comienza de manera gradual, y los pacientes tienen más posibilidades de presentar la enfermedad persistente o progresiva. La sarcoidosis causa diferentes patrones en la radiografía de tórax, de los cuales el más característico es la adenopatía hiliar bilateral, con o sin infiltrados pulmonares intersticiales. También puede afectar a la piel (eritema nudoso), sobre todo en mujeres. Los pacientes de raza negra tienden a presentar uveítis más grave, enfermedades de la piel e insuficiencia de la glándula lagrimal. Los principales síntomas respiratorios son tos y disnea. Sin embargo, la enfermedad puede ser leve y se ha descubierto incidentalmente en la radiografía de tórax de un paciente asintomático.

No hay ninguna prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de sarcoidosis. La biopsia pulmonar transbronquial mediante broncoscopio de fibra óptica permite con frecuencia identificar los granulomas. En ocasiones, el diagnóstico se hace por mediastinoscopia, en la que se logran identificar múltiples granulomas no caseosos en un ganglio linfático mediastínico. En el líquido de lavado broncoalveolar se suele observar aumento en la proporción de linfocitos T CD4⁺. El aumento en la fijación de galio-67, una sustancia fagocitada por macrófagos activados, es de ayuda para demostrar las áreas granulomatosas. La concentración de la enzima conversiva de angiotensina en suero se encuentra elevada en dos tercios de los pacientes con sarcoidosis activa y el calcio en orina de 24 h con frecuencia también está aumentado. Estos resultados de laboratorio, junto con los signos clínicos y radiológicos, permiten realizar el diagnóstico de sarcoidosis con una alta probabilidad de acierto.

Otros órganos involucrados incluyen la piel, el ojo (úvea), el corazón, el sistema nervioso central, los ganglios linfáticos extratorácicos, el bazo y el hígado (fig. 12-60). Esto se describe por separado en cada uno de los capítulos correspondientes a dichos órganos.

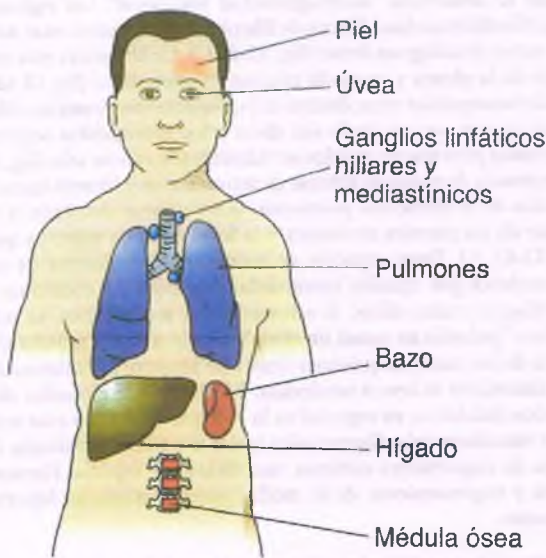


Figura 12-60. Principales órganos afectados por la sarcoidosis. La sarcoidosis afecta a muchos órganos, principalmente los ganglios linfáticos y el pulmón.

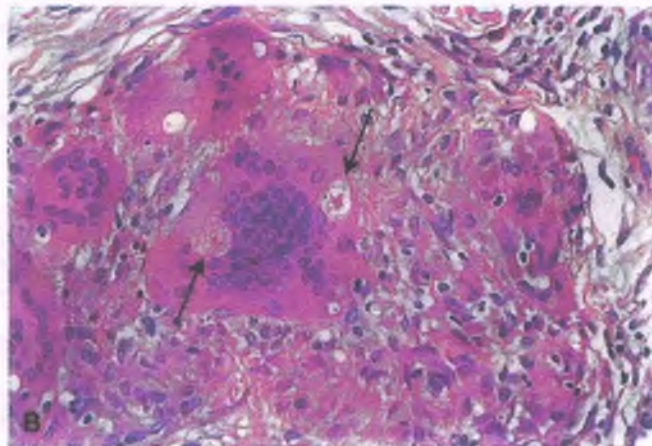
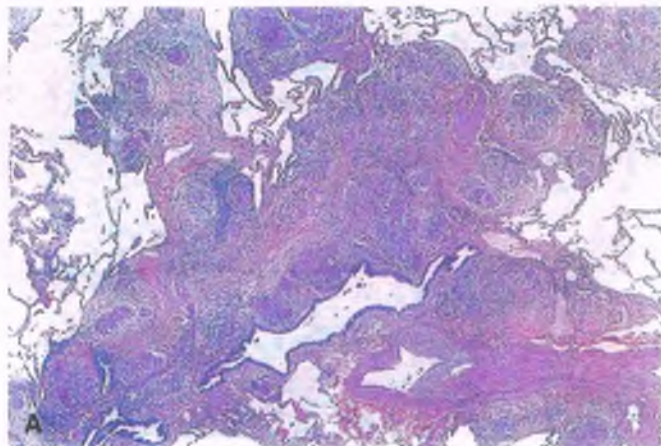


Figura 12-61. Sarcoidosis. A. Múltiples granulomas no caseosos presentes a lo largo del intersticio broncovascular. B. Granulomas caseosos formados por múltiples cúmulos de macrófagos epitelioides y células gigantes multinucleadas. Se observan varios cuerpos asteroides (flechas).

El pronóstico en sarcoidosis pulmonar es favorable, en la mayoría de los pacientes no desarrollan secuelas clínicamente significativas. En el 60% de los pacientes la sarcoidosis pulmonar se resuelve, pero esto es menos probable en pacientes mayores y aquéllos con enfermedad extratorácica, particularmente en el hueso y la piel, en hasta un 20% de los casos, la sarcoidosis no remite o se repite a intervalos, sino que conduce a la muerte en sólo el 10% de los casos. La terapia con corticosteroides es eficaz para la sarcoidosis activa.

La neumonía intersticial habitual es el patrón histológico observado en la fibrosis pulmonar idiopática con manifestaciones clínicas

La neumonía intersticial habitual (NIH) es uno de los tipos más comunes de neumonía intersticial, con una incidencia anual de 6 a 14 casos por 100 000 habitantes. Tiene un ligero predominio en el sexo masculino y la edad media de inicio es entre los 50 y los 60 años. El término clínico **fibrosis pulmonar idiopática (FPI)** se aplica cuando la enfermedad no tiene un origen conocido.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La etiología de la FPI es desconocida, pero se considera que participan en ella factores inmunitarios, virales y genéticos. En algunos pacientes existen antecedentes de una enfermedad similar a la gripe. El papel genético es sugerido por los casos de FPI familiar y la asociación con enfermedades semejantes a la FPI en pacientes con enfermedades hereditarias, como la neurofibromatosis y el síndrome de Hermansky-Pudlak. La relación con enfermedades vasculares del colágeno en cerca del 20% de los casos, incluyendo la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis sistémica progresiva, indican que podría asimismo tener un origen inmunitario. La FPI también se presenta junto con enfermedades autoinmunitarias como la tiroiditis de Hashimoto, la cirrosis biliar primaria, la hepatitis autoinmunitaria, la púrpura trombocitopénica idiopática y la miastenia grave. Es frecuente encontrar autoanticuerpos en la circulación (p. ej., anticuerpos antinucleares y factor reumatoide) y se han podido identificar complejos inmunitarios en la circulación, paredes alveolares inflamadas y líquido obtenido por lavado broncoalveolar. Hasta el momento no se ha logrado identificar ningún antígeno. Se ha propuesto que los macrófagos alveolares se activan por la fagocitosis de complejos inmunitarios, después de lo cual liberan citocinas que favorecen el reclutamiento de neutrófilos. Esto por sí mismo daña

las paredes alveolares, desencadenando una secuencia de acontecimientos que culminan en fibrosis intersticial.



PATOLOGÍA: La FPI es un patrón histológico que se presenta en diversas entidades clínicas, incluyendo enfermedades vasculares del colágeno, neumonitis crónica por hipersensibilidad, toxicidad por medicamentos y asbestosis. En muchos casos hay ausencia de una etiología identificable por lo que se considera idiopática (FPI). En esta enfermedad los pulmones son pequeños y la fibrosis tiende a ser más grave en los lóbulos inferiores, en las regiones subpleurales y a lo largo del tabique interlobulillar. La retracción de cicatrices, en especial del tabique lobulillar, confiere a la superficie externa del pulmón un aspecto de cabezas de alfiler, semejante a la cirrosis hepática. Por lo general hay fibrosis distribuida en parches, con regiones de intensa cicatrización y cambios quísticos en panel de abeja (fig. 12-62 A).

La principal característica histológica de la FPI es la fibrosis intersticial en parches, con regiones del pulmón normal adyacentes a zonas fibróticas (fig. 12-62 B). La fibrosis tiene diferentes etapas de evolución, lo cual se denomina **"heterogeneidad temporal"**. Las regiones con tejido fibroblástico laxo (**focos de fibroblastos**), pueden estar adyacentes a zonas de colágeno denso (fig. 12-62 C). La fibrosis es más evidente debajo de la pleura y cerca del tabique interlobulillar (fig. 12-62 B). El epitelio bronquiolar crece dentro de los espacios respiratorios dilatados, lo cual puede ser resultado del daño a los bronquiolos respiratorios proximales pero que no pueden ser identificados como tales (fig. 12-63). La presencia de zonas de intensa cicatrización con fibrosis causa remodelación de la estructura pulmonar, que da como resultado el hundimiento de las paredes alveolares y la formación de espacios quísticos (fig. 12-62 A). Estos espacios se encuentran recubiertos de manera característica por epitelio bronquiolar o cuboidal y contienen moco, macrófagos o neutrófilos. Si estos cambios son masivos, se utiliza el término **"pulmón en panel de abeja"**, debido a que el aspecto macroscópico de los cambios quísticos tiene este aspecto. La inflamación crónica intersticial es leve o moderada. En ocasiones se pueden observar cúmulos linfocitos, en especial en la FPI que acompaña a las enfermedades vasculares del colágeno tales como la artritis reumatoide. La presencia de importantes cambios vasculares, en especial fibrosis de la íntima y engrosamiento de la media, pueden ocasionar hipertensión pulmonar.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La FPI comienza lentamente, con inicio gradual de disnea durante el ejercicio y tos seca, por lo general de 1 a 3 años de duración. Los pacientes presentan un patrón pulmonar restrictivo en las pruebas de función respiratoria. Es habitual la presencia de dedos en palillo de tambor, especial-

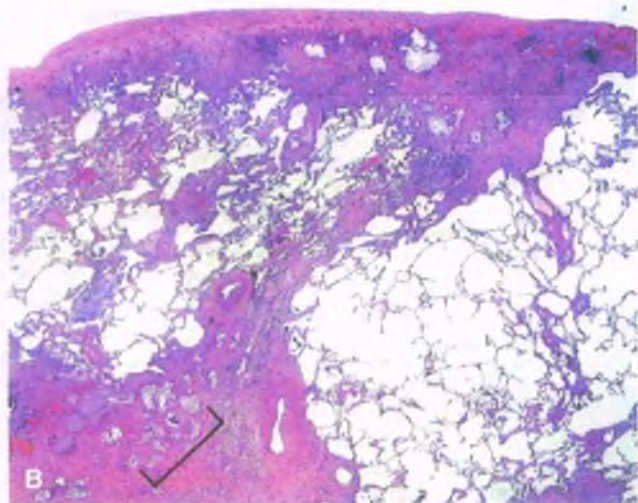


Figura 12-62. Neumonitis intersticial habitual. **A.** Aspecto macroscópico del pulmón con zonas cicatriciales densas en parches y grandes regiones con cambios quísticos en panal de abeja, con predominio en los lóbulos inferiores. Este paciente también presentaba polimiositis. **B.** Al microscopio se observa fibrosis subpleural en parches junto con fibrosis en panal de abeja (*corchetes*). Las zonas de intensa fibrosis presentan remodelación, con pérdida de la arquitectura pulmonar normal. **C.** Mediante la tinción de elastina se destacan los focos fibroblásticos en color verde, que contrastan con las regiones adyacentes de color amarillo por colágeno denso y la tinción de color negro de las fibras elásticas colapsadas.

mente en la fase tardía de la enfermedad. En alrededor del 50% de los casos, la tomografía muestra características específicas: opacidades periféricas reticulares subpleurales, bronquiectasias con tracción y patrón en panal de abeja, sobre todo en los lóbulos inferiores posteriores.

El signo clásico a la auscultación es la presencia de crepitación al final de la inspiración y estertores finos ("velcro") en las bases pulmonares. En algunos casos pueden aparecer taquipnea en reposo, cianosis y corazón pulmonar. El pronóstico es malo, con una supervivencia media de 4 a 6 años. Los pacientes son tratados con corticoesteroides y en ocasiones con ciclofosfamida, pero en general la única esperanza de curación está en el trasplante pulmonar.

La neumonía intersticial inespecífica tiene múltiples etiologías

La neumonía intersticial inespecífica (NII) es un patrón histológico de la enfermedad que puede deberse a diferentes etiologías (infección, enfermedades vasculares del colágeno, neumonitis por hipersensibilidad, reacción a medicamentos y otras) aunque también puede ser idiopática.



PATOLOGÍA: La NII muestra los patrones celular y fibroso. A diferencia de la distribución en parches y la heterogeneidad temporal de la NIH, los cambios pulmonares en la

NII son difusos y uniformes. En la **forma celular**, la pared alveolar se encuentra afectada difusamente por infiltrado linfocítico de leve a moderado. En la **forma fibrosante**, la pared muestra fibrosis difusa, con o sin inflamación importante. El patrón en panal de abeja y los focos fibroblásticos pueden ser muy evidentes o estar ausentes.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En la NII aparecen acortamiento de la respiración y tos en el transcurso de meses o años. En la TAC se pueden identificar diferentes características pero lo más frecuente es cambios en forma de "vidrio despolido" en la porción inferior de ambos lóbulos o un aspecto reticular con bronquiectasias que producen tracción. El pronóstico de la NII idiopática es bueno en comparación con la FPI; la supervivencia a 5 años es del 80%.

La neumonía intersticial descamativa es una enfermedad pulmonar difusa presente en fumadores caracterizada por notable acumulación de macrófagos intraalveolares

La fibrosis intersticial es mínima en la neumonía intersticial descamativa (NID; fig. 12-64 A y B). El término "descamativa" se origina en el con-

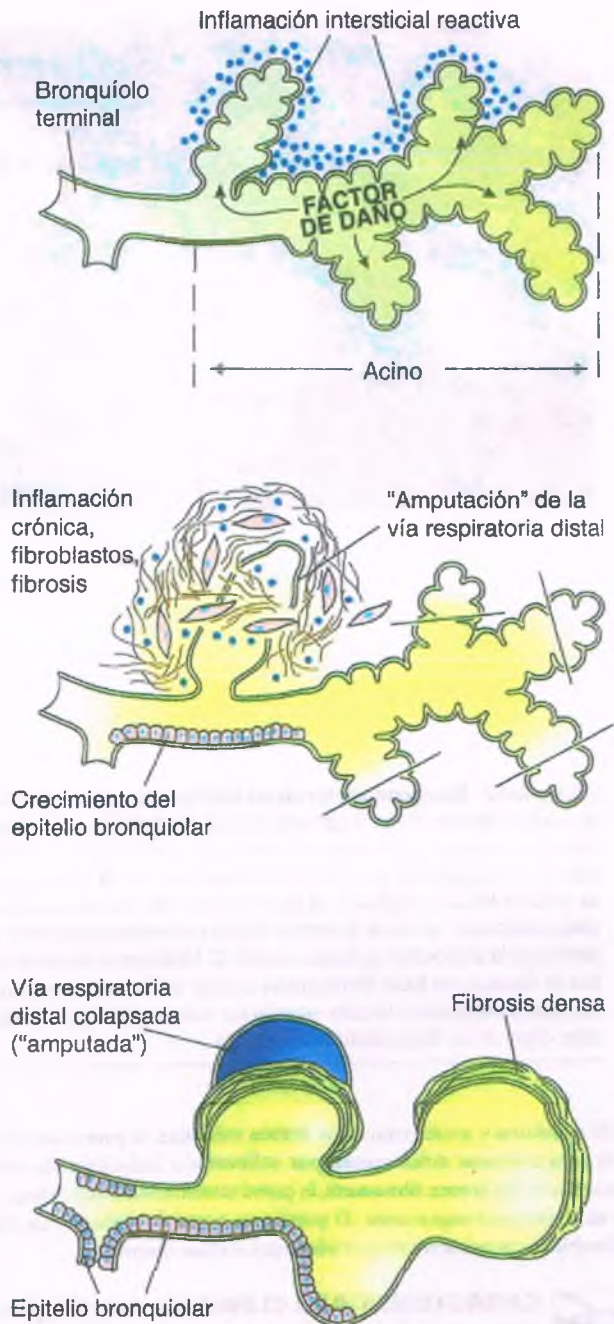


Figura 12-63. Patogenia del pulmón en panal de abeja. El pulmón en panal de abeja es resultado de diversas formas de daño. La inflamación intersticial y alveolar destruye ("amputa") la porción distal del acino. Las porciones proximales se dilatan y son recubiertas por epitelio bronquiolar.

cepto erróneo de que las células intraalveolares eran células epiteliales descamadas, mientras que en la actualidad se sabe que son macrófagos. A diferencia de la NIH, la estructura del alvéolo está conservada en la NID, y la enfermedad carece del patrón de cicatrices en parche y remodelación del parénquima pulmonar presente en la NIH. Los macrófagos contienen un pigmento fino de color dorado-pardo. Sin embargo, las paredes alveolares en la NID pueden presentar un engrosamiento leve debido a inflamación crónica y fibrosis intersticial (fig. 12-64 B). También pueden existir cúmulos linfocitos diseminados en el tejido. Con frecuencia es notable la hiperplasia de neumocitos tipo II.

La NID se presenta de manera casi exclusiva en fumadores, en especial en la cuarta o quinta década de vida, y es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres. La opinión generalizada es que la NID y las enfermedades pulmonares por bronquiolitis-intersticiales (v. a continuación) son parte de un mismo espectro de enfermedad atribuible al tabaquismo, aunque el mecanismo responsable es todavía desconocido. El aspecto radiológico de la mezcla NID no es específico pero con frecuencia es descrito como infiltrados de vidrio bilaterales con predominio en los lóbulos inferiores. La NID tiene mucho mejor pronóstico que la NIH, con una supervivencia global a 10 años entre el 70 y el 100%. Casi todos los pacientes responden adecuadamente al tratamiento con esteroides y la suspensión del tabaquismo.

La enfermedad intersticial pulmonar con bronquiolitis respiratoria es una enfermedad de fumadores

La bronquiolitis respiratoria es un tipo de lesión histológica presente en fumadores. Es frecuente encontrarla incidentalmente en el estudio histopatológico, pero rara vez es la única causa de neumo-patía intersticial y término clínico neumo-patía intersticial-bronquiolitis es adecuado.



PATOLOGÍA: En el análisis histológico, la bronquiolitis respiratoria se caracteriza por la presencia de parches de cúmulos de macrófagos pigmentados en el espacio respiratorio, principalmente en los bronquiolos (fig. 12-65). Estos macrófagos están presentes dentro de la luz de los bronquiolos y los espacios alveolares adyacentes. Las paredes bronquiolares muestran leve inflamación crónica y fibrosis. Sin embargo, la fibrosis intersticial no alcanza al resto del pulmón circundante. El pigmento presente en los macrófagos suele ser de color pardo y de aspecto granular fino. En contraste con la NID, que es difusa, las lesiones en la bronquiolitis respiratoria suelen ser bronquiolocéntricas y en parche.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes presentan sintomatología respiratoria leve. En el análisis radiológico, hay un predominio en los lóbulos superiores con engrosamiento de los bronquiolos periféricos. Los pacientes con neumo-patía intersticial-bronquiolitis respiratoria tienen un pronóstico excelente y los síntomas suelen desaparecer después de dejar de fumar.

En el patrón de neumonía organizada (neumonía organizada criptógena) hay tapones polipoides de tejido que ocupan la luz bronquiolar y los espacios alveolares circundantes

El patrón de neumonía organizada era conocido con anterioridad como "bronquiolitis obliterante-neumonía organizada". *No es específica para algún agente etiológico en particular, y la causa no puede ser establecida por sus características morfológicas.* Por lo tanto, se observa en diversas situaciones, incluyendo infecciones del aparato respiratorio (en especial bronquiolitis viral), en caso de inhalación de materiales tóxicos, después de la administración de diversos medicamentos y relacionada con diversos procesos inflamatorios (p. ej., enfermedades vasculares del colágeno). *Un número significativo de casos son idiopáticos, por lo que se describen como neumonía organizada criptógena (o bronquiolitis obliterante-neumonía organizada idiopática).*



PATOLOGÍA: En el análisis histológico, el patrón de neumonía organizada se caracteriza por la presencia de zonas en parche con fibrosis organizada laxa y células inflamatorias crónicas en la porción distal de las vías respiratorias adyacentes a zonas de tejido pulmonar normal. Hay tapones de tejido fibroblástico organizador obstruyendo los bronquiolos (bronquiolitis obliterante), conductos alveolares y alvéolos adyacentes (neumonía organizada; fig. 12-66). El

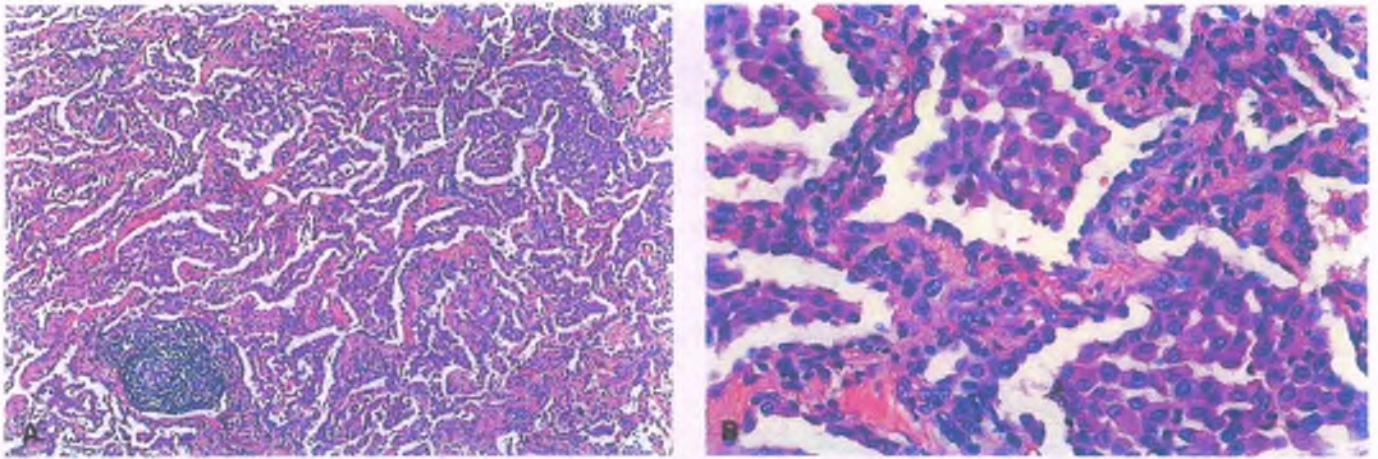


Figura 12-64. Neumonía intersticial descamativa (NID). A. Presencia de un proceso difuso en los pulmones caracterizado por acumulación de macrófagos alveolares, con preservación de la arquitectura alveolar y acumulación linfoide. B. Además de la acumulación de macrófagos alveolares, hay fibrosis leve de la pared alveolar, hiperplasia de neumocitos tipo II e inflamación crónica intersticial leve.

patrón se caracteriza principalmente por la presencia de parches de neumonía organizada alveolar y la bronquiolitis obliterante puede no estar presente en todos los casos. La arquitectura pulmonar se mantiene y los cambios por remodelación o en panal de abeja presentes en la NIH están ausentes. Puede desarrollarse neumonía obstructiva o lipoidea endógena y hay bronquiolitis obliterante significativa por obstrucción de las vías respiratorias distales. Las paredes alveolares están ligeramente engrosadas y con presencia de células inflamatorias crónicas, y la hiperplasia de neumocitos tipo II es leve.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El patrón de neumonía organizada criptógena se presenta en pacientes con una edad media de 55 años. El inicio agudo incluye fiebre, tos y disnea, por lo general con antecedentes de un episodio de resfriado de 4 a 6 semanas antes. Como se mencionó anteriormente, algunos pacientes pueden tener enfermedades predisponentes. En las radiografías de tórax se observan opacidades localizadas o infiltrados intersticiales bilaterales, que pueden migrar con el tiempo. En la prueba de función

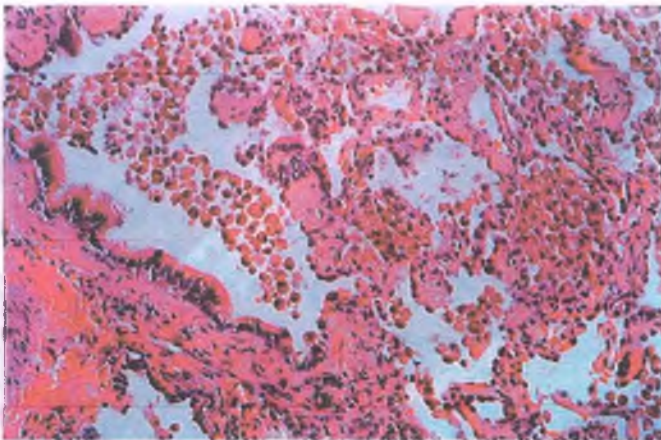


Figura 12-65. Bronquiolitis respiratoria. Se observa una importante acumulación de macrófagos dentro de los bronquiolos y espacios respiratorios circundantes. También hay presencia de engrosamiento fibrótico leve e inflamación crónica de la pared bronquiolar.

respiratoria se identifica un patrón ventilatorio restrictivo. El tratamiento con corticosteroides es efectivo y algunos pacientes se recuperan al cabo de unas semanas o meses sin tratamiento alguno.

La neumonía intersticial linfoide se presenta en pacientes con enfermedades autoinmunitarias

La neumonía intersticial linfoide (NIL) es una enfermedad rara en la que hay infiltrados linfocitos distribuidos de manera difusa en los espacios intersticiales del pulmón.



PATOLOGÍA: La característica fundamental de la NIL es la presencia de infiltración difusa de la pared alveolar y de los espacios peribronquiolares por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos (fig. 12-67). La arquitectura alveolar está conservada sin procesos de cicatrización o remodelación pulmonar. La hiperplasia de los monocitos tipo II puede ser muy evidente y se acompaña en algunos casos por focos de fibrosis intersticial organizada menos evidentes. Con frecuencia se observan granulomas no caseosos de tipo sarcoideo. Los espacios alveolares suelen contener exudado de aspecto proteínico. En ocasiones, hay presencia de cúmulos linfocitos diseminados, algunos de los cuales contienen centros germinales. También puede ser importante la presencia de hiperplasia de tejido linfocitario peribronquiolar.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La NIL puede ser idiopática, pero con frecuencia se presenta en pacientes con enfermedades vasculares del colágeno (en especial síndrome de Sjögren), disproteinemia e infección por VIH (tabla 12-5). Es principalmente una enfermedad de los adultos, pero hay informes de casos pediátricos. En niños, la NIL es un criterio para establecer el diagnóstico de SIDA. Entre las manifestaciones autoinmunitarias presentes se pueden mencionar aumento o disminución de γ -globulinas en suero, diversas disproteinemias y aumento de autoanticuerpos circulantes tales como factor reumatoide y anticuerpos antinucleares. En algunos casos raros se puede presentar linfoma en pacientes con NIL, en particular en los que tienen síndrome de Sjögren y SIDA.

Entre los síntomas de NIL se encuentran tos y disnea progresivas. La enfermedad varía desde una evolución lenta hasta una enfermedad pulmonar terminal progresiva e insuficiencia respiratoria. Los corticosteroides y medicamentos citotóxicos son de alguna utilidad.

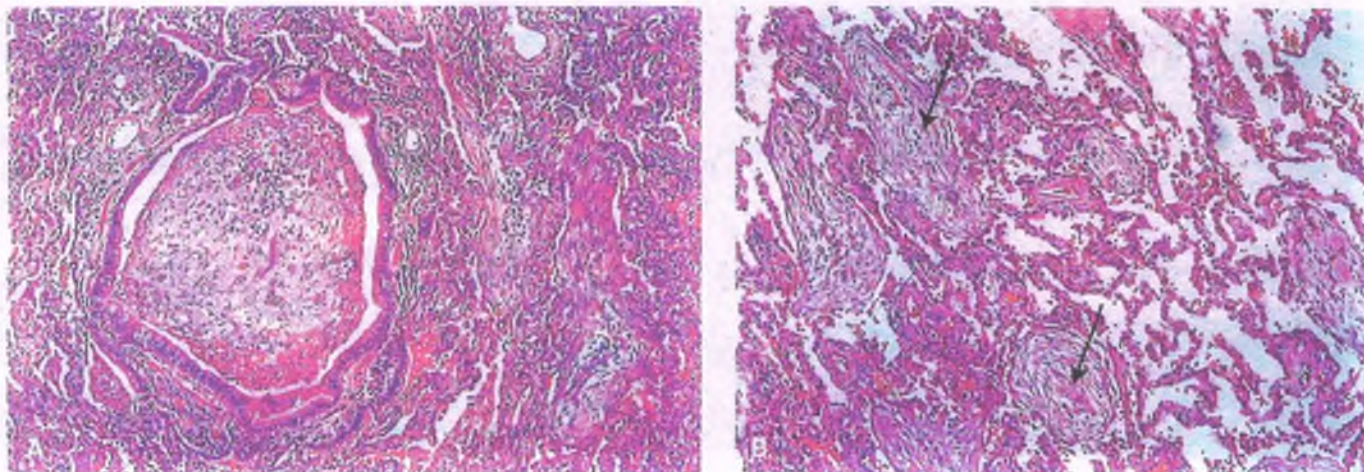


Figura 12-66. Patrón de neumonía organizada. **A.** Taponamientos polipoideos de tejido fibroso laxo presentes en un bronquolo y conductos alveolares adyacentes y alvéolos. **B.** Los espacios alveolares contienen taponamientos similares formados por tejido conjuntivo organizador laxo (flechas).

La histiocitosis de células de Langerhans (histiocitosis X) abarca un espectro de proliferación celular localizada y sistémica

Diversas presentaciones de la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) se han denominado **granuloma eosinófilo**, **enfermedad de Hand-Schüller-Christian** y **enfermedad de Letterer-Siwe** (v. cap. 20). La HCL puede afectar al pulmón con un patrón intersticial característico. En adultos es más frecuente la lesión aislada (antes llamada **granuloma pulmonar eosinófilo**). Incluye manifestaciones extrapulmonares, como lesiones óseas o diabetes insípida, presentes en el 10 al 15% de los casos. **Prácticamente todos los casos son en fumadores.** En niños, la lesión pulmonar puede presentarse en asociación con enfermedad de Letterer-Siwe o Hand-Schüller-Christian.



PATOLOGÍA: Al microscopio, la HCL pulmonar se caracteriza por la presencia de infiltrados nodulares diseminados con un borde estrellado que se extiende hacia el intersticio circundante (fig. 12-68 A). Estas lesiones se presentan con mayor

frecuencia en la región central de los bronquiolos o la subpleural. Las lesiones celulares contienen células de Langerhans en diferente proporción mezcladas con linfocitos, eosinófilos y macrófagos. Las células de Langerhans tienen forma entre redondeada y ovalada, con una cantidad moderada de citoplasma eosinófilo de un núcleo caracterizado por la presencia de estrías evidentes y nucléolo pequeño poco visible (fig. 12-68 B). Conforme la enfermedad evoluciona, pueden aparecer lesiones cavitarias y tejido fibrótico, así como fibrosis en panal de abeja. El parénquima adyacente a las lesiones nodulares puede mostrar una importante acumulación de macrófagos intraalveolares debido a que la bronquiolitis respiratoria es causada por el tabaquismo.

Las células de Langerhans tienen características particulares, como 1) gránulos citoplasmáticos de Birbeck (en la microscopia electrónica); 2) receptores C3, IgG-Fc, CD1a y antígeno de leucocitos humanos (HLA)-DR, y 3) expresión de proteína S-100. Se desconoce hasta qué punto la HCL pulmonar es una proliferación neoplásica o una respuesta inmunitaria anómala contra antígenos del humo de cigarrillo.

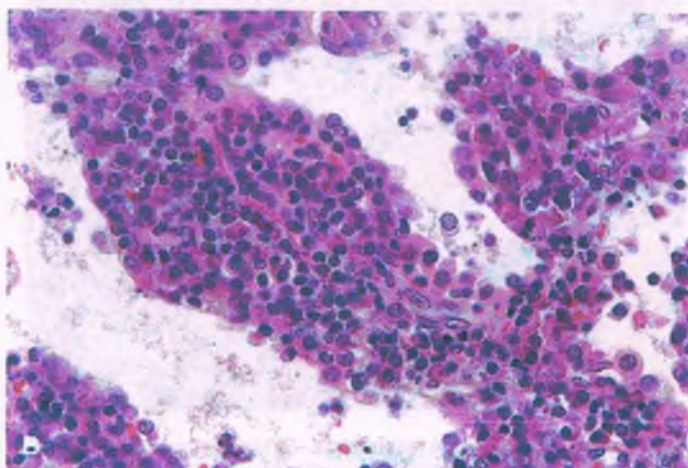
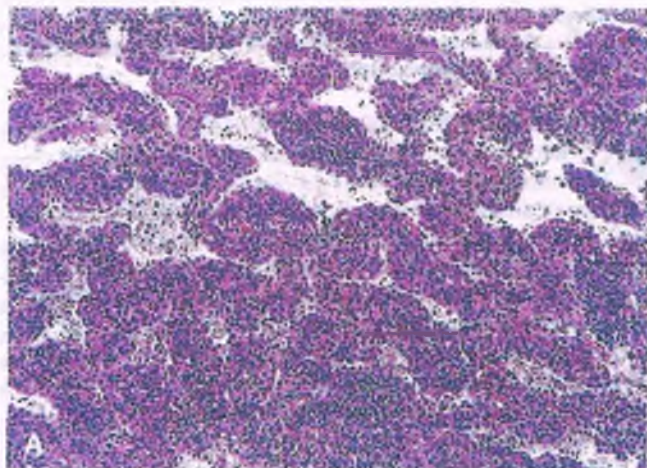


Figura 12-67. Neumonía intersticial linfóide (NIL). **A.** Las paredes de los tabiques alveolares se encuentran con un infiltrado difuso de inflamación crónica. **B.** El infiltrado inflamatorio está constituido por linfocitos y células plasmáticas.

Tabla 12-5

Enfermedades relacionadas con la neumonía intersticial linfocítica

Idiopática

Disproteïnemia

Gammapatía policlonal

Macroglobulinemia

Hipogammaglobulinemia

Anemia perniciosa

Enfermedades vasculares del colágeno

Síndrome de Sjögren

Lupus eritematoso sistémico

Artritis reumatoide

Inmunodeficiencia

Infección por el virus de inmunodeficiencia humana

Síndrome de inmunodeficiencia combinada grave

Infecciones

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

Virus de Epstein-Barr (enfermedad linfoproliferativa)

Hepatitis crónica

Yatrogenia

Trasplante de médula ósea

Fenitofina



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La HCL pulmonar suele presentarse en pacientes en la tercera y cuarta década de vida. Los síntomas más comunes son tos no productiva, disnea de esfuerzo y neumotórax espontáneo, pero hasta el 25% de los casos es asintomático hasta el momento del diagnóstico. En las radiografías de tórax se observan lesiones reticulonodulares, bilaterales, difusas, predominantemente en los lóbulos superiores. Las lesiones con frecuencia presentan cavidades. Aunque la mayoría de los pacientes tienen un buen pronóstico, algunos desarrollan disfunción pulmonar crónica. En una pequeña proporción de casos, la fibrosis pulmonar progresiva puede conducir a la muerte. La suspensión del tabaquismo es de utili-

dad en las fases tempranas de la enfermedad.

La linfangioleiomiomatosis se caracteriza por proliferación anómala del músculo liso en los pulmones y linfáticos

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad pulmonar intersticial rara que se presenta casi exclusivamente en mujeres en edad reproductora y se caracteriza por proliferación anómala del músculo liso en los pulmones, mediastino y ganglios linfáticos retroperitoneales y los principales conductos linfáticos. Su etiología es desconocida, pero la respuesta clínica favorable a la ovariectomía y el tratamiento con progesterona hacen pensar que la proliferación del músculo liso está regulada por hormonas. Su presencia en pacientes con esclerosis tuberosa y su asociación con angiomiolipomas renales indican que la LAM puede constituir un tipo de esclerosis tuberosa. Además, la LAM se relaciona con mutaciones en el complejo del gen de la esclerosis tuberosa, independientemente de que la paciente desarrolle la enfermedad por completo. Las células LAM se consideran derivadas de las células epitelioides perivasculares similares a otras lesiones derivadas de esclerosis tuberosa tales como el angiomiolipoma y los tumores de células claras.



PATOLOGÍA: En el análisis macroscópico, los pulmones presentan aumento de tamaño difuso, bilateral, con importantes cambios quísticos semejantes a los presentes en el enfisema (fig. 12-69 A). En el análisis histológico, los numerosos espacios quísticos se encuentran recubiertos por nódulos focales o bandas de células de músculo liso anómalo. Estas células redondas o en forma de huso (células LAM) se asemejan a células musculares lisas y maduras pero carecen de la orientación paralela del músculo liso normal presente en las vías respiratorias y vasos sanguíneos (fig. 12-69 B). La proliferación del músculo liso se caracteriza por seguir una distribución linfática en el pulmón, alrededor de los vasos sanguíneos y los bronquiolos, así como de la pleura y el tabique interlobulillar. Las paredes de los vasos sanguíneos, en especial de las pequeñas venas pulmonares, también pueden estar infiltradas, lo que da como resultado hemorragias microscópicas y acumulación de hemosiderina en los macrófagos alveolares. La tinción inmunitaria para HMB-45 (un antígeno del melanoma) identifica de manera específica a las células LAM descartando otras células musculares lisas pulmonares. Las células LAM suelen expresar receptores de estrógenos o progesterona.

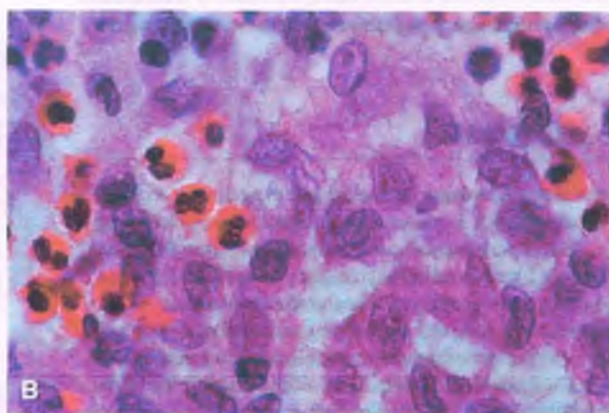
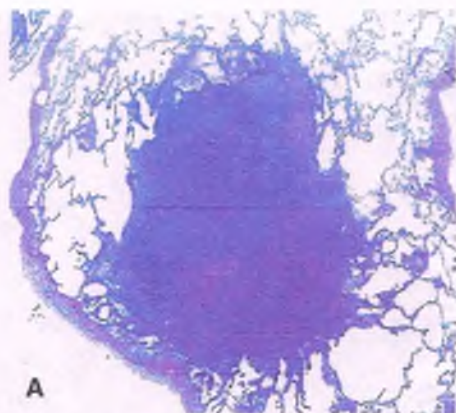


Figura 12-68. Histiocitosis de células de Langerhans. **A.** El infiltrado nodular intersticial tiene un aspecto estrellado con extensión de las células hacia el interior de la pared alveolar adyacente. **B.** En la microscopia de mayor resolución, se observan las células de Langerhans con una cantidad moderada de citoplasma eosinófilo y núcleos con estrías notables. Hay presencia de eosinófilos.

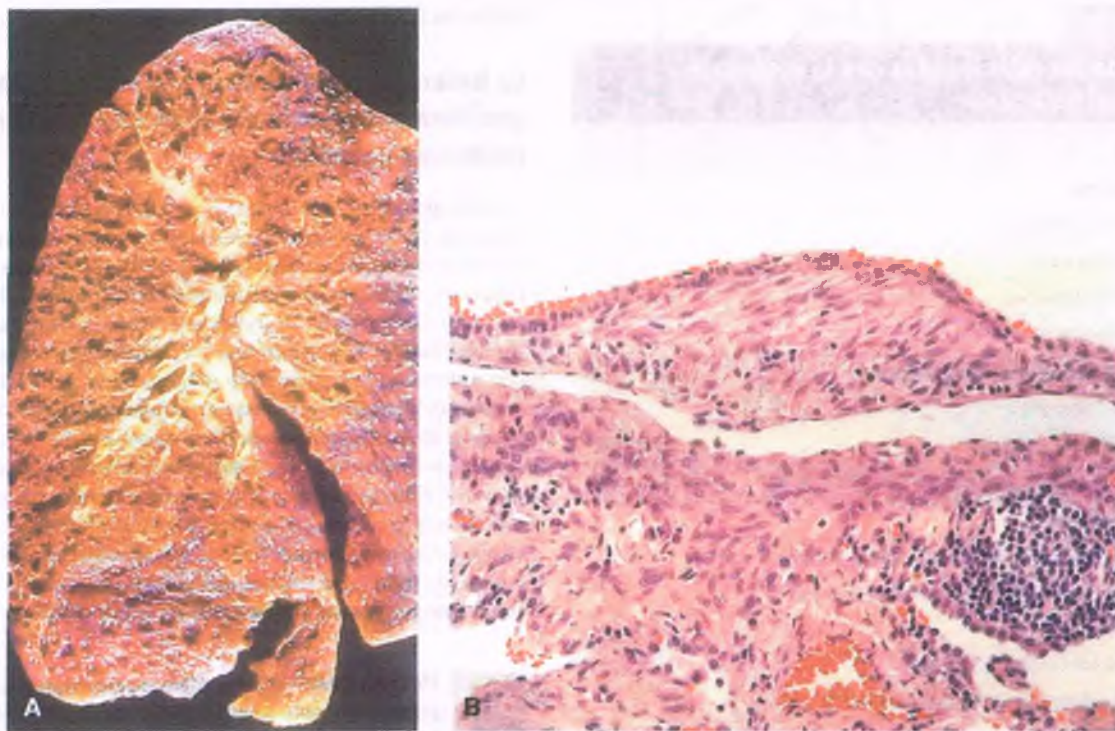


Figura 12-69. Linfangioleiomiomatosis. A. Corte transversal del pulmón que presenta importantes cambios quísticos, que se asemejan al enfisema. B. Espacio quístico anómalo recubierto por bandas de músculo liso en las que los miocitos se encuentran totalmente desorganizados.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con LAM presentan disnea, neumotórax espontáneo, hemoptisis, tos y derrame pleural quiloso. En una fase temprana, la radiografía de tórax puede ser normal, pero conforme evoluciona aparece un patrón reticular intersticial difuso o quístico. Son característicos los derrames pleurales, importantes por la distensión de los pulmones y el neumotórax. Las pruebas de función respiratoria muestran un patrón caracterizado por aumento importante de la capacidad pulmonar total, disminución de la capacidad de difusión y características obstructivas o restrictivas. Algunos pacientes tienen una evolución clínica leve, pero otros pueden llegar a la muerte por insuficiencia respiratoria progresiva. La ablación hormonal mediante ovariectomía, así como el tratamiento antiestrógeno (con tamoxifeno) y progesterona han mostrado cierto beneficio.

Trasplante pulmonar

Los pacientes sometidos a trasplante pulmonar son propensos a rechazo agudo y crónico e infecciones. Las características histológicas del rechazo agudo incluyen infiltrado perivascular con pequeños linfocitos de forma redondeada, linfocitos plasmocitoides, macrófagos y eosinófilos. En casos graves la inflamación puede alcanzar a los alvéolos adyacentes y con presencia de membranas hialinas. El patrón más característico de reacción crónica es la bronquiolitis obliterante, caracterizada por inflamación bronquiolar y diversos grados de fibrosis. Esta última puede adoptar la forma de tapones polipoideos de tejido de granulación intraabdominal o fibrosis concéntrica de la pared con un patrón de bronquiolitis constrictiva (fig. 12-70). Las bronquiectasias son habituales en supervivientes a largo plazo de trasplante pulmonar, que puede ser debido a mala perfusión de las vías respiratorias desnervación e infecciones respiratorias recurrentes.

Las infecciones oportunistas, incluyendo aquellas producidas por bacterias, hongos, virus y *Pneumocystis*, son frecuentes en pacientes trasplantados. La neumonía micótica más común es secundaria a especies de los géneros *Candida* y *Aspergillus*. El citomegalovirus es la causa más común de neumonía viral. Del 3% al 8% de los pacientes trasplantados de pulmón que sobreviven más de 30 días, desarrollan **enfermedades linfoproliferativas**, debido a la proliferación descontrolada de linfocitos B infectados por el virus de Epstein-Barr como resultado de la inmunodepresión secundaria a la ciclosporina.

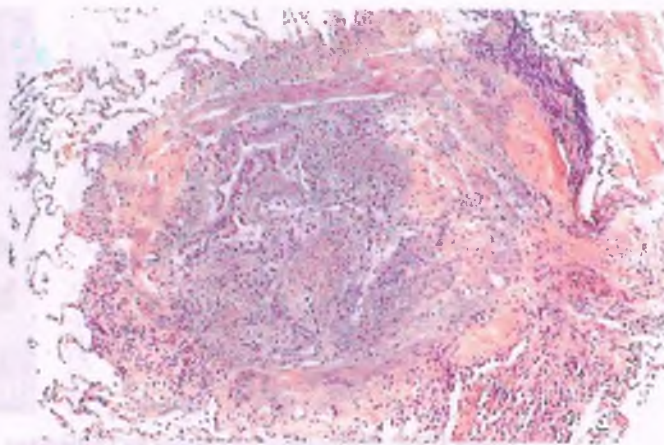


Figura 12-70. Bronquiolitis obliterante, por rechazo crónico en un trasplante pulmonar. La luz de este bronquíolo se encuentra obstruida casi por completo por fibrosis concéntrica.

Vasculitis y granulomatosis

Muchas enfermedades pulmonares dan como resultado vasculitis, la mayoría secundarias a procesos inflamatorios tales como infecciones granulomatosas necrosantes. Sólo unos cuantos casos de síndrome de vasculitis idiopática primaria afectan al pulmón, entre los que destacan la granulomatosis de Wegener (GW), granulomatosis de Churg-Strauss, y granulomatosis sarcoideá necrosante.

La granulomatosis de Wegener afecta al aparato respiratorio y los riñones

La GW es una enfermedad de causa desconocida caracterizada por inflamación granulomatosa aséptica necrosante y vasculitis de vasos de pequeño y mediano calibre. Afecta principalmente a las vías respiratorias superiores e inferiores así como a los riñones (v. cap. 10) aunque en muchos casos también pueden presentarse en ojos, articulaciones, piel y nervios periféricos. La glomerulonefritis por GW se describe en el capítulo 16, y las infecciones de vías respiratorias superiores en el capítulo 25. En este capítulo sólo se mencionan las manifestaciones pulmonares de la GW.



PATOLOGÍA: El pulmón con GW se caracteriza por inflamación granulomatosa necrosante, necrosis parenquimatosa y vasculitis. En la mayoría de los casos de GW pulmonar, se observan múltiples nódulos bilaterales con un tamaño medio de 2 cm a 3 cm de diámetro. Los nódulos tienen bordes irregulares de color café oscuro o aspecto hemorrágico al corte, y con frecuencia una cavidad central.

Los nódulos de consolidación parenquimatosa presentan 1) tejidos de necrosis; 2) inflamación granulomatosa con una mezcla de infiltrado inflamatorio a expensas de linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y células gigantes, y 3) fibrosis. La necrosis puede presentarse como microabscesos neutrófilos o grandes zonas basófilas de necrosis "geográfica" con bordes serpiginosos (fig. 12-71 A). La forma de presentación de los granulomas de la GW incluye macrófagos en empalizada a lo largo del borde de grandes zonas necróticas, células gigantes multinucleadas en conglomerados

laxos y células gigantes dispersas. La vasculitis puede afectar a las arterias (fig. 12-71 B), venas o capilares, y puede existir inflamación granulomatosa aguda o crónica. La neumonía organizada es frecuente en los bordes de los nódulos de consolidación inflamatoria. Con frecuencia los pulmones presentan hemorragia alveolar aguda o crónica. Es habitual la presencia de "capilaritis neutrófila", con neutrófilos en las paredes alveolares.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La GW afecta principalmente a cabeza y cuello, y posteriormente a pulmones, riñones y ojos. Entre las manifestaciones respiratorias se encuentran la tos, la hemoptisis y la pleuritis. En las radiografías de tórax se suelen observar múltiples nódulos intrapulmonares, aunque en algunos casos el nódulo es único. Las manifestaciones en cabeza y cuello consisten en sinusitis, síntomas nasales, otitis media, pérdida de la audición, estenosis subglótica, dolor ocular, tos y lesiones en la mucosa oral. Algunas manifestaciones sistémicas son artralgias, fiebre, lesiones cutáneas, pérdida de peso, neuropatía periférica, alteraciones del sistema nervioso central y pericarditis.

La hemorragia pulmonar difusa, una complicación importante en la GW, se caracteriza por una crisis fulminante que pone en peligro la vida por insuficiencia respiratoria grave. Por lo general, se acompaña de insuficiencia renal aguda.

En la actualidad se considera que los ANCA son responsables de la inflamación presente en la GW. Los ANCA en suero son un marcador útil para el diagnóstico de GW y otros síndromes vasculíticos. Esta prueba de laboratorio permite identificar dos patrones principales por inmunofluorescencia: citoplasmática o clásica (C-ANCA) y perinuclear (P-ANCA). Los C-ANCA reaccionan con la proteinasa 3 en más del 85% de los pacientes con GW activa generalizada. Casi todos los P-ANCA son específicos para mieloperoxidasa y se observan con glomerulonefritis necrosante idiopática y creciente, poliarteritis nudosa o síndrome de Churg-Strauss.

Casi todos los pacientes con GW son tratados de manera efectiva con corticoesteroides y ciclofosfamida y la supervivencia a 5 años es de casi el 90%. Algunos pacientes responden al tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol, lo cual hace pensar en una posible infección bacteriana. Debido a la estrecha relación del Dr. Wegener con la maquinaria genocida del régimen nazi, algunos han recomendado que la enfermedad se denomine "vasculitis granulomatosa asociada a ANCA".

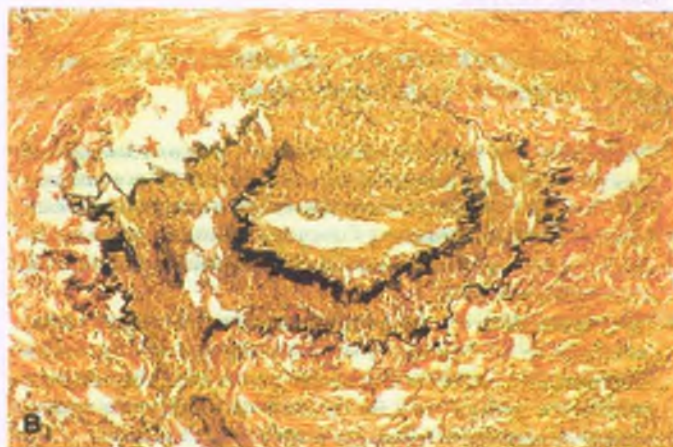


Figura 12-71. Granulomatosis de Wegener. A. Amplia zona de necrosis con un patrón "geográfico" con bordes serpiginosos y centro basófilo. **B.** Vasculitis en una arteria caracterizada por infiltrado inflamatorio crónico transparietal, excéntrico, focal, que destruye la lámina elástica interna y externa (tinción para elastina).

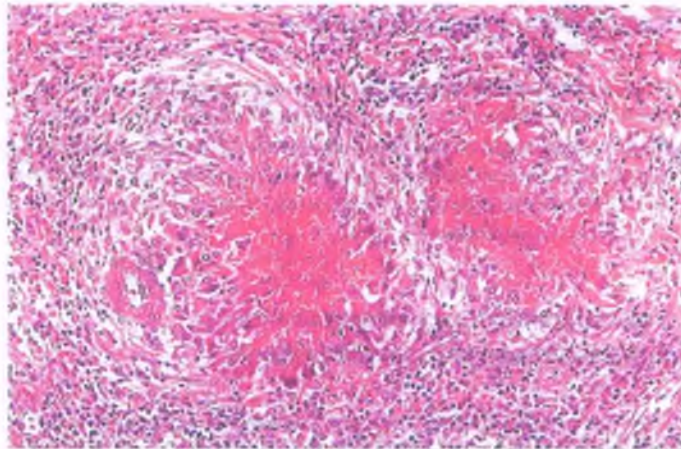
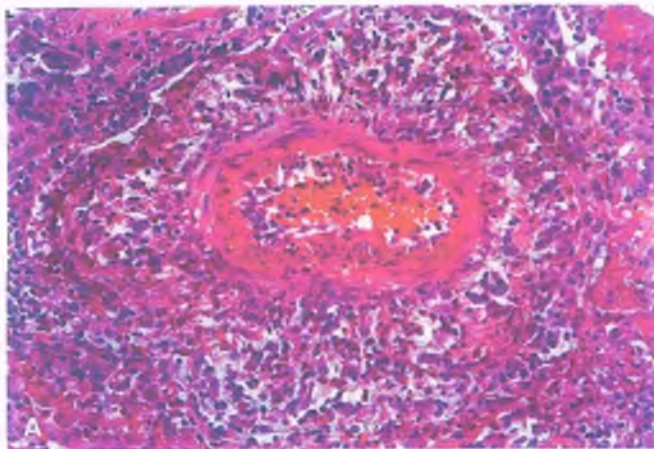


Figura 12-72. Síndrome de Churg-Strauss. **A.** Arteria en la que se observa importante vasculitis caracterizada por infiltrado denso de células inflamatorias crónicas y eosinófilos. **B.** Granuloma necrótico ("alérgico") con una región central eosinófila de necrosis rodeada de macrófagos en empalizada y células gigantes.

El síndrome de Churg-Strauss (angitis alérgica y granulomatosis) es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por asma, eosinofilia y vasculitis



PATOLOGÍA: Los pulmones de los pacientes con síndrome de Churg-Strauss muestran cambios compatibles con bronquitis o bronquiolitis asmática (v. anteriormente la explicación sobre el asma) incluyendo neumonía eosinófila (fig. 12-72 A), necrosis parenquimatosa (fig. 12-72 B) e inflamación granulomatosa. Los infiltrados de eosinófilos pueden estar presentes en cualquier compartimento anatómico del pulmón. El daño a las paredes de los vasos sanguíneos produce vasculitis y afecta las paredes de las vías respiratorias dando como resultado bronquitis o bronquiolitis. La vasculitis incluye diversas células inflamatorias: eosinófilos, linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, células gigantes y neutrófilos (fig. 12-72 A). Los focos de necrosis presentan un centro eosinófilo debido a la acumulación de eosinófilos muertos (fig. 12-72 B).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El síndrome de Churg-Strauss tiene tres fases clínicas.

- **Pródromos:** Los pacientes presentan una o más de las siguientes características: rinitis alérgica, asma, eosinofilia periférica y enfermedad eosinófila infiltrante (neumonía eosinófila o enteritis eosinófila).
- **Fase de vasculitis sistémica:** Presencia de manifestaciones vasculíticas extrapulmonares tales como vasculitis cutánea leucocitoclásica o neuropatía periférica.
- **Fase posvasculitis:** Pueden persistir el asma, rinitis alérgica y complicaciones de neuropatía así como hipertensión. Son comunes las manifestaciones cardiovasculares como pericarditis, hipertensión e insuficiencia cardíaca. En caso de presentar insuficiencia renal o sinusitis, la gravedad es menor que la observada en la GW.

Se desconoce la causa del síndrome de Churg-Strauss, aunque es muy probable un mecanismo autoinmunitario, en vista de la presencia de hiper gammaglobulinemia, aumento de IgE, factor reumatoide y ANCA.

Los pacientes con síndrome de Churg-Strauss suelen dar positivo para P-ANCA en la fase vasculítica. La mayoría de los pacientes responden a tratamiento con corticoesteroides, pero en algunos casos graves es necesaria la ciclofosfamida. Con el tratamiento la supervivencia a 5 años es del 60%.

La granulomatosis sarcoidea necrosante se caracteriza por grandes zonas de necrosis y vasculitis

La granulomatosis sarcoidea necrosante es una enfermedad rara caracterizada por granulomas sarcoideos nodulares confluentes (fig. 12-73). No se trata de una vasculitis sistémica y generalmente está limitada al pulmón. Se observan células gigantes y granulomas necrosantes (fig. 12-73 B) como en la inflamación crónica con linfocitos y células plasmáticas. La mayoría de los pacientes son asintomáticos y en la radiografía de tórax es característica la presencia de múltiples nódulos pulmonares bien delimitados. Es rara la presencia de manifestaciones extrapulmonares y las lesiones localizadas pueden ser tratadas de manera efectiva mediante extirpación quirúrgica. Los corticoesteroides suelen ser efectivos en pacientes con lesiones múltiples. El pronóstico suele ser excelente.

Hipertensión pulmonar

En la etapa fetal, las paredes de las arterias pulmonares están engrosadas, como resultado de la alta presión arterial pulmonar. La sangre es oxigenada a través de la placenta y no de los pulmones. De esta manera, la elevada presión arterial pulmonar fetal contribuye al cortocircuito en el ventrículo derecho del flujo de salida a través del conducto arterioso hacia la circulación sistémica, lo que permite evitar el paso a través de los pulmones. Después del nacimiento, el conducto arterioso se cierra y los pulmones deben oxigenar la sangre venosa. Los pulmones deben por lo tanto adaptarse para recibir todo el gasto cardíaco, lo cual demanda un sistema de alto volumen y baja presión cuando el pulmón está maduro. Al tercer día de vida, las arterias pulmonares se dilatan, sus paredes se adelgazan y la presión arterial pulmonar disminuye.

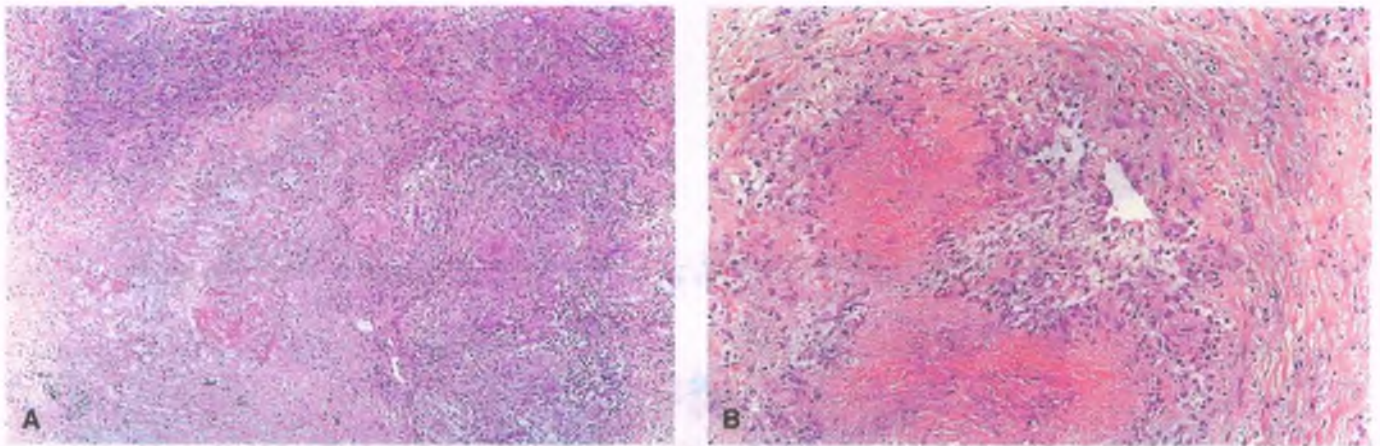


Figura 12-73. Granulomatosis sarcoidea necrosante. A. Amplia zona de necrosis rodeada de granuloma sarcoideo confluyente. B. La vasculitis consiste en granuloma necrosante de la pared de una arteria.

La presión arterial pulmonar elevada se define por una presión media mayor de 25 mm Hg en reposo. El aumento del flujo sanguíneo pulmonar o de la resistencia vascular conlleva un aumento de la presión arterial pulmonar. Independientemente de la causa, el aumento de la presión arterial pulmonar modifica la histología de la arteria pulmonar (fig. 12-74). El sistema de Heath y Edwards fue diseñado para determinar si los cambios arteriales en la hipertensión pulmonar pueden ser resueltos mediante cirugía cardíaca correctiva. Los grados 1, 2 y 3 son por lo general reversibles; el grado 4 o superior generalmente no lo es.

- **Grado 1:** Hipertrofia de la media de arterias pulmonares musculares y aspecto de músculo liso en arteriolas pulmonares.
- **Grado 2:** Proliferación de la íntima con hipertrofia medial creciente.
- **Grado 3:** Fibrosis de la íntima de arterias pulmonares musculares y arteriolas, que puede obstruirlas (fig. 12-75 A).
- **Grado 4:** Lesiones plexiformes, dilatación y adelgazamiento de arterias pulmonares. Estas lesiones nodulares están compuestas por canales sanguíneos irregulares entrelazados y obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar (fig. 12-75 B).
- **Grado 5:** Lesiones plexiformes, junto con dilatación o lesiones angiomatoides. Rotura de la pared de vasos adelgazada por dilatación con hemorragia parenquimatosa y hemosiderosis.

- **Grado 6:** Necrosis fibrinoide de arterias y arteriolas.

Incluso la aterosclerosis leve de los vasos pulmonares es rara si la presión pulmonar es normal. Sin embargo, con todos los grados de hipertensión pulmonar se observa aterosclerosis de las grandes arterias pulmonares. El aumento de la presión en la circulación menor conduce a hipertrofia del ventrículo derecho (**corazón pulmonar**).

La hipertensión pulmonar puede ser de origen precapilar o poscapilar

Para entender la fisiopatología de la hipertensión pulmonar, es necesario considerar el lugar de origen del aumento del flujo o resistencia, ya sea la porción proximal o distal del lecho capilar pulmonar. La hipertensión precapilar incluye el cortocircuito cardíaco de izquierda a derecha, la hipertensión pulmonar primaria, la hipertensión pulmonar tromboembólica y la hipertensión secundaria a enfermedad pulmonar fibrótica e hipoxia. La hipertensión poscapilar incluye la enfermedad pulmonar venoclusiva y la hipertensión secundaria a enfermedades del corazón izquierdo tales como la estenosis mitral y la coartación aórtica.

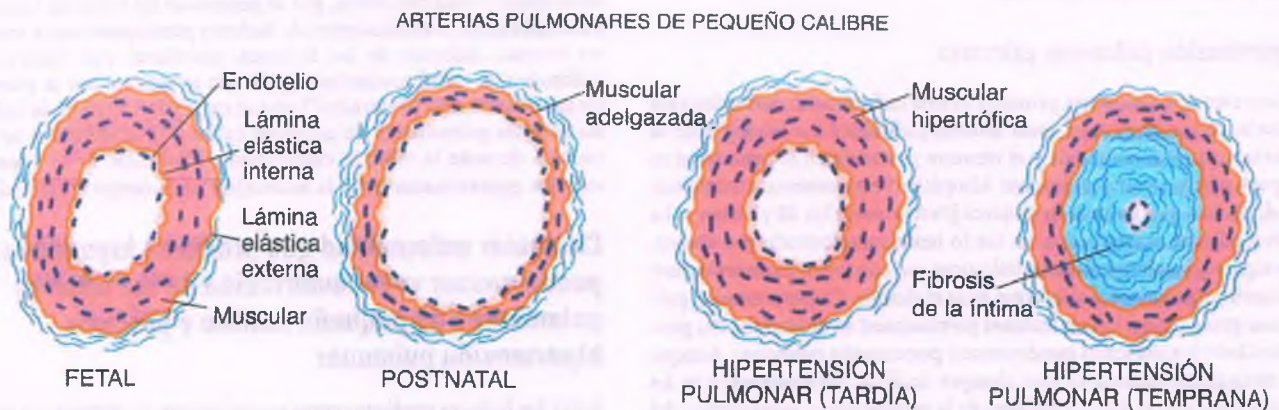


Figura 12-74. Histopatología de la hipertensión pulmonar. Al final de la gestación, las arterias pulmonares tienen las paredes engrosadas. Después del nacimiento, los vasos se dilatan y las paredes se adelgazan. La hipertensión pulmonar leve se caracteriza por engrosamiento de la media. Conforme la hipertensión pulmonar se agrava, hay mayor fibrosis de la íntima y engrosamiento muscular.

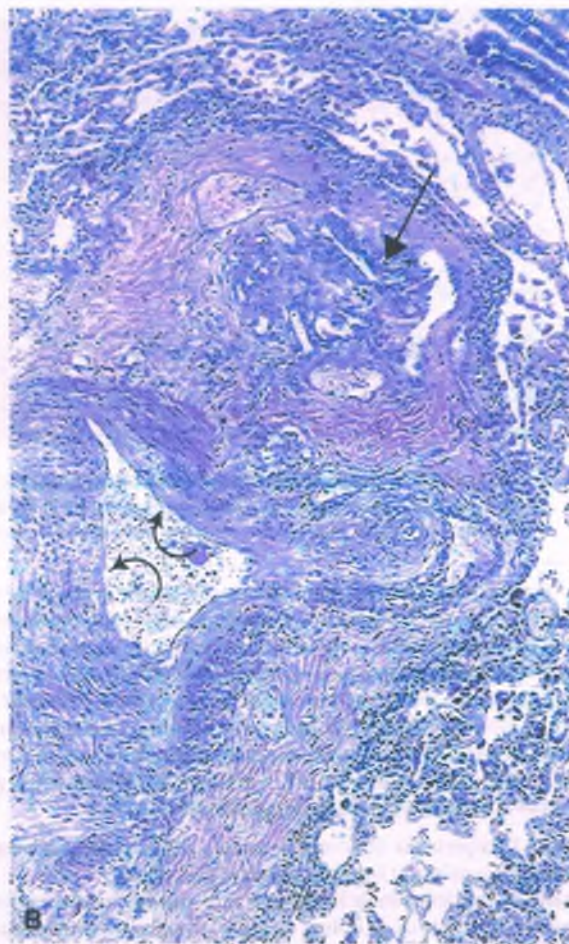
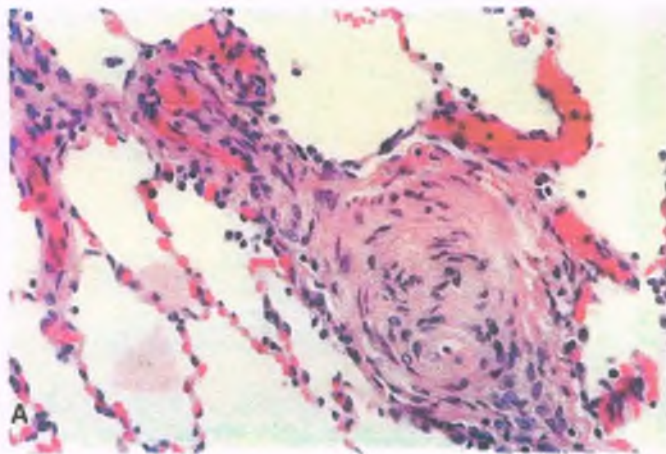


Figura 12-75. Hipertensión pulmonar arterial. **A.** Las arterias pulmonares de pequeño calibre se encuentran prácticamente obstruidas por la fibrosis concéntrica de la íntima y el engrosamiento de la media. **B.** Lesión plexiforme (flecha) caracterizada por proliferación glomeruloide de las paredes adelgazadas de los vasos adyacentes a la arteria principal en la que se observan cambios hipertensivos notables como fibrosis de la íntima y engrosamiento de la media (flechas curvas).

Cortocircuitos de izquierda a derecha

Los cortocircuitos de la circulación sistémica hacia el circuito pulmonar aumentan el flujo sanguíneo a los pulmones. La mayoría de los casos se deben a cortocircuito de izquierda a derecha de causa congénita (v. cap. 11). Al nacer, la arteria pulmonar y la aorta tienen aproximadamente el mismo número de láminas elásticas en su capa media. En condiciones normales, la lámina elástica de la arteria pulmonar se pierde después del nacimiento, pero si hay hipertensión pulmonar presente, el patrón fetal de la lámina elástica persiste.

Hipertensión pulmonar primaria

La hipertensión pulmonar primaria es una enfermedad precapilar rara causada por aumento del tono arterial pulmonar. La etiología de la enfermedad es desconocida y el término preferido en la actualidad es "hipertensión arterial pulmonar idiopática". Se presenta a cualquier edad, pero es más común en mujeres jóvenes entre los 20 y 30 años. La enfermedad se presenta con un inicio lento caracterizado por disnea. Los signos y las alteraciones radiológicas son en un principio leves pero se hacen más evidentes conforme pasa el tiempo. La hipertensión pulmonar grave (es decir, con lesiones plexiformes) se desarrolla con posterioridad y los pacientes pueden morir por corazón pulmonar. Aunque el tratamiento médico es casi siempre ineficaz, recientemente se ha tenido éxito con el uso del análogo de la prostaciclina, antagonistas del receptor de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa-5, que han mejorado la supervivencia a 5 años hasta alcanzar un 30%. Con frecuencia es necesario el trasplante cardiopulmonar. Algunos pacientes con enfermedades vasculares del colágeno y ciertas reacciones a medi-

camentos (como los comunicados acerca de la fenformina), tienen características clínicas y morfológicas idénticas.

Tromboembolia pulmonar recurrente

Es frecuente la aparición de múltiples émbolos trombóticos en los vasos pulmonares de pequeño calibre a consecuencia de la liberación episódica y sintomática de pequeños émbolos de lugares periféricos. Limitan gradualmente la circulación pulmonar y pueden ocasionar hipertensión pulmonar. Algunos pacientes presentan muestras de trombosis venosa periférica, por lo general de las venas de los miembros inferiores, o antecedentes de factores predisponentes a trombosis venosa. Además de las lesiones vasculares por hipertensión pulmonar, la tromboembolia organizada es patente por la presencia de bandas fibrosas ("telarañas") que se extienden a través de la luz de las arterias pulmonares de pequeño calibre. Si la situación se diagnostica durante la vida, la colocación de un filtro de la vena cava inferior generalmente evita la formación de émbolos adicionales.

Cualquier enfermedad que produzca hipoxemia puede causar vasoconstricción de las arterias pulmonares de pequeño calibre y producir hipertensión pulmonar

Entre los factores predisponentes se encuentran la obstrucción crónica al flujo de aire (bronquitis crónica), la enfermedad pulmonar intersticial y vivir a gran altitud. La cifoescoliosis grave o la obesidad extrema (síndrome de Pickwick) pueden limitar la ventilación y producir hipoxemia e hipertensión pulmonar.

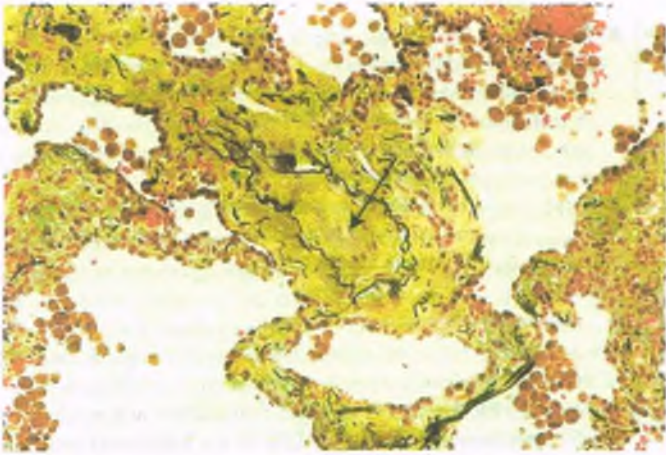


Figura 12-76. Enfermedad pulmonar venoclusiva. Vena pulmonar obstruida por fibrosis de la íntima (flecha; tinción de Movat).

La insuficiencia del ventrículo izquierdo aumenta la presión venosa pulmonar y secundariamente la presión arterial pulmonar

Tanto la estenosis como la insuficiencia mitral producen hipertensión venosa grave e importante hipertensión arterial pulmonar. En estos casos, los pulmones muestran lesiones tanto de hipertensión pulmonar como de congestión pasiva crónica (v. cap. 7).

La enfermedad pulmonar venooclusiva produce obstrucción fibrótica de venas de bajo calibre

La enfermedad pulmonar venoclusiva es una enfermedad rara de etiología desconocida en la que las venas pulmonares de pequeño calibre y vénulas se encuentran obstruidas por fibrosis de la íntima, con algunas células y de consistencia laxa (fig. 12-76). Puede afectar también algunas grandes venas y en la mitad de los casos puede haber lesiones similares a algunas grandes venas y en la mitad de los casos puede haber lesiones similares pero menos graves en las arterias pulmonares. La recanalización de lesiones obstructivas sugiere que son trombos organizadores, quizá secundarios a daño endotelial. Se ha descrito que la enfermedad aparece después de infecciones virales, exposición a sustancias tóxicas y quimioterapia. Más de la mitad de los casos se

presentan en las primeras tres décadas de vida. En niños están igualmente afectados ambos sexos, pero después de los 15 años es más común en los hombres.



PATOLOGÍA: La enfermedad pulmonar venoclusiva produce hipertensión pulmonar grave. En el análisis macroscópico, el pulmón presenta zonas de induración de color pardo y aterosclerosis de las grandes arterias pulmonares. En el análisis microscópico, las pequeñas venas y vénulas se encuentran obstruidas parcial o totalmente y las grandes venas presentan engrosamiento excéntrico de la íntima. Son comunes la fibrosis moderada de la pared alveolar y focos de hemosiderosis. Las arterias pulmonares muestran trombos de formación reciente y lesiones por hipertensión pulmonar grave.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El cuadro clínico se caracteriza por disnea progresiva similar a la hipertensión pulmonar primaria, pero en la enfermedad venooclusiva puede tener una evolución más fulminante. En la radiografía se observan infiltrados dispersos en los pulmones, resultado de hemorragia y hemosiderosis, que aumentan conforme evoluciona la enfermedad. No hay un tratamiento efectivo y en algunos casos se ha contemplado el trasplante cardiopulmonar.

Hamartoma pulmonar

Aunque el término “hamartoma” implica una malformación, los hamartomas son en realidad tumores. Se presentan de manera característica en los adultos, con una frecuencia máxima en la sexta década de vida, y corresponden a alrededor del 10% de las lesiones “en moneda” descubiertas de manera incidental en las radiografías de tórax. En la radiografía se observa un patrón de calcificación característico (“de palomitas de maíz”).



PATOLOGÍA: La observación de los hamartomas pulmonares los muestra como lesiones solitarias, bien delimitadas, lobuladas con un diámetro medio de 2 cm con una superficie al corte de aspecto cartilaginosa y color blanco o grisáceo (fig. 12-77 A). El tumor está formado por componentes presentes habitualmente en el pulmón: cartílago, tejido conjuntivo fibromixóide, grasa, hueso y en ocasiones músculo liso (fig. 12-77 B). Éstas se encuentran intercaladas con hendiduras recubiertas por epitelio respiratorio. Los hamartomas son benignos y están bien delimitados y recubiertos por el parénquima

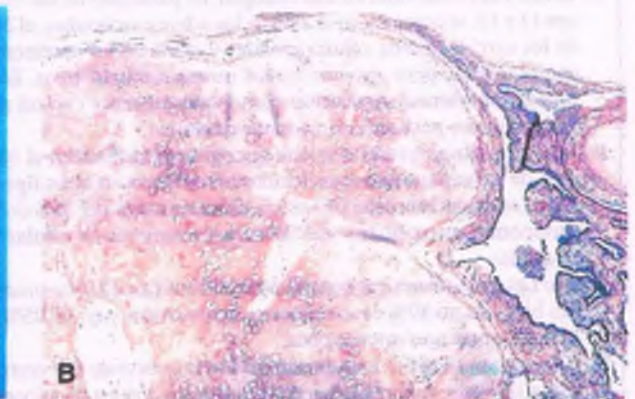


Figura 12-77. Hamartoma pulmonar. A. Corte en el que se observa un nódulo pulmonar periférico bien delimitado con una estructura lobulillada. B. En la microfotografía de luz se observan nódulos de cartílago hialino separados por tejido conjuntivo recubierto por epitelio respiratorio.

Tabla 12-6

Distribución de los subtipos de carcinoma no microcítico de pulmón

Subtipo	Fumadores	Personas que nunca han fumado
Carcinoma epidermoide	42	33
Adenocarcinoma	39	35
Carcinoma bronquioloalveolar	4	10
Carcinoide	7	16
Otros	8	6

pulmonar circundante. La mayoría se encuentran en la periferia, pero hasta el 10% se encuentran en una localización endobronquial central. Esta última puede causar síntomas de obstrucción bronquial.

Carcinoma pulmonar



EPIDEMIOLOGÍA: Considerado un tumor raro hasta 1945, el cáncer pulmonar es en la actualidad la causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo, incluyendo Estados Unidos, donde es la principal causa de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres. Cerca del 85 al 90% de los cánceres de pulmón se presentan en fumadores (v. cap. 8), pero, a la inversa, entre los fumadores, el riesgo durante la vida de desarrollar cáncer de pulmón está entre el 12 y el 17%. Entre los fumadores, el riesgo es tanto para el carcinoma microcítico de pulmón como para el no microcítico, mientras que la mayoría de las personas que nunca han fumado y desarrollan cáncer pulmonar padecen generalmente adenocarcinoma. En general, cerca del 80% de los cánceres pulmonares son carcinomas no microcíticos de pulmón y alrededor del 17% son carcinomas microcíticos. La distribución de los subtipos de carcinoma no microcítico de pulmón se presenta en la tabla 12-6. La edad de mayor frecuencia de cáncer pulmonar es entre los 60 y 70 años de edad, con la mayoría de los pacientes entre 50 y 80 años de edad. El habitual predominio en hombres está cambiando al ir aumentando el tabaquismo entre las mujeres.



PATOGENIA MOLECULAR: No hay una mutación simple responsable del desarrollo de cáncer pulmonar, pero hay varias que son comunes y que podrían representar una oportunidad para la quimioterapia dirigida.

- **K-ras:** Las mutaciones en este oncogén, en particular de los codones 12 y 13, se presenta en el 25% de los adenocarcinomas, el 20% de los carcinomas de células grandes y el 5% de los carcinomas epidermoides, pero rara vez en los tumores microcíticos. Estas mutaciones tienen correlación con el tabaquismo y con un mal pronóstico en pacientes con adenocarcinoma.
- **Myc:** La sobreexpresión de este oncogén se presenta en el 10 al 40% de los carcinomas microcíticos pero es rara en otros tipos.
- **p53:** Las mutaciones del p53 se identifican en más del 80% de los carcinomas microcíticos y el 50% de los tumores de células no pequeñas.
- **Rb:** Las mutaciones en el gen del retinoblastoma (Rb) se presentan hasta en un 80% de los cánceres microcíticos y en un 25% de los carcinomas no microcíticos.
- **Cromosoma 3 (3p):** La supresión del brazo corto de este cromosoma se observa con frecuencia en todos los tipos de cánceres pulmonares.
- **bcl-2:** Este protooncogén, que codifica una proteína que inhibe la muerte celular programada (apoptosis), se expresa en el 25% de los carcinomas epidermoides y el 10% de los adenocarcinomas.

- **PTEN:** Este antioncogén regula el proceso de señalización de supervivencia de las células y es deficiente por alguno de varios mecanismos (pérdida de la heterocigosidad, mutación, promotor de metilación, etc.) en muchos cánceres no microcíticos de pulmón. La pérdida de PTEN se relaciona con un mal pronóstico y resistencia a los medicamentos.
- **EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico):** Las mutaciones activadoras del dominio de la tirosina cinasa de este gen son de particular interés en los adenocarcinomas pulmonares, debido a la capacidad de respuesta de los tumores mutados a los medicamentos inhibidores de la tirosina cinasa dirigidos contra este receptor, tales como gefitinib y erlotinib. Las mutaciones del EGFR son más comunes en los adenocarcinomas de los no fumadores, asiáticos y mujeres. Estas mutaciones se presentan en aproximadamente en el 10 al 15% de los adenocarcinomas de pulmón en Estados Unidos, en tanto que la frecuencia de mutaciones varía del 40 al 60% en estudios del este de Asia.
- **Virus del papiloma humano (VPH):** En muchas regiones se ha descrito la presencia de infección por el VPH en el carcinoma no microcítico de pulmón aunque las estadísticas son altamente variables. La frecuencia comunicada en Estados Unidos es del 15% de media, mientras se ha informado de frecuencias mucho más altas en países asiáticos. Es interesante señalar que los supervivientes de cánceres positivos para VPH del cérvix uterino tienen mayor riesgo de desarrollar carcinoma no microcítico de pulmón.



PATOLOGÍA: El carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y carcinoma microcítico son las principales formas de cáncer pulmonar. Aunque el término carcinoma broncogénico fue utilizado con anterioridad, cerca de una cuarta parte de los cánceres primarios de pulmón no tienen un origen bronquial evidente.

La clasificación histológica del cáncer pulmonar en subtipos se basa en el componente mejor diferenciado a menos que una zona del carcinoma microcítico esté presente. Sin embargo, el grado de diferenciación se clasifica de acuerdo al componente menos diferenciado. Si en un tumor predominan células grandes mal diferenciadas pero tiene un foco epidermoide o adenocarcinoma, se clasifica entonces como carcinoma epidermoide o adenocarcinoma mal diferenciado, respectivamente. Cualquier cáncer con un componente del carcinoma microcítico es considerado un subtipo de este tumor (v. a continuación).

Subtipos histológicos de carcinoma pulmonar

Carcinoma epidermoide

Después de la lesión del epitelio bronquial, como ocurre con el tabaquismo, la regeneración de la capa basal pluripotencial suele dar lugar a metaplasia escamosa. La mucosa metaplásica aparece en la misma secuencia de la displasia, el carcinoma in situ y el tumor invasor que se observa en lugares que están recubiertos en condiciones normales por epitelio escamoso, como sucede en el cérvix o la piel.

La mayoría de los carcinomas epidermoides se originan en la porción central del pulmón a partir de los bronquios principales o segmentarios, aunque el 10% se originan en la periferia. Se caracterizan por ser lesiones ulceradas, firmes, blanco-grisáceas, de 3 a 5 cm, que se extienden a lo largo de la pared bronquial hasta el parénquima pulmonar adyacente (fig. 12-78 A). Es frecuente la presencia de cavidades centrales. Ocasionalmente, el carcinoma epidermoide central se desarrolla como un tumor endobronquial.

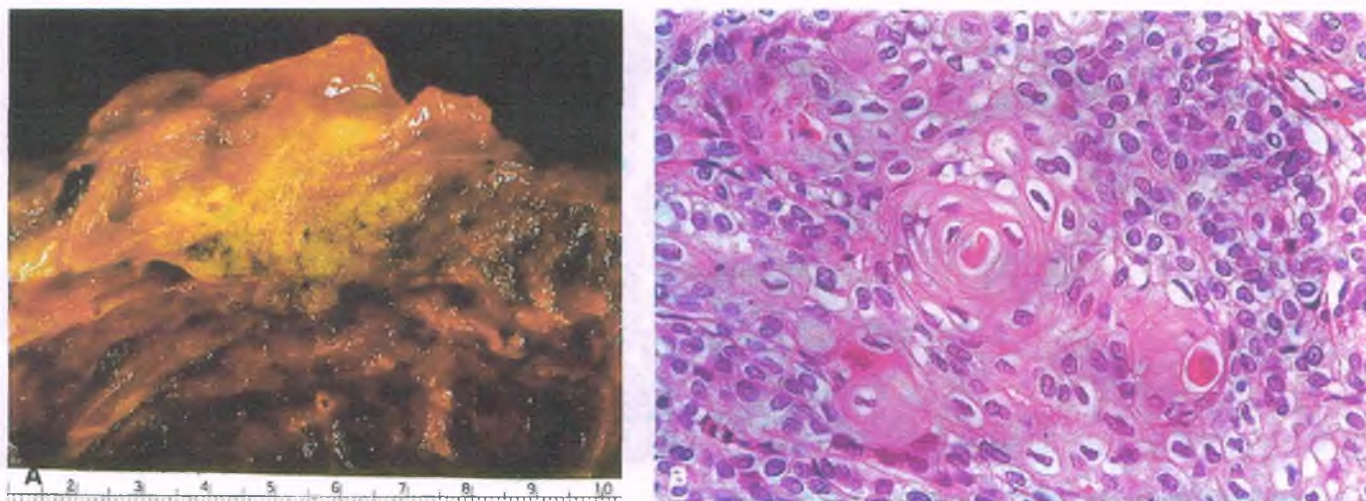


Figura 12-78. Carcinoma pulmonar epidermoide. **A.** El tumor se desarrolla dentro de la luz del bronquio e invade los ganglios linfáticos intrapulmonares adyacentes. **B.** Microfotografía de luz en la que se observa un carcinoma epidermoide bien diferenciado con un componente de queratina de aspecto perlado formada por células con citoplasma eosinófilo brillante.

Al microscopio, los carcinomas epidermoides son muy variables. Los tumores bien diferenciados presentan “perlas” de queratina, que son pequeños nidos redondos de aspecto eosinófilo brillante formados por queratina rodeada por capas concéntricas (“en capas de cebolla”) de células escamosas (fig. 12-78 B). También hay queratinización de células individuales, en las que el citoplasma celular adquiere un aspecto vidriado e intensamente eosinófilo. Se pueden identificar puentes intercelulares en algunos cánceres epidermoides bien diferenciados como brechas delgadas entre células adyacentes, las cuales están atravesadas por delgadas tiras de citoplasma. Por el contrario, algunos tumores epidermoides están tan mal diferenciados que carecen de queratinización y son muy difíciles de identificar respecto de los carcinomas de células grandes, microcíticos o de células fusiformes. Las células tumorales pueden encontrarse también en el esputo, en cuyo caso el diagnóstico se hace mediante citología exfoliativa.

Adenocarcinoma

En muchos países, incluyendo Estados Unidos el adenocarcinoma ha superado al carcinoma epidermoide como el subtipo más común de cáncer pulmonar y es el más frecuente en las mujeres. Tiende a originarse en la periferia y con frecuencia se relaciona con fibrosis pleural y cicatrización subpleural, que puede ocasionar fruncido pleural (fig. 12-79). Estos cánceres eran considerados con anterioridad como originados en cicatrices ocasionadas por lesiones tuberculosas antiguas o infartos previos, pero en la actualidad se sabe que se originan como una respuesta desmoplásica a un tumor.

La **hiperplasia adenomatosa atípica** es identificada en la actualidad como la lesión precursora putativa de los adenocarcinomas. La hiperplasia adenomatosa atípica es una lesión bien delimitada, por lo general menor de 5 mm, con proliferación atípica de células epiteliales a lo largo de la pared alveolar. En una secuencia similar a la del “adenoma-carcinoma” del cáncer de colon, los adenocarcinomas pulmonares se considera que posiblemente se originan como hiperplasia adenomatosa atípica y que evolucionan a carcinomas broncoalveolares y entonces a adenocarcinomas de tipo mixto más agresivos. El signo de la acumulación progresiva de mutaciones conforme las lesiones están más avanzadas sustenta esta hipótesis. En la actualidad, se desconoce si todos los focos de hiperplasia adenomatosa atípica evolucionarán a carcinoma o si todos los adenocarcinomas se originan a través de esta secuencia de acontecimientos.



PATOLOGÍA: En un principio los adenocarcinomas pulmonares tienen el aspecto de masas irregulares de 2 a 5 cm de diámetro, pero pueden alcanzar un tamaño tan grande que sustituyen a todo el lóbulo. En el corte, los tumores tienen un aspecto blanco grisáceo y con frecuencia brillante, dependiendo de la cantidad de moco que contenga. Los adenocarcinomas centrales pueden originarse principalmente en la región endobronquial e invadir el cartilago bronquial.



Figura 12-79. Adenocarcinoma pulmonar. Tumor periférico del lóbulo superior derecho con borde irregular y un color café oscuro o gris en la superficie de corte y que produce fruncido de la pleura que lo cubre.

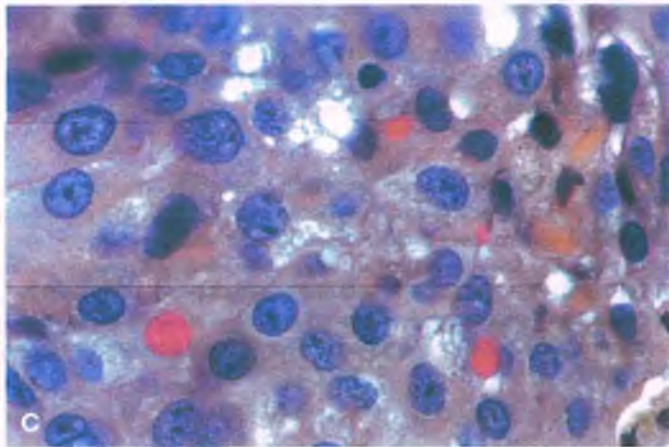
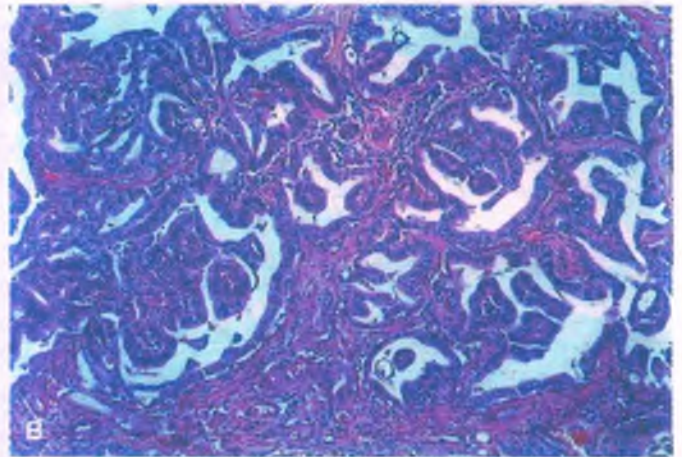
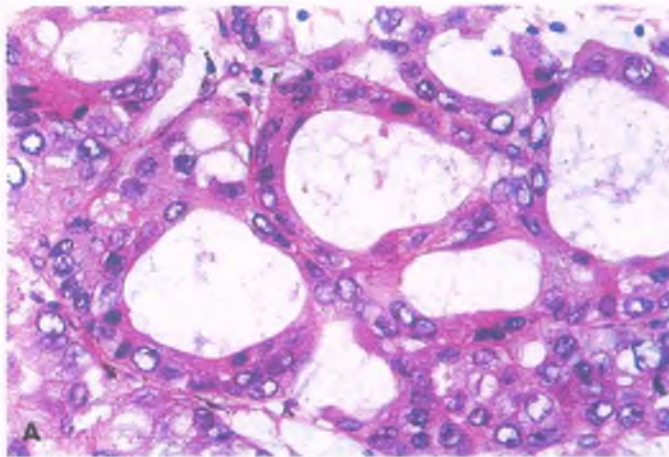


Figura 12-80. Adenocarcinoma de pulmón. A. Las células epiteliales malignas de un adenocarcinoma acinoso forman glándulas. B. Un adenocarcinoma papilar formado por células epiteliales malignas que se originan a lo largo de delgadas líneas fibrovasculares. C. Tumor originado en un patrón de adenocarcinoma sólido con formación de mucinas. Se observan varias gotas de mucina intracitoplasmática de color rojo mediante la tinción de mucicarmín.

Hay cuatro tipos principales de adenocarcinoma según la Organización Mundial de la Salud (figs. 12-80, 12-81 y 12-82): 1) acinoso; 2) papilar; 3) sólido con formación de moco, y 4) bronquiolo alveolar. Aunque algunos adenocarcinomas están constituidos por formas puras de estos tipos, es frecuente encontrar una mezcla de los subtipos histológicos. El carcinoma bronquioloalveolar es diferente por lo que requiere una atención especial (v. a continuación).

El adenocarcinoma pulmonar puede ser representativo de la *arquitectura y la población celular* de cualquier parte de la mucosa respiratoria, desde los grandes bronquios hasta los bronquiolos más pequeños. Las células neoplásicas pueden asemejarse a células epiteliales cilíndricas ciliadas o no ciliadas, células caliciformes, células glandulares bronquiales o células de Clara. El tipo histológico más común de adenocarcinoma es el patrón acinoso, que se caracteriza por la presencia de glándulas regulares cubiertas por células cilíndricas o cuboides (fig. 12-80 A). Los adenocarcinomas papilares muestran una capa de células única dentro de un núcleo de tejido conjuntivo fibrovascular (fig. 12-80 B). Los adenocarcinomas sólidos con formación de moco son tumores mal diferenciados, que se distinguen de los carcinomas de células grandes mediante la identificación de mucina con la tinción de mucicarmín o de ácido peryódico de Schiff (PAS) (fig. 12-80 C).

Los pacientes con cánceres en estadio I (localizados en pulmón) sometidos a cirugía de extirpación total tienen supervivencia de 5 años en el 50 al 80%.

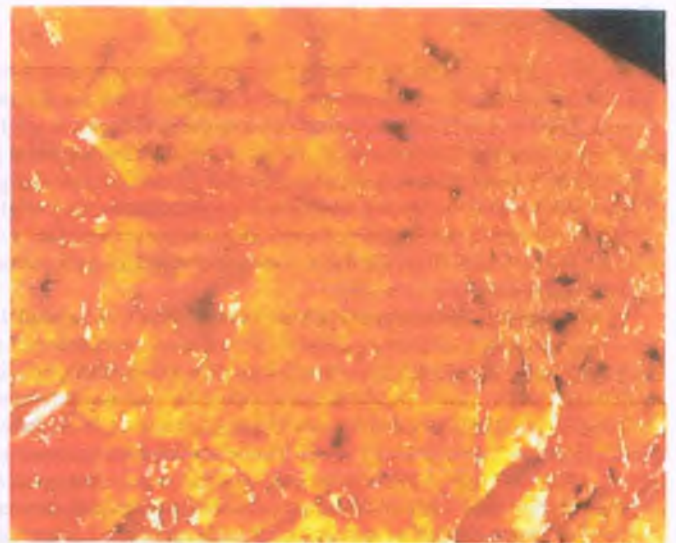


FIGURE 12-81. Carcinoma broncoalveolar. En la superficie de corte del pulmón se observa un tumor sólido, brillante y mucoide, que es reflejo de infiltración difusa.

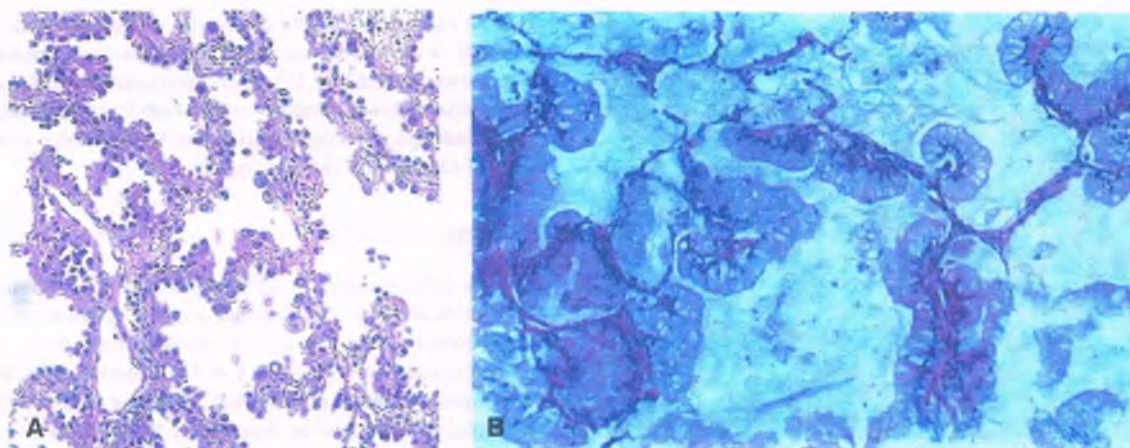


Figura 12-82. Carcinoma broncoalveolar. A. Los carcinomas broncoalveolares no mucinosos están constituidos por células cilíndricas bajas o cuboideas que proliferan a lo largo de las paredes alveolares. B. El carcinoma broncoalveolar mucinoso está constituido por células cilíndricas altas ocupadas por mucina citoplasmática apical que se originan a lo largo de las paredes alveolares.

Carcinoma bronquioloalveolar

El carcinoma bronquioloalveolar es un subtipo distinto de adenocarcinoma que se desarrolla exclusivamente en las paredes alveolares preexistentes (crecimiento lepidico) y que representa del 1 al 5% de todos los adenocarcinomas pulmonares. No ha podido relacionarse de forma definitiva con el tabaquismo. La presencia de esputo con abundante mucina (broncorrea) es un signo característico del carcinoma bronquioloalveolar, en especial del tipo mucinoso, pero se presenta en menos del 10% de los casos.

En el análisis macroscópico, los carcinomas bronquioloalveolares se aprecian como nódulos periféricos aislados con un aspecto radiográfico de "vidrio despulido", múltiples nódulos o un infiltrado difuso indistinguible del de la neumonía (fig. 12-81). Dos tercios de los tumores son no mucinosos y consisten en células de Clara y neumocitos tipo II (fig. 12-82 A); los otros son mucinosos, caracterizados por la presencia de células caliciformes (fig. 12-82 B). En los tumores no mucinosos las células cuboides crecen a lo largo de las paredes alveolares. Los tumores mucinosos están compuestos por células cilíndricas con abundante citoplasma apical ocupado con moco. En particular para el caso de los tumores mucinosos, debe descartarse la posibilidad de que el tumor sea metastásico proveniente de otro lugar.

Los pacientes con carcinomas bronquioloalveolares no mucinosos en etapa I tienen buen pronóstico, con una supervivencia cercana al 100% a 5 años de acuerdo con varios estudios. Cabe señalar que este pronóstico sólo se aplica a los tumores con crecimiento lepidico puro. El crecimiento lepidico suele estar combinado con mucha frecuencia con otros patrones de carcinoma pulmonar (acinoso, papilar, sólido, etc.), y estos tumores no tienen el mismo pronóstico favorable. De manera similar, aquéllos con múltiples nódulos o que afectan de manera difusa al pulmón tienen un mal pronóstico con mayor probabilidad.

Carcinoma de células grandes

El carcinoma de células grandes es un diagnóstico por exclusión: un tumor escasamente diferenciado que no muestra diferenciación escamosa o glandular y que no es un carcinoma microcítico (fig. 12-83). Este tipo de tumor constituye el 10% de todos los tumores pulmonares invasores. Las células son grandes y muestran abundante citoplasma. Con frecuencia el núcleo presenta un nucléolo prominente y cromatina vesicular.

Algunos carcinomas de células grandes denominados **carcinoma neuroendocrino de células grandes** se desarrollan de manera similar

a los tumores carcinoides, descritos más adelante (crecimiento organoide, crecimiento trabecular, células en empalizada periféricas, formación de rosetas) y presentan muestras inmunohistoquímicas o ultraestructurales de diferenciación neuroendocrina. La velocidad de mitosis es mayor y la necrosis frecuente. Estos tumores agresivos tienen una supervivencia a 5 años similar al carcinoma microcítico.

Carcinoma microcítico

El carcinoma microcítico (anteriormente conocido como carcinoma de "células de avena") es un tumor epitelial altamente maligno del pulmón con características neuroendocrinas. Constituye el 20% de todos los cánceres de pulmón y tiene una fuerte correlación con el tabaquismo. La proporción entre hombres y mujeres es de 2:1. Estos tumores se desarrollan y producen metástasis con rapidez y en el 70% de los casos se diagnostica por vez primera en fase avanzada. Los carcinomas microcíticos son con frecuencia responsables de síndromes paraneoplásicos, incluyendo diabetes insípida, síndrome de ACTH ectópica (ACTH, corticotropina) y síndrome de Eaton-Lambert.

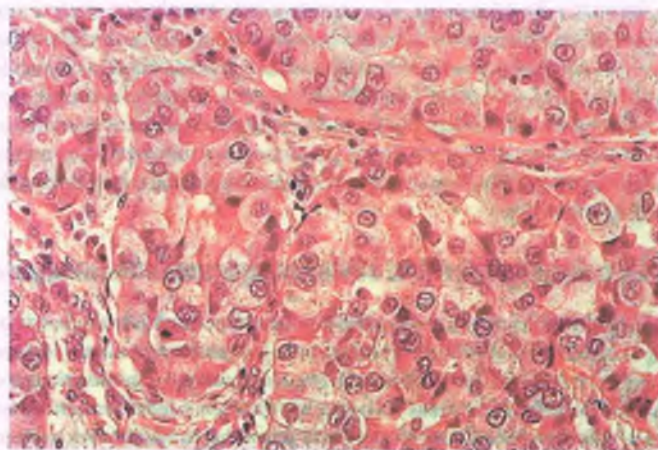


Figura 12-83. Carcinoma de células grandes del pulmón. Este tumor escasamente diferenciado crece en capas. Las células tumorales son grandes y tienen abundante citoplasma y nucléolo prominente.

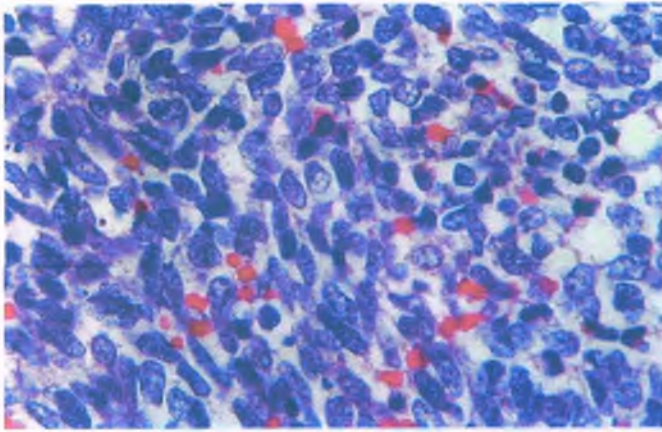


Figura 12-84. Carcinoma microcítico de pulmón. Este tumor está constituido por pequeñas células ovales o en forma de huso con escaso citoplasma, cromatina nuclear en gránulos finos y escasas mitosis.



PATOLOGÍA: Los carcinomas microcíticos suelen ser masas perihiliares que con frecuencia se extienden con metástasis a los ganglios linfáticos. En el corte tienen una consistencia blanda y color blanquecino, por lo general acompañado de importante hemorragia y necrosis. Es característico que el tumor se disemine a lo largo de los bronquios en la submucosa y con un patrón en circunferencia.

En el análisis histológico, los carcinomas microcíticos están formados por capas de células pequeñas, redondas, ovaladas o en forma de huso con escaso citoplasma. El núcleo es característico, con cromatina nuclear en gránulos finos en ausencia o un nucléolo pálido (fig. 12-84). Mediante inmunohistoquímica, la mayoría de estos tumores expresan marcadores neuroendocrinos tales como CD56, cromogranina o sinaptofisina. La velocidad de mitosis es muy elevada, alcanzando de 60 a 70 mitosis por cada 2 mm² de superficie de tumor (con amplificación del campo 10 veces). La necrosis es frecuente y extensa. Aunque no hay una medición absoluta del tamaño de estas células tumorales, una regla útil es tomar como referencia del tamaño del carcinoma microcítico la relación con el diámetro de tres linfocitos pequeños en reposo. Rara vez, el carcinoma microcítico puede ser combinado con un "carcinoma no microcítico de pulmón" como el adenocarcinoma o el carcinoma epidermoide. En estos casos, el comportamiento y evolución clínicos son reflejo del componente de células pequeñas, por lo que se clasifican como carcinoma microcítico combinado con mención del tipo histológico de célula no pequeña incluido (es decir, carcinoma microcítico combinado y adenocarcinoma). A diferencia de otros cánceres pulmonares, los tumores microcíticos, cuando menos al principio, son muy sensibles a la quimioterapia, que es la piedra angular del tratamiento de este tipo de tumor.

Carcinomas pulmonares con heterogeneidad histológica

Los carcinomas pulmonares pueden contener una combinación de subtipos histológicos dentro de un solo tumor: los carcinomas microcíticos pueden tener lugar en combinación con carcinomas no microcíticos o diversos subtipos de células no pequeñas también pueden presentarse en el mismo tumor. Entre los cánceres pulmonares clasificados como adenoepidermoides, del 1 al 2% pueden contener al menos el 10% tanto de adenocarcinoma como de carcinoma epidermoide.

Los tumores sarcomatoides son menos del 1% de todos los cánceres de pulmón. La mayoría son carcinomas pleomórficos con al menos un

10% de carcinoma de células gigantes o fusiformes además de otros patrones de carcinoma no microcítico tales como adenocarcinoma o carcinoma epidermoide. Si hay un componente sarcomatoso verdadero como osteosarcoma, condrosarcoma o rhabdomyosarcoma, estos tumores se clasifican como carcinosarcomas. Su pronóstico es malo, con una supervivencia media de 9 a 12 meses.

Tumores carcinoides

Hay dos tipos de tumores carcinoides del pulmón (**carcinoides típicos** y **carcinoides atípicos**), que se considera que se originan a partir de células neuroendocrinas residentes en el epitelio bronquial normal. Los tumores carcinoides constituyen del 1 al 2% de todos los cánceres primarios de pulmón, no tienen predilección por sexo y tampoco relación con el tabaquismo. Aunque se ha demostrado la presencia de neuropéptidos en las células tumorales, la mayor parte son silenciosos desde el punto de vista endocrino. Un pequeño grupo de casos está relacionado con endocrinopatías como el síndrome de Cushing con producción ectópica de ACTH por las células tumorales. El síndrome carcinoides (v. cap. 13) se presenta en el 1% de los casos, por lo general asociado a metástasis en el hígado. Las proliferaciones neuroendocrinas nodulares de menos de 0.5 cm se denominan tumorlets y pueden encontrarse en caso de fibrosis intersticial o trastornos de las vías respiratorias de pequeño calibre; generalmente representan un signo incidental sin importancia clínica.



PATOLOGÍA: Un tercio de los tumores carcinoides son centrales, otro tercio son periféricos (subpleurales) y otra tercera parte se sitúan en la porción media del pulmón. Los tumores carcinoides centrales tienden a presentar un componente endobronquial importante, con masas polipoideas carnosas, lisas, que protruyen dentro de la luz bronquial (fig. 12-85 A). Los tumores tienen un tamaño medio de 3 cm de diámetro, pero varían de 0.5 a 10 cm.

Los tumores carcinoides se caracterizan en el análisis histológico por un patrón de crecimiento organoide y características citológicas uniformes: citoplasma granular fino eosinófilo y núcleos con cromatina granular fina (fig. 12-85 B). Pueden estar presentes algunos patrones neuroendocrinos, incluyendo el de crecimiento trabecular, en empalizada periférica y rosetas.

Los **tumores carcinoides atípicos** difieren del tumor carcinoides típico por 1) mayor número de mitosis, con 2 a 10 mitosis por cada 2 mm², pero original del tumor; 2) necrosis tumoral (fig. 12-86); 3) zonas de mayor celularidad y desorganización de la arquitectura, y 4) pleomorfismo nuclear, hiper cromatismo y aumento de la proporción núcleo: citoplasma.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los tumores carcinoides se desarrollan lentamente, de manera que la mitad de los pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico. Tales tumores suelen ser descubiertos como una masa en la radiografía de tórax. Si el paciente tiene síntomas, las manifestaciones pulmonares más comunes son hemoptisis, neumonitis postobstructiva y disnea. Hay un ligero predominio en las mujeres y la edad media de diagnóstico es de 55 años, pero los tumores carcinoides pueden presentarse a cualquier edad. De hecho, los carcinoides bronquiales son el tumor pulmonar más común en la infancia. Los tumores carcinoides atípicos suelen ser más agresivos que los típicos. Las metástasis en los ganglios linfáticos regionales se presentan en el 15% de los pacientes con carcinoides típicos y en el 50% de aquellos con carcinoides atípicos. Los pacientes con carcinoides típicos tienen un excelente pronóstico, con una supervivencia a 5 años del 90% después de la cirugía, en comparación con el 60% para los de carcinoides atípicos.

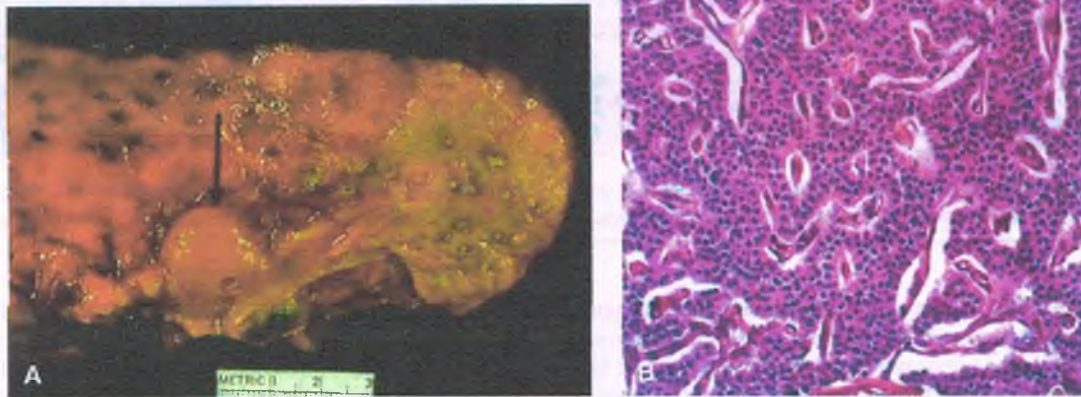


Figura 12-85. Tumor carcinoide del pulmón. A. Tumor carcinoide central (*flecha*) bien delimitado que protruye dentro de la luz del bronquio principal. La compresión del bronquio por el tumor causó neumonía postobstruiva en el parénquima pulmonar distal (*derecha*). B. Aspecto microscópico en el que se observan listones de células tumorales rodeados de estroma vascular.

Tumores pulmonares raros

SEUDOTUMOR INFLAMATORIO/TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO INFLAMATORIO: El seudotumor inflamatorio del pulmón es una lesión poco común que está constituida por cantidades variables de células inflamatorias, macrófagos espumosos y fibroblastos. La mayoría de estas masas se localizan dentro del pulmón, aunque la pleura también puede estar afectada. En el 5% de los casos, los tumores invaden estructuras fuera del pulmón tales como esófago, el mediastino, la pared torácica, el diafragma o el pericardio.

Los seudotumores inflamatorios abarcan un espectro de lesiones con un rango variable de signos descritos más adelante; conforme se adquiere mayor conocimiento, algunas de estas lesiones se clasifican

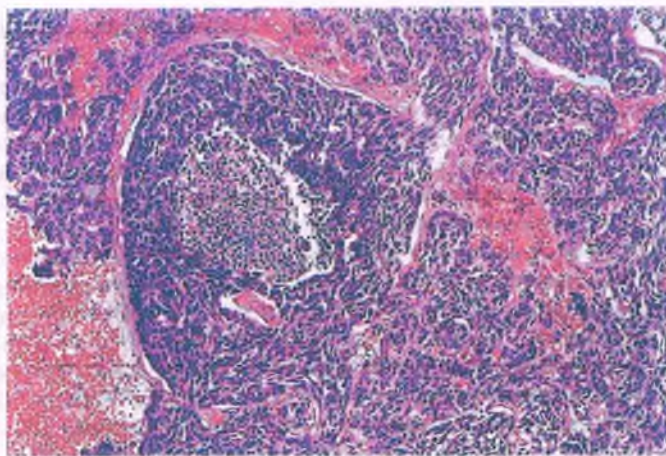


Figura 12-86. Tumor carcinoide pulmonar atípico. Un tumor celular muestra necrosis central y una arquitectura caótica.

mejor como otras enfermedades. Algunos de estos tumores, que han sido considerados como consecuencia de procesos inflamatorios no neoplásicos, se clasifican en la actualidad como tumores miofibroblásticos inflamatorios, una lesión originalmente descrita en tejidos blandos. Sin embargo, la identificación de mutaciones en el gen ALK indica que al menos algunos representan verdaderas neoplasias. Otras lesiones previamente clasificadas como “granuloma de células plasmáticas” son variantes del seudotumor inflamatorio que pueden desarrollar manifestaciones pulmonares de procesos inmunitarios como la enfermedad esclerosante sistémica relacionada con IgG4.



PATOLOGÍA: Los tumores son solitarios, bien delimitados, con un tamaño medio de 4 cm. Prácticamente presentan todos los tipos de células inflamatorias, incluyendo linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, células gigantes, células cebadas y eosinófilos. El seudotumor inflamatorio provoca consolidación del parénquima pulmonar y pérdida de su arquitectura. Los principales tipos histológicos son el fibrohistiocítico (fig. 12-87) y el granuloma de células plasmáticas, dependiendo del componente que predomine. En algunos casos, los macrófagos espumosos dan un patrón xantomatoso.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los pacientes son menores de 40 años, aunque el seudotumor inflamatorio puede presentarse a cualquier edad y es uno de los tumores pulmonares más frecuentes en la niñez. La mitad de los pacientes son asintomáticos. Hasta en una tercera parte de los casos se puede identificar el antecedente de una infección pulmonar. La mayoría de los seudotumores inflamatorios se curan mediante extirpación quirúrgica, pero el 5% vuelven a presentarse en el tórax.

HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE PULMONAR: Los hemangioendotelios epitelioides pulmonares son sarcomas vasculares de grado bajo a intermedio que se presentan rara vez. La mayoría de los pacientes son adultos jóvenes y el 80% son mujeres. La mitad de los pacientes son asintomáticos.

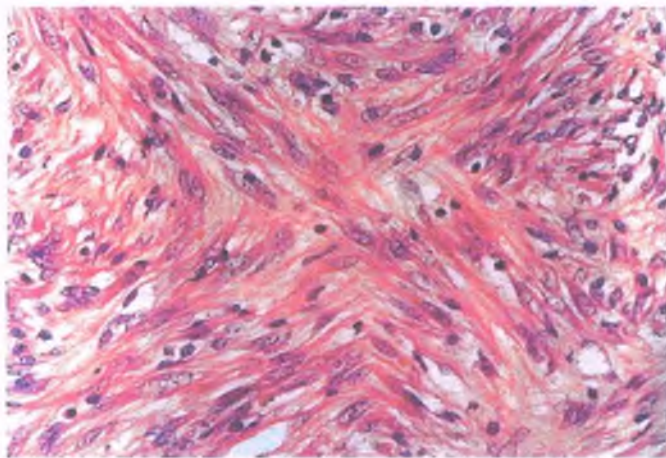


Figura 12-87. Pseudotumor inflamatorio. Microfotografía en la que se observan células fusiformes entrelazadas y linfocitos y macrófagos dispersos.



PATOLOGÍA: La mayoría de los pacientes son diagnosticados inicialmente con nódulos pulmonares múltiples. Al microscopio, el tumor está constituido por nódulos de forma ovalada con una zona central, hipocelular, esclerótica, y zonas periféricas celulares. El tumor se disemina en el interior de los espacios alveolares (fig. 12-88). Las células tumorales tienen abundante citoplasma, y con frecuencia, espacios vasculares intracitoplasmáticos que pueden contener eritrocitos. La matriz tumoral es abundante y eosinófila. Los tumores expresan diversos marcadores vasculares, como el factor VIII. Los hemangioendoteliomas epitelioides con patrón histológico similar al que se observa en el pulmón pueden presentarse en el hígado, hueso y tejido blando. El hemangioendotelioma epitelioides pulmonar tiene una evolución clínica variable con una supervivencia media de 5 años.

BLASTOMA PULMONAR: Este tumor maligno se asemeja al pulmón embrionario, con un componente glandular que consiste en células cilíndricas mal diferenciadas distribuidas en túbulos sin secreción de moco. El tumor contiene células fusiformes que simulan el mesodermo embrionario. Hay una superposición histológica entre el blastoma pulmonar y el carcinosarcoma, incluyendo elementos heterólogos, y las características clínicas son semejantes.

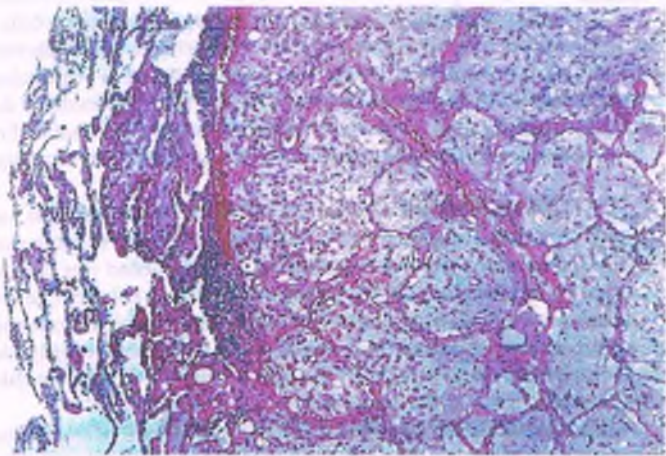


Figura 12-88. Hemangioendotelioma epitelioides. Nódulo tumoral diseminado hacia los espacios alveolares.

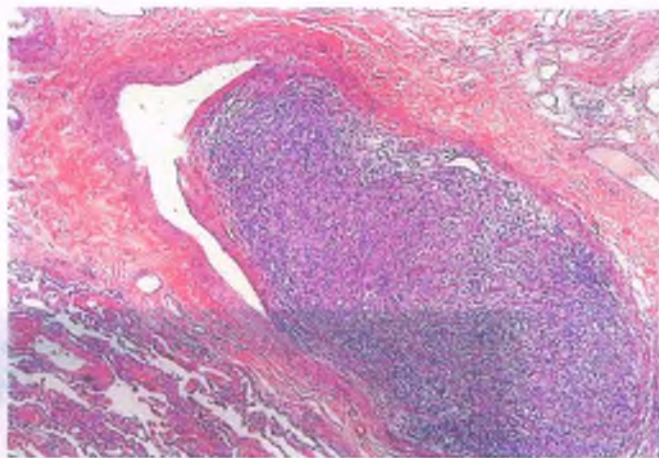


Figura 12-89. Sarcoma de arteria pulmonar. Masa polipoidea formada por células malignas fusiformes que se extiende dentro de la luz de la arteria pulmonar.

A pesar del aspecto embrionario, los blastomas pulmonares primarios se presentan sobre todo en adultos (rango medio de edad, de 35 a 43 años) y la mayoría son fumadores. El pronóstico de los pacientes con tumores bifásicos es malo y comparable al del carcinoma del pulmón.

CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE Y CARCINOMA ADENOIDE QUÍSTICO: Estas neoplasias se asemejan a las del mismo nombre en las glándulas salivales. Se derivan de las glándulas mucosas traqueobronquiales y están presentes en la tráquea y la porción proximal de los bronquios como una masa en la luz, con frecuencia asociada a síntomas obstructivos. El carcinoma quístico adenoide es difícil de extirpar y con frecuencia produce metástasis.

SARCOMA DE LA ARTERIA PULMONAR: Los sarcomas de la arteria pulmonar son tumores raros del tejido conjuntivo (fig. 12-89), que tienen un patrón histológico variable incluyendo fibrosarcoma, leiomiomasarcoma, osteosarcoma, rhabdomiomasarcoma, angiosarcoma o sarcoma no clasificable. Estos tumores se diagnostican rara vez durante la vida y pueden ser descubiertos debido a hipertensión pulmonar. Con frecuencia se desarrollan dentro de la luz de arterias proximales, o extenderse a manera de gusanos hacia las ramas periféricas de la arteria pulmonar, ocasionando infartos periféricos.

Linfomas pulmonares

Todos los linfomas, tanto Hodgkin como no Hodgkin, pueden afectar al pulmón (v. cap. 20). Casi todos los linfomas que afectan el pulmón son metastásicos. Los linfomas primarios del pulmón son raros, siendo el más común el linfoma de célula B de la zona marginal extraganglionar. Estos tumores se consideran originados en el tejido linfoide asociado a la mucosa en el pulmón y en ocasiones se denominan linfomas "MALT", por sus siglas en inglés (mucosa-associated lymphoid tissue). Son tumores de bajo grado, generalmente con un pronóstico favorable.

Los linfomas de células B gigantes difusas también pueden originarse como un linfoma primario pulmonar (v. cap. 20). La **granulomatosis linfomatoide**, un subtipo de linfoma de células B grandes difuso, se caracteriza por infiltrados linfocitos nodulares pulmonares y con frecuencia necrosis central y permeabilidad vascular (fig. 12-90). Afecta a personas de mediana edad y es más común en inmunodeprimidos. El pulmón es la principal localización, pero también puede afectar a riñones, piel y vías respiratorias superiores. El infiltrado linfoide es angiocéntrico y angioinvasor, con linfocitos polimorfonucleares, de tamaño pequeño a mediano, principalmente células T, en combinación con un número variable de células B grandes atípicas. Estas últimas suelen



Figura 12-90. Granulomatosis linfomatoide. Extensa masa necrótica nodular compuesta por un infiltrado celular linfóide que penetra en los vasos sanguíneos (*flecha*) en el borde de la lesión. Recuadro. El infiltrado linfóide está constituido por una población polimórfica de células linfoides atípicas grandes y de tamaño mediano.

expresar virus de Epstein-Barr, el cual se considera que determina su proliferación. La granulomatosis linfomatoide se divide en grados dependiendo del porcentaje de células B atípicas. Con anterioridad, sólo las de alto grado eran consideradas un “verdadero” linfoma, en tanto que las de bajo grado eran clasificadas como lesiones menos agresivas; sin embargo, en la actualidad todos los grados se consideran subtipos de linfoma de célula B grande difuso para fines terapéuticos. A pesar de la remisión alcanzada con la quimioterapia, la mitad de todos los pacientes pueden desarrollar linfoma de células grandes. Incluso con tratamiento agresivo, el pronóstico es malo.

Características generales del cáncer pulmonar



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Desde el punto de vista clínico, el carcinoma epidermoide, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes se agrupan bajo el nombre de “carcinoma no microcítico”, debido a que todos estos tumores se tratan de una manera similar y el tratamiento difiere del utilizado en el carcinoma microcítico. Históricamente, el carcinoma no microcítico se trata quirúrgicamente, si es posible y no responde de manera consistente a la quimioterapia, mientras que los tumores microcíticos responden adecuadamente a esta modalidad de tratamiento por lo menos al principio.

Con el advenimiento de tratamientos más dirigidos, la quimioterapia en la actualidad es más efectiva para tratar los carcinomas no microcíticos. De esta manera, la distinción entre adenocarcinoma y carcinoma epidermoide se ha vuelto cada vez más importante, dado que las mutaciones del EGFR son más frecuentes en los adenocarcinomas que en los carcinomas epidermoides, y las mutaciones tumorales son más propensas a responder a ciertos medicamentos, tales como los inhibidores de la tirosina cinasa del EGFR. La supervivencia general a 5 años en todos los pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón se mantiene en el 15% desde hace dos décadas, y es similar para el adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide, con la excepción del carcinoma bronquioloalveolar puro que se menciona más adelante. Los carcinomas microcíticos tienen un pronóstico sombrío con una supervivencia del 5% o menos a 5 años. **La etapa del tumor sigue siendo el factor más importante para el pronóstico por sí mismo.** El sistema de clasificación del carcinoma pulmonar se basa principalmente en el tamaño del tumor, su extensión y localización, la presencia de diseminación a ganglios linfáticos y la metástasis a distancia o malignización del líquido pleural. El sistema de clasificación del cáncer pulmonar se presenta resumido en el tabla 12-7.

Tabla 12-7

Sistema de clasificación del cáncer pulmonar de acuerdo a la American Joint Commission on Cancer

T1	Tumor <3 cm rodeado por tejido pulmonar o la pleura visceral y que no afecte al bronquio principal
	T1a: <2cm
	T1b: 2–3 cm
T2	Tumor >3 cm pero ≤7 cm o tumor con cualquiera de las siguientes características:
	Que afecte bronquios principales, ≥2 cm distal respecto a la carina
	Invasión a la pleura visceral
	Asociado con atelectasias o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar pero que no involucra a todo el pulmón.
	T2a: >3 cm pero ≤5 cm
	T2b: >5 cm pero ≤7 cm
T3	Tumor de >7 cm o tumor que afecte a cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo tumores de surco superior), diafragma, pleura mediastínica, pericardio o bronquio principal 2 cm encima de la carina o atelectasias de todo el pulmón o nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo
T4	Tumor con invasión a mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales o la carina o nódulos tumorales separados en diferentes lóbulos del mismo lado
N0	Sin metástasis demostrable en los ganglios linfáticos regionales
N1	Invasión ipsolateral a ganglios hiliares o peribronquiales
N2	Metástasis a ganglios linfáticos mediastínicos o subcarinales ipsolaterales
N3	Metástasis a ganglios linfáticos mediastínicos o hiliares contra laterales, escaleno ipsolateral o contralateral o ganglios linfáticos supraclaviculares
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia
	M1a: nódulos tumorales separados en el lóbulo del lado contrario o nódulos pleurales separados o derrame pleural maligno
	M1b: metástasis a distancia

Grupos de clasificación del cáncer pulmonar

Etapa Ia	T1	N0	M0
Etapa Ib	T2	N0	M0
Etapa IIa	T1	N1	M0
Etapa IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Etapa IIIa	T1–3	N2	M0
	T3	N1	M0
Etapa IIIb	Cualquier T	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	Cualquier N	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Extraído de: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th Ed. New York: Springer, 2010.

EFFECTOS LOCALES: El cáncer pulmonar puede producir tos, disnea, hemoptisis, dolor torácico, neumonía obstructiva y derrame pleural. Un tipo de cáncer pulmonar (por lo general epidermoide) en el ápice del pulmón (**tumor de Pancoast**) se puede extender afectando a la octava vértebra cervical y al primer y segundo nervio torácico, ocasionando un dolor en el hombro que se irradia hacia el brazo siguiendo la distribución cubital (**síndrome de Pancoast**). El tumor de Pancoast también puede producir parálisis de los nervios simpáticos cervicales y ocasionar **síndrome de Horner** en el lado afectado con 1) depresión del globo ocular (enofthalmos); 2) ptosis del párpado superior; 3) constricción pupilar (miosis), y 4) ausencia de sudación (anhidrosis).

La mayoría de los tumores centrales endobronquiales producen síntomas secundarios a la obstrucción bronquial: tos persistente, hemoptisis y neumonía obstructiva o atelectasias. Pueden presentarse derrames secundarios a la extensión del tumor hacia la pleura o pericardio. La diseminación linfagítica del tumor dentro del pulmón puede interferir con la oxigenación. Los tumores que se originan en la periferia tienen más probabilidad de ser descubiertos en radiografías de tórax rutinarias o después, cuando están en una fase más avanzada. En este último caso, las características de invasión a la pared torácica dan lugar a dolor torácico, síndrome de la vena cava superior y síndrome de atrapamiento de nervios.

DISEMINACIÓN A MEDIASTINO: El crecimiento del tumor dentro del mediastino puede producir síndrome de la vena cava superior (debido a obstrucción tumoral de la vena) y síndrome de compresión nerviosa.

METÁSTASIS: Los carcinomas de pulmón producen metástasis con mayor frecuencia en los ganglios linfáticos regionales, en particular hiliares y mediastínicos así como en el cerebro, los huesos y el hígado. Las metástasis extraganglionares afectan con frecuencia a la glándula suprarrenal, pero es rara la presencia de insuficiencia suprarrenal.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS: Entre los trastornos que acompañan al cáncer pulmonar se incluyen la acantosis pigmentaria, dermatomiositis/polimiositis, dedos en palillo de tambor y síndromes miasténicos, tales como el síndrome de Eaton-Lambert y la encefalopatía multifocal progresiva. También se presentan síndromes endocrinos, por ejemplo, síndrome de Cushing o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética en los carcinomas microcíticos e hipercalcemia (secreción de una sustancia similar a la hormona paratiroidea) en los carcinomas epidermoides. Los carcinomas epidermoides también pueden relacionarse con un síndrome de encefalomielititis paraneoplásica y neuropatía sensorial asociada a anticuerpos anti-Hu circulantes.

Los tumores extrapulmonares con frecuencia producen metástasis en el pulmón

En un tercio de todos los cánceres mortales, las metástasis pulmonares son evidentes en la autopsia. De hecho, los tumores metastásicos son los tumores pulmonares más comunes. Cuando se observan grandes ganglios en las radiografías de pulmón, se denominan metástasis en "bola de cañón" (fig. 12-91). El aspecto histológico de la mayoría de las metástasis es semejante al del tumor principal. Rara vez, los tumores metastásicos semejan carcinoma bronquioloalveolar, en cuyo caso el lugar principal suele ser el páncreas o el estómago.

En el **carcinoma linfagítico** el tumor metastásico se disemina ampliamente a través de los canales linfáticos pulmonares hasta formar una capa de tumor alrededor del árbol broncovascular y las venas. Desde el punto de vista clínico, los pacientes presentan tos y disnea así como un patrón reticulonodular difuso en la radiografía de tórax. Los lugares principales más comunes son la mama, el estómago, el páncreas y el colon.

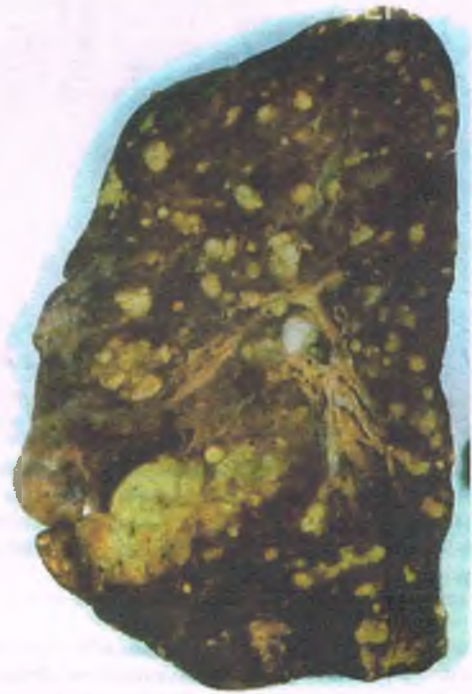


Figura 12-91. Carcinoma metastásico de pulmón. Corte de un pulmón en el que se observan numerosos nódulos de carcinoma metastásico que corresponden a las metástasis en "bola de cañón" observadas en la radiografía.

LA PLEURA

Neumotórax

El neumotórax es la presencia de aire en la cavidad pleural. Puede ocurrir por perforación traumática de la pleura o de forma "espontánea". Entre las causas traumáticas se encuentran heridas penetrantes de la pared torácica (p. ej., herida por arma blanca o fractura de costillas). El neumotórax traumático es muy frecuentemente iatrogénico y se presenta después de aspiración de líquido de la pleura (toracocentesis), biopsias pleural o pulmonar, biopsia transbronquial y ventilación con presión positiva.

El **neumotórax espontáneo** se presenta de manera característica en adultos jóvenes. Por ejemplo, un hombre joven puede desarrollar dolor torácico agudo y dificultad para respirar mientras realiza ejercicio fuerte. En la radiografía de tórax se suele observar insuficiencia pulmonar en el lado donde presenta dolor y una zona de acumulación de aire en el espacio pleural. La causa es la rotura, por lo general, de una bola enfisematosa subpleural. En la mayoría de los casos, el neumotórax espontáneo se resuelve por sí mismo, pero algunos pacientes requieren intervención para extraer el aire.

El **neumotórax a tensión** consiste en la presencia de un neumotórax unilateral suficientemente grande como para desviar el mediastino hacia el lado opuesto comprimiendo el pulmón de ese lado. Esta situación puede poner en riesgo la vida y debe ser resuelta mediante un drenaje inmediato.

La **fístula broncopleural** es una complicación grave en la que hay una comunicación libre entre las vías respiratorias y la pleura. Por lo general, es iatrogénica, causada por interrupción de la continuidad bronquial por biopsia o cirugía. También puede ser ocasionada por una infección grave con necrosis del tejido pulmonar, en cuyo caso el proceso es más importante que el aire.

Derrame pleural

El derrame pleural es la acumulación excesiva de líquido en la cavidad pleural. En la cavidad pleural normal hay una pequeña cantidad de líquido que tiene como función lubricar el espacio entre los pulmones y la pared torácica. El líquido es secretado en el espacio pleural por la pleura parietal y absorbido por la pleura visceral. Estos derrames varían desde unos cuantos mililitros, detectables en la radiografía como una obliteración del ángulo costofrénico, hasta una acumulación masiva que desvía el mediastino y la tráquea hacia el lado contrario.

HIDROTÓRAX: El hidrotórax es un derrame que tiene el aspecto de agua y que debe ser considerado como edema en otra región. Puede deberse a aumento de la presión hidrostática capilar, como ocurre en pacientes con insuficiencia cardíaca o en cualquier otra situación que produzca edema pulmonar o sistémico. El hidrotórax también se presenta en pacientes con baja presión osmótica en suero, así como en el síndrome nefrótico, cirrosis hepática o desnutrición grave. Otras causas importantes de hidrotórax son las enfermedades vasculares del colágeno (en particular lupus eritematoso y artritis reumatoide) y la exposición a asbestos.

PIOTÓRAX: La presencia de un derrame de líquido turbio con presencia de leucocitos polimorfonucleares (piotórax) se debe a infecciones de la pleura. En algunas ocasiones es causado por una herida penetrante externa que introduce microorganismos piógenos en el espacio pleural, pero con mayor frecuencia es una complicación de la neumonía bacteriana que se extiende hasta la superficie pleural; el ejemplo clásico es la neumonía neumocócica. El piotórax es una complicación rara de procedimientos médicos en la cavidad pleural.

EMPIEMA: Esta enfermedad es una variante de piotórax en la que hay acumulación de pus espesa dentro de la cavidad pleural, por lo general con cavitamiento y fibrosis.

HEMOTÓRAX: Presencia de sangre en la cavidad pleural como resultado de traumatismo o rotura de un vaso (p. ej., aneurisma disecante de la aorta). El derrame pleural puede estar teñido de sangre en la tuberculosis, cánceres que afecten a la pleura e infartos pulmonares.

QUILOTÓRAX: El quilotórax es la acumulación de un líquido de aspecto lechoso, rico en lípidos (quilo), en la cavidad pleural tras obstrucción linfática. Tiene un pronóstico malo, debido a que la obstruc-

ción linfática indica enfermedad de los ganglios linfáticos en el mediastino posterior. El quilotórax es por tanto una complicación rara de tumores mediastínicos, como el linfoma. En países tropicales, puede ser resultado de la infestación por nematodos. También puede observarse en casos de linfangioleiomiomatosis pulmonar.

Pleuritis

La pleuritis o inflamación de la pleura puede ser resultado de la extensión de cualquier infección pulmonar hacia la pleura visceral, infecciones bacterianas dentro de la cavidad pleural, infecciones virales, enfermedades vasculares del colágeno o infartos pulmonares que afectan a la superficie pulmonar. El síntoma más destacado es un dolor torácico agudo, penetrante durante la inspiración. Con frecuencia se acompaña de derrame pleural.

Tumores pleurales

Los tumores fibrosos localizados (solitarios) de la pleura suelen ser benignos

El tumor fibroso solitario de la pleura es una neoplasia localizada poco frecuente que se origina en la pleura. La mayoría de estos tumores son benignos, pero un pequeño porcentaje son malignos. Hasta el 80% se originan en la pleura visceral y el resto en la pleura parietal. Pueden aparecer tumores similares en cualquier superficie mesotelial, incluyendo el mediastino, el peritoneo, el pericardio, el hígado y la túnica vaginal. Pueden originarse a partir del tejido conjuntivo submesotelial, no del mesotelio, y no tienen relación con los asbestos.

PATOLOGÍA: Los tumores suelen ser pedunculados. Más del 60% tienen más de 10 cm de diámetro y algunos alcanzan hasta 40 cm y un peso de hasta 3800 g. La superficie de corte es de color blanco grisáceo, con aspecto nodular, circular o lobulillado (fig. 12-92 A). En ocasiones hay presencia de quistes, en especial en la base cerca del lugar de unión de la pleura.

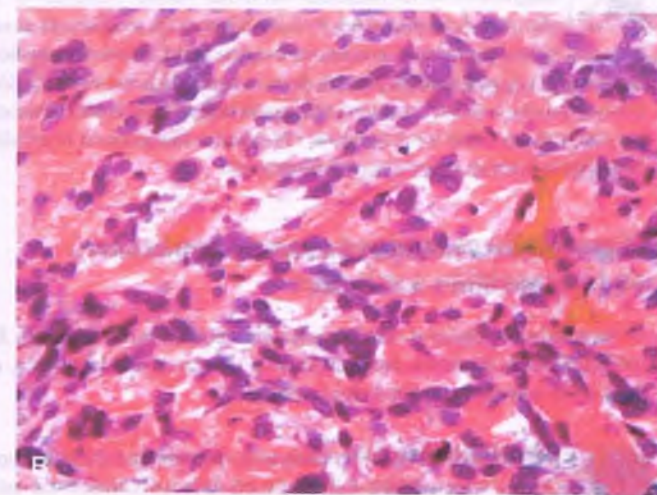
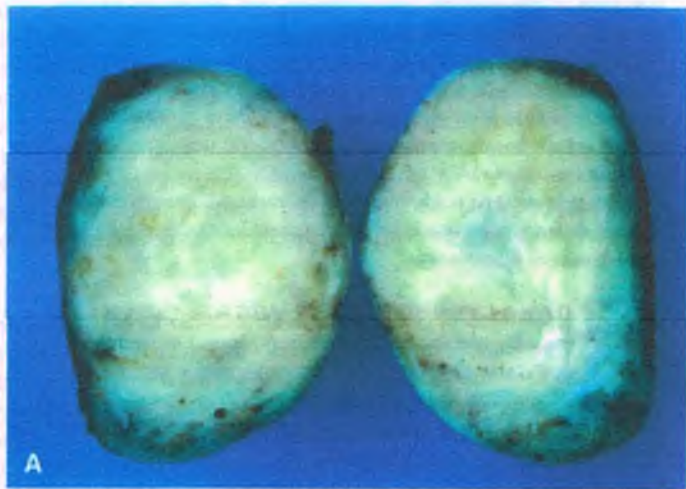
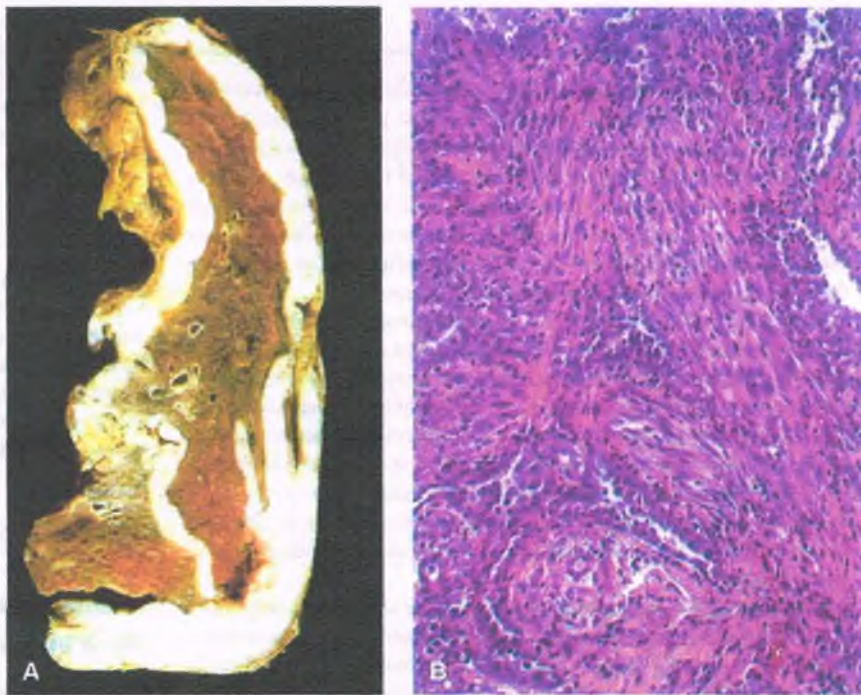


Figura 12-92. Tumor fibroso pleural localizado (solitario). **A.** El tumor se encuentra delimitado con un aspecto en la superficie de corte en espiral y color café. **B.** Las células tumorales tienen forma redonda u ovalada y fusiforme, con un estroma de colágeno denso eosinófilo o "viscoso" y vasos sanguíneos en forma de hendidura.

Figura 12-93. Mesotelioma maligno pleural. A. El pulmón se encuentra encapsulado por un denso tumor pleural que se extiende a lo largo de las fisuras interlobulares pero no afecta al parénquima pulmonar subyacente. B. Este mesotelioma está formado por un patrón bifásico de elementos epiteliales y sarcomatosos.



El aspecto histológico más común es el “patrón sin patrón”, caracterizado por una mezcla desordenada y al azar de células parecidas a fibroblastos y tejido conjuntivo. Otras formas de distribución incluyen de tipo de hemangiopericitoma, estoriforme (aspecto de estrellas o espiral), en hueso de pescado, aspecto de leiomioma, o de tipo neurofibroma (fig. 12-92 B). Las células tumorales tienen forma de huso oval, con frecuencia con aspecto similar a fibroblastos. El colágeno está comprimido entre las células y una red laxa o puede formar una banda densa parecida a un cable. Las características histológicas sugieren malignidad, por ejemplo aumento de la celularidad, pleomorfismo, necrosis y más de cuatro mitosis por cada 10 campos de aumento. La mayoría de los tumores son positivos en pruebas inmunitarias para CD34 y *bcl-2*.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La edad media de diagnóstico de los pacientes con tumor fibroso localizado en la pleura es de 55 años (rango, de 9 a 86 años) sin predominio de un sexo a otro. Suelen presentar con mayor frecuencia dolor torácico, seguido de disnea, tos, hipoglucemia, pérdida de peso, hemoptisis, fiebre y sudación nocturna. Los pacientes con tumores fibrosos benignos de la pleura tienen un excelente pronóstico. La mitad de los tumores malignos en el estudio histológico se curan si se extirpan por completo.

El mesotelioma maligno es una complicación de la exposición a asbestos

El mesotelioma maligno es una neoplasia de células mesoteliales. Es más común en la pleura, pero también se presenta en el peritoneo, el pericardio y la túnica vaginal de los testículos.



EPIDEMIOLOGÍA: Cada año se presentan 2000 nuevos casos de mesotelioma maligno en Estados Unidos. En este país, Gran Bretaña y Sudáfrica, el 80% de los casos manifestó exposición a asbestos. El período de latencia entre la exposición a los asbestos y la aparición del mesotelioma maligno es por lo general de 40 años, con un rango de 12 a 60 años.



PATOLOGÍA: En la exploración macroscópica, los mesoteliomas pleurales frecuentemente encapsulan y comprimen el pulmón, extendiéndose dentro de las fisuras y el tabique interlobular, una distribución que suele ser referida como “corteza pleural” (fig. 12-93 A). La invasión del parénquima pulmonar generalmente está limitada a la periferia adyacente al tumor. Los ganglios linfáticos tienden a ser respetados. En el análisis microscópico, los mesoteliomas clásicos muestran patrones tanto epitelial como sarcomatoso (fig. 12-93 B). Las glándulas y túbulos que se asemejan al adenocarcinoma se encuentran combinados con capas de células fusiformes similares a las del fibrosarcoma. En algunos casos sólo uno u otro componente está presente: si es epitelial, el tumor puede ser difícil de distinguir del adenocarcinoma. Con menor frecuencia, sólo está presente el componente sarcomatoso.

Las pruebas de inmunohistoquímica son esenciales para diferenciar el mesotelioma del adenocarcinoma (v. cap. 5). Ambos son positivos para citoqueratina; sin embargo, los adenocarcinomas con frecuencia, pero no siempre, expresan antígeno carcinoembrionario, Leu-M1, B72.3 y BER-EP4, pero los mesoteliomas son negativos para estos marcadores. Por el contrario, los mesoteliomas se caracterizan por ser positivos para calretinina, WT-1 y D2-4 (podoplanina), para los que los adenocarcinomas por lo general son negativos. Otros criterios que sustentan el diagnóstico de mesotelioma incluyen ausencia de mucina, presencia de ácido hialurónico (resultado positivo con tinción de azul alciano) y presencia de microvellosidades delgadas y largas en la microscopia electrónica.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La edad media del paciente con mesotelioma es de 60 años. Los pacientes suelen detectarse primero por derrame pleural o una masa pleural, dolor torácico o síntomas inespecíficos, tales como pérdida de peso y malestar general. Los mesoteliomas pleurales tienden a diseminarse localmente dentro de la cavidad torácica, invadiendo y comprimiendo sus estructuras principales. Pueden presentarse metástasis al parénquima pulmonar y ganglios linfáticos mediastínicos, así como a áreas extratorácicas como el hígado, los huesos, el peritoneo y las glándulas suprarrenales. El tratamiento suele ser ineficaz y el pronóstico malo: algunos pacientes sobreviven hasta 18 meses después del diagnóstico.

13

El aparato digestivo

Raphael Rubin

ESÓFAGO

Anatomía

Enfermedades congénitas

- Fístula traqueoesofágica
- Quistes y duplicaciones
- Anillos y membranas
- Divertículos esofágicos

Alteraciones de la motilidad

- Acalasia
- Esclerodermia

Hernia hiatal

Esofagitis

- Esofagitis por reflujo
- Esófago de Barrett
- Esofagitis eosinófila
- Esofagitis infecciosa
- Esofagitis química
- Esofagitis por enfermedades sistémicas
- Esofagitis yatrógena

Varices esofágicas

Laceraciones y perforaciones

Neoplasias

- Tumores benignos
- Carcinoma de células escamosas
- Adenocarcinoma

ESTÓMAGO

Anatomía

Enfermedades congénitas

- Estenosis pilórica
- Hernia diafragmática
- Anormalidades raras

Gastritis aguda

Gastritis crónica

- Gastritis por *Helicobacter pylori*
- Gastritis autoinmunitaria
- Gastritis reactiva (química)
- Variantes de la gastritis crónica
- Enfermedad de Ménétrier

Enfermedad ulcerosa péptica

Neoplasias benignas

- Tumores del estroma
- Pólipos epiteliales

Tumores malignos

- Carcinoma de estómago
- Tumores neuroendocrinos

Bezoares

INTESTINO DELGADO

Anatomía

Enfermedades congénitas

- Atresia y estenosis
- Duplicación (quistes entéricos)
- Divertículo de Meckel
- Malrotación
- Íleon meconial

Infecciones del intestino delgado

- Diarrea bacteriana
- Enfermedades causadas por bacterias invasivas
- Gastroenteritis viral
- Tuberculosis intestinal
- Micosis intestinales
- Parasitosis

Enfermedades vasculares del intestino delgado

- Isquemia intestinal aguda
- Isquemia intestinal crónica

Absorción deficiente

- Absorción en la fase luminal
- Absorción en la fase intestinal
- Evaluación por laboratorio
- Deficiencia de lactasa
- Enfermedad celíaca
- Enteropatía autoinmunitaria
- Enfermedad de Whipple
- Abetalipoproteinemia
- Hipogammaglobulinemia
- Linfangiectasia congénita
- Esprúe tropical
- Enteritis por irradiación

Obstrucción mecánica

Neoplasias

- Tumores benignos
- Tumores malignos

Neumatosis quística intestinal

INTESTINO GRUESO

Anatomía

Enfermedades congénitas

- Megacolon congénito (enfermedad de Hirschprung)
- Megacolon adquirido
- Malformaciones anorrectales

Infecciones del intestino grueso

- Colitis pseudomembranosa
- Enterocolitis necrosante del recién nacido

Enfermedad diverticular

- Diverticulosis
- Diverticulitis

Enfermedad inflamatoria intestinal

- Enfermedad de Crohn
- Colitis ulcerativa
- Colitis colagenosa y colitis linfocítica

Enfermedades vasculares

- Colitis isquémica
- Angiodisplasia (ectasia vascular)
- Hemorroides

Enterocolitis por radiación**Síndrome de úlcera rectal solitaria****Pólipos de colon y recto**

- Pólipos adenomatosos
- Pólipos hiperplásicos
- Variantes de pólipos hiperplásicos
- Peliposis adenomatosa familiar
- Pólipos no neoplásicos

Tumores malignos

- Adenocarcinoma de colon y recto
- Tumores neuroendocrinos del colon
- Linfoma de intestino grueso
- Cánceres del conducto anal

Enfermedades diversas

- Endometriosis
- Melanosis coli
- Infecciones gastrointestinales como complicaciones del SIDA

APÉNDICE**Anatomía****Apendicitis****Neoplasias****PERITONEO****Peritonitis**

- Peritonitis bacteriana
- Peritonitis química
- Poliserositis paroxística familiar (fiebre mediterránea familiar)

Fibrosis retroperitoneal**Neoplasias peritoneales**

- Quistes mesentéricos y epiploicos
- Mesoteliomas
- Carcinoma mesotelial primario
- Carcinoma metastásico

ESÓFAGO**Anatomía**

El intestino y el aparato respiratorio tienen un origen embriológico común a partir del mismo primordio y constituyen un mismo conducto. Esta estructura se divide en dos conductos por separado, el esófago dorsal y, en la porción ventral, el futuro aparato respiratorio. El esófago del adulto es un conducto de 25 cm por donde pasan los alimentos y líquidos hacia el estómago. Contiene músculo liso y estriado en su porción superior y sólo músculo liso en su parte inferior. El órgano se encuentra fijado en su parte superior con el músculo cricofaríngeo, que es considerado el esfínter esofágico superior. Corre en dirección inferior a través de la porción posterior del mediastino detrás de la tráquea y el corazón, y sale del tórax a través del diafragma. La contracción tónica muscular en el extremo inferior es lo que constituye lo que se conoce como **esfínter esofágico inferior**, que no es un esfínter anatómico verdadero sino más bien funcional.

Al igual que sucede con el resto del aparato gastrointestinal, el esófago está formado por las capas mucosa, submucosa, muscularis propia y adventicia. La mucosa se encuentra recubierta por epitelio escamoso estratificado sin queratinización. La transición de la mucosa gástrica a la **unión esofagogástrica** se produce de manera súbita a nivel del diafragma. La submucosa esofágica contiene glándulas mucosas, un rico plexo linfático y fibras nerviosas. Los linfáticos del tercio superior del esófago drenan hacia los ganglios mediastínicos, los del tercio medio hacia los ganglios mediastínicos y aquellos del tercio inferior hacia los ganglios celiacos y gástricos. Estas características anatómicas son importantes para comprender la forma en que se disemina el cáncer esofágico.

El drenaje venoso del esófago es importante porque las venas pueden formar varices cuando hay hipertensión portal. Estas varices se presentan siempre en el tercio inferior del esófago, conforme las venas del tercio superior drenan hacia la vena cava superior y las del tercio medio hacia el sistema álgico. Solamente las venas del tercio inferior del esófago, drenan hacia la vena porta a través de las venas gástricas.

Enfermedades congénitas**La fistula traqueoesofágica favorece la neumonía por aspiración**

Las **atresias** y **estenosis** congénitas pueden presentarse en cualquier sitio del aparato gastrointestinal. La atresia esofágica se presenta en alrededor de 1 de cada 3 000 nacimientos, mientras que la estenosis en 1 de cada 50 000 nacimientos. La atresia suele estar relacionada con polihidramnios (cap. 18).

La **fistula traqueoesofágica** es la malformación esofágica más común (fig. 13-1). Suele combinarse junto con alguna otra forma de atresia esofágica. La atresia de la porción proximal del esófago sin fistula se presenta en el 10% de los casos. Puede estar relacionada con síndrome de VATER (defectos vertebrales, atresia anal, fistula traqueoesofágica y displasia renal). El hidramnios materno puede ser registrado en algunos casos de atresia esofágica y, con menor frecuencia, en caso de fistula traqueoesofágica. La atresia y las fistulas del esófago se asocian con frecuencia con cardiopatías congénitas.

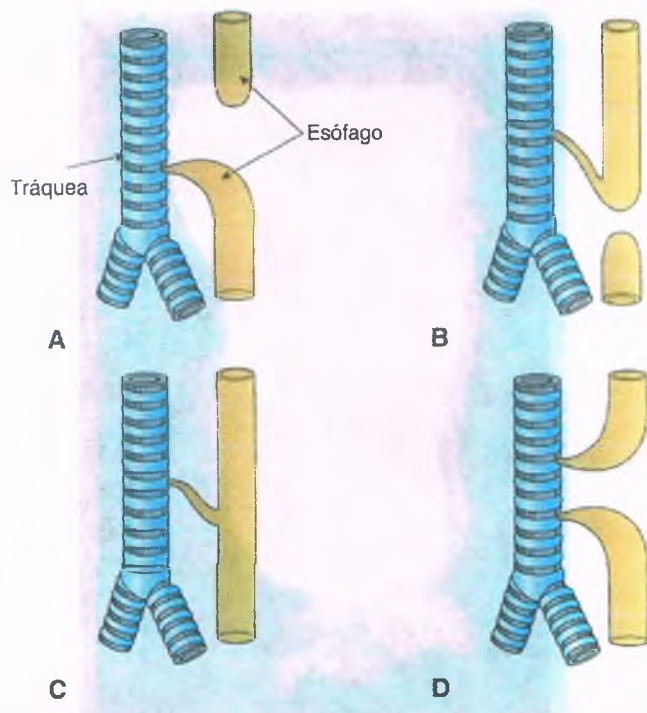


Figura 13-1. Fistulas traqueoesofágicas congénitas. **A.** El tipo más común (85% de los casos) es una comunicación entre la tráquea y la porción inferior del esófago. El segmento superior del esófago termina en un saco ciego. **B.** En pocos casos, el esófago proximal tiene comunicación con la tráquea. **C.** Fístula tipo H sin atresia esofágica. **D.** Fístulas traqueales tanto en la bolsa esofágica proximal como en el esófago distal.

PATOLOGÍA: En alrededor del 85% de las fistulas traqueoesofágicas, la parte superior del esófago termina en una bolsa ciega y el extremo superior del segmento inferior tiene comunicación con la tráquea (fig. 13-1). *En este tipo de atresia, el saco ciego superior es ocupado fácilmente por moco, que el lactante puede aspirar.* Es posible la reconstrucción quirúrgica, pero es difícil.

La más común de las demás fistulas es la comunicación entre el esófago proximal y la tráquea; la bolsa esofágica inferior tiene comunicación con el estómago. *Los lactantes en esta condición presentan aspiración inmediatamente después del nacimiento.* En otra variante, la fístula tipo H, hay comunicación entre el esófago y la tráquea intactos. En algunos casos, las lesiones producen síntomas hasta la edad adulta, caracterizados por infecciones pulmonares de repetición.

Los quistes de duplicación replican la anatomía normal de la parte afectada del intestino

Los remanentes quísticos o tubulares de un segmento de intestino se denominan duplicaciones, que pueden presentarse en cualquier parte del aparato digestivo. El sitio más común de presentación de duplicaciones es el intestino delgado (50%), seguido del esófago (20%). Suelen ser continuos con el segmento de intestino del cual se originan, aunque también hay sitios ectópicos. Pueden formar masas intramurales en expansión, que pueden obstruir el intestino afectado, ya sea en forma parcial o total.

Los anillos y membranas ocasionan disfagia

MEMBRANAS ESOFÁGICAS: En ocasiones, hay presencia de una membrana delgada dentro de la luz del esófago. Las membranas suelen ser únicas y delgadas (2 mm a 5 mm) y pueden presentarse en cualquier parte del esófago. Tienen un centro de tejido fibrovascular cubierto por epitelio esofágico normal. Es más común en mujeres adultas maduras; las pacientes refieren dificultad para la deglución (disfagia). Un tratamiento efectivo es mediante dilatadores de goma de gran tamaño; en ocasiones, pueden extirparse mediante biopsia con pinzas durante la endoscopia.

SÍNDROME DE PLUMER-VINSON (PATERSON-KELLY): Esta enfermedad se caracteriza por 1) presencia de membrana en la porción cervical del esófago, 2) lesiones en la mucosa bucofaríngea, y 3) anemia ferropénica. La manifestación clínica más común es la disfagia, relacionada en la mayoría de los casos con la aspiración de alimentos deglutidos. El 90% de los casos son mujeres. *Una complicación del síndrome de Plumer-Vinson es el carcinoma bucofaríngeo y de la porción superior del esófago.*

ANILLO DE SCHATZKI: Es la presencia de estenosis en la porción inferior del esófago, por lo general en la unión gastroesofágica (fig. 13-2). La cara superior del anillo mucoso posee epitelio escamoso estratificado, en tanto que la inferior, epitelio columnar. Aunque son visibles en el 14% de los estudios con trago de bario, los anillos de Schatzki suelen ser asintomáticos. No obstante, los casos con importante estenosis por anillo de Schatzki llegan a presentar disfagia intermitente.

Los divertículos esofágicos con frecuencia se deben a trastornos de la motilidad

Un *divertículo esofágico verdadero* es una evaginación de la pared que contiene todas las capas que forman el esófago. Si el saco carece de capa muscular, corresponde a un *falso divertículo*. Los divertículos esofágicos se presentan en la región de la hipofaringe encima del esfínter esofágico superior, y muy próximos al esfínter esofágico inferior.



Figura 13-2. Anillo mucoso de Schatzki. Radiografía de contraste en la que se observa la estenosis esofágica inferior.

DIVERTÍCULO DE ZENKER: El divertículo de Zenker es una lesión rara que se presenta en la parte superior del esófago y es más común en hombres que en mujeres. La causa probable de este tipo de divertículo falso se relaciona con una alteración en la función de los músculos cricofaríngeos. Los pacientes más graves que acuden para atención médica suelen tener más de 60 años de edad, lo que indica que el divertículo de Zenker es una enfermedad adquirida.

Estos divertículos pueden crecer en forma importante y acumular gran cantidad de alimento. El síntoma característico es la regurgitación de alimentos previamente ingeridos (en ocasiones incluso días antes), en ausencia de disfagia. Una complicación que puede ser grave es la neumonía recurrente por aspiración. Cuando los síntomas son graves, la norma es el tratamiento quirúrgico.

DIVERTÍCULOS POR TRACCIÓN: Los divertículos por tracción son evaginaciones presentes en la porción media del esófago. Reciben su nombre porque se unen a los ganglios linfáticos mediastínicos y suelen relacionarse con la linfadenitis tuberculosa. Hoy en día, estas adherencias son raras, por lo que este tipo de lesiones se deben principalmente a alteraciones en la motilidad esofágica. Por lo general, el divertículo en la porción media del esófago posee una estoma amplia y la bolsa suele ser mayor que su orificio. En consecuencia, no retiene alimento o secreciones, por lo que no produce síntomas y rara vez produce complicaciones.

DIVERTÍCULO EPIFRÉNICO: Estos divertículos se localizan inmediatamente arriba del diafragma. Las alteraciones en la motilidad esofágica (p. ej., acalasia, espasmo difuso del esófago) se presentan en dos terceras partes de los pacientes con este tipo de divertículos verdaderos. Además, la esofagitis por reflujo quizás también participe en la patogenia del divertículo epifrénico.

A diferencia de otros divertículos, los epifrénicos se presentan en personas jóvenes. Es muy común la regurgitación nocturna de la gran cantidad de líquido acumulado en el divertículo durante el día. Cuando los síntomas son intensos se recomienda el tratamiento quirúrgico para corregir la anomalía motora (p. ej., miotomía).

Trastornos de la motilidad

La coordinación automática de los movimientos musculares durante la deglución se denomina **función motora** o **motilidad**, y permite el paso libre de los alimentos a través del esófago. La característica primordial de los trastornos de la motilidad esofágica es la dificultad para deglutir o **disfagia**. La disfagia es una sensación de alerta debida a que el bolo alimenticio no puede desplazarse hacia abajo, y por sí misma no es dolorosa. La presencia de dolor con la deglución se denomina **odinofagia**. Las alteraciones de la motilidad pueden ser causadas por:

- **Disfunción del músculo estriado** en el esófago superior
- **Enfermedades sistémicas del músculo esquelético**, tales como la miastenia grave, la dermatomiositis, la amiloidosis, el hipertiroidismo y el mixedema
- **Enfermedades neurológicas** que afectan la innervación de los músculos esqueléticos (p. ej., accidentes vascular cerebral, esclerosis lateral amiotrófica)
- **Neuropatía periférica** relacionada con diabetes o alcoholismo

En la acalasia la función del esfínter esofágico inferior es anormal

La **acalasia**, antes llamada **cardioespasmo**, se caracteriza por la incapacidad del esfínter esofágico inferior para relajarse durante la deglución y la ausencia de peristalsis en el resto del esófago. Como resultado de estos defectos, tanto en el flujo de salida como en los mecanismos de propulsión



Figura 13-3. Esófago y parte superior del estómago de un paciente con **acalasia avanzada**. El esófago está notablemente dilatado arriba de la unión gastroesofágica, en donde se localiza el esfínter esofágico inferior. La mucosa esofágica es redundante y posee epitelio escamoso hiperplásico.

del esófago, el alimento es retenido dentro de este órgano produciendo hipertrofia y dilatación (fig. 13-3).

La acalasia se relaciona con una disminución o ausencia de células ganglionares mientéricas. Puede observarse inflamación crónica alrededor de los nervios mientéricos y las células ganglionares residuales. Se desconoce la causa de la inflamación, pero se han propuestos mecanismos genéticos, virales y autoinmunitarios. También se han descrito cambios degenerativos en el núcleo motor dorsal del vago y los nervios vagos extraesofágicos. En Latinoamérica, la acalasia secundaria es una complicación frecuente de la enfermedad de Chagas, en la que las células ganglionares son destruidas por el protozoario *Trypanosoma cruzi*. Pueden aparecer síntomas de acalasia en casos de amiloidosis, sarcoidosis y tumores infiltrantes.

Entre los síntomas comunes de acalasia se encuentran disfagia, en ocasiones odinofagia y regurgitación de material retenido en el esófago. En casos de larga evolución puede aparecer carcinoma escamoso. El tratamiento es la dilatación neumática o la miotomía quirúrgica del esfínter esofágico inferior, que puede ocasionar reflujo gastroesofágico.

La esclerodermia produce fibrosis de la pared esofágica

La esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva) produce fibrosis en muchos órganos, así como múltiples anomalías en la función motora del esófago (v. cap. 4). El esfínter esofágico inferior puede estar tan dañado que el esófago inferior y la porción superior del estómago dejan de ser entidades funcionales distintas para convertirse en una cavidad común. Además, puede haber ausencia total de peristalsis en todo el esófago.

Desde el punto de vista microscópico se observan fibrosis del músculo liso del esófago (en especial la capa interna de la muscular propia) y cambios inflamatorios inespecíficos. Es común la presencia de fibrosis de la íntima de pequeñas arterias y arteriolas, que quizás se relacionen con la patogenia de la fibrosis. Desde el punto de vista clínico, los pacientes presentan disfagia y pirosis secundaria a la esofagitis péptica, producida a su vez por el reflujo del contenido ácido del estómago. Pueden aparecer cambios por reflujo grave (v. a continuación).

Hernia hiatal

La hernia hiatal es la herniación del estómago a través de la abertura diafragmática ensanchada. Hay dos tipos principales de hernia hiatal (fig. 13-4).

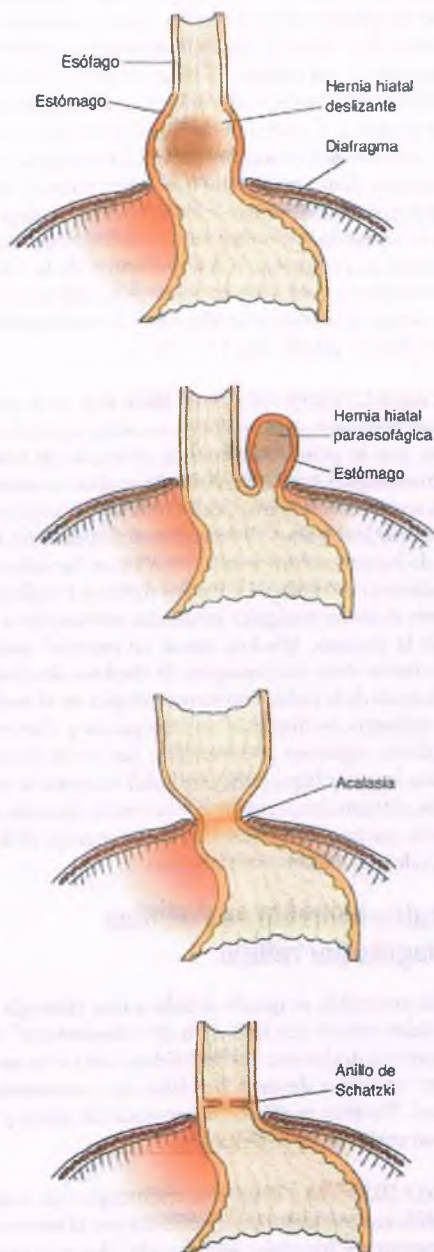


Figura 13-4. Trastornos del hiato esofágico.

HERNIA HIATAL POR DESLIZAMIENTO: El ensanchamiento del hiato diafragmático y la laxitud del tejido conjuntivo que le rodea facilita que una porción de la mucosa gástrica se desplace hacia arriba, por encima del nivel del diafragma. Esta situación es común y por lo general asintomática. Sólo el 5% de los pacientes diagnosticados mediante radiografía refieren síntomas de reflujo gastroesofágico.

HERNIA HIATAL PARAESOFÁGICA: En esta forma rara de hernia hiatal, una parte del fondo gástrico se hernia a través de un defecto en el tejido conjuntivo diafragmático que constituye el hiato esofágico y descansa detrás del esófago. La hernia aumenta de tamaño de forma progresiva y el hiato se ensancha en la misma proporción. En casos graves, la mayor parte del estómago se hernia hacia el tórax.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas de hernia hiatal, por lo general pirosis y regurgitación, se atribuyen al reflujo del contenido gástrico dentro del esófago, debido principalmente a la incompetencia del esfínter esofágico inferior. Clásicamente, los síntomas empeoran cuando el paciente se acuesta, pues ello facilita el reflujo ácido. Otras manifestaciones problemáticas son disfagia, odinofagia y, en ocasiones, sangrado. Las hernias más grandes conllevan el riesgo de vólvulo gástrico o de dilatación gástrica intratorácica.

Habitualmente, las hernias por deslizamiento no requieren tratamiento quirúrgico y los síntomas se pueden controlar con tratamiento médico. La hernia paraesofágica de tamaño considerable debe ser corregida quirúrgicamente, aun cuando no produzca síntomas.

Esofagitis

La esofagitis por reflujo es causada por contacto con el contenido gástrico (enfermedad por reflujo gastroesofágico)

Esta es con mucho el tipo más común de esofagitis. Suele coexistir con hernia hiatal por deslizamiento, pero puede presentarse por insuficiencia del esfínter esofágico inferior sin lesión anatómica evidente.



FACTORES ETIOLÓGICOS: El reflujo transitorio es normal, sobre todo después de la comida. La mucosa está parcialmente protegida de las secreciones alcalinas por las glándulas submucosas. La esofagitis aparece cuando estos episodios son más frecuentes y prolongados. Las sustancias que disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior (p. ej., alcohol, chocolate, alimentos grasos, tabaquismo) también causan reflujo, al igual que algunos medicamentos depresores del sistema nervioso central (p. ej., morfina, diazepam), embarazo, estrógenos y uso de sonda nasogástrica. Aunque el ácido daña la mucosa esofágica, la combinación de ácido y pepsina es particularmente agresiva. Aún más, el jugo gástrico suele contener bilis proveniente del duodeno, que es dañina para la mucosa esofágica. El alcohol, las bebidas calientes y los alimentos muy condimentados también pueden dañar la mucosa de forma directa.



PATOLOGÍA: El primer dato evidente a la inspección, ocasionado por el reflujo gastroesofágico, es la hiperemia. Las regiones afectadas son susceptibles a erosiones superficiales y úlceras de la mucosa, que con frecuencia se presentan como estrías lineales verticales. El daño leve del epitelio escamoso se manifiesta como edema celular (cambios hidrópicos). Con el daño crónico, aparece hiperplasia escamosa, en la que el epitelio basal está

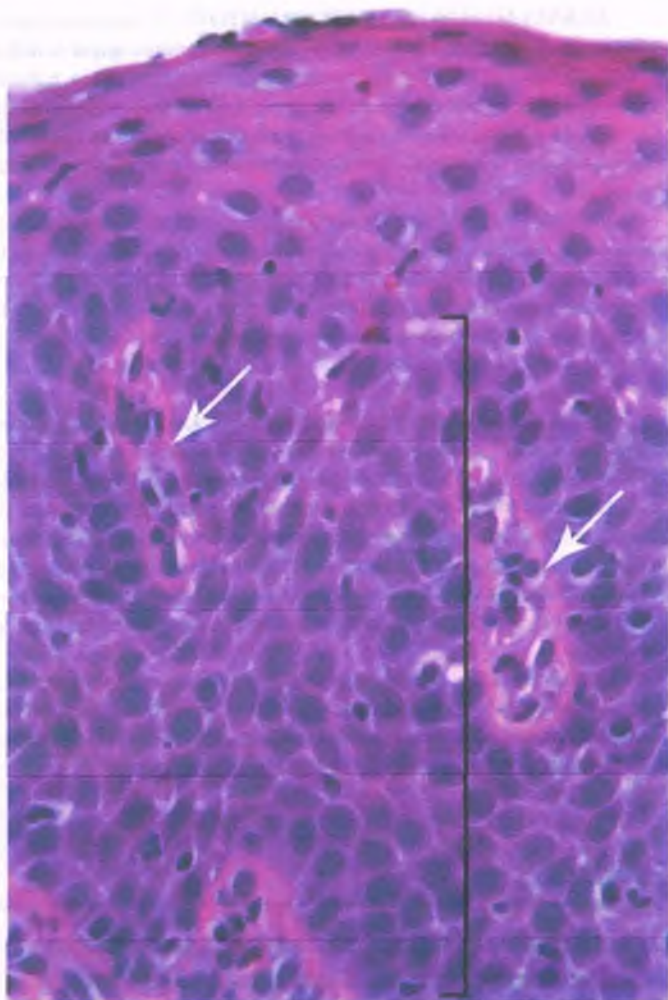


Figura 13-5. Esofagitis por reflujo. Biopsia de un paciente con pirosis de larga evolución. Obsérvese la hiperplasia basal (*corchete*) y de las papilas (*flechas*), la hiperplasia escamosa y la inflamación.

engrosado, y las papilas de la lámina propia se encuentran alargadas y se extienden hasta la superficie debido a la proliferación reactiva (fig. 13-5). Los vasos capilares de las papilas con frecuencia están dilatados. Es habitual el aumento de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos en la mucosa. En casos graves se desarrollan úlceras de la mucosa. En pacientes en quienes se desarrolla úlcera que persiste y hay daño profundo a la lámina propia de la pared esofágica, se puede ocasionar la presencia de estenosis esofágica. En estos casos, la presencia de fibrosis reactiva contribuye a la estenosis de la luz esofágica.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La enfermedad por reflujo gastroesofágico por lo general se presenta después de los 30 años de edad y puede ser no erosiva, erosiva o incluir el esófago de Barrett (v. a continuación). Los síntomas más comunes son pirosis y disfagia, que por lo general son controlados con medicamentos que disminuyen la acidez gástrica (antagonistas de los receptores de la histamina-2 [H²] o inhibidores de la bomba de protones). En algunos casos pueden presentarse enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva, úlceras, hematemesis y estenosis.

El esófago de Barrett es el reemplazo del epitelio escamoso esofágico por epitelio columnar (metaplasia intestinal)

El esófago de Barrett es secundario a la enfermedad por reflujo gastroesofágico crónica. Por razones desconocidas, su incidencia ha ido en aumento en los últimos años, en especial en individuos caucásicos de sexo masculino. Este trastorno es más común en el tercio inferior del esófago, pero puede presentarse en la parte superior.



PATOLOGÍA: El epitelio metaplásico de Barrett puede afectar al menos en parte a la circunferencia de un segmento corto o recubrir prácticamente todo el esófago inferior (fig. 13-6 A). La característica fundamental del esófago de Barrett es la presencia de "epitelio especializado". En la endoscopia se observa de color rosa asalmonado característico, y es una mezcla de epitelio de tipo intestinal con células globosas bien formadas, intercaladas con células foveolares gástricas. (fig. 13-6 B). En algunos casos se observa metaplasia intestinal completa con células de Paneth y células de absorción. Los cambios inflamatorios suelen estar sobrepuestos a estas alteraciones. La displasia se presenta en este tipo de epitelios en una minoría de casos (fig. 13-6 C). *El riesgo de transformación del esófago de Barrett hacia adenocarcinoma tiene correlación con la duración de la enfermedad esofágica y el grado de displasia.* La displasia del esófago de Barrett se clasifica en la actualidad como negativa, indefinida de bajo o alto grado. Las características citológicas y la arquitectura de la displasia de alto grado se superponen con las características del adenocarcinoma intramucular, aunque este último se identifica de manera definitiva por la invasión a la lámina propia (fig. 13-6 D).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El diagnóstico de esófago de Barrett se hace mediante endoscopia con toma de biopsia, por lo general después de síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico, hay un predominio en el sexo masculino (3:1). La prevalencia aumenta con la edad, casi todos los pacientes son diagnosticados después de los 60 años. El tabaquismo aumenta dos veces el riesgo de esófago de Barrett en comparación con los no fumadores.

Los pacientes con esófago de Barrett deben ser vigilados de manera estrecha para detectar cualquier evidencia microscópica temprana de displasia de la mucosa. Muchos casos, en especial displasia de bajo grado (o inclusive focos microscópicos de displasia de alto grado), involucionan después de la reducción farmacológica en el medio ácido gástrico. Sin embargo, la displasia de alto grado y ciertos carcinomas intramuculares requieren intervención. Las técnicas utilizadas para extirpar estas lesiones (tipo esofagectomía) incluyen la mucosectomía endoscópica, el tratamiento con láser y la terapia fotodinámica. Se están desarrollando pautas estandarizadas para el manejo de la displasia de alto grado/ adenocarcinoma intramucoso.

La esofagitis eosinófila es distinta a la esofagitis por reflujo

La esofagitis eosinófila es quizás debida a una etiología alérgica. Los pacientes suelen referir una sensación de "adensamiento" de ciertos alimentos durante la deglución. Los individuos afectados suelen ser identificados en un inicio después del fallo del tratamiento antireflujo convencional. También es común la presencia de atopía y con frecuencia presentan eosinofilia periférica leve.



PATOLOGÍA: El aspecto endoscópico de la esofagitis eosinófila se caracteriza con frecuencia por la presencia de fuentes transversos (los cuales semejan a la tráquea) y pequeñas placas blanquecinas (fig. 13-7 A). Hay abundantes eosinófilos intraepiteliales, de manera característica 20 o más por campo, y tienden a agruparse en la superficie (fig. 13-7 B).

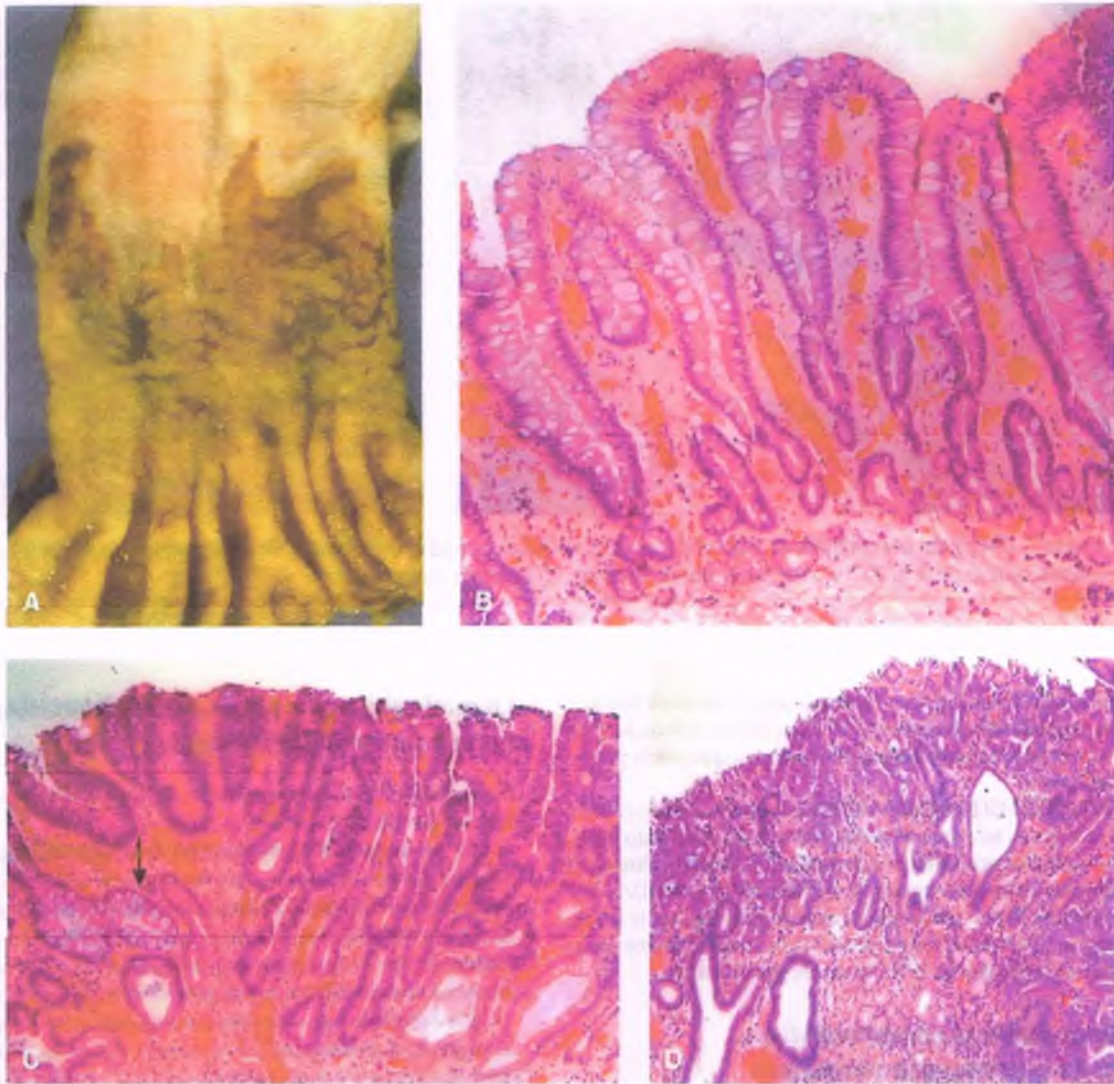


Figura 13-6. Esófago de Barrett **A.** La presencia de prolongaciones linguales de color oscuro del epitelio intercalado con el epitelio escamoso más proximal es característica del esófago de Barrett. **B.** El epitelio especializado tiene una arquitectura en forma de vellos y está recubierta por células del tipo de las células foveolares gástricas y células globosas intestinales. **C. Displasia de alto grado.** Glándulas con importante displasia con núcleos hiper cromáticos y alteraciones tempranas en su arquitectura. Persistencia del aspecto intestinal de las glándulas no displásicas (flechas). **D. Adenocarcinoma intramucoso.** Las glándulas malignas están limitadas a la mucosa y no hay evidencia de invasión.

La esofagitis infecciosa se relaciona con inmunodepresión

ESOFAGITIS POR CÁNDIDA: Esta infección micótica se ha vuelto común con el aumento en el número de casos de inmunodeficiencia secundaria a quimioterapia para tumores malignos, posterior al trasplante de órganos o al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La candidiasis esofágica también se presenta en pacientes diabéticos que están recibiendo tratamiento con antibióticos. No es raro que se produzca en ausencia de factores predisponentes identificables. Los síntomas más comunes son disfagia y dolor intenso con la deglución.



PATOLOGÍA: En casos leves, se presentan pequeñas placas blanquecinas ligeramente elevadas rodeadas por una zona hiperémica en el tercio medio o inferior del esófago. En casos graves, se observan pseudomembranas confluentes encima de la mucosa

hiperémica y edematosa. Las estructuras pseudomembranosas por candida contienen micelas fúngicas, restos necróticos y fibrinas. La Candida en ocasiones afecta sólo el epitelio superficial, pero cuando llega a las capas más profundas de la pared del esófago puede diseminarse, produciendo candidiasis o fibrosis, en ocasiones tan grave que origina estenosis.

ESOFAGITIS HERPÉTICA: La infección esofágica por el virus del herpes tipo I se relaciona con mayor frecuencia con linfomas y leucemias, y con frecuencia se manifiesta con odinofagia (v. cap.9). Sin embargo, puede presentarse en ocasiones en personas sanas.



PATOLOGÍA: Las lesiones bien desarrolladas de esofagitis herpéticas a la inspección macroscópica se asemejan a la candidiasis. En casos iniciales, se observan vesículas, pequeñas úlceras o placas; conforme la infección avanza, éstas pueden confluir en lesiones de mayor tamaño. En las lesiones por herpes, las células epite-

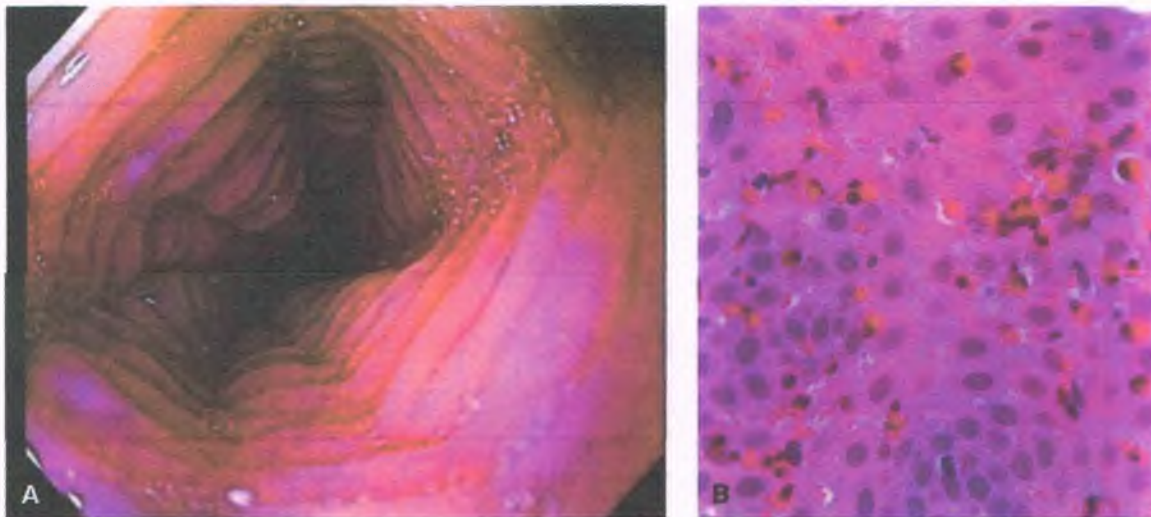


Figura 13-7. Esofagitis eosinófila. A. Aspecto endoscópico de los surcos profundos de la mucosa ("traquealización") de un paciente con esofagitis eosinófila. B. Intenso infiltrado eosinófilo dentro de la mucosa escamosa.

liales muestran inclusiones herpéticas características en el núcleo y en ocasiones son multinucleadas. La necrosis de las células infectadas produce úlceras y sobreinfección por *Candida* y bacterias, que puede producir pseudomembranas.

ESOFAGITIS POR CITOMEGALOVIRUS: La presencia de citomegalovirus en el esófago, así como en otros segmentos del aparato digestivo es por lo general secundaria a enfermedad viral sistémica en pacientes con inmunodepresión grave (p. ej., individuos con SIDA). Son comunes las úlceras de la mucosa, como sucede en la esofagitis herpética. Se observan cuerpos de inclusión del CMV característicos en las células endoteliales y fibroblastos del tejido de granulación.

La esofagitis química es secundaria a la ingestión de sustancias corrosivas

La lesión química del esófago es por lo general debida a envenenamiento accidental en niños, intento suicida por adultos o contacto con ciertos medicamentos ("esofagitis por píldoras"). La ingestión de sustancias alcalinas fuertes (p. ej., sosa caústica) o ácidos fuertes, (p. ej., ácido sulfúrico o clorhídrico), los cuales se utilizan en diferentes soluciones de limpieza, pueden producir esofagitis química. La última es particularmente notable porque por lo general carece de olor y sabor, por lo que es fácilmente deglutida antes de que se desencadene el reflejo protector por el organismo.



PATOLOGÍA: Las sustancias alcalinas producen necrosis por licuefacción con importante inflamación y saponificación de los lípidos de las membranas del epitelio, submucosa y muscularis propia del esófago y estómago: la trombosis de los pequeños vasos se agrega a la necrosis isquémica. La regla general con las sustancias alcalinas son las lesiones graves, pero menos del 25% de aquellos que ingieren presentaciones en gránulos presentan complicaciones graves.

Los ácidos fuertes producen necrosis coagulativa inmediata, que da como resultado una escara protectora que limita la lesión y su grado de penetración, sin embargo, la mitad de los pacientes que ingieren ácido clorhídrico o sulfúrico concentrado desarrollan daño esofágico grave.

La esofagitis por medicamentos se debe con mayor frecuencia al contacto directo sobre la mucosa recubierta por epitelio escamoso, en especial por cápsulas; los factores que contribuyen a mayor daño son las alteraciones en la motilidad esofágica y la cardiomegalia (que afecta al esófago).

La esofagitis puede ser una complicación de una enfermedad sistémica

La mucosa de epitelio escamoso del esófago se asemeja y comparte algunas características con la epidermis.

La **forma dermatológica (distrófica) de la epidermólisis bulosa** (v. cap. 24) afecta a todos los órganos recubiertos por, o derivados de epitelio escamoso, incluyendo piel, uñas, dientes y el esófago. Las ampollas se presentan de manera episódica y pueden estar ocupadas por líquido, que al romperse producen úlceras. Es característica la disfagia y el dolor con la deglución. Puede ocasionar estenosis, por lo general en el esófago superior.

El **penfigoide buloso o ampollosa** produce ampollas subepiteliales en la piel y en el esófago, pero no ocasiona cicatrices. Otros trastornos dermatológicos relacionados con esofagitis incluyen el penfigo, la dermatitis herpetiforme, el síndrome de Behçet y el eritema multiforme.

La **enfermedad de injerto contra hueso** en receptores de trasplante de médula ósea puede causar lesiones esofágicas o disfagia, odinofagia y reflujo gastroesofágico. La porción superior y el tercio medio de la mucosa esofágica tienen un aspecto friable y la función motora esofágica también puede estar afectada.

La esofagitis también puede ser de origen iatrogénico

La **radiación externa** para el tratamiento de cánceres torácicos puede afectar algunas partes del esófago y producir esofagitis e incluso estenosis. Las **sondas nasogástricas** pueden ocasionar úlceras por presión cuando son colocadas por largos períodos, aunque el reflujo ácido también desempeña un papel en estos casos.

Varices esofágicas

Las **varices esofágicas son venas dilatadas situadas inmediatamente por debajo de la mucosa (fig. 13-8) que son propensas a la rotura y la hemorragia** (v. cap. 14). Se presentan en el tercio inferior del esófago, en prácticamente todos los pacientes con cirrosis e hipertensión portal. Las venas esofágicas inferiores están relacionadas con el sistema portal

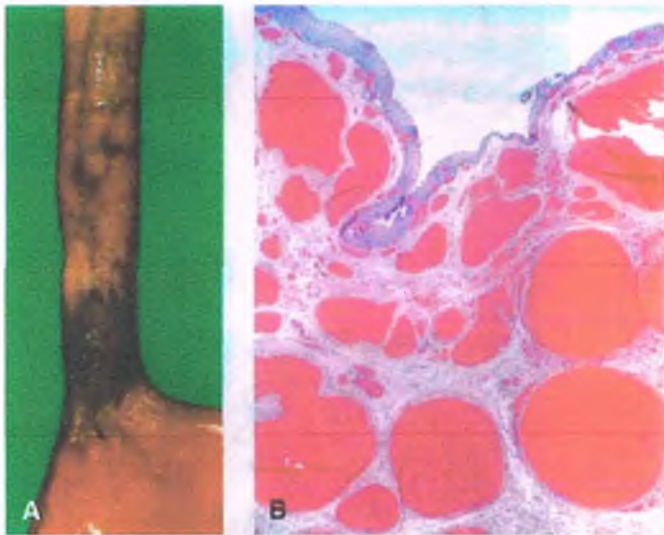


Figura 13-8. Varices esofágicas. A. Numerosos conductos venosos de color azul muy notables presentes en la mucosa del esófago evertido, particularmente encima de la unión gastroesofágica. B. Corte del esófago en el que se observan numerosas venas mucosas dilatadas.

a través de anastomosis gastroesofágicas. Si la presión del sistema portal supera un nivel umbral, estas anastomosis se vuelven prominentes en la porción superior del estómago e inferior del esófago. Si las varices superan 5 mm de diámetro tienden a la rotura, lo cual puede ocasionar una hemorragia que puede poner en riesgo la vida. La lesión por reflujo o esofagitis infecciosa puede contribuir al sangrado de las varices.

Laceraciones y perforaciones

Las laceraciones del esófago se deben a traumatismo externo, como accidentes automovilísticos, así como por procedimientos con instrumental médico. Sin embargo, la causa más común es el vómito grave, durante el cual la presión intraesofágica puede alcanzar hasta 300 mmHg. El diafragma desciende con rapidez, y parte de la porción superior del estómago es forzada a desplazarse través del hiato. Así, la fuerza de tracción puede ocasionar el desgarramiento de la mucosa, primero del epitelio gástrico, pero que puede extenderse hacia el esófago.

El **síndrome de Mallory-Weiss** consiste en náuseas intensas, por lo general relacionadas con el alcoholismo, que dan lugar a laceraciones de la mucosa de la porción superior del estómago e inferior del esófago. Estos desgarros hacen que el paciente vomite sangre fresca de color rojo brillante. El sangrado puede ser tan intenso que el paciente requiera transfusiones de muchas unidades de sangre. Las laceraciones también ocasionan perforación del mediastino. La rotura esofágica secundaria a vómito se denomina **síndrome de Boerhaave**.

La **perforación esofágica**, ya sea por traumatismo o vómitos, puede ser catastrófica. Es bien sabida su aparición en recién nacidos, en quienes es ocasionada por succión o alimentación a través de sonda nasogástrica, o puede también aparecer de forma espontánea.

Las principales enfermedades no neoplásicas del esófago se mencionan en la figura 13-9.

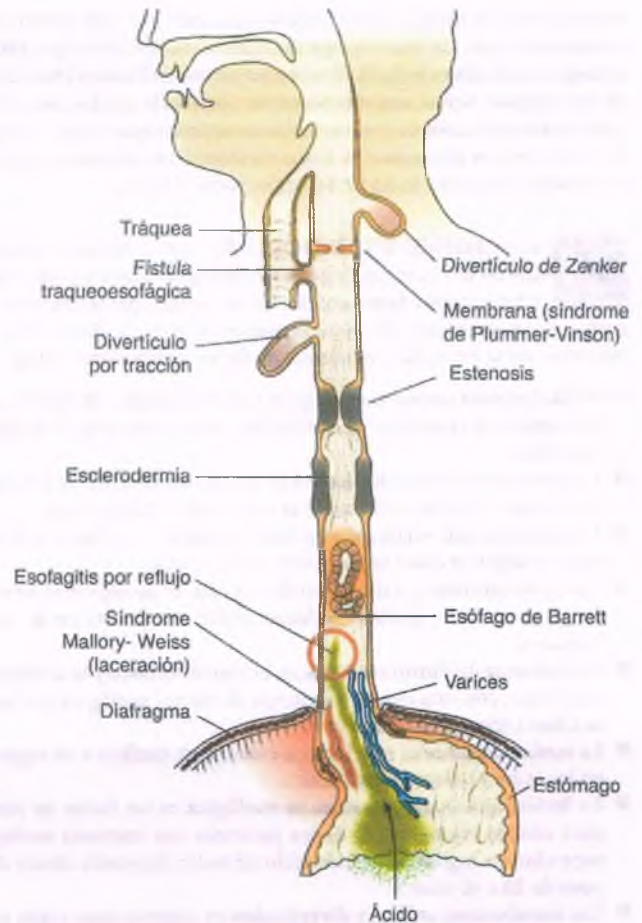


Figura 13-9. Enfermedades no neoplásicas del esófago.

Neoplasias

Los tumores benignos del esófago son raros

A diferencia del resto del aparato digestivo, la mayoría de los tumores submucosos esofágicos de células fusiformes se derivan del músculo liso (**leiomioma**) más que de células intersticiales de Cajal (tumores del estroma gastrointestinal [GIST, por sus siglas en inglés]; v. a continuación). Casi todos son benignos. El **papiloma escamoso** del esófago es raro y puede tener relación con el virus del papiloma humano.

El carcinoma esofágico de células escamosas varía en su distribución e histología



EPIDEMIOLOGÍA: A nivel mundial, casi todos los cánceres esofágicos son carcinomas de células escamosas, pero en Estados Unidos, el adenocarcinoma es en la actualidad el más común (v. a continuación). Los cánceres esofágicos representan alrededor del 2% de casi todos los cánceres en Estados Unidos.

Entre las variaciones geográficas a nivel mundial, se puede mencionar que la incidencia del cáncer esofágico está aumentando y hay regiones con una elevada incidencia adyacentes a otras con muy baja frecuencia. Los cánceres esofágicos se extienden a través de Asia hasta el

norte de Irán y la antigua Unión Soviética, pasando por Asia central hasta el norte de China. En algunos lugares de China la mortalidad por cáncer esofágico en hombres es hasta 70 veces mayor que en Estados Unidos. Los afroamericanos tienen una mucho mayor incidencia que los caucásicos, y los norteamericanos de regiones urbanas tienen mayor riesgo que aquellos que viven en zonas rurales. El tumor también es común en regiones de Francia, Finlandia, Suiza, Chile, Japón, India y África.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Las variaciones geográficas en la frecuencia de cáncer esofágico, aun en poblaciones relativamente homogéneas, hacen pensar que los factores del ambiente contribuyen de manera importante a su desarrollo; sin embargo, no se ha podido establecer un factor único como causal.

- El **tabaquismo** aumenta el riesgo de cáncer esofágico de 5 a 10 veces. El número de cigarrillos tiene relación con la presencia de displasia esofágica.
- El **consumo excesivo de alcohol** es uno de los factores de riesgo en los Estados Unidos, aun sin tomar en cuenta el tabaquismo.
- La **infección por virus del papiloma humano**, que ha sido detectado en algunos casos en regiones con alto riesgo.
- Las **nitrosaminas** y **anilinas** producen cáncer esofágico en animales, pero no se ha podido establecer evidencia directa en los seres humanos.
- El **síndrome de Plummer-Vinson**, el **esprúe celiaco** y la **acalasia** se relacionan con una mayor incidencia de cáncer esofágico por razones hasta ahora desconocidas.
- La **esofagitis crónica** se relaciona con cáncer esofágico en regiones en las que este tumor es endémico.
- La **lesión química con estenosis esofágica** es un factor de riesgo para cáncer. Hasta un 5% de los pacientes con estenosis esofágica secundaria a ingestión de hidróxido de sodio desarrolla cáncer después de 20 a 40 años.
- Las **membranas, anillos y divertículos** en algunos casos están relacionados con cáncer de esófago.

PATOLOGÍA: Alrededor de la mitad de los casos de carcinomas de células escamosas en el esófago afecta la porción media y superior del órgano. A nivel macroscópico, el tumor puede ser endofítico o exofítico (fig. 13-10). También pueden ser infiltrantes, en cuyo caso el plano principal de crecimiento se sitúa en la pared. Los tumores polipoides voluminosos tienden a obstruir de manera temprana, pero los ulcerados es más probable que sangren. Los tumores infiltrantes disminuyen la luz de forma gradual por compresión de la circunferencia. La extensión local del tumor hacia estructuras del mediastino es uno de los problemas más importantes y comunes.

Las células escamosas neoplásicas varían desde bien diferenciadas, entre "perlas" epiteliales, hasta mal diferenciadas, sin evidencia de diferenciación escamosa. Algunos tumores tienen predominio de población de células fusiformes en el tumor (carcinoma metaplásico).

El abundante drenaje linfático del esófago es una vía por la cual se origina metástasis. En concordancia, los tumores del tercio superior producen metástasis hacia los ganglios cervicales de la yugular interna y supraclaviculares. El cáncer del tercio medio se disemina hacia los ganglios linfáticos paratraqueales e hiliares y los ganglios en las regiones aórtica, cardíaca y paraesofágica. Debido a que el tercio inferior del esófago es irrigado por la arteria gástrica izquierda, los tumores de esta porción del órgano se diseminan a través de los linfáticos que acompañan de localización retroperitoneal, celiacos y gástricos izquierdos. Son comunes las metástasis a pulmones e hígado, pero casi cualquier órgano puede ser afectado.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El síntoma más común es la disfagia, pero para cuando los pacientes refieren este síntoma la mayoría de los tumores ya no pueden ser extir-

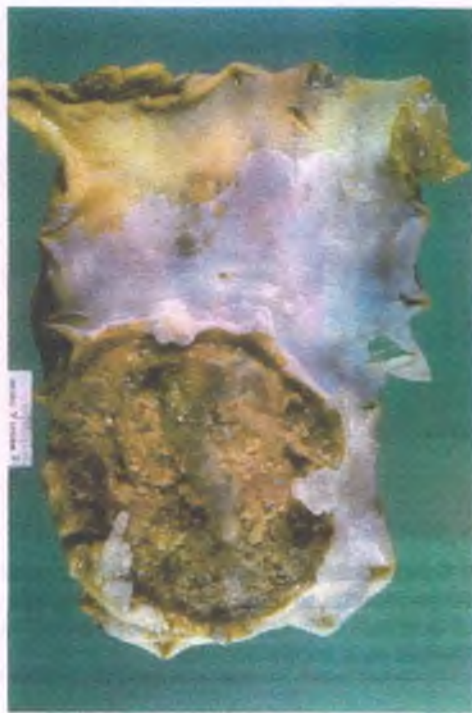


Figura 13-10. Carcinoma esofágico de células escamosas. Se observa una gran masa ulcerada con una mucosa escamosa adyacente a mucosa escamosa normal entre el carcinoma y el estómago.

pados. Los pacientes con cáncer esofágico en prácticamente todos los casos presentan caquexia debido a la anorexia, dificultad para la deglución y diseminación a distancia del tumor. La odinofagia está presente en la mitad de los pacientes y el dolor persistente indica invasión al mediastino por el tumor o afectación de los nervios espinales. La compresión del nervio laríngeo recurrente ocasiona disfonía (ronquera), y la fistula traqueoesofágica se manifiesta clínicamente por tos crónica. La cirugía y la radioterapia son paliativas, pero el pronóstico sigue siendo sombrío, muchos pacientes no pueden ser operados y de aquellos sometidos a cirugía sólo el 20% sobrevive después de 5 años.

El adenocarcinoma de esófago se origina a partir del esófago de Barrett

El adenocarcinoma de esófago es en la actualidad más común (60%) en Estados Unidos que el carcinoma escamoso. La mayoría de los carcinomas se originan en el contexto del esófago de Barrett (fig. 13-11), aunque algunos se originan en las glándulas mucosas de las submucosas. Los hombres lo presentan con más frecuencia que las mujeres. Hay presencia de numerosas alteraciones moleculares relacionadas con la transformación del epitelio de Barrett hacia adenocarcinoma, de entre las cuales las más comunes son el gen supresor tumoral *p16 INK4A/CDKN* (v. cap. 5). Otras características incluyen pérdida del *p53*, inactivación RB, aneuploidía y amplificación de genes relacionados con el ciclo celular.

La vigilancia endoscópica del adenocarcinoma es un procedimiento realizado habitualmente en los pacientes con esófago de Barrett, en especial aquellos con displasia (v. anteriormente). Los síntomas y la evaluación clínica del adenocarcinoma esofágico son similares al carcinoma de células escamosas.



Figura 13-11. Adenocarcinoma esofágico. Masa ulcerada exofítica de gran tamaño proximal a la unión gastroesofágica. Este adenocarcinoma bien diferenciado fue separado del epitelio escamoso proximal de un área oscura que representa el esófago de Barrett.

ESTÓMAGO

Anatomía

El estómago, es un órgano sacular en forma de J con un volumen de 1 200 a 1 500 ml, que se origina como una dilatación del intestino primitivo anterior. Tiene continuidad en su porción superior con el esófago y en la inferior con el duodeno. Situado en la parte superior del abdomen, el estómago se extiende hacia el hipocondrio izquierdo a través del epigastrio. La convexidad gástrica, se extiende hacia la izquierda en el epigastrio y se denomina **curvatura mayor**. La concavidad del lado derecho del estómago, denominada **curvatura menor**, corresponde a una cuarta parte de toda la **curvatura mayor**, la totalidad del estómago se encuentra recubierta con peritoneo, el cual desciende para formar la **curvatura mayor** en el **epiplón mayor**.

El estómago se divide en cinco regiones, de arriba para abajo (fig. 13-12):

1. El **cardias** es una zona pequeña, sin características particulares, que se extiende a una corta distancia respecto a la unión gastroesofágica.
2. El **fondo** es una porción en forma de domo situada a la izquierda del cardias, que se extiende por arriba del nivel de la unión gastroesofágica.
3. El **cuerpo** o **corpus**, que corresponde a dos terceras partes del estómago. Desciende desde el fondo hasta la mayor parte de la región inferior, en donde el órgano gira a la derecha para formar la base de la J.
4. El **antro**, el tercio distal del estómago, situado en posición horizontal, que se extiende desde el cuerpo hasta el esfínter pilórico.
5. El **esfínter pilórico**, que es la porción más distal del segmento tubular del estómago. Está rodeado por completo por una gruesa capa muscular que controla el paso del alimento hacia el duodeno.

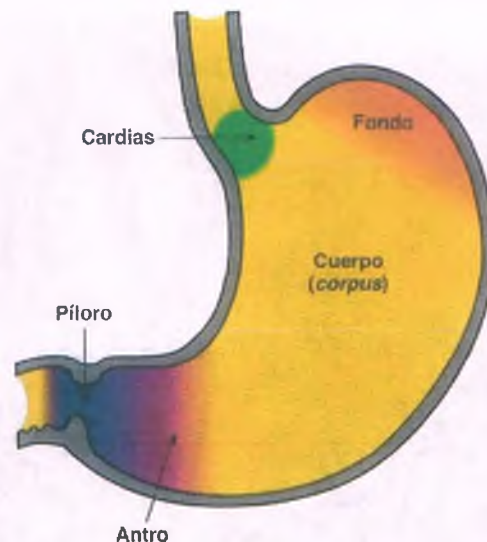


Figura 13-12. Regiones anatómicas del estómago.

La pared del estómago está constituida por la mucosa, la submucosa, la muscularis y la serosa. El recubrimiento del fondo y el cuerpo presenta pliegues muy notables que constituyen las arrugas o pliegues gástricos.

El estómago es irrigado por ramas de las arterias celiaca, hepática y esplénica. Las venas gástricas drenan directamente en el sistema portal o en forma indirecta a través de las venas esplénica y mesentérica superior. Un plexo de canales linfáticos muy rico drena hacia el estómago y otros ganglios linfáticos regionales. Ambos nervios vagales dan inervación parasimpática al estómago, mientras que el plexo celiaco provee la inervación simpática.

La histología de la mucosa gástrica varía de acuerdo a la región anatómica. En la superficie secretora de moco, el epitelio columnar se extiende dentro de numerosas fosas o pozos, estos son orificios con millones de glándulas tubulares ramificadas. Hay tres tipos de glándulas (fig.13-13):

- Las **glándulas cardíacas** se encuentran en el cardias.
- Las **glándulas parietales (oxínticas)** presentes en el cuerpo y fondo del estómago.
- Las **glándulas pilóricas** situadas en el antro y el canal pilórico.

Las glándulas gástricas, principales componentes secretores del estómago, se distribuyen abundantemente en posición perpendicular a la mucosa y penetran a la base de la fosilla o foveola gástrica a través de un segmento estrecho conocido como **cuello de la glándula**. Las glándulas gástricas contienen cinco tipos de células:

- **Células cimógenas o principales:** Situadas principalmente en la mitad inferior de la glándula. Son células piramidales, basófilas con gránulos cimógenos que contienen pepsinógeno.
- **Células parietales u oxínticas:** Son células ovales o piramidales eosinófilas, ocupan la parte superior de la glándula gástrica y secretan ácido clorhídrico. Contienen abundantes mitocondrias que proporcionan la energía necesaria para transportar los iones del ácido secretado. Desde el punto de vista ultraestructural, las células parietales presentan muchas invaginaciones en la membrana superficial, **canaliculos secretores**, en gran parte expandidos a la superficie secretora de ácido. Estas células parietales también producen factor intrínseco, necesario para la absorción intestinal de vitamina B¹².

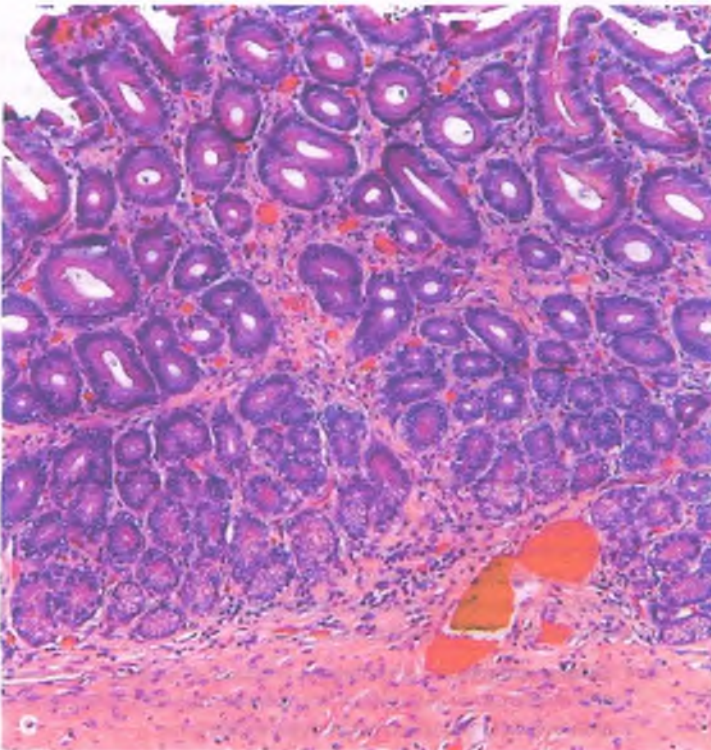
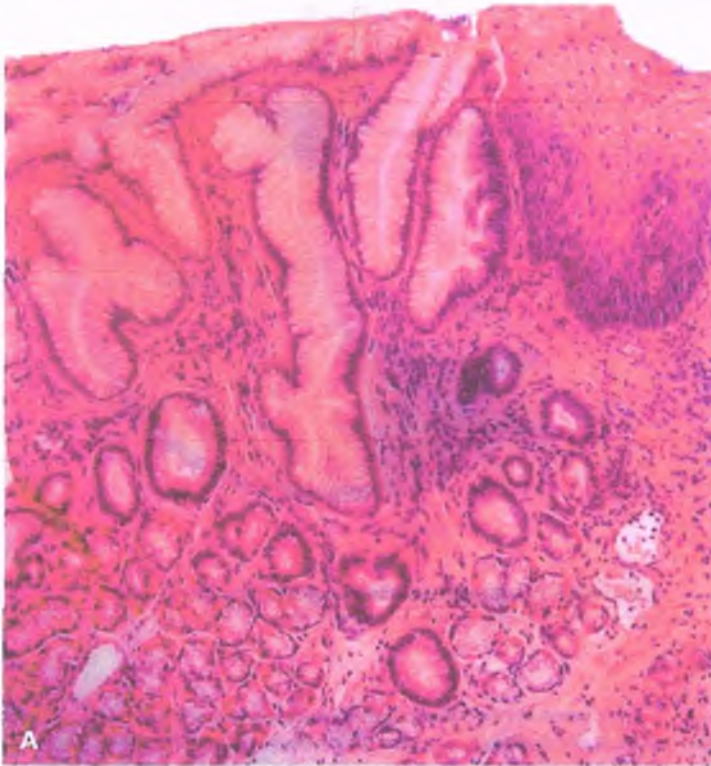


Figura 13-13. Histología de la mucosa del estómago. A. Cardias. B. Fondo. C. Antro. Véase el texto para detalles.

- **Células mucosas del cuello:** Estos componentes basófilos secretores de moco se encuentran diseminados entre las células parietales en el cuello de la glándula gástrica.
- **Células endocrinas:** Se encuentran dispersas, principalmente entre las células cimógenas y la membrana basal. Son células pequeñas, redondas o piramidales llenas con gránulos. Estas células contienen aminas biógenas como serotonina y hormonas polipéptido (p. ej., gastrina y

somatostatina). Las células gástricas endocrinas incluyen células secretoras de gastrina (células G). El péptido intestinal vasoactivo se encuentra en elementos neurales de la mucosa y no en el interior de células endocrinas. Las células endocrinas se visualizan mejor por inmunotinción con marcadores más genéricos como cromogranina o sinaptofisina, o con anticuerpos dirigidos contra péptidos específicos, como gastrina.

- **Glándulas pilóricas:** Son ramificadas y muy enrolladas, se vacían en fosillas mucho más profundas que en otras partes del estómago. Las glándulas están revestidas por células pálidas que recuerdan las células mucosas del cuello y células de las glándulas Brunner en el duodeno. También están presentes células G.
- **Glándulas del cardias:** Están revestidas por células similares a las células mucosas del cuello y de las glándulas pilóricas, pero carecen de células G.

Enfermedades congénitas

La estenosis pilórica congénita causa vómito en proyectil de la infancia

La estenosis pilórica congénita es un ensanchamiento concéntrico del esfínter pilórico y un estrechamiento del canal pilórico que obstruye el conducto de salida del estómago. *Es la indicación más común para cirugía abdominal en los primeros 6 meses de vida.* Es cuatro veces más común en varones que en mujeres, y afecta más a hijos del primer parto que a los subsiguientes. Se produce en 1 de cada 250 lactantes de raza blanca, pero es rara en negros y asiáticos.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La estenosis congénita puede tener una base genética; existe una tendencia familiar, y la enfermedad es más común en gemelos idénticos que en fraternos. Puede aparecer también junto con otras anomalías del desarrollo, como síndrome de Turner, trisomía 18 y atresia del esófago. También se han relacionado embriopatías debidas a la infección por rubéola y la ingestión materna de talidomida con la estenosis pilórica congénita. La estenosis pilórica congénita puede producirse por una deficiencia de sintasa de óxido nítrico en los nervios del músculo liso pilórico (el óxido nítrico media la relajación del músculo liso).



PATOLOGÍA: El estómago muestra un ensanchamiento pilórico concéntrico y estenosis del conducto pilórico. Hay hipertrofia extrema de la capa de músculo circular. Después de la pilorotomía, la lesión desaparece, pero en ocasiones permanece una pequeña masa.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El vómito en proyectil es el principal síntoma, y suele observarse en el primer mes de vida. La consecuente pérdida de ácido clorhídrico conduce a una alcalosis hipoclorémica en una tercera parte de los lactantes afectados. Son comunes una lesión pilórica palpable y una peristalsis visible. La incisión quirúrgica del músculo pilórico hipertrofiado es curativa.

Hernia diafragmática congénita

Hernias diafragmáticas congénitas de dimensiones y localización variables se relacionan con el cierre incompleto de agujerillos o anomalías embriológicas del hiato esofágico. Simultáneamente puede producirse malrotación congénita del intestino. El estómago, además de otros órganos abdominales, puede eventrarse al interior de la cavidad torácica.

Las anomalías congénitas del estómago son raras

DUPLICACIONES, DIVERTÍCULOS Y QUISTES: Estas lesiones suelen estar revestidas por mucosa gástrica normal y son poco comunes distintivamente. Todas las capas de la pared gástrica tienden a estar

presentes en las duplicaciones congénitas, pero a menudo las capas musculares muestran escasos divertículos y quistes. Pacientes con estos trastornos en general son asintomáticos.

SITUS INVERSUS: Esto provoca que el estómago se encuentre a la derecha de la línea media, al igual que el hiato esofágico. En correspondencia, el duodeno está a la izquierda.

TEJIDO PANCREÁTICO ECTÓPICO: Es común encontrar nódulos de tejido pancreático en las paredes del antro y el píloro. Estos vestigios embrionarios son idénticos al tejido pancreático normal, excepto que los islotes son raros. Habitualmente el tejido pancreático heterotópico es asintomático, pero se han reportado obstrucción pilórica y dolor epigástrico.

ATRESIAS PARCIALES GÁSTRICAS: Se ha descrito la falta de desarrollo del cuerpo del estómago, el antro y el píloro, igual que casos en los cuales el estómago muestra una terminación ciega.

MEMBRANAS CONGÉNITAS PILÓRICA Y ANTRAL: Estas lesiones presuntamente se deben a la insuficiencia del estómago para canalizarse durante la embriogénesis. Pueden causar obstrucción en el período neonatal, pero más comúnmente presentan síntomas en adultos.

Gastritis aguda

La gastritis erosiva hemorrágica aguda se caracteriza por necrosis de la mucosa, que puede extenderse hacia el interior de tejidos más profundos para formar una úlcera. La necrosis se acompaña de una respuesta inflamatoria aguda y hemorragia, la cual puede ser lo bastante grave para provocar exsanguinación.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Todas las formas de gastritis hemorrágica aguda rompen la barrera mucosa y permiten lesiones inducidas por ácido. Con gran frecuencia la gastritis hemorrágica aguda se relaciona con la ingestión de ácido acetilsalicílico, otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o el exceso de alcohol, o con una lesión isquémica. El uso de corticosteroides orales también puede conducir a una gastritis hemorrágica aguda. Con poca frecuencia, la ingestión accidental o con intención suicida de sustancias corrosivas, como las que producen esofagitis erosiva, causa lesión gástrica aguda. Toda enfermedad grave (p. ej., choque, uremia) acompañada por alteraciones fisiológicas profundas deja la mucosa gástrica más vulnerable a una gastritis hemorrágica aguda debido a la isquemia de la mucosa.

Úlceras y erosiones de estrés aparecen en personas con quemaduras graves (**úlceras de Curling**) y por lo general producen sangrado. Las úlceras pueden ser lo bastante profundas para causar la perforación del estómago. En ocasiones los pacientes presentan úlceras gástricas y duodenales.

El **traumatismo del sistema nervioso central**, accidental o quirúrgico (**úlceras de Cushing**), también pueden causar úlceras de estrés. Estas úlceras, también pueden producirse en el esófago o el duodeno, típicamente son profundas y entrañan un riesgo sustancial de perforación. Una lesión al cerebro, en particular si resulta en un estado de descerebración, a menudo incrementa la secreción de ácido gástrico, con mayor probabilidad a causa del incremento del tono vagal. Un **traumatismo grave** en especial cuando se acompaña con **choque, sepsis prolongada e incapacitación** de muchas enfermedades crónicas debilitantes, también predispone al desarrollo de una gastritis hemorrágica aguda.

La **hipersecreción de ácido gástrico** está con frecuencia, pero no siempre, en la raíz de la gastritis hemorrágica aguda. A veces la secreción ácida se incrementa, como en el trauma neurológico, pero no con las úlceras de estrés. Incluso se piensa que la secreción de ácido gástrico desempeña un papel, aunque no obligatorio, en las úlceras de estrés como bloqueador (p. ej., con antagonistas del receptor de la histamina) que resulta protector.

La presencia de cambios microcirculatorios en el estómago inducidos por choque o sepsis sugieren que una lesión isquémica puede contribuir al desarrollo de una gastritis hemorrágica aguda.

Cada uno de estos factores de defensa de la mucosa gástrica se investigó de modo individual:

- Los **corticosteroides** y el **ácido acetilsalicílico** disminuyen la producción de moco y causan úlceras gástricas después de la administración experimental.
- La **deficiencia de prostaglandina**, causada por agentes antiinflamatorios no esteroideos que inhiben la síntesis de prostaglandina, puede disminuir la resistencia de la mucosa al contenido gástrico. Por el contrario, ciertas prostaglandinas que estimulan la secreción de moco también protegen contra las erosiones gástricas.
- La **renovación del epitelio gástrico** es claramente necesaria para la cicatrización de erosiones de cualquier etiología. Agentes quimioterápicos que reducen la renovación celular pueden dañar el revestimiento gástrico.
- El **incremento del pH intramural de la mucosa gástrica** protege de erosiones gástricas en el choque hemorrágico. Por tanto, el daño a la mucosa gástrica inducido por ácido es importante en la patogenia de ciertas erosiones.



PATOLOGÍA: Se observan hemorragias petequiales ampliamente propagadas en todas partes en el estómago, o regiones de sangrado confluyente mucoso o submucoso, (fig. 13-14). Las lesiones varían de 1 a 25 mm de diámetro transversal, y en ocasiones aparecen como úlceras hechas con sacabocados. Pueden observarse parches necróticos en la mucosa, próximos a la mucosa normal, a veces extendidos a la submucosa. En lesiones tempranas se presentan exudado fibrinoso, hemorragia y edema en la lámina propia. Con el tiempo el epitelio necrosado se esfacela, pero pueden aparecer erosiones más profundas y hemorragia. En casos extremos, úlceras penetrantes pueden alcanzar la serosa.

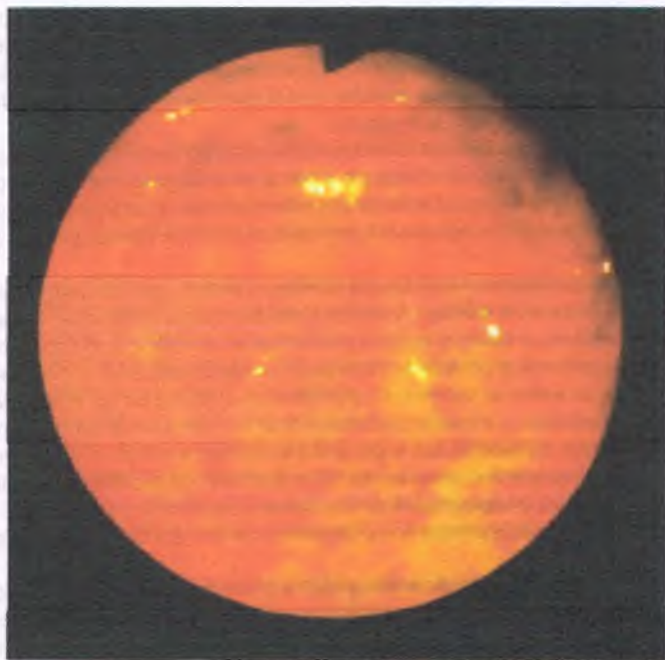


Figura 13-14. Gastritis erosiva. Esta vista endoscópica del estómago en un paciente que ingiere ácido acetilsalicílico revela lesiones hemorrágicas agudas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas de gastritis hemorrágica aguda varían de un vago malestar abdominal a una hemorragia masiva, poniendo la vida en peligro, o manifestaciones clínicas de perforación gástrica. A veces se presentan pacientes con gastritis debida a ácido acetilsalicílico y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos con anemia hipocrómica, microcítica causada por sangrado crónico no detectado. Sin embargo, en pacientes con enfermedad subyacente grave, el primer signo de úlcera de estrés puede ser una hemorragia masiva. Antiácidos y antagonistas del receptor de histamina pueden ser efectivos.

Gastritis crónica

La gastritis crónica se refiere a una enfermedad crónica inflamatoria del estómago que varía de una afección superficial leve de la mucosa gástrica a una atrofia grave. Éste es un grupo heterogéneo de trastornos con distintas localizaciones anatómicas dentro del estómago, etiologías variables y complicaciones características. El síntoma predominante es la dispepsia. También es común descubrir la enfermedad en personas asintomáticas en un estudio endoscópico de rutina.

Helicobacter pylori es la causa más común de gastritis crónica en Estados Unidos

La gastritis por Helicobacter pylori es una enfermedad crónica inflamatoria del cuerpo y el antro del estómago. *H. pylori* en ocasiones también *Helicobacter heilmannii* son los microorganismos implicados. El organismo afecta a casi el 70% de la población mundial, en algunas regiones se acerca al 90%, incluyendo niños y adultos. *H. pylori* también está fuertemente relacionado con la gastritis atrófica, la úlcera péptica del estómago y el duodeno, el linfoma de tejido linfoide vinculado a las mucosas (TLVM) y carcinoma gástrico.



FACTORES ETIOLÓGICOS: *Helicobacter* se distribuye ampliamente, son pequeños bastoncillos, curvos, gramnegativos, con flagelos polares y un movimiento como de sacacorchos (proteobacteria). La prevalencia de infección *H. pylori* se incrementa con la edad: alrededor de los 60 años de edad, la mitad de la población tiene evidencia serológica de infección. Estudios de gemelos demostraron influencias genéticas en la susceptibilidad a la infección *H. pylori*. El agrupamiento intrafamiliar sugiere la propagación de persona a persona. **Dos tercios de los infectados con *H. pylori* muestran evidencia histológica de gastritis crónica.**

Se piensa que *H. pylori* causa gastritis antral crónica, y que no es sólo un comensal que coloniza la mucosa gástrica lesionada, debido a que 1) en personas saludables se desarrolla gastritis después de que ingieren el organismo, 2) *H. pylori* se une al epitelio en áreas de gastritis crónica y está ausente de áreas no afectadas de la mucosa gástrica, 3) erradicando la infección con bismuto o antibióticos se cura la gastritis, 4) rutinariamente se encuentran anticuerpos contra *H. pylori* en personas con gastritis crónica y 5) la creciente prevalencia de infección *H. pylori* con la edad es paralela a la de gastritis crónica.

H. pylori sólo se encuentra en la superficie epitelial y no la invade. Su patogenicidad se relaciona con un islote de patogenicidad *cag* localizado en su genoma (un locus de adquisición horizontal de 40 kb que contiene 31 genes). Este marcador de virulencia supuestamente se relaciona con la úlcera duodenal y el cáncer gástrico. Una región separada del genoma contiene el gen para la citotoxina vacuolizante (*vac A*), también relacionado con la enfermedad de úlcera duodenal.



PATOLOGÍA: En la gastritis crónica activa, se observan leucocitos polimorfonucleares en glándulas y sus luces, y en la lámina propia se observa un mayor número de células plasmá-

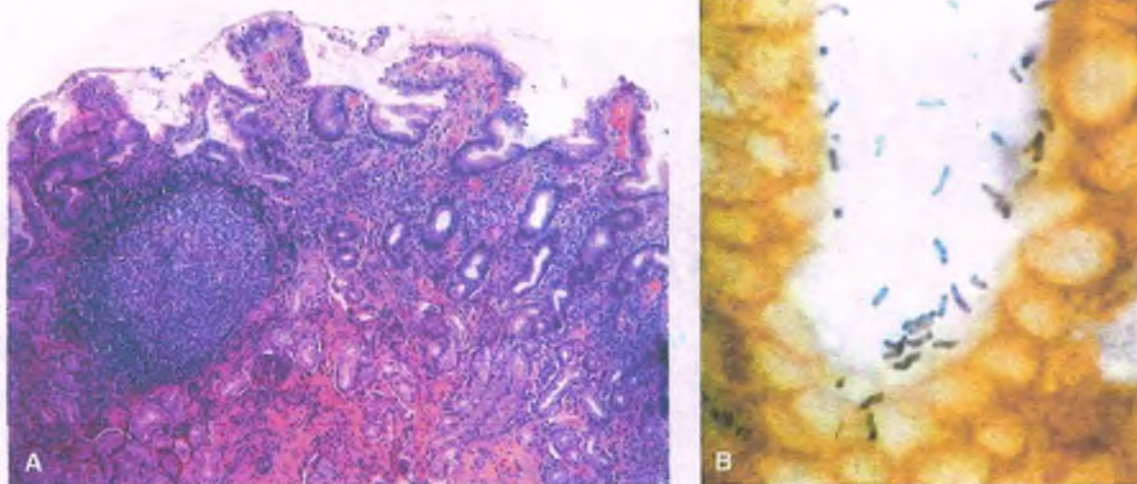


Figura 13-15. *Helicobacter pylori*-relacionado con gastritis. **A.** El antro muestra un infiltrado intenso linfocítico y células plasmáticas, que tiende a ser más intenso en las porciones superficiales de la lámina propia. **B.** Con tinción argéntica los microorganismos aparecen como pequeños bastoncillos curvos sobre la superficie de la mucosa gástrica.

ticas linfocíticas (fig. 13-15 A). Es frecuente la hiperplasia linfoide con centros germinales. Los bastoncillos curvos de *H. pylori* se encuentran en la superficie mucosa de células epiteliales y en fosillas gástricas (fig. 13-15 B). El menos común *H. heilmannii* es largo y tiene espirales apretadas, recordando una espiroqueta.

Se han reconocido patrones **no atróficos** y **atróficos** de gastritis crónica relacionada con *H. pylori*, siendo el más común la **gastritis no atrófica predominante en el antro**, que afecta el antro y respeta el cuerpo. La **gastritis no atrófica predominante en el cuerpo** a veces es el resultado del uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones. La **pangastritis no atrófica** es frecuente en áreas geográficas de escasa higiene.

Formas atróficas de gastritis crónica se caracterizan por la reducción en el número de glándulas y la metaplasia intestinal, e incluyen la **gastritis atrófica restringida al antro** y la **gastritis atrófica multifocal**, aunque las formas antral y multifocal de la enfermedad pueden ser diferentes etapas de la misma enfermedad. Los factores que determinan si la gastritis *H. pylori* es atrófica o no atrófica no están claros, pero la duración de la enfermedad puede estar relacionada.

Gastritis atrófica multifocal (gastritis atrófica metaplásica ambiental)

Típicamente la gastritis atrófica multifocal afecta el antro y las zonas adyacentes al cuerpo del estómago.

- Es mucho más común que la gastritis atrófica autoinmunitaria (v. a continuación) y cuatro veces más frecuente en la raza blanca que en otras razas.
- No tiene relación con fenómenos autoinmunitarios.
- Igual que la gastritis autoinmunitaria, se relaciona con la secreción reducida de ácido (hipoclorhidria).
- La ausencia completa de secreción gástrica (aclorhidria) y la anemia **perniciosa son poco comunes**.



EPIDEMIOLOGÍA: La edad y la distribución geográfica de la gastritis atrófica metaplásica ambiental son paralelas a las del carcinoma gástrico, y este tipo de gastritis parece ser precursora del cáncer del estómago. Ciertas poblaciones, particularmente en Asia, Escandinavia y algunas partes de Europa y Latinoamérica, son

afectadas de manera desproporcionada. Su incidencia también se incrementa con la edad en todas las poblaciones en las cuales prevalece. Los descendientes de emigrantes provenientes de regiones con elevada frecuencia de cáncer de estómago que llegan a lugares con bajo riesgo pierden la predisposición a este tumor. Los factores etiológicos ambientales incluyen *H. pylori* y la dieta.



PATOLOGÍA: La patología de la gastritis atrófica autoinmunitaria (v. a continuación) y multifocal es similar, excepto por la localización restringida del tipo autoinmunitario al fondo y de la variedad multifocal principalmente al antro y el cuerpo.

GASTRITIS ATRÓFICA: Este trastorno se caracteriza por la inflamación crónica en la lámina propia. En ocasiones, se diagnostican erróneamente folículos de células linfoides como linfoma, especialmente en pacientes con infección por *H. pylori*. La afección de las glándulas gástricas conduce a cambios degenerativos en sus células epiteliales y en último término a una reducción importante en el número de glándulas (de allí el nombre de **gastritis atrófica**; fig. 13-16 A). Con el tiempo, la inflamación puede abatirse, dejando sólo una delgada mucosa atrofiada, a lo cual se aplica el término de **atrofia gástrica**.

METAPLASIA INTESTINAL: Esta lesión es una característica común e importante de ambos tipos de gastritis atrófica, autoinmunitaria y multifocal. En respuesta a lesiones en la mucosa gástrica, el epitelio normal se reemplaza por células de tipo intestinal (fig. 13-16 B). Muchas células caliciformes que contienen mucina y enterocitos revisiten glándulas parecidas a criptas. Células de Paneth, anormales en el estómago, están presentes. Pueden formarse vellosidades semejantes a las intestinales. Las células metaplásicas también contienen enzimas características del intestino pero no del estómago (p. ej., fosfatasa alcalina, aminopeptidasa).

Gastritis atrófica y cáncer de estómago

Pacientes con gastritis atrófica autoinmunitaria (v. a continuación) o multifocal presentan mayor riesgo de carcinoma del estómago. La gastritis atrófica suele ser asintomática y por esta razón no es común encontrarla bajo el escrutinio médico, por tanto es difícil establecer esta relación. Sin embargo, pacientes con anemia perniciosa, quienes de manera invariable sufren gastritis atrófica, muestran un riesgo tres veces mayor de adenocarcinoma gástrico y un riesgo trece veces más alto de

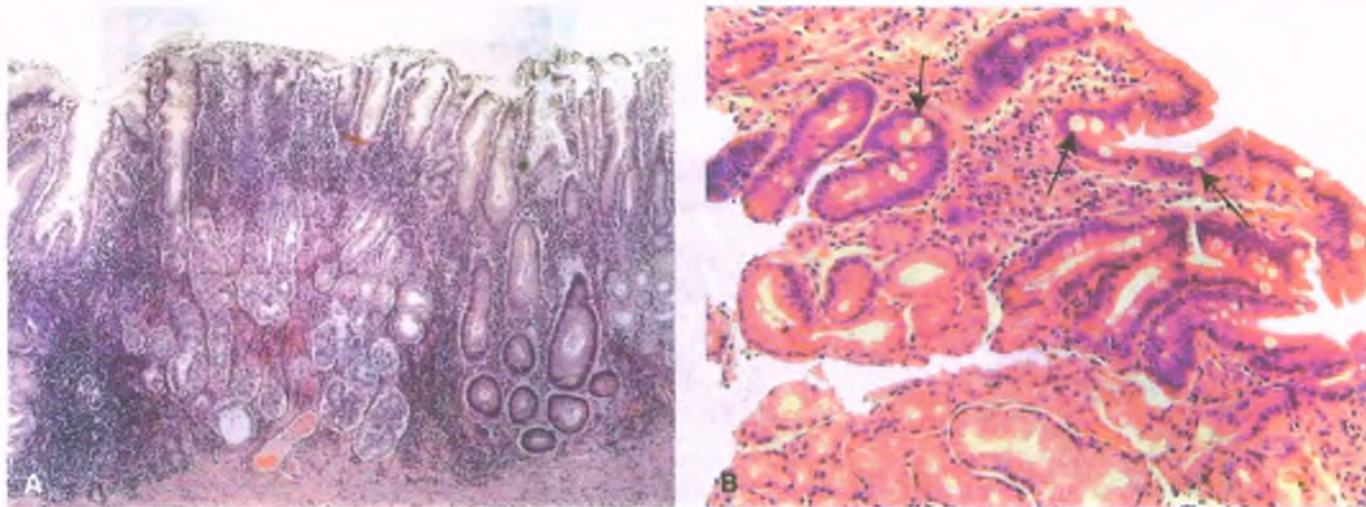


Figura 13-16. Gastritis atrófica multifocal. **A.** La mucosa gástrica muestra inflamación crónica dentro de la lámina propia. La disminución en el número de glándulas antrales indica atrofia. **B.** Las glándulas atróficas muestran células calciformes (*flechas*), y hay inflamación crónica en la lámina propia.

tumores carcinoides (neuroendocrinos). El cáncer se origina en el antro con una frecuencia varias veces mayor que en el cuerpo gástrico, sugiriendo que la gastritis antral se relaciona con la carcinogénesis gástrica.

La metaplasia intestinal del estómago es una lesión preneoplásica porque 1) el cáncer gástrico se origina en áreas de esta metaplasia, 2) la mitad de todos los cánceres del estómago son de células tipo intestinal y 3) muchos cánceres gástricos muestran actividad aminopeptidasa como la observada en áreas de metaplasia intestinal. Se puede observar displasia de bajo grado a carcinoma *in situ* en el epitelio metaplásico intestinal, y se piensa que es un precursor del cáncer gástrico invasivo.

El estómago es el sitio de presentación más común del linfoma extraganglionar

La mayoría de los linfomas gástricos son tumores tipo linfoma células *B* de bajo grado del tejido linfoide vinculado a las mucosas (TLVM), que se origina en el cuadro de gastritis crónica por *H. pylori* con hiperplasia linfoide. En realidad algunos linfomas TLVM regresan después

de erradicar la infección por *H. pylori*. El linfoma primario del estómago representa cerca del 5% de todas las malignidades gástricas y el 20% de todos los linfomas extraganglionares. Clínica y radiológicamente, imita el adenocarcinoma gástrico. Presenta síntomas, iguales a los de este último, que suelen ser pérdida de peso, dispepsia y dolor abdominal. La edad al tiempo del diagnóstico generalmente es de 40 a 65 años y no hay predominancia de sexo. Los tumores, como los carcinomas, pueden ser polipoides, ulcerativos o difusos (fig. 13-17 A). Otros tipos histopatológicos recuerdan linfomas ganglionares primarios comparables. Las características moleculares de linfomas TLVM se discuten en el capítulo 20.

La gastritis atrófica autoinmunitaria se relaciona con anemia perniciosa

La gastritis atrófica autoinmunitaria es una enfermedad crónica, inflamatoria difusa del cuerpo y el fondo del estómago relacionada con autoinmunidad. Este trastorno típicamente muestra:

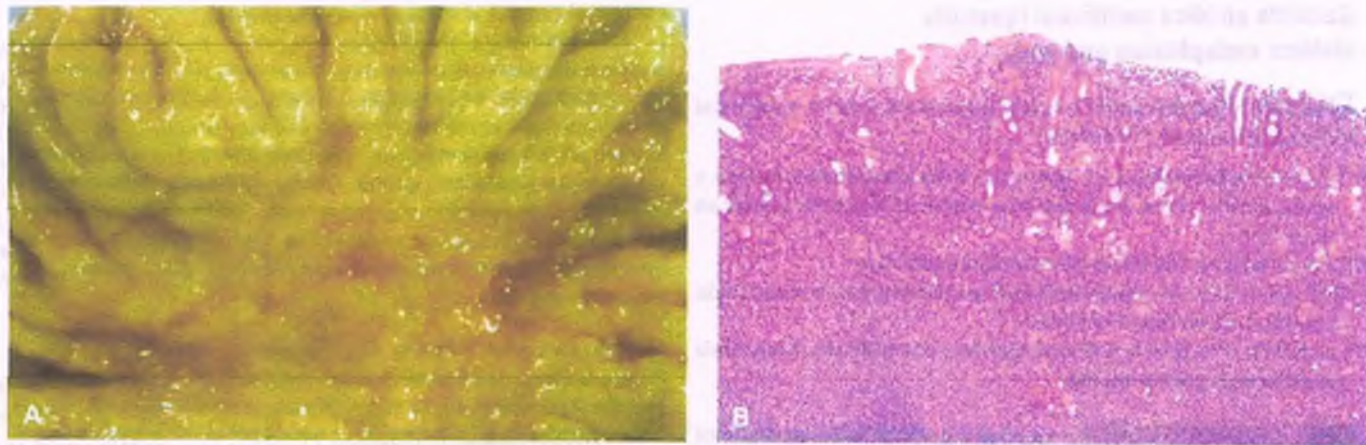


Figura 13-17. Linfoma de tejido linfoide vinculado a la mucosa (TLVM). **A.** Hay pérdida de detalles dentro de la mucosa gástrica puesto que un linfoma TLVM infiltra la mucosa sobre una extensa área de superficie, aunque no se encuentra una masa discreta formada. **B.** Microscópicamente, una población monótona de células linfoides expande la lámina propia.

- Gastritis atrófica difusa en el cuerpo y el fondo del estómago, con ausencia, o mínima participación, del antro
- Anticuerpos a células parietales y factor intrínseco
- Reducción significativa en o ausencia de secreción gástrica, incluyendo ácido (aclorhidria)
- Incremento de gastrina sérica, debido a la hiperplasia de células-G de la mucosa antral
- Hiperplasia de células parecidas a las enterocromafines en la mucosa atrófica oxintica, debido a la estimulación de gastrina

La anemia perniciosa es una anemia megaloblástica causada por la malabsorción de vitamina B₁₂ debido a una deficiencia de factor intrínseco. Casi siempre es una complicación de la gastritis autoinmunitaria. Este último trastorno también se relaciona con otras enfermedades autoinmunitarias como la tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, vitiligo, diabetes mellitus tipo I y miastenia gravis.

Igual que la gastritis atrófica multifocal, la gastritis autoinmunitaria es un factor de riesgo para el desarrollo de displasia y adenocarcinoma. Hasta un 40% de los pacientes con anemia perniciosa muestra pólipos sésiles múltiples, una minoría de los cuales presenta displasia. La aclorhidria conduce a hipergastrinemia, que estimula la proliferación de células enterocromafines, incrementando por tanto el riesgo para tumores malignos carcinoides.

PATOGENIA MOLECULAR: La gastritis autoinmunitaria refleja la presencia de autoanticuerpos y se relaciona con otras enfermedades mediadas por autoanticuerpos.

ANTICUERPOS CITOTÓXICOS: Anticuerpos circulantes a células parietales, algunos de los cuales son citotóxicos en presencia de complemento, se encuentran en el 90% de los pacientes con anemia perniciosa. Los autoanticuerpos reaccionan con las subunidades α y β de la bomba de protones (H⁺/K⁺ATPasa). Esta enzima es la principal proteína de los canalículos secretores de las células parietales y media la secreción de H⁺ en el intercambio por K⁺. Es importante resaltar que casi el 20% de las personas mayores de 60 años de edad tiene anticuerpos a células parietales, pero pocos tienen anemia perniciosa.

ANTICUERPOS A FACTOR INTRÍNSECO: Dos tipos adicionales de autoanticuerpos a factor intrínseco son comunes en la anemia perniciosa. Dos tercios de los pacientes tienen un anticuerpo contra el factor intrínseco que impide su unión a la vitamina B₁₂, evitando la formación del complejo que se absorbe en el íleon. Alrededor de la mitad de los pacientes con este anticuerpo también tiene un anticuerpo contra el complejo factor intrínseco-vitamina B₁₂ que interfiere con su absorción.

OTROS ANTICUERPOS: La mitad de los pacientes con anemia perniciosa presenta anticuerpos circulantes a tejido tiroideo.

Por el contrario, casi un tercio de los pacientes con tiroiditis crónica tiene autoanticuerpos gástricos.

La gastropatía reactiva (química) en general se debe a la ingestión de fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Este trastorno se identificó por primera vez en pacientes con reflujo biliar pero cada vez se reconoce con mayor frecuencia en relación con el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El reflujo de bilis comúnmente se produce después de una gastroduodenostomía o gastroyeyunostomía, pero se puede observar en estómagos intactos. La gastropatía reactiva puede ser una manifestación de prolapso con traumatismo a la mucosa.

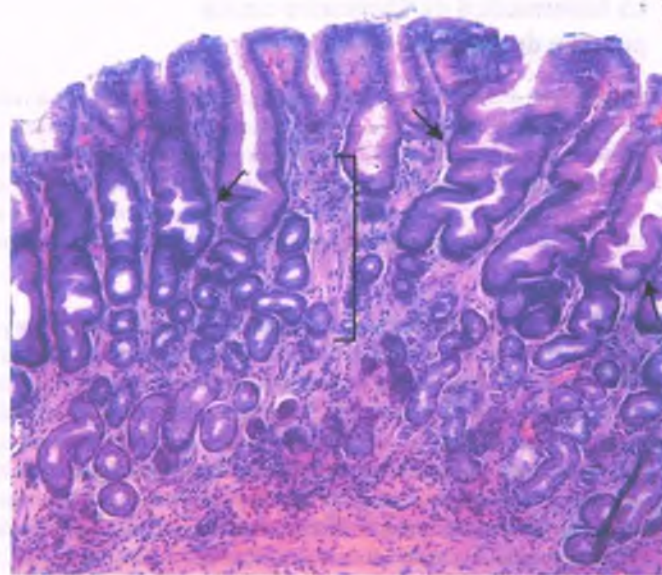


Figura 13-18. Gastropatía reactiva. La mucosa antral muestra glándulas del fondo del estómago con bordes dentados (flechas), inflamación leve aguda y crónica e incremento del músculo liso en la lámina propia (corchete).



PATOLOGÍA: La superficie plana normal de la mucosa es reemplazada por prolongaciones villiformes con proliferación fibromuscular en la lámina propia (fig. 13-18). Células foveolares de la superficie muestran una prominente atipia nuclear reactiva fuera de proporción al infiltrado inflamatorio disperso. A diferencia de la gastritis *H. pylori*, la inflamación es mínima.

Otras formas de gastritis crónica reflejan etiologías diversas

La gastritis granulomatosa puede ser causa de una infección (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis*, hongos) o puede ser una manifestación de enfermedad sistémica (p. ej., sarcoidosis, enfermedad de Crohn). Sin embargo, la mayor parte de los casos de gastritis granulomatosa es idiopática.

En la gastritis eosinófila, a menudo observada junto con la enteritis eosinófila, los eosinófilos afectan todas las capas de la pared del estómago o se localizan selectivamente en una sola capa. Típicamente, el antro y el píloro son afectados principalmente; engrosamiento difuso de la pared, presuntamente por hipertrofia muscular, puede estenotar el píloro y causar síntomas de obstrucción. A veces estos son lo bastante graves como para requerir alivio quirúrgico. En algunos casos, la ulceración en un área afectada conduce a la pérdida de sangre y anemia crónica. Son comunes la eosinofilia periférica y una historia de alergia a alimentos, pero muchos pacientes no tienen ninguna. Con frecuencia la terapia con corticoesteroides es efectiva.

La gastritis linfocítica se caracteriza por linfocitos intraepiteliales prominentes (>20 por 100 núcleos epiteliales). Se pueden acompañar con enfermedad celíaca, pero en la mayoría de los casos la etiología es desconocida. Algunos casos pueden relacionarse con infección previa por *H. pylori*.

Las gastropatías vasculares incluyen ectasia vascular gástrica antral (GAVE) y gastropatía portal hipertensiva. La ectasia vascular gástrica antral se caracteriza por vasos prominentes en la lámina propia con trombosis focal. Tiene una apariencia endoscópica característica llamada "estómago de sandía." La ectasia vascular gástrica antral se produce principalmente en pacientes ancianos y puede relacionarse con la pérdida significativa de sangre.

La enfermedad de Ménétrier causa pérdida de proteína

Esta enfermedad (gastropatía hipersecretoria hiperplásica) es un trastorno poco común caracterizado por rugosidad gástrica aumentada. A menudo se acompaña por pérdida grave de proteínas del plasma (incluyendo albúmina) de la mucosa gástrica alterada. Una forma de la infancia se debe a la infección por citomegalovirus; una forma adulta se atribuye a la sobreexpresión del factor de crecimiento α (TGF- α) transformante.



PATOLOGÍA: En la enfermedad de Ménétrier el estómago está crecido. Los pliegues de la curvatura mayor en el fondo y el cuerpo gástricos, y ocasionalmente en el antro, son más altos y más gruesos, formando una superficie con circunvoluciones semejantes al cerebro (fig. 13-19). La enfermedad de Ménétrier se restringe a la mucosa oxíntica. La hiperplasia de las fosillas gástricas resulta en un incremento notable en su profundidad y una estructura tortuosa (tirabuzón). Células secretoras de moco de tipo superficial o del cuello revisten las fosillas. Las glándulas son alargadas. Muchas parecen quísticas y están revestidas por células epiteliales secretoras de moco tipo superficial en vez de células parietales y principales. Las glándulas pueden penetrar la muscularis mucosa, como los senos de Rokitansky-Aschoff en la vesícula biliar. Se puede observar metaplasia pseudopilórica, pero no se produce metaplasia intestinal. Se observan linfocitos, células plasmáticas y en ocasiones neutrófilos en la lámina propia. Con frecuencia está presente una gastritis linfocítica concurrente.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La enfermedad de Ménétrier es cuatro veces más común en varones que en mujeres y afecta a todas las edades. El síntoma en la presentación suele ser el dolor posprandial, aliviado por antiácidos. Ocasionalmente hay pérdida de peso, a veces de inicio rápido. Es común la presencia de edema periférico. En algunos casos, ascitis y caquexia, relacionadas a una pérdida de proteínas del plasma de la mucosa gástrica, pueden sugerir una malignidad. No está clara la causa de la enorme pérdida de proteína en la luz del estómago, pero el tratamiento con agentes anticolinérgicos o un inhibidor de la secreción ácida puede tener éxito. La acidez gástrica suele ser baja, pero a veces se observa úlcera péptica grave acompañada con hiperacidez.



Figura 13-19. Enfermedad de Ménétrier. Los pliegues del estómago son de mayor altura y espesor, formando una superficie que algunos encuentran semejante a las circunvoluciones del cerebro.

Habitualmente la enfermedad no se resuelve de modo espontáneo en adultos, y en casos intratables es necesaria una gastrectomía parcial. Se considera un trastorno precanceroso, y regularmente se recomienda endoscopia.

Enfermedad ulcerosa péptica o úlcera péptica

El término "enfermedad ulcerosa péptica" se refiere a la destrucción focal de la mucosa gástrica y del intestino delgado, principalmente del duodeno proximal, causada por la secreción gástrica. Alrededor del 10% de las personas en países occidentales industrializados puede desarrollar estas úlceras en algún momento durante su vida. Sin embargo, la incidencia y prevalencia de úlceras duodenales ha disminuido mucho en los últimos 30 años.

Aunque la úlcera péptica puede producirse tan alta como en el esófago de Barrett y tan baja como en el divertículo de Meckel con heterotopia gástrica, **para propósitos prácticos, la enfermedad afecta el estómago distal y el duodeno proximal.** Muchas características clínicas y epidemiológicas distinguen las úlceras gástricas de las duodenales; **los factores comunes que las unifican son la secreción gástrica de ácido clorhídrico y la infección por *H. pylori*.**



EPIDEMIOLOGÍA: La edad máxima para la enfermedad por úlcera péptica se ha incrementado en los pasados 50 años, y para enfermedad por úlcera duodenal en la actualidad es entre 30 y 60 años de edad, aunque puede producirse a cualquier edad, incluso en la infancia. Las úlceras gástricas afligen principalmente a los de edad media y ancianos. Las úlceras duodenales son más comunes en varones, pero las úlceras gástricas afectan por igual a ambos sexos.

Se han notado diferencias raciales en la incidencia de úlceras pépticas, pero estudios de diferentes poblaciones étnicas son confusos por variaciones en muchos otros factores ambientales. Por ejemplo, en África, las úlceras duodenales son raras entre negros, pero en Estados Unidos la incidencia es similar en negros y blancos. La mayoría de los datos sugieren que todos los grupos étnicos son susceptibles en un medio urbano occidental. Encuestas en Estados Unidos y Gran Bretaña sugieren una tendencia hacia una relación inversa entre úlceras duodenales y estado socioeconómico y educación.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Se han sugerido muchas etiologías en la patogenia de úlceras pépticas en el duodeno y el estómago, pero ningún agente simple parece ser el causante.

INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI: *H. pylori* puede ser aislado en la región del antro gástrico de prácticamente todos los pacientes con úlcera duodenal. En contraste, sólo una pequeña minoría de todos los portadores de la bacteria desarrolla úlcera duodenal. Por tanto, la infección por *H. pylori* puede ser necesaria, pero no suficiente para el desarrollo de úlceras pépticas duodenales. **Estas úlceras sanan más rápidamente después de un tratamiento para la infección por *H. pylori* y recurren menos.**

No se sabe exactamente cómo la infección por *H. pylori* predispone a úlceras duodenales, pero se han propuesto varios mecanismos. Las citocinas producidas por células inflamatorias responden a la infección estimulan la liberación de gastrina y suprimen la secreción de somatostatina. La interleucina (IL)-1 β , un inhibidor de ácido, también ha surgido como un importante mediador de inflamación en la mucosa gástrica infectada por *H. pylori*. Estos efectos, junto con la liberación de metabolitos de histamina del propio organismo, pueden estimular la secreción basal de ácido gástrico. Además, citocinas luminales del estó-

magos pueden entrar y lesionar el epitelio duodenal. Existe evidencia de que la infección *H. pylori* bloquea señales inhibitorias del antro a las células G y células de la región parietal, incrementando la liberación de gastrina y deteriorando la inhibición de la secreción de ácido gástrico. Este efecto puede incrementar la carga ácida en el duodeno, contribuyendo por tanto a la ulceración duodenal. **La acidificación del bulbo duodenal conduce a islotes de la mucosa gástrica metaplásica en el duodeno en muchos pacientes con úlceras pépticas.** A veces este epitelio gástrico en el duodeno es colonizado por *H. pylori*, como la mucosa gástrica, y la infección del epitelio metaplásico por *H. pylori* puede dejar la mucosa más susceptible a una lesión péptica (fig. 13-20).

La infección por *H. pylori* quizá también es importante en la patogenia de las úlceras gástricas, puesto que este microorganismo es causa de la mayor parte de los casos de gastritis crónica subyacente a esta enfermedad. Alrededor del 75% de los pacientes con úlcera gástrica albergan *H. pylori*. El 25% de los casos restantes tal vez representa una relación con otros tipos de gastritis crónica. Los varios factores gástrico y duodenal implicados como posibles mecanismos en la patogenia de las úlceras duodenales se resumen en la figura 13-21.

SECRECIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO: Es necesaria una hiperacididad causada por el incremento de la secreción de ácido clorhídrico para la formación y persistencia de úlceras pépticas en el estómago y duodeno. Esto se pone de manifiesto principalmente porque 1) todos los pacientes con úlceras duodenales y casi todos aquellos con úlceras gástricas secretan ácido gástrico; 2) la producción de úlcera experimental en animales requiere ácido; 3) la hipersecreción de ácido está presente en muchos, pero no en todos, los pacientes con úlceras duodenales (no hay evidencia de que la producción de ácido explique por sí sola la ulceración duodenal), y 4) el tratamiento quirúrgico o médico que reduce la producción de ácido resulta en la cicatrización de úlceras pépticas. La secreción gástrica de pepsina, la cual también puede desempeñar un papel en la ulceración péptica, es paralela a la de ácido clorhídrico.

DIETA: Aunque la sabiduría popular afirma que alimentos muy condimentados y cafeína son ulcerógenos, es poca la evidencia de que alimentos o bebidas, incluyendo el café y alcohol, contribuyan al desarrollo o la persistencia de úlceras pépticas.

FÁRMACOS: El ácido acetilsalicílico es un factor importante que contribuye a las úlceras duodenales, y especialmente gástricas. Se ha incriminado a otros agentes antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos en la producción de úlceras pépticas. El tratamiento prolongado con dosis altas de corticoesteroides también puede incrementar levemente el riesgo de ulceración péptica.

TABAQUISMO: Fumar es un factor de riesgo definido para úlceras duodenales y gástricas, en particular úlceras gástricas.

FACTORES GENÉTICOS: Parientes consanguíneos en primer grado de personas con úlcera duodenal o gástrica tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar una úlcera, pero sólo en el mismo sitio. Gemelos monocigotos muestran mucha mayor concordancia para estas úlceras que gemelos dicigotos, pero aun este 50% de concordancia indica que los factores ambientales también deben de participar.

El papel de los factores genéticos es apoyado adicionalmente por el hecho que los antígenos del grupo sanguíneo se correlacionan con la presencia de úlcera péptica. Las úlceras duodenales son un 30% más probables en personas con sangre tipo O que en aquellos con otros serotipos. Esto no sucede con las úlceras gástricas. Personas que no secretan antígenos del grupo sanguíneo en la saliva o el jugo gástrico tienen un riesgo un 50% mayor de úlceras duodenales. Aquellos del grupo O y no secretores (el 10% de personas de raza blanca) tienen un incremento de 2.5 veces en úlceras duodenales.

El pepsinógeno I es secretado por las células gástricas principales y las células mucosas del cuello y puede identificarse en el jugo gástrico, la sangre y la orina. La concentración sérica de esta proenzima se correlaciona con la capacidad para secretar ácido gástrico y es una medida indirecta de la cantidad de células parietales. **Los pacientes con alta concentración de pepsinógeno I en sangre tienen hasta cinco veces más riesgo de desarrollar úlcera duodenal.** En cerca de la mitad de los hijos de los pacientes con úlcera e hiperpepsinogenemia, hay también aumento de la concentración de pepsinógeno I, por lo que se le atribuye un patrón de herencia autosómico dominante. Por tanto, la hiperpepsinogenemia puede reflejar una mayor tendencia hereditaria a tener un incremento en la masa de células parietales.

En pacientes de úlcera se han reportado tendencias familiares para otras características. Muchos de estos pacientes presentan secreción normal de pepsinógeno I y aún muestran agrupamiento familiar. Se ha notado agrupamiento familiar de úlceras duodenales y vaciamiento gástrico rápido, lo mismo que hiperfunción familiar de células G antrales. Pacientes con una úlcera duodenal desde la infancia tienen mucha mayor probabilidad de tener historia familiar de úlceras que personas en quienes la enfermedad se inicia cuando ya son adultos.

Factores fisiológicos en úlceras duodenales

La capacidad máxima para la producción de ácido gástrico es función de la masa total de células parietales. Pacientes con úlceras duodenales pueden tener hasta el doble de la masa normal de células parietales y secreción máxima de ácido. Sin embargo, existe una gran superposición con valores normales, y sólo una tercera parte de los pacientes con úlcera secretan exceso de ácido. El incremento de la masa de células principales acompaña a menudo al incremento de células parietales, reflejando la prevalencia de hiperpepsinogenemia en pacientes con úlceras.

La secreción de ácido gástrico estimulada por alimento se incrementa en magnitud y duración en personas con úlceras duodenales, pero aquí, también, hay una superposición significativa con valores

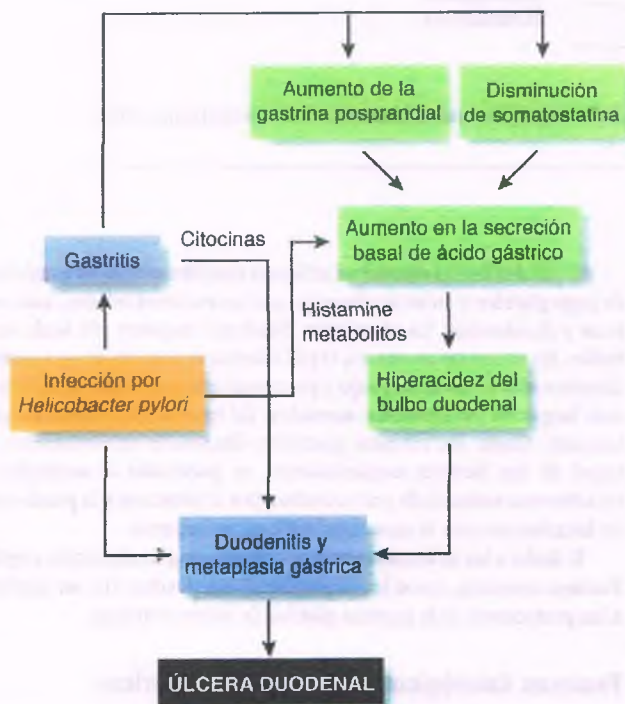


Figura 13-20. Posibles mecanismos en la patogenia de la úlcera duodenal relacionada con la infección por *Helicobacter pylori*.

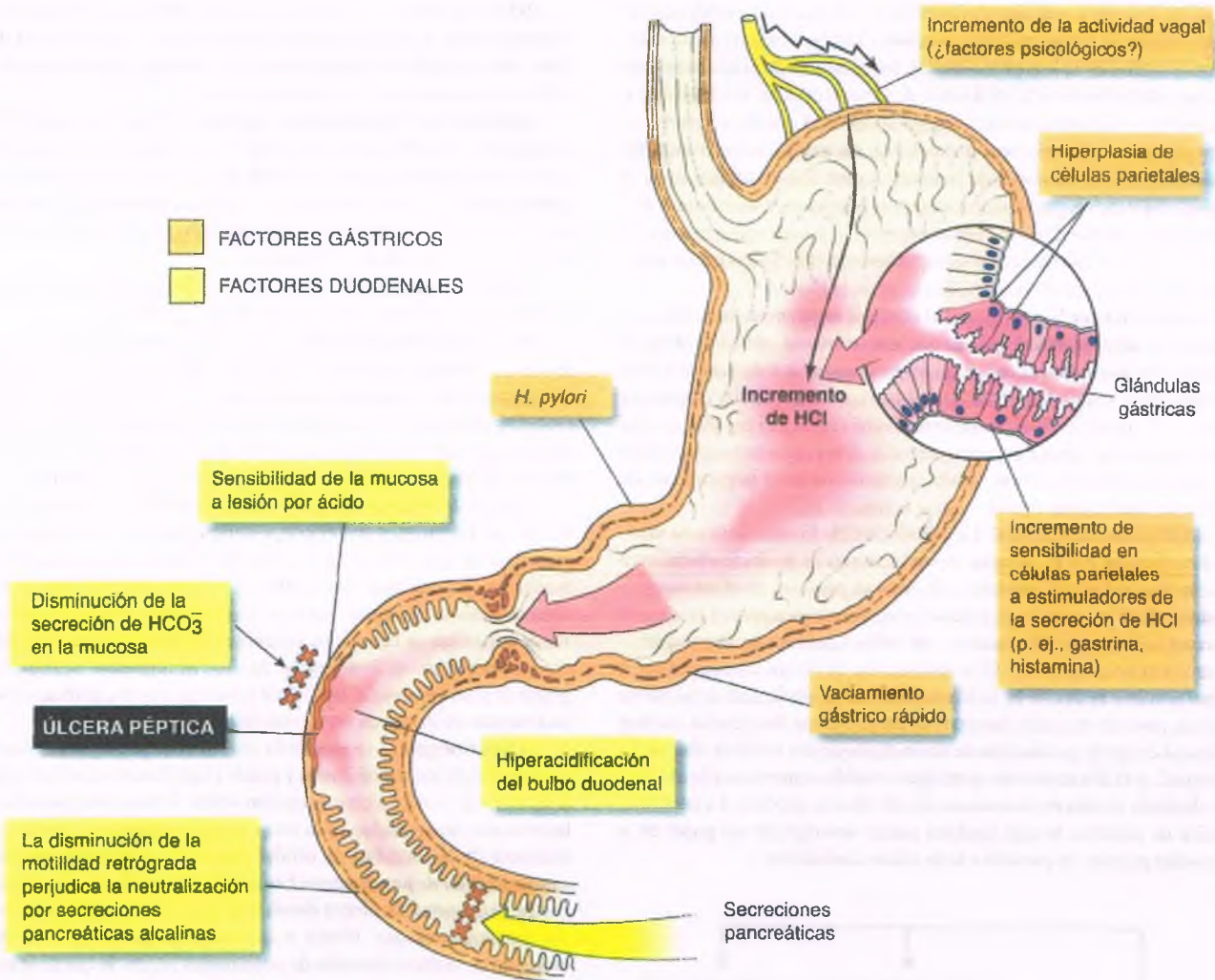


Figura 13-21. Factores gástrico y duodenal en la patología de úlceras pépticas duodenales. HCl, ácido clorhídrico; HCO_3^- , bicarbonato.

normales. Esto puede implicar, al menos en parte, respuestas alteradas de células G a las comidas. Estos pacientes muestran hipergastrinemia posprandial y un incremento del número de células G antrales. La mayoría de las personas con úlceras duodenales, sin embargo, no muestran evidencia de hiperfunción de célula G.

La secreción de ácido en personas con úlceras duodenales también pueden ser más sensibles que la normal a secretagogos gástricos como gastrina, posiblemente debido al incremento del tono vagal o el incremento de la afinidad de células parietales para gastrina. Además es posible que la secreción brusca de ácido después de una comida sea estimulada por el incremento del tono vagal.

Se ha observado un **vaciamiento gástrico acelerado** en pacientes con úlceras duodenales. Esto puede conducir a la acidificación excesiva del duodeno. Sin embargo, igual que con otros factores, existe superposición con tasas normales. Normalmente, la acidificación del bulbo duodenal inhibe el vaciamiento gástrico adicional, pero no en la mayoría de los pacientes con úlcera duodenal. En ellos, la acidificación duodenal lleva a un vaciamiento gástrico continuo, en vez de un vaciamiento gástrico retardado. En algunos casos el vaciamiento gástrico rápido puede ser un rasgo hereditario.

El pH del bulbo duodenal refleja el equilibrio entre el suministro de jugo gástrico y su neutralización por secreciones biliares, pancreáticas y duodenales. La ulceración duodenal requiere pH ácido en el bulbo. En pacientes de úlcera, el pH duodenal después de una comida disminuye a un nivel más bajo y permanece deprimido por un tiempo más largo que en personas normales. Tal hiperacidez duodenal ciertamente refleja los factores gástricos discutidos anteriormente. El papel de los factores neutralizantes, en particular la secreción de bicarbonato estimulada por secretina por el páncreas y la producción de bicarbonato por la mucosa duodenal, es incierto.

El daño a las defensas mucosas contribuye a la ulceración péptica. Factores mucosos, como las prostaglandinas, pueden o no ser similares a los protectores de la mucosa gástrica (v. anteriormente).

Factores fisiológicos en las úlceras gástricas

Las úlceras gástricas casi de modo invariable se originan en el cuadro de lesión epitelial por H. pylori o gastritis química. La manera en que la gastritis crónica predispone a ulceración gástrica no está clara. La mayoría de los pacientes con úlceras gástricas secretan menos ácido

que aquellos con úlceras duodenales e incluso menos que las personas normales. Los factores implicados incluyen 1) difusión retrógrada de ácido en la mucosa, 2) disminución de la masa de células parietales y 3) anomalías de células parietales en sí mismas. Unos pocos pacientes de úlcera gástrica producen exceso de ácido. Sus úlceras suelen estar próximas al píloro y se consideran variantes de úlceras duodenales. Es interesante que la hipersecreción gástrica intensa, como se produce en el síndrome Zollinger-Ellison (v. a continuación) se relaciona con úlcera grave del duodeno e incluso el yeyuno, pero raras veces del estómago.

La concurrencia de úlceras gástricas e hiposecreción gástrica implica que 1) la mucosa gástrica puede en cierta forma ser particularmente sensible a concentraciones bajas de ácido, 2) algo distinto de ácido puede dañar la mucosa (p. ej., AINE) o 3) la mucosa gástrica puede exponerse a agentes potencialmente dañinos por periodos inusualmente prolongados. Como se discutió arriba, la mucosa es una barrera a la acción del ácido y tal vez a otros contenidos del estómago, y puede estar dañada en algunos pacientes con úlceras gástricas, aunque la evidencia no es concluyente. Se han sugerido reflujo de bilis (particularmente ácido deoxicólico y lisolecitina) y secreciones pancreáticas como causas de úlceras gástricas.

Enfermedades relacionadas con úlceras pépticas

CIRROSIS: Las úlceras duodenales se producen con una frecuencia 10 veces mayor en pacientes con cirrosis que en individuos normales.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA: La enfermedad renal en etapa final con hemodiálisis incrementa el riesgo de ulceración péptica. Pacientes con trasplante de riñón también tienen una incidencia mucho más alta de ulceración péptica y sus complicaciones, como sangrado y perforación.

SÍNDROMES ENDOCRINOS HEREDITARIOS: Existe una mayor frecuencia de úlceras pépticas en personas con neoplasia endocrina múltiple tipo I (v. cap. 21). El síndrome Zollinger-Ellison, una causa de ulceración péptica grave, se caracteriza por una hipersecreción gástrica causada por un adenoma de células de un islote del páncreas, produciendo gastrina.

DEFICIENCIA DE α_1 -ANTITRIPSINA: Casi una tercera parte de los pacientes con esta enfermedad tiene úlceras pépticas, y la incidencia es aún más alta si además tiene enfermedad pulmonar. Aún más, la úlcera péptica se incrementa en personas heterocigotas para el mutante α_1 -antitripsina.

ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA: Una disfunción pulmonar de larga permanencia eleva de manera significativa el riesgo de úlceras. Una cuarta parte de aquellos con estos trastornos tienen úlcera péptica. Inversamente, la enfermedad pulmonar crónica se incrementa de dos a tres veces en personas con úlceras pépticas.



PATOLOGÍA: La mayor parte de las úlceras pépticas se origina en la curvatura menor del estómago, en las regiones antral y prepilórica y en la primera porción del duodeno. Las úlceras gástricas (fig. 13-22) en general son únicas y de diámetro menor a 2 cm. Las úlceras en la curvatura menor a menudo están relacionadas con la gastritis crónica; aquellas sobre la curvatura mayor comúnmente se relacionan con AINE. Los bordes tienden a ser como hechos con sacabocados, con márgenes sobresalientes. Las úlceras profundamente penetrantes producen un exudado seroso que puede causar que el estómago se adhiera a estructuras cercanas. Cicatrices de úlceras en la región prepilórica pueden ser lo bastante graves para producir estenosis pilórica. *Las úlceras pépticas crónicas pueden recordar burdamente a carcinomas gástricos ulcerados.* Por tanto, el endoscopista debe tomar varias biopsias de los bordes y el lecho de toda úlcera gástrica, puesto que el centro de las lesiones suele mostrar sólo tejido necrosado.



Figura 13-22. Úlcera gástrica. Existe una característica demarcación nítida de la mucosa circunvecina, con pliegues gástricos irradiados. La base de la úlcera es de color gris debido al depósito de fibrina.

Las úlceras duodenales (fig. 13-23) ordinariamente están en la pared anterior o posterior de la primera porción del duodeno, próximas al píloro. En general las lesiones son solitarias, pero no es raro encontrar dos úlceras, una en cada pared, las llamadas úlceras besándose. Las úlceras gástrica y duodenal son histológicamente similares (fig. 13-24). Hacia fuera de la luz, existe 1) una zona superficial de exudado fibrino-purulento, 2) tejido necrosado, 3) tejido de granulación y 4) tejido fibrótico con grados variables de inflamación crónica en la base de la úlcera. La ulceración puede penetrar capas musculares, interrumpiéndolas con tejido cicatricial después de la cicatrización. Los vasos sanguíneos en los márgenes de la úlcera están con frecuencia trombosados. La mucosa en los márgenes tiende a ser hiperplásica. La cicatriz crece sobre el área ulcerada como una sola capa epitelial. Las úlceras duodenales usualmente se acompañan con duodenitis péptica, con hiperplasia de la glándula Brunner y metaplasia de células gástricas de mucina.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas de las úlceras gástrica y duodenal son tan similares que las dos enfermedades generalmente no son distinguibles por historia o examen físico. La úlcera duodenal clásica se caracteriza por dolor epigástrico 1 a 3 h después de una comida, o que despierta al paciente por



Figura 13-23. Úlceras duodenales. Existen dos úlceras duodenales nítidamente demarcadas rodeadas por mucosa duodenal inflamada. La unión gastro-duodenal está en la parte media de la fotografía.

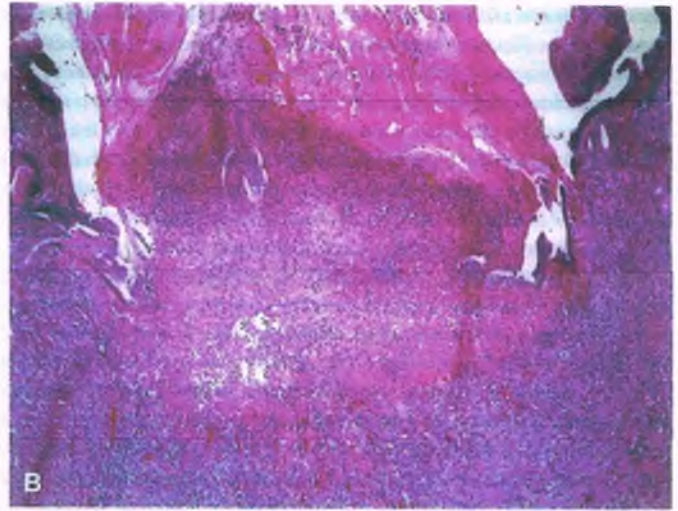
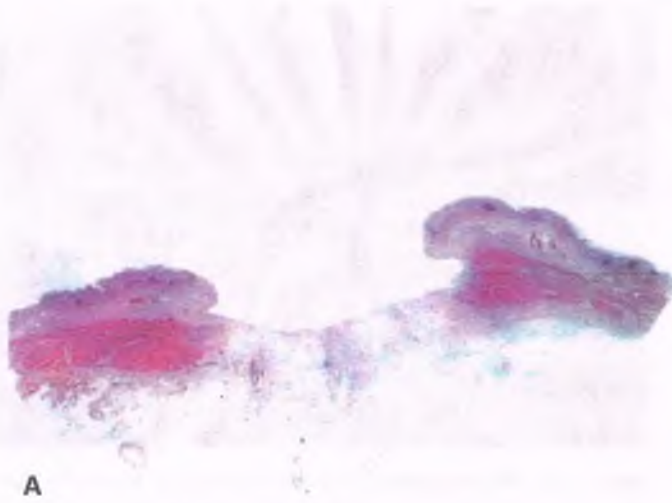


Figura 13-24. Úlcera gástrica. A. Hay un reemplazo de la muscularis gástrica en todo su espesor por tejido conjuntivo. B. Microfotografía de una úlcera péptica con exudado superficial sobre necrosis, tejido de granulación y fibrosis.

la noche. Alcalinos y alimento alivian estos síntomas. En la mitad de los pacientes con úlceras pépticas se producen síntomas dispépticos comúnmente relacionados con una enfermedad en vesícula biliar, incluyendo intolerancia a alimentos grasos, distensión y eructos. Las mayores complicaciones de la úlcera péptica son hemorragia, perforación con peritonitis y obstrucción.

HEMORRAGIA: La complicación más común de úlceras pépticas, que se produce hasta en el 20% de los pacientes, es sangrado. Con frecuencia es oculta y, si no existen otros síntomas, puede manifestarse como anemia ferropénica o sangre oculta en las heces. *El sangrado masivo que pone en riesgo la vida es una complicación de la úlcera péptica activa bien conocida.*

PERFORACIÓN: La perforación es una complicación grave que se produce en el 5% de los pacientes; en una tercera parte de los casos, no hay antecedentes de los síntomas de una úlcera péptica. Las úlceras duodenales se perforan con más frecuencia que las úlceras gástricas, mayormente en la pared anterior del duodeno. Puesto que las paredes anteriores gástrica y duodenal no son defendidas por tejido contiguo, es más probable que las perforaciones conduzcan a peritonitis generalizada y acumulación de aire en la cavidad abdominal llamada **neumoperitoneo**. Las úlceras gástricas posteriores se perforan al interior del saco peritoneal menor, que puede contener la inflamación. Una úlcera que penetra el páncreas, el hígado o el epiplón mayor puede causar síntomas intratables. Las úlceras también pueden penetrar las vías biliares y llenarlas de aire.

La perforación entraña una elevada tasa de mortalidad, que es del 10 al 40% para úlceras gástricas, dos a cuatro veces más que las úlceras duodenales (10%). Las perforaciones pueden complicarse por hemorragia. Choque, distensión abdominal y dolor son síntomas comunes, pero en ocasiones las perforaciones se diagnostican por primera vez en la autopsia, particularmente en pacientes ancianos residentes en instituciones.

OBSTRUCCIÓN PÍLÓRICA (OBSTRUCCIÓN DEL CONDUCTO DE SALIDA): La obstrucción pilórica se produce hasta en un 10% de los pacientes con úlcera, y la úlcera péptica es su causa más común en adultos. El estrechamiento de la luz pilórica por una úlcera péptica adyacente puede ser causa de un espasmo muscular, un edema, hipertrofia muscular o la contracción de tejido cicatricial, o, más comúnmente, una combinación de estos. Con el tiempo puede sobrevenir la obstrucción.

DESARROLLO DE ÚLCERAS COMBINADAS: Las úlceras gástrica y duodenal pueden presentarse juntas en el mismo paciente con

mucha mayor frecuencia de la que pueda explicarse sólo por una probabilidad. Los pacientes con una cualquiera de estas úlceras tienen mucho mayor riesgo de desarrollar la otra más tarde.

TRANSFORMACIÓN MALIGNA DE ÚLCERAS GÁSTRICAS BENIGNAS: Es muy difícil distinguir un cáncer originado en una úlcera gástrica preexistente de un carcinoma primario ulcerado. Por el contrario, *la transformación maligna de una úlcera duodenal es muy rara*. Aun más, cánceres gástricos originados en úlceras pépticas benignas son bien conocidos, pero son poco frecuentes, representando tal vez menos del 1% de todos los tumores malignos en el estómago.

TRATAMIENTO: En la actualidad las úlceras pépticas se curan usando antibióticos para eliminar *H. pylori* y bloqueando la secreción de ácido gástrico con bloqueadores del receptor histamina e inhibidores de la bomba de protones.

Neoplasias benignas

Los tumores del estroma gastrointestinal en el estómago tienden a ser no agresivos

PATOGENIA MOLECULAR: Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) aparecen en el estómago, los intestinos delgado y grueso y, raras veces, en sitios fuera del conducto gastrointestinal. Casi todos estos tumores se derivan de las células marcapaso de Cajal. Los GIST constituyen la vasta mayoría de los tumores estromales mesenquimatosos derivados de tumores estromales de todo el conducto gastrointestinal. Las células marcapaso y las células del tumor se expresan en el oncogén *c-kit* (CD117), que codifica una tirosina cinasa reguladora de la proliferación y la apoptosis de las células. Alrededor del 80% de los GIST muestra una mutación con ganancia de función en *c-kit*. Casi el 10% de los GIST tiene una mutación activadora del receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Los criterios para evaluar la conducta agresiva en todos los GIST incluyen tamaño, actividad de necrosis y mitosis. Es interesante que muchos GIST gástricos, independientemente de su tamaño, tienden a

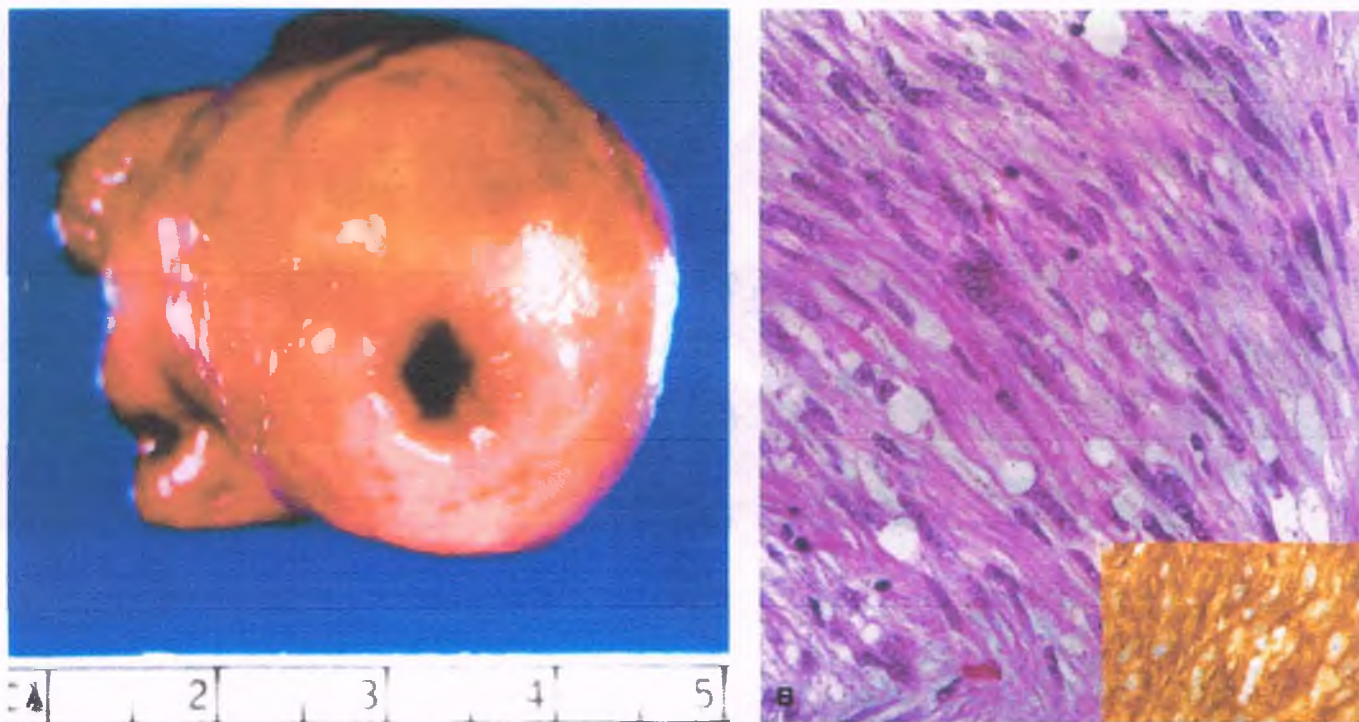


Figura 13-25. A. Tumor estromal gastrointestinal del estómago. Los tumores resecados son submucosos y cubiertos por una mucosa ulcerada focalmente. **B.** El examen microscópico del tumor muestra células fusiformes con citoplasma vacuolado. *Recuadro.* Tinción inmunohistoquímica para *c-kit*.

comportarse en una forma indolente, en tanto que aquellos de los intestinos delgado y grueso son más comúnmente agresivos.

En general, los GIST gástricos son submucosos (fig. 13-25 A) y cubiertos por mucosa intacta o, cuando se prolongan al exterior, por peritoneo. La superficie de corte recuerda una espiral. Muestran variabilidad celular. Células fusiformes en espiral y haces entrelazados y con vacuolas citoplasmáticas se encuentran embebidos en un estroma colagenoso (fig. 13-25 B). Núcleos bizarros y gigantes son comunes en los tumores benignos. Los GIST también pueden aparecer más epitelioides, con células poligonales con citoplasma eosinófilo. En la mayoría de los casos, una inmunotinción que muestre sobreexpresión de *c-kit* es diagnóstica.

Con pocas excepciones, los GIST gástricos son tumores de bajo potencial maligno. El tratamiento consiste principalmente en la resección quirúrgica y el tratamiento con imatinib, que inhibe la actividad tirosina cinasa de *c-kit* y el receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Los pólipos gástricos epiteliales suelen ser benignos

PÓLIPOS HIPERPLÁSICOS: Estos pólipos gástricos tan comunes del estómago pueden ser lesiones pedunculadas o sésiles, únicas o múltiples, de tamaño variable. Los pólipos hiperplásicos son comunes en la mucosa oxíntica atrófica del cuerpo y el fondo del estómago de pacientes con gastritis autoinmunitaria metaplásica atrófica, pero también se producen en el antro de pacientes con gastritis por *H. pylori*. Estos pólipos muestran criptas alargadas, ramificadas revestidas por epitelio foveolar, debajo del cual se encuentran glándulas pilóricas o gástricas (fig. 13-26 A). *Al parecer representan una respuesta a lesiones. Su epitelio no es displásico, y los pólipos gástricos hiperplásicos no tienen potencial maligno.*

ADENOMAS TUBULARES (PÓLIPOS ADENOMATOSOS): Éstos son verdaderas neoplasias que se presentan principalmente en el antro (fig. 13-26 B). Varían de menos de 1 cm a un tamaño considerable. Muchos tienen alrededor de 4 cm. La mayoría son sésiles y solitarios. Los adenomas tubulares muestran estructuras tubulares o una combinación de estructuras tubular y vellosa. Las glándulas en general están revestidas por epitelio displásico, en ocasiones intestinalizado.

Los pólipos adenomatosos convertidos en malignos, son reportados variablemente en el 5 al 75% de los casos. Este riesgo se incrementa con el tamaño del pólipo y es mayor para lesiones mayores de 2 cm. También puede producirse displasia en la mucosa gástrica plana. **Pacientes con poliposis adenomatosa familiar con adenomas tubulares múltiples están en mucho mayor riesgo de adenocarcinoma.**

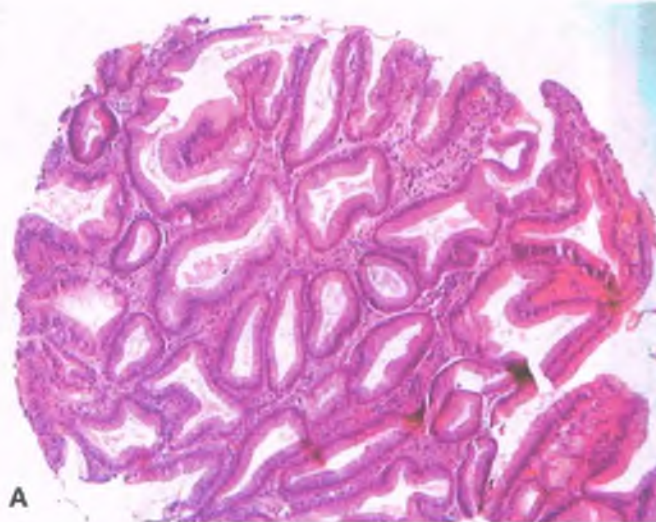
PÓLIPOS DE GLÁNDULAS FÚNDICAS: Los pólipos de glándulas fúndicas contienen glándulas oxínticas dilatadas revestidas por células parietales y principales y por células mucosas metaplásicas (fig. 13-26 C). Primeramente se observaron en pacientes con poliposis familiar, pero ahora se observan mayormente en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones. No entraña mayor riesgo de carcinoma gástrico.

Tumores malignos

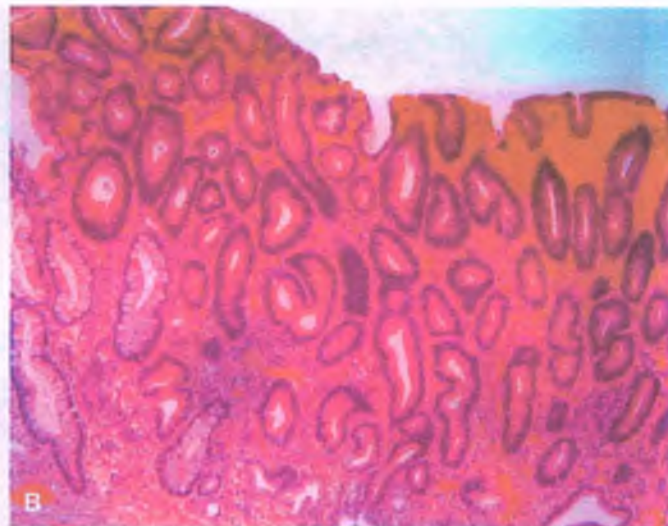
El carcinoma del estómago se relaciona con muchos factores ambientales



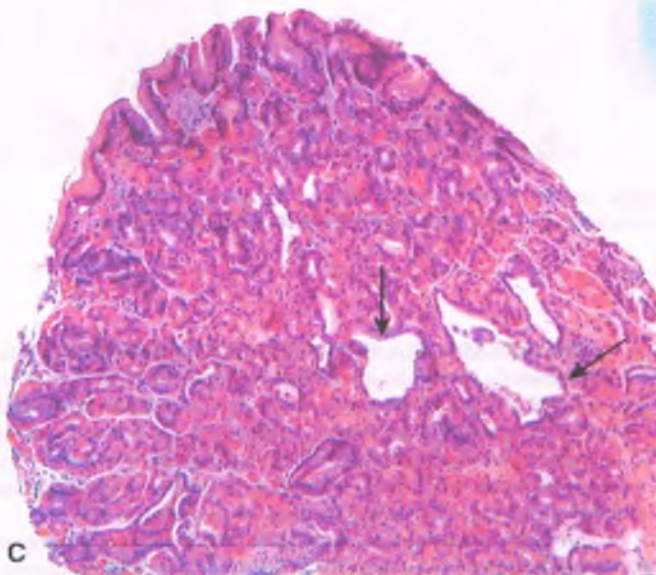
EPIDEMIOLOGÍA: Hasta fecha tan reciente como mediados del siglo XX, el carcinoma gástrico fue la causa más común de muerte por cáncer en varones en Estados Unidos, pero hoy día sólo representa alrededor del 3% de las muertes por cáncer en dicho país. Permanece excesivamente común en países como Japón y Chile,



A



B



C

Figura 13-26. Pólipos gástricos. **A. Pólipo hiperplásico.** Glándulas tortuosas y foveolares hiperplásicas forman el pólipo. Entre las glándulas se observa inflamación leve. **B. Adenoma tubular.** Predominan glándulas displásicas. Obsérvese el fondo de metaplasia intestinal (*izquierda*). Los adenomas proporcionan un suelo fértil para el desarrollo de adenocarcinoma. **C. Pólipo en glándula fúndica.** Estos pólipos muestran un notable incremento en el número de glándulas oxínticas y epitelio foveolar atrofiado, con ocasional dilatación quística (*flechas*).

donde las tasas son de siete a ocho veces las de Estados Unidos. La incidencia de cáncer del estómago disminuye en emigrantes desde áreas de alto riesgo hacia áreas de bajo riesgo (v. cap. 5), implicando fuertemente factores ambientales en su carcinogénesis gástrica.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Ningún factor único explica el cáncer gástrico, pero es evidente que existen relaciones importantes.

HELICOBACTER PYLORI: La infección *H. pylori* es quizá el agente causal más importante para el cáncer de estómago y está implicado en cerca de dos tercios de los casos. Estudios serológicos muestran una elevada prevalencia de infección gástrica con *H. pylori* muchos años antes de detectarse un cáncer de estómago. Las personas seropositivas para *H. pylori* tienen una probabilidad tres veces mayor que las personas seronegativas para desarrollar adenocarcinoma gástrico en los siguientes 1 a 24 años. En vista de la observación que el riesgo de cáncer de estómago es determinado principalmente por factores ambientales en los primeros decenios de la vida (v. a continuación), es interesante que poblaciones en alto riesgo para este tumor muestran una elevada prevalencia de infección por *H. pylori* en la infan-

cia, en tanto que aquellos en bajo riesgo no. Sin embargo, el cáncer gástrico sólo se desarrolla en una pequeña proporción de personas infectadas con *H. pylori*, y algunos tumores se presentan en personas no infectadas.

HÁBITO DE FUMAR: Fumar cigarrillos es un factor de riesgo para el carcinoma gástrico. El riesgo relativo para desarrollar el tumor se incrementa con la cantidad de cigarrillos fumados y la duración del hábito. La magnitud del incremento en el riesgo es de alrededor del 50% y es más pronunciada para tumores del cardias que para tumores del estómago más distal.

FACTORES DIETÉTICOS Y NITROSAMINAS: El cáncer gástrico es más común entre personas que comen grandes cantidades de fécula, pescado ahumado o en conserva y vegetales en salmuera. En particular, se ha sugerido un posible papel de las nitrosaminas, que son potentes carcinógenos en animales pero de carcinogenicidad dudosa en humanos. Nitritos y nitratos en la dieta (ambos convertidos enzimáticamente a nitratos por *H. pylori* y no enzimáticamente por otras bacterias) se convierten a nitrosaminas. El papel de estos compuestos en el cáncer gástrico humano aún no es claro. El consumo de leche entera y vegetales frescos ricos en vitamina C y otros antioxidantes guarda una proporción inversa a la presencia de cáncer de estómago.

FACTORES GENÉTICOS: El cáncer gástrico se presenta con mayor frecuencia en el síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC), un trastorno causado por mutaciones en la línea germinal de genes encargados de reparar la discrepancia del nucleótido de ADN. Raros casos familiares de cáncer gástrico difuso y carcinoma lobular de mama se atribuyen a una mutación en la línea germinal del gen para E-caderina (*CDH1*).

EDAD Y SEXO: El cáncer gástrico es poco común por debajo de 30 años de edad y muestra un pico agudo en incidencia por encima de la edad de 50 años. La edad de inicio es algo más baja en Japón, donde la enfermedad es endémica. En Estados Unidos, sólo hay una ligera predominancia en varones, pero en países con alta incidencia de este tumor, la relación hombre-mujer es casi de 2:1.

CONDICIÓN SOCIOECONÓMICA BAJA: Esta situación plantea un mayor riesgo de cáncer gástrico, una observación empleada para explicar la más alta frecuencia del tumor entre negros estadounidenses y el hecho de que la incidencia de la enfermedad en esa población no haya disminuido tan rápido como entre la población de blancos.

Gastritis atrófica, gastritis autoinmunitaria, anemia perniciosa, gastrectomía subtotal y pólipos gástricos adenomatosos se discutieron anteriormente como factores relacionados con un alto riesgo de cáncer de estómago.



PATOLOGÍA: El adenocarcinoma gástrico representa más del 95% de los tumores gástricos malignos, con dos tipos mayores pero superpuestos: **difuso** e **intestinal**. Los cánceres pueden producirse con más frecuencia en el estómago distal, la curvatura menor del antro y la región prepilórica. Un adenocarcinoma puede producirse en cualquier parte pero es raro en el fondo.

CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO: Para cuando se detectan la mayoría de los cánceres gástricos en el mundo occidental, ya son avanzados; o sea, han penetrado más allá de la submucosa en la muscularis propia y pueden extenderse a través de la serosa. La apariencia macroscópica del cáncer avanzado del estómago es de gran importancia para los radiólogos y endoscopistas, quienes a veces deben distinguir carcinomas de lesiones benignas. Existen tres tipos macroscópicos principales:

- El **adenocarcinoma polipoides (fungoso)** representa un tercio de los cánceres avanzados. Es una masa sólida, a menudo de varios centímetros de diámetro, que se prolonga a la luz del estómago. La superficie puede estar parcialmente ulcerada, y los tejidos más profundos pueden o no estar infiltrados.
- Los **adenocarcinomas ulcerados** constituyen otra tercera parte de todos los cánceres gástricos. Tienen úlceras poco profundas de tamaño variable (fig. 13-27). Los tejidos circunvecinos son firmes, elevados y nodulares. Los bordes laterales de la úlcera suelen ser irregulares y su base es rasgada. Esta apariencia difiere de las típicas úlceras pépticas benignas, que presentan bordes en sacabocado y una base homogénea. Aún más, puede ser muy difícil diferenciar radiológicamente un cáncer ulcerado de una úlcera péptica.
- El **adenocarcinoma difuso o infiltrante** representa una décima parte de los cánceres de estómago. No se observa una verdadera masa tumoral; en vez de ello, la pared del estómago está engrosada y firme (fig. 13-28). Si todo el estómago está afectado, se denomina tumor por **linitis plástica**. En el tipo difuso de carcinoma gástrico, las células invasoras del tumor induce fibrosis extensa en la submucosa y la muscularis. Por tanto, la pared del estómago es rígida y puede ser de más de 2 cm de grosor.

La histología de los cánceres gástricos avanzados varía de adenocarcinoma bien diferenciado con formación de glándulas (tipo intestinal) a tumores poco diferenciados sin glándulas. El variante polipoides típicamente contiene glándulas bien diferenciadas, y la linitis plástica es con gran frecuencia poco diferenciado. En el tipo ulcerado de cáncer, particularmente, las células del tumor pueden disponerse en cordones o

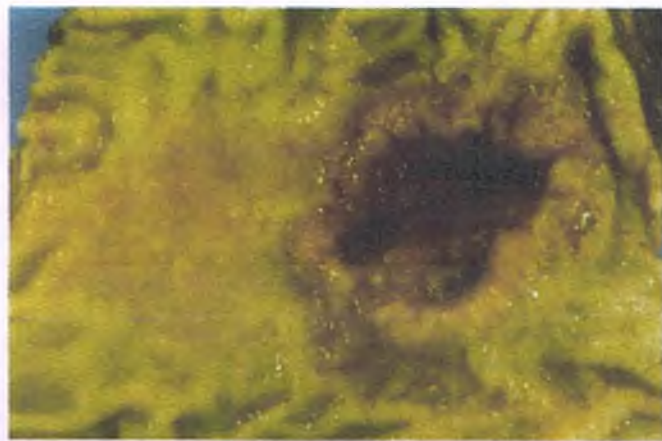


Figura 13-27. Carcinoma gástrico ulcerado. Al contrario que en la úlcera péptica benigna, los bordes de esta lesión son elevados y firmes. Obsérvese la atrofia de la mucosa circunvecina (izquierda de la ulceración).

pequeños focos. A veces contienen mucina citoplasmática que desplaza el núcleo a la periferia de la célula, resultando en la llamada célula en sortija con sello (fig. 13-29). El material mucinoso extracelular puede ser tan prominente que las células malignas parecen flotar en una matriz gelatinosa, en cuyo caso se denomina **carcinoma mucinoso (coloide)**.

CÁNCER GÁSTRICO TEMPRANO: El cáncer gástrico temprano es un tumor limitado a la mucosa o la submucosa (fig. 13-30). El antiguo término, **carcinoma superficial propagante**, es un sinónimo.

En Japón, el cáncer gástrico temprano representa una tercera parte de todos los cánceres de estómago, pero en Estados Unidos y Europa sólo el 5%.

Estrictamente el cáncer gástrico temprano es un diagnóstico patológico basado en la profundidad de la invasión; el término no se refiere a la duración de la enfermedad, su tamaño, la presencia de síntomas, la ausencia de metástasis o la posibilidad de curación. Hasta un 20% de los cánceres gástricos tempranos ya tiene metástasis a ganglios linfáticos en el momento de la detección.

Igual que el cáncer avanzado, la mayor parte de los cánceres gástricos tempranos se encuentran en el estómago distal y se clasifican por su apariencia macroscópica:

- El **tipo I** sobresale en la luz como un polipoides o masa nodular.
- El **tipo II** es una lesión plana superficial, que puede estar ligeramente elevada o deprimida.



Figura 13-28. Carcinoma gástrico infiltrante (linitis plástica). Corte transversal de la pared gástrica engrosada por tumor y fibrosis.

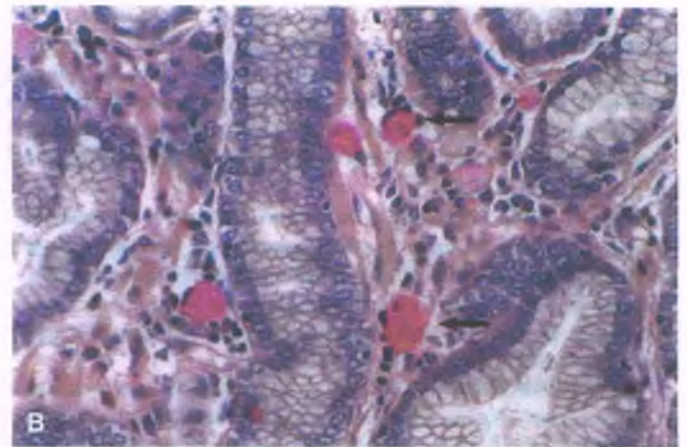
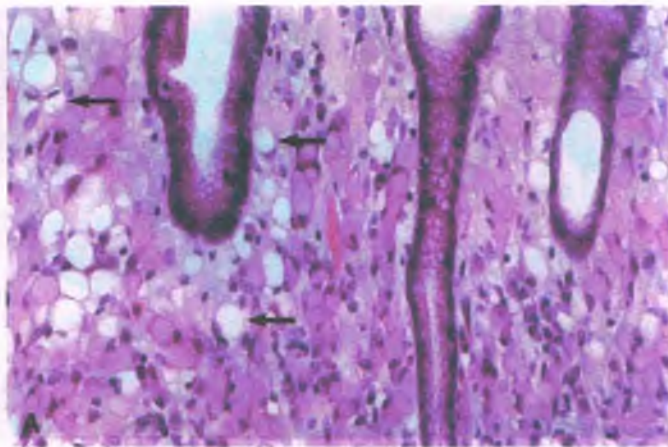


Figura 13-29. Carcinoma gástrico infiltrante. A. Gran número de células en anillo con sello (*flechas*) infiltrando la lámina propia entre criptas intactas. B. La tinción de mucina subraya la presencia de mucina dentro de las células neoplásicas (*flechas*).

■ El **tipo III** es una úlcera maligna excavada que ordinariamente no se presenta sola, sino más bien representa tumores ulcerados de tipo I o tipo II.

El polipoide y el cáncer gástrico temprano superficial elevado son adenocarcinomas típicamente bien diferenciados de tipo intestinal. Los cánceres tempranos superficiales aplanados o hundidos varían de bien a poco diferenciados. Los tumores de tipo III son más a menudo no diferenciados.

La mayoría de los cánceres gástricos de tipo intestinal se originan de áreas de metaplasia intestinal. Tumores menos diferenciados y anaplásicos tipo difuso son más probablemente derivados del cuello de glándulas gástricas sin metaplasia intestinal.

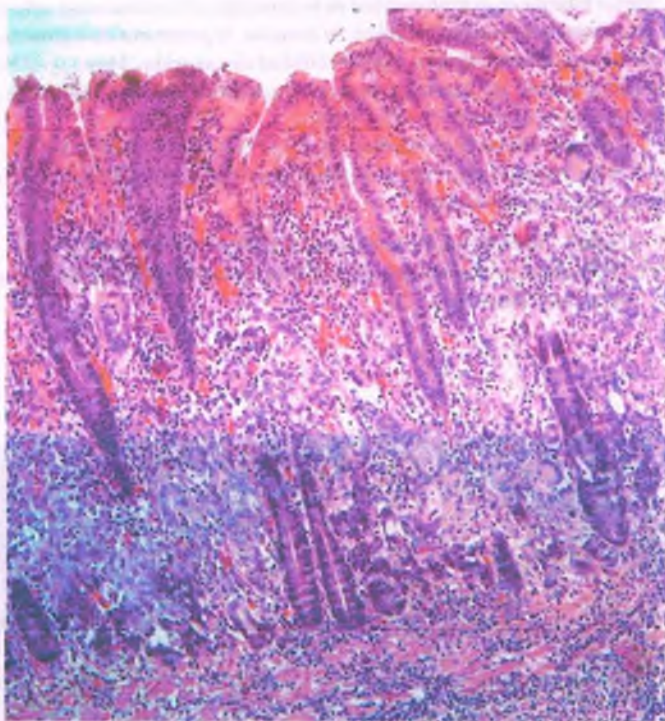


Figura 13-30. Cáncer gástrico temprano. Adenocarcinoma gástrico que muestra glándulas malignas infiltrantes restringidas a la submucosa.

De manera intuitiva, se puede suponer que el cáncer gástrico temprano es precursor del cáncer gástrico avanzado, pero éste no siempre es el caso. A veces el cáncer gástrico temprano puede ser una enfermedad diferente del cáncer avanzado, más benigna y más curable porque inherentemente es menos invasiva. Esta diferencia biológica puede reflejar diferencias entre tipos de células intestinales y gástricas. Por ejemplo, aun con metástasis a ganglios linfáticos, el cáncer gástrico temprano tiene un pronóstico mucho mejor que el cáncer avanzado. La supervivencia a 10 años para el cáncer gástrico avanzado tratado quirúrgicamente corresponde a cerca del 20%, comparado con el 95% para el cáncer gástrico temprano. Más todavía, la media de edad al inicio del cáncer gástrico temprano es uniformemente más joven que la del cáncer avanzado, y la variedad temprana muestra una notable distribución geográfica.

Los cánceres gástricos producen metástasis principalmente vía los linfáticos o los ganglios linfáticos regionales de las curvaturas menor y mayor, porta hepática y región subpilórica. También se producen metástasis linfáticas distantes, siendo la más común un ganglio supraclavicular hipertrofiado, llamado **ganglio de Virchow**. La propagación hematogena puede sembrarse en cualquier órgano, incluyendo el hígado, el pulmón o el cerebro. Es común la extensión directa a los órganos más cercanos. La propagación a los ovarios, como un **tumor Krukenberg**, suele inducir una respuesta desmoplásica.

La figura 13-31 muestra de modo esquemático los principales tipos de cáncer gástrico.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En Estados Unidos y Europa, la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico tienen metástasis cuando se presentan por primera vez. Por tanto, los síntomas y el curso suele ser aquellos del cáncer avanzado. El síntoma inicial más frecuente es la pérdida de peso, generalmente con anorexia y náusea. La mayoría de los pacientes se quejan de dolor epigástrico o de espalda, simulando una úlcera gástrica benigna. Antiácidos o antagonistas del receptor H_2 pueden ser útiles al principio, pero proporcionan poco alivio para la enfermedad más avanzada.

Con tumores grandes del antro o la región prepilórica puede producirse obstrucción del conducto de salida del estómago. El sangrado masivo es raro, pero el sangrado crónico a menudo conduce a anemia y datos de sangre oculta en las heces. Los tumores que afectan la unión esofagogástrica causan disfagia y pueden simular acalasia y adenocarcinoma esofágico.

Los pacientes con cáncer gástrico temprano pueden ser asintomáticos, pero en general se quejan de dispepsia o dolor epigástrico. En una minoría se presentan pérdida de peso, melena y anemia.

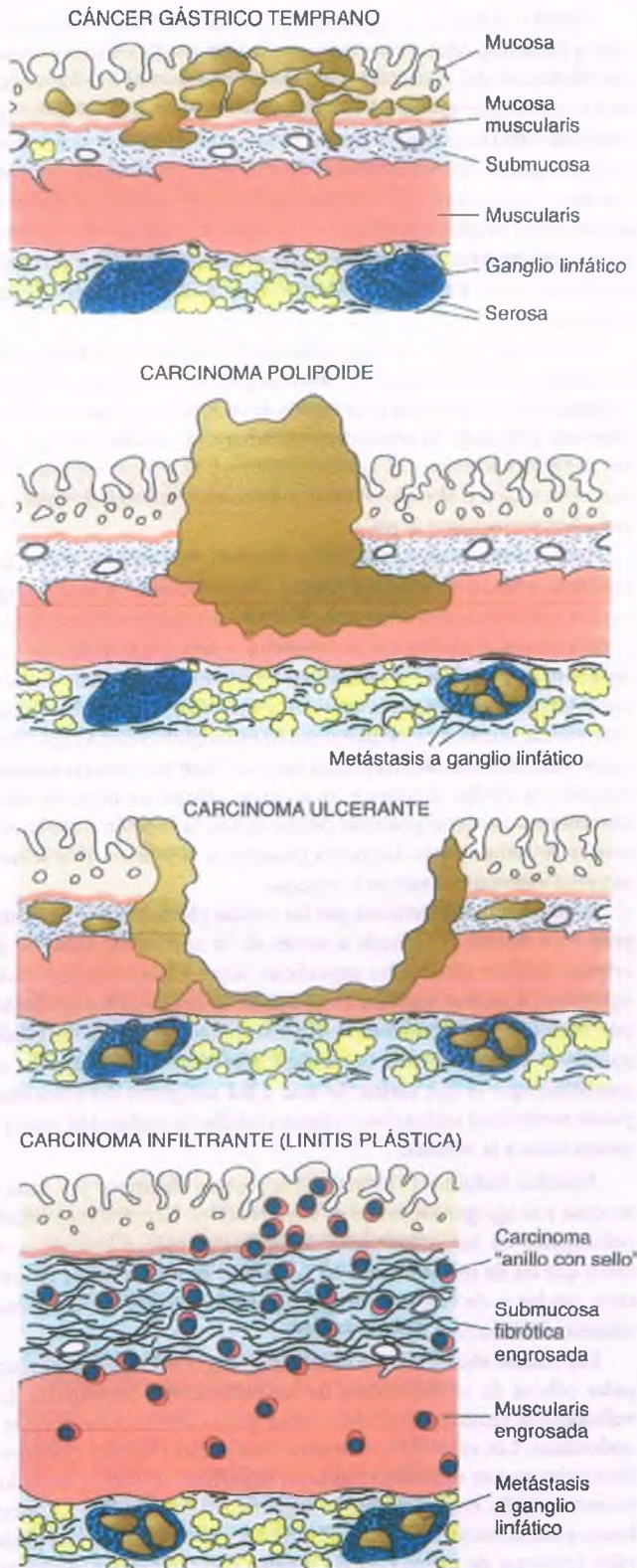


Figura 13-31. Principales tipos de cáncer gástrico.

Los tumores gástricos neuroendocrinos (carcinoides) son malignidades de bajo grado

Las células endocrinas en la mucosa gástrica pueden dar lugar a neoplasias, denominadas en conjunto tumores carcinoides (tumores neuroendocrinos; NET). Estos pueden recurrir localmente y producir metástasis. Las metástasis reflejan tumor de mayor tamaño que histopatológicamente. Los NET gástricos no suelen ser hormonalmente activos, pero en ocasiones secretan serotonina, y las metástasis pueden causar **síndrome carcinoide**.

Los NET gástricos pueden originarse en el cuadro de hipergastrinemia acompañada con gastritis autoinmunitaria. En este contexto, los NET se derivan de células neuroendocrinas hiperplásicas en el estómago proximal (células enterocromafines) en respuesta a la hipergastrinemia que sigue a la pérdida de células parietales. Los NET gástricos esporádicos tienden a ser más agresivos.

Bezoares

Los bezoares son cuerpos extraños formados de alimento o pelo alterado por la digestión.

FITOBEZOAR: Estas masas vegetales son inusuales, excepto en personas que comen muchos persímos o degluten goma de mascar sin masticarla. Los fitobezoares suelen observarse en pacientes con vaciamiento gástrico retardado, como en la neuropatía periférica de la diabetes o el cáncer gástrico, y en personas sometidas a terapia con agentes anticolinérgicos. Algunas otras causas de retraso del vaciamiento gástrico incluyen hipoclorhidria después de una gastrectomía parcial, en particular cuando la cirugía incluye vagotomía. Los bezoares de plantas contienen fibras vegetales o de frutas. La mayoría de los pacientes con bezoares de nísperos tienen sangrado de una úlcera gástrica acompañante. El tratamiento de preferencia de los fitobezoares es el ataque químico con celulasa; en algunos casos, la ruptura manual endoscópica, incluyendo chorros de agua, ha sido exitosa. Sin embargo, la terapia enzimática en general no es efectiva para bezoares de níspero, y se requiere cirugía.

TRICOBZOAR: Esta masa es una bola de cabello dentro de una matriz gelatinosa, casi siempre se observa en muchachas de cabello largo o mujeres jóvenes que comen su propio cabello como un hábito nervioso. Los tricobzoares pueden crecer por acresión para formar un molde completo del estómago, pueden alcanzar los 3 kg (fig. 13-32).



Figura 13-32. Tricobzoar (bola de pelo). Una masa de pelo en una matriz gelatinosa forma un molde del estómago.

INTESTINO DELGADO

Anatomía

El conducto intestinal se desarrolla como un tubo desde el estómago hasta la cloaca. Este tubo se alarga progresivamente y su porción cefálica se convierte en el segmento que se extiende desde el duodeno distal al íleon proximal. La porción más caudal se desarrolla en íleon distal y los dos tercios proximales del colon transversal. El conducto vitelino, que conecta el conducto primitivo con el saco vitelino, puede persistir como un divertículo de Meckel (v. a continuación). Para alcanzar la posición final del intestino, el intestino fetal sufre una complicada serie de rotaciones.

El intestino delgado se extiende desde el píloro hasta la válvula ileocecal y, dependiendo de su tono muscular, es de 3.5 a 6.5 metros de longitud. Se divide en tres regiones:

1. El **duodeno** se extiende al ligamento de Treitz.
2. El **yeyuno** es el 40% proximal del resto del intestino delgado.
3. El **íleon** es el 60% distal.

El duodeno es casi totalmente retroperitoneal y por tanto fijo. El resto del intestino delgado, dispuesto en asas redundantes, es movable.

El duodeno en forma de C rodea la cabeza del páncreas. Recibe drenaje biliar del hígado y secreciones pancreáticas a través del conducto biliar común en la ampolla de Vater. El duodeno distal llega a investirse por el mesenterio y se mezcla con el yeyuno en el ligamento de Treitz. La proximidad del duodeno a sus vecinos significa que puede ser afectado por trastornos como el cáncer del páncreas y fistulas colecistoduodenales. Inversamente, las úlceras duodenales pueden penetrar al interior del páncreas, el hígado y la aorta, esta última conduce a una hemorragia catastrófica. No hay demarcación entre el yeyuno y el íleon, que se mezclan gradualmente. La pared del yeyuno es más gruesa y su luz más amplia que la del íleon.

Los **pliegues circulares**, pliegues espirales que constan de mucosa y submucosa, son más prominentes en el duodeno distal y el yeyuno proximal, y generalmente desaparecen en el íleon terminal. Las **placas de Peyer** son agregados linfoides en la submucosa de hasta 3 cm de diámetro, en la cara antimesentérica de la mitad distal del íleon. La válvula ileocecal es un esfínter muscular que regula el flujo del contenido intestinal al interior del ciego.

El duodeno recibe sangre de la rama pancreatoduodenal de la arteria hepática, que se origina de la arteria celíaca. El yeyuno y el íleon reciben suministro sanguíneo de la arteria mesentérica superior (una rama de la aorta), dispuesta en arcadas en el mesenterio, proporcionando por tanto abundante circulación colateral en sus alcances distales. El flujo venoso del intestino delgado se vacía en el sistema venoso portal. Los conductos linfáticos duodenales drenan en ganglios linfáticos portales y pilóricos; aquellos del yeyuno y el íleon comunican con ganglios linfáticos mesentéricos. Los linfáticos del íleon terminal se vacían en ganglios ileocólicos. La innervación simpática proviene del plexo y los ganglios celíacos, y de fibras parasimpáticas del nervio vago. La pared del intestino delgado consta de cuatro capas: mucosa, submucosa, muscularis y serosa. En el duodeno retroperitoneal, sin embargo, sólo la pared anterior está cubierta por una serosa.

SEROSA Y MUSCULARIS PROPIA: La serosa contiene tejido conjuntivo laxo unido por una sola capa de mesotelio. La muscularis propia posee una capa longitudinal externa y una capa circular interna, que actúan juntas para propulsar el contenido intestinal por peristalsis.

SUBMUCOSA: Esta región consta de tejido conjuntivo vascularizado y linfocitos, células plasmáticas y macrófagos dispersos, en ocasiones células cebadas y eosinófilos. En el duodeno proximal, la submucosa está ocupada por glándulas de Brunner, estructuras ramificadas que contienen células mucosas y serosas. Éstas secretan moco y bicarbonato, que protegen la mucosa duodenal de la ulceración péptica. Los linfáticos mucosos y los capilares venosos drenan en un sistema altamente desarrollado de plexos linfáticos y venosos en la submucosa. El **plexo nervioso mientérico de Auerbach**, que descansa entre las dos capas de la muscularis, y el **plexo de Meissner**, en la submucosa, están interconectados.

MUCOSA: La característica distintiva de la mucosa intestinal son sus prolongaciones vellosas, semejantes a dedos de 0,5 mm a 1 mm de longitud que se expanden enormemente en el área de absorción. En el duodeno proximal, las vellosidades tienden a ser anchas y romas, pero en el duodeno distal y el yeyuno proximal, son más delgadas y en forma de hoja. En el yeyuno distal y el íleon las vellosidades más cortas, digitoformes, son la regla.

En las vellosidades, el epitelio columnar se asienta sobre una membrana basal, una lámina propia y una muscularis mucosa, que separa la mucosa de la submucosa. El tejido conjuntivo de la lámina propia forma el núcleo de la vellosidad y rodea las criptas de Lieberkühn en la base de las vellosidades. La lámina propia normal contiene linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Aquí las células plasmáticas secretan principalmente inmunoglobulinas A (IgA) en la luz del intestino o la lámina propia misma. Están presentes eosinófilos dispersos y células cebadas y unas pocas células de músculo liso y fibroblastos. Esta composición celular refleja la función de la lámina propia de evitar que las bacterias penetren a la mucosa y de separar material extraño que rompe la mucosa.

Algo de la IgA sintetizada por las células plasmáticas de la lámina propia es dimérica. Difunde a través de la membrana basal de las criptas, después alcanza las superficies basal o lateral de las células epiteliales, donde se combina con un componente secretor producido por estas células. El resultado es IgA secretor que captan las células epiteliales y secretan en la luz. El **IgA secretor** es más resistente a la proteólisis que el IgA sérico. Se une a los antígenos del alimento y puede neutralizar toxinas bacterianas e inhibir la replicación viral y la penetración a la mucosa.

Nódulos linfoides (TLVM) se encuentran dispersos por toda la mucosa y se agregan en placas de Peyer visibles. Las células epiteliales columnares de las vellosidades son principalmente absorbivas, en tanto que las de revestimiento en las criptas son la fuente de renovación celular y de la secreción. Normalmente existe un moderado número de linfocitos T intraepiteliales.

Las células absorbivas, o enterocitos (fig. 13-33), son las principales células de revestimiento de las vellosidades intestinales. Las vellosidades también contienen unas pocas células calciformes y endocrinas. Los enterocitos son altos, con núcleos basales y microvellosidades que se extienden desde su superficie al interior de la luz, incrementando enormemente la superficie de absorción. La membrana plasmática de las microvellosidades está cubierta por un glucocáliz (cubierta de pelusa) donde residen disacaridasas y peptidasas. Ciertos receptores, como aquellos para el complejo factor intrínseco de vitamina B₁₂ en el íleon, también están presentes en el complejo membrana-glucocáliz.

El citosol justo debajo de las microvellosidades tiene una red de microfilamentos de actina, la **red terminal**. Estos filamentos también son acompañados con miosina y otras proteínas contráctiles, insertas en el núcleo de las microvellosidades y presuntamente sirven como un

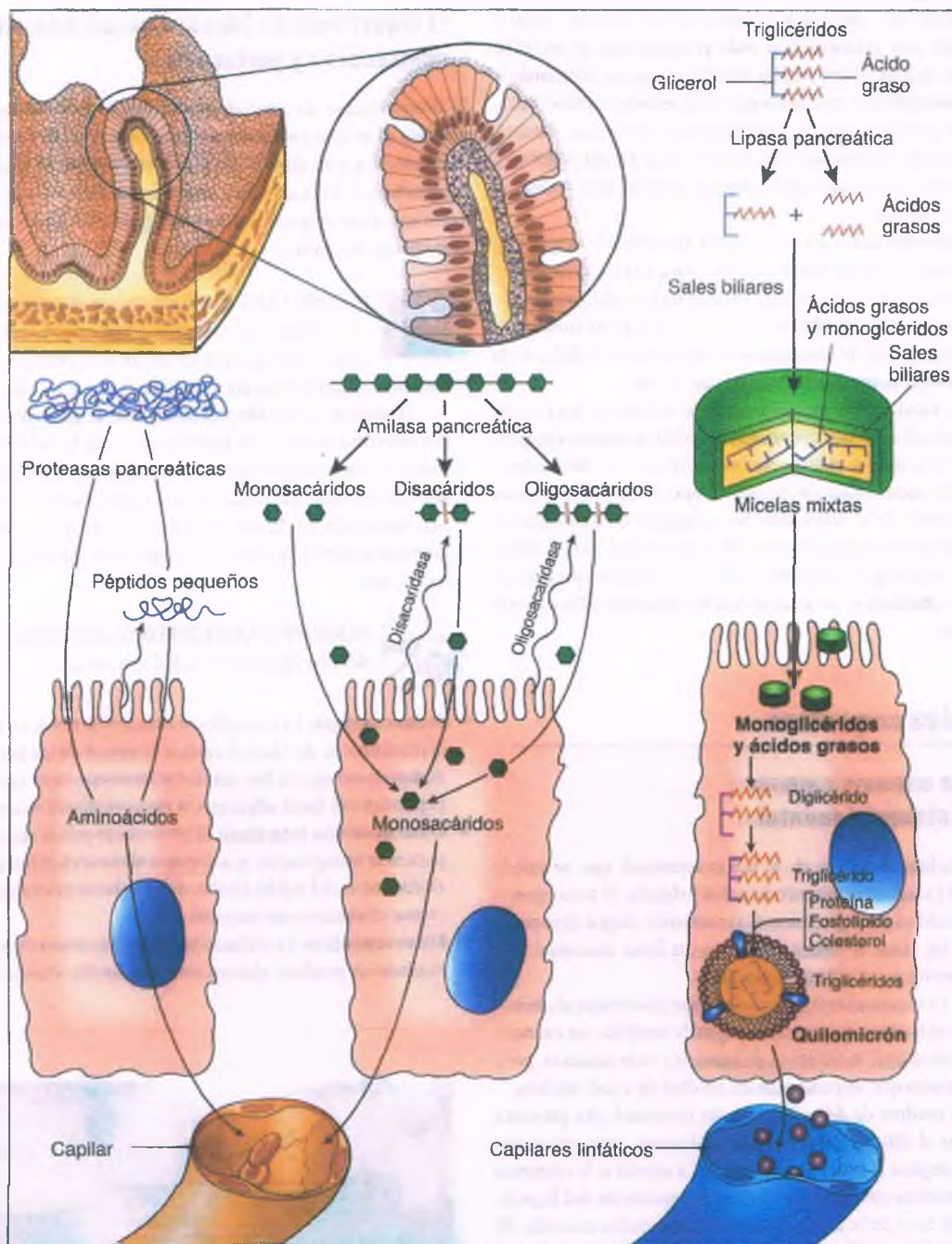


Figura 13-33. Mecanismos de absorción de nutrientes en el intestino delgado.

aparato contráctil. Los lados de las membranas de las células plasmáticas adyacentes forman uniones apretadas impermeables a macromoléculas, pero permitir el transporte pasivo de moléculas pequeñas por la ruta paracelular. El material absorbido es transportado desde las células epiteliales al espacio intercelular entre las células absorbivas, a través de las membranas plasmáticas lateral o basal. Penetra entonces la membrana basal, atraviesa la lámina propia y entra a un canal capilar o uno linfático.

Existen cuatro tipos de células en las criptas:

- Las células de Paneth en la base de las criptas recuerdan a las células cimógeno del páncreas y las glándulas salivares, que son activas en

la secreción exocrina. Sus gránulos eosinófilos secretores llenan un citoplasma basófilo. Las células de Paneth funcionan en defensa de la mucosa, según se manifiesta por la presencia de lisozima; productos antimicrobianos, incluyendo péptidos llamados defensinas de criptas (criptidinas); y ligando CD95, que es un miembro de la familia de citocinas del factor de necrosis tumoral (TNF).

- Las células caliciformes de las paredes laterales de las criptas tienen forma de frascos y están llenas con gránulos de mucosos. En estructura y función son como células caliciformes de otras partes, con mucinas neutra y ácida.

- Las **células endocrinas** parecen invertidas, con un núcleo apical y gránulos basales. Sus gránulos con toda probabilidad se secretan hacia la lámina propia. Estas células sintetizan varias hormonas y péptidos gastrointestinales, incluidos gastrina, secretina, colecistocinina, glucagón, péptido intestinal vasoactivo y serotonina. Se cree que estas hormonas regulan muchas funciones gastrointestinales y los tumores derivados de esas células suelen mostrar una secreción hormonal sorprendente.
- Las **células indiferenciadas** en las paredes laterales de la cripta y dispersas entre las células de Paneth en sus bases son las más numerosas de las criptas. Pequeños gránulos secretores de glucoproteínas pueden agruparse en su citoplasma apical. Estas células funcionan como de reserva, a partir de las cuales se renuevan otras células de la mucosa y, por lo tanto, presentan numerosas mitosis.

La **renovación celular** en el intestino delgado se limita a las criptas, donde se dividen las células madre. Las células recién formadas emigran hacia las vellosidades, donde se diferencian en células de absorción y caliciformes y, en un momento dado, presentan apoptosis o se descaman hacia la luz en el ápice de la vellosidad. Su capacidad de absorción es máxima cuando alcanzan el tercio superior de la vellosidad. El epitelio de la mucosa del intestino delgado se sustituye cada 4 a 7 días, lo que explica *por qué el epitelio intestinal es muy sensible a la radiación y los agentes quimioterapéuticos.*

Enfermedades congénitas

La atresia y la estenosis causan obstrucción intestinal neonatal

ATRESIA: Es la oclusión completa de la luz intestinal, que se puede manifestar como 1) un diafragma intraluminal delgado, 2) sacos ciegos proximal y distal unidos por un cordón o 3) extremos ciegos desconectados. El 25% de las atresias se relaciona con un ileon meconial y la fibrosis quística participa en el 10% de los casos.

ESTENOSIS: Es una estenosis incompleta que disminuye el calibre pero no ocluye la luz intestinal. La estenosis puede también ser causada por un diafragma incompleto. Suele ser sintomática en la infancia, pero se han registrado casos que se presentan en adultos de edad madura.

El 25% de las madres de fetos con atresia intestinal alta presenta polihidramnios en el último trimestre del embarazo, supuestamente porque el feto no deglute el líquido amniótico. La atresia o la estenosis intestinal se diagnostica con base en el vómito persistente del líquido del contenido biliar en el primer día de vida. No se expulsa meconio. El intestino fetal obstruido se dilata y llena de líquido, lo que puede detectarse por radiología. La corrección quirúrgica suele ser exitosa, pero a menudo hay otras anomalías como complicación.

Pueden producirse duplicaciones (quistes entéricos) desde el esófago hasta el ano

Estos quistes son estructuras esféricas o tubulares adheridas al tubo alimentario. Pueden ser estructuras quísticas aisladas o comunicarse con la luz intestinal. La duplicación intestinal es de frecuencia máxima en el ileon y, en menor grado, en el yeyuno. Presenta paredes de músculo liso y epitelio de tipo gastrointestinal. Las duplicaciones comunicantes a menudo son revestidas por mucosa gástrica, lo que puede llevar a úlcera péptica, hemorragia o perforación intestinal.

El divertículo de Meckel causa hemorragia, obstrucción y perforación

El divertículo de Meckel, causado por la persistencia del conducto vitelino, es una excrescencia del intestino en el borde antimesentérico del ileon, a una distancia de 60 a 100 cm desde la válvula ileocecal en los adultos. Es la anomalía congénita más frecuente y más significativa del intestino delgado en la clínica (fig. 13-34). El 66% de los pacientes es menor de 2 años.



PATHOLOGY: El divertículo es ligeramente más estrecho que el ileon y de casi 5 cm de longitud. Un cordón fibroso puede colgar libremente desde su ápice o pudiese adherirse al ombligo.

Se han descrito fistulas entre el divertículo de Meckel y el ombligo.

El divertículo de Meckel es un divertículo real, con todas las capas del intestino normal. La mucosa es como la del ileon adyacente. Casi todos los divertículos de Meckel cursan asintomáticos y se encuentran sólo de manera incidental en una laparotomía por otros motivos o en una necropsia. De la minoría de pacientes que presenta síntomas, casi la mitad presenta tejido ectópico gástrico, duodenal, pancreático, biliar o de colon.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS: Las complicaciones del divertículo de Meckel son varias.

- **Hemorragia:** La complicación más frecuente es la hemorragia. Los divertículos de Meckel causan la mitad de las hemorragias del tubo digestivo bajo en los niños. La hemorragia es resultado de la úlcera péptica del ileon adyacente a la mucosa gástrica ectópica.
- **Obstrucción intestinal:** El divertículo puede ser un punto de avance para la invaginación y, así, causa obstrucción intestinal. Los vólvulos alrededor del tejido fibrótico del conducto vitelino también pueden causar obstrucción intestinal.
- **Diverticulitis:** La inflamación del divertículo de Meckel (p. ej., diverticulitis) produce síntomas indistinguibles de los de la apendicitis.

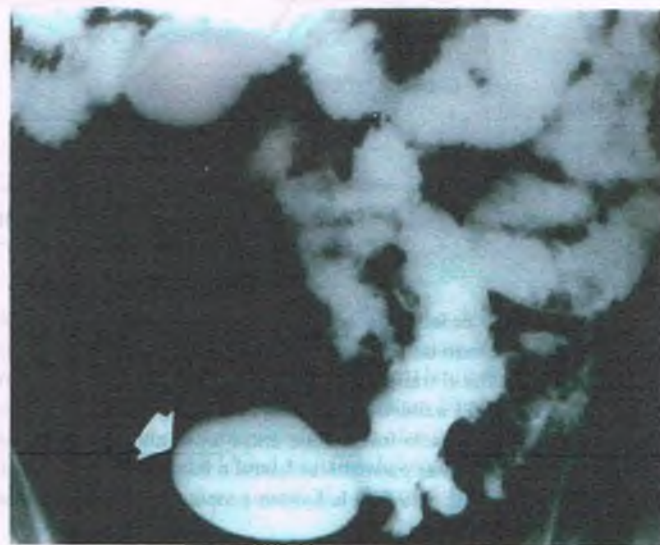


Figura 13-34. Divertículo de Meckel. Una radiografía del intestino delgado con medio de contraste muestra un divertículo lleno de bario en el ileon (flecha).

Así, es buen consejo que un cirujano, que sospecha apendicitis aguda y encuentra un apéndice normal, busque un divertículo de Meckel.

- **Perforación:** La úlcera péptica, ya sea en un divertículo o en el ileon, puede causar perforación y llevar a una peritonitis de rápida diseminación.
- **Fistula:** Se puede observar una excreción fecal desde el ombligo.

La rotación anómala puede llevar a la obstrucción intestinal

La rotación intestinal defectuosa en la vida fetal lleva a posiciones anormales, inserciones y bandas anómalas del intestino delgado y el colon. La importancia clínica de tales anomalías de rotación yace en su propensión a causar vólvulos catastróficos de los intestinos delgado y grueso, con encarcelamiento del intestino en una hernia interna.

El íleo meconial es una complicación temprana de la fibrosis quística

En la fibrosis quística un moco muy viscoso (v. caps. 6 y 12) puede obstruir el conducto pancreático y hacer más espeso el contenido intestinal. En el período neonatal se puede acumular un meconio tenaz y obstruir el intestino delgado. Más allá de la obstrucción, el ileon distal suele contraerse y el ileon intermedio proximal al meconio condensado se dilata. En la mitad de los lactantes afectados, el ileon meconial se complica por 1) vólvulos, 2) perforación con peritonitis meconial o 3) atresia intestinal. El íleo meconial debe diferenciarse de la obstrucción intestinal distal vinculada con la fibrosis quística, donde en un momento dado se puede expulsar un pequeño tapón de meconio del colon distal, aliviando así la obstrucción.

Infecciones del intestino delgado

La diarrea bacteriana es una causa importante de muerte en todo el mundo

La diarrea infecciosa es particularmente letal en países subdesarrollados y en los lactantes. En aquellos países con malas condiciones sanitarias, el número de muertes por diarrea infantil es estratosférico: 1.5 millones de niños menores de 5 años sucumben anualmente por diarrea, más del 80% de ellos en África y el sur de Asia.

El *intestino delgado normalmente contiene pocas bacterias* (por lo general $<10^4$ /ml), principalmente bacilos anaerobios, como los lactobacilos. Esos microorganismos viajan en el bolo alimentario y, por lo general, no colonizan el intestino delgado. La diarrea infecciosa es causada por una colonización bacteriana (p. ej., con cepas toxinógenas de *Escherichia coli* y *Vibrio cholerae*). El factor más significativo en la diarrea infecciosa es una mayor secreción intestinal, estimulada por toxinas bacterianas y hormonas intestinales. La menor absorción y el aumento del peristaltismo contribuyen menos a la diarrea.

El colon aloja a una flora bacteriana abundante, a concentraciones siete órdenes de magnitud mayores que en el intestino delgado. Las bacterias anaerobias en el colon (p. ej., especies de *Bacteroides* y *Clostridium*) rebasan por 1 000 tantos a los microorganismos aerobios. Con el tránsito más rápido del contenido intestinal durante la diarrea, la flora cambia a poblaciones más aerobias, que incluyen *E. coli*, y especies de *Klebsiella* y *Proteus*. Es más, los microorganismos causales se hacen notables y los patógenos del intestino delgado, como *V. cholerae*, pueden constituir el principal aislamiento en las heces.

Varios factores limitan el número de bacterias en el estómago y el intestino delgado: 1) el ácido gástrico inhibe la proliferación bacteriana, lo que explica el sobrecrecimiento bacteriano en el estómago en presencia de aclorhidria; 2) la bilis tiene actividad antimicrobiana; 3) el peristaltismo impulsa el contenido intestinal, limitando así la acumulación bacteriana; 4) la flora normal secreta sus propias sustancias antimicrobianas para mantener un equilibrio ecológico (de hecho, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro altera la flora natural y permite la sobreproliferación de microorganismos por lo general inoocuos, y 5) las células plasmáticas de la lámina propia secretan IgA hacia la luz intestinal.

Los agentes individuales causales de la diarrea infecciosa se discuten en el capítulo 9. Aquí revisamos sólo brevemente las principales entidades. Los agentes de la diarrea infecciosa se clasifican como toxinógenos (p. ej., que producen diarrea por la secreción de toxinas) o como bacterias adherentes o invasoras.

Diarrea toxinógena

Los microorganismos prototipo que causan diarrea por secreción de toxinas son *V. cholerae* y las cepas toxinógenas de *E. coli*.

Las características de la diarrea toxinógena son:

- El daño a la mucosa intestinal es mínimo o nulo.
- El microorganismo se mantiene en la superficie de la mucosa, donde secreta su toxina.
- El líquido secretado hacia el intestino delgado causa diarrea acuosa, lo que puede llevar a la deshidratación, particularmente en el caso del cólera.

Se han aislado muchos microorganismos en la llamada diarrea del viajero, pero la *E. coli* toxinógena es la más frecuente en todos los estudios.

Las bacterias invasoras causan diarrea por lesión directa de la mucosa intestinal

Entre esos microorganismos, las especies de *Shigella*, *Salmonella* y ciertas cepas de *E. coli*, especies de *Yersinia* y *Campylobacter* son las más ampliamente identificadas. Los microorganismos invasores tienden a infectar el ileon distal y el colon, en tanto las bacterias toxinógenas afectan principalmente la parte alta del tubo digestivo. El mecanismo por el que las bacterias invasoras producen diarrea es incierto. Se han identificado enterotoxinas, pero no se ha establecido su participación como causa de diarrea. La invasión de la mucosa por las bacterias aumenta la síntesis de prostaglandinas en el tejido infectado y los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas parecen impedir la secreción de líquido. También puede ser que la mucosa dañada no absorba el líquido de la luz intestinal.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA: SHIGELOSIS: Afecta sobre todo al colon, pero en ocasiones también al ileon terminal. Una mucosa granular y hemorrágica contiene muchas úlceras serpiginosas, poco profundas. La inflamación es especialmente grave en el colon sigmoideos y el recto, pero por lo general es superficial. En una etapa temprana, los neutrófilos se acumulan en las criptas dañadas (abscesos de las criptas), a semejanza de lo ocurrido en la colitis ulcerativa (v. a continuación) y los folículos linfoides de la mucosa se desintegran para formar úlceras. Conforme cede la infección, las úlceras cicatrizan y la mucosa retorna a su estado normal.

FIEBRE TIFOIDEA: La fiebre tifoidea (enteritis por *Salmonella typhi*) es rara hoy en los países industrializados, pero aún constituye un problema en aquellos en proceso de desarrollo. La necrosis del tejido linfoide, principalmente en el íleon terminal, lleva a la aparición de úlceras dispersas. Las infecciones de las placas de Peyer dan como resultado úlceras ovales donde la dimensión mayor se corresponde con el eje longitudinal del intestino. En ocasiones, los folículos linfoides del intestino grueso o el apéndice se ulceran. La base de la úlcera contiene tejido necrótico negro, mezclado con fibrina.

Las lesiones tempranas de la fiebre tifoidea muestran grandes macrófagos basófilos llenos de bacilos tifoideos, eritrocitos y detritos necróticos. La necrosis de los folículos linfoides se vuelve confluyente y es seguida por la ulceración de la mucosa. De manera similar, se observan hiperplasia linfoide y necrosis en los ganglios linfáticos regionales. A la semana de la aparición de los síntomas agudos, las úlceras cicatrizan por completo y dejan poca fibrosis y otras secuelas. La **hemorragia y la perforación intestinal**, principalmente en el íleon, son las complicaciones más temidas de la fiebre tifoidea y tienden a presentarse en la tercera semana del proceso y durante la convalecencia.

SALMONELOSIS NO TIFOIDEA: Antes conocida como fiebre paratifoidea, esta enteritis es causada por cepas de *Salmonella* diferentes de *S. typhi* y, en general, es bastante menos grave que la fiebre tifoidea. Su sitio diana principal es el íleon, pero puede producirse también una afección menor del colon. Los microorganismos invaden la mucosa, que muestra leve ulceración, edema e infiltración por neutrófilos. La diseminación hematogena desde el intestino puede llevar a la infección a los huesos, las articulaciones y las meninges. Es interesante que las personas con drepanocitemia tiendan a desarrollar osteomielitis por especies de *Salmonella*, supuestamente porque la fagocitosis de los productos de la hemólisis impide una mayor ingestión celular de los microorganismos y permite su diseminación en la corriente sanguínea.

CEPAS ENTEROINVASORAS, ENTEROADHERENTES Y ENTEROHEMORRÁGICAS DE ESCHERICHIA COLI: Estos microorganismos pueden por lo general causar diarrea sanguinolenta similar a la de la shigelosis, y son una causa notable de diarrea del viajero. Ciertas cepas de *E. coli*, en particular el serotipo O157:H7, producen toxinas como las especies de *Shigella*, pero no se ha aclarado la participación de esas proteínas en la patogenia de la enterocolitis. También se ha señalado al serotipo O157:H7 de *Escherichia coli* como participante del síndrome urémico hemolítico en los niños.

ENTEROCOLITIS POR ESPECIES DE YERSINIA: La *Yersinia enterocolitica* y la *Yersinia pseudotuberculosis* se transmiten a través de mascotas o alimentos contaminados y la infección es más frecuente en los niños pequeños. La infección por especies de *Yersinia* causa diarrea, cólicos y fiebre, y dura de 1 a 3 semanas. Las placas de Peyer se muestran hiperplásicas, con ulceración aguda de la mucosa suprayacente. Un exudado fibrinopurulento cubre las úlceras y a menudo contiene muchos microorganismos.

Además de causar enterocolitis, las especies de *Yersinia* originan una adenitis mesentérica aguda y dolor del cuadrante inferior derecho abdominal. Los niños infectados han sido objeto de laparotomía como resultado de la confusión del padecimiento con una apendicitis. Al microscopio, los ganglios linfáticos muestran granulomas epitelioides con necrosis central en el caso de *Y. pseudotuberculosis*. El íleon y el apéndice pueden contener granulomas similares, que causan un aspecto que se ha confundido con la enfermedad de Crohn.

Los adultos, que son menos susceptibles a la infección por especies de *Yersinia* que los niños, presentan diarrea aguda, a menudo seguida en unas cuantas semanas por eritema nodoso, eritema multiforme o poliartritis. Los pacientes con enfermedades debilitantes crónicas pueden sufrir bacteriemia mortal por especies de *Yersinia* resistentes al tratamiento con antibióticos. Es interesante que las personas con talaemia tengan una propensión a la infección por *Y. enterocolitica*.

Tabla 13-1

Patrones histológicos de las infecciones bacterianas del tubo digestivo

Minimos cambios inflamatorios	<i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> toxigena <i>Neisseria</i> sp.
Colitis autolimitada aguda	Especies de <i>Shigella</i> <i>Campylobacter jejuni</i> Especies de <i>Aeromonas</i> Especies de <i>Salmonella</i> <i>Clostridium difficile</i>
Patrón pseudomembranoso	<i>C. difficile</i> Especies de <i>Shigella</i> <i>E. coli</i> enterohemorrágica
Granulomas	Especies de <i>Yersinia</i> <i>Mycobacterium bovis</i> <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> Actinomicosis
Macrófagos	Enfermedad Whipple (<i>Tropheryma whippelii</i>) <i>M. avium-intracellulare</i>
Linfocitos, macrófagos	<i>Lymphogranuloma venereum</i>
Distorsión de la arquitectura	<i>Salmonella typhimurium</i> Especies de <i>Shigella</i>

CAMPYLOBACTER JEJUNI: Es una de las causas más frecuentes de diarrea bacteriana, con una incidencia mayor que aquella por especies de *Salmonella* diferentes a la *typhi* y de *Shigella*, en algunos estudios de Estados Unidos. En un informe de Gran Bretaña, las especies de *Campylobacter* causaron la mitad de las diarreas bacterianas. Los seres humanos contraen la enfermedad sobre todo por contacto con animales domésticos infectados, o al comer alimentos mal cocinados o contaminados. Los adultos suelen recuperarse en menos de 1 semana.

En la tabla 13-1 se enlistan las alteraciones patológicas básicas de las infecciones bacterianas gastrointestinales.

Intoxicación alimentaria

Los agentes infecciosos pueden producir diarrea por la elaboración de enterotoxinas en alimentos contaminados que después se ingieren.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS: Es una causa frecuente de intoxicación alimentaria. Los síntomas son resultado de la ingestión de alimentos contaminados por cepas de *Staphylococcus* que producen una exotoxina que daña al epitelio gastrointestinal. Se producen vómito grave y cólicos en las 6 h siguientes a la ingestión, a menudo seguidos por diarrea. La mayoría de los pacientes se recupera en 1 a 2 días.

CLOSTRIDIUM PERFRINGENS: Esta bacteria elabora una enterotoxina que causa vómito y diarrea. El microorganismo es anaerobio, pero tolera la exposición al aire durante hasta 3 días. La actividad de la enterotoxina es máxima en el íleon. En la mayor parte de los casos, la diarrea acuosa y el dolor abdominal intenso se inician de 8 a 24 h después de la ingestión de alimentos contaminados y duran casi 1 día.

Las causas más frecuentes de gastroenteritis viral en Estados Unidos corresponden a rotavirus y virus Norwalk

ROTAVIRUS: La infección por rotavirus es una causa frecuente de diarrea infantil. Contribuye con casi la mitad de las diarreas agudas en los

niños hospitalizados menores de 2 años. Se han demostrado rotavirus en especímenes de biopsia duodenal y se vincula con la lesión del epitelio superficial y la alteración de la absorción intestinal por períodos de hasta 2 meses.

VIRUS DE NORWALK: Estos agentes contribuyen con un 33% de las epidemias de gastroenteritis viral en Estados Unidos. El virus se dirige a la porción alta del intestino delgado y causa lesiones en parche de la mucosa y absorción deficiente. Son frecuentes el vómito y la diarrea, pero los síntomas se resuelven en 2 días

Otros virus involucrados como agentes etiológicos de la diarrea infecciosa incluyen echovirus, virus coxsackie, citomegalovirus, adenovirus y coronavirus.

Se produce tuberculosis intestinal después de ingerir *Mycobacterium Bovis*

En tiempos una enfermedad importante, la tuberculosis gastrointestinal es ahora rara en los países industrializados del mundo, pero aún constituye un problema en los subdesarrollados. La tuberculosis intestinal por lo general implica la infección por *Mycobacterium bovis*, que se transmite principalmente por leche contaminada. Sin embargo, el control de la tuberculosis en los hatos de ganado lechero y la pasteurización de la leche han convertido en una curiosidad a la infección por *M. bovis*.

La tuberculosis intestinal es causada principalmente por la ingestión de bacterias en los alimentos o por la deglución de esputo infeccioso. El bacilo de la tuberculosis es protegido de la digestión por su cápsula cerosa y pasa al interior del intestino delgado. Después, establece un sitio de infección, por lo general (90% de los pacientes) en la región ileocecal, donde el tejido linfoideo es abundante. También se produce infección en el colon, el yeyuno, el apéndice, el recto y el duodeno, en ese orden de frecuencia.



PATOLOGÍA: La tuberculosis intestinal puede presentarse con úlceras circulares de tamaño variable en el plano transverso del intestino. Conforme las úlceras cicatrizan, la fibrosis reactiva puede causar estenosis circunferencial ("anillo de servilleta") de la luz intestinal. Los ganglios linfáticos mesentéricos por lo general están crecidos, con necrosis caseosa.

Se pueden encontrar granulomas en todas las capas de la pared intestinal, en particular en las placas de Peyr y los folículos linfoides. Las estenosis intestinales tuberculosas son difíciles de distinguir de otras causas de estenosis, como las de la enterocolitis isquémica o la enfermedad de Crohn.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Casi todos los pacientes con tuberculosis intestinal se quejan de dolor abdominal crónico y casi el 66% presenta una tumoración abdominal palpable, por lo general en el cuadrante inferior derecho. La desnutrición, la disminución de peso, la fiebre y la debilidad son frecuentes. Las complicaciones incluyen obstrucción, fistulas, perforación y abscesos.

Se producen infecciones micóticas intestinales, sobre todo en pacientes con inmunodepresión

El tubo digestivo no es un ambiente hospitalario para los hongos y hay pocos de ellos de tipo comensal (sobre todo levaduras y especies anaerobias de actinomicetos); las infecciones micóticas del intestino son por lo general oportunistas. La supresión de la flora bacteriana normal por los antibióticos también favorece la proliferación de hongos. Bajo esas circunstancias, la micosis más frecuente es la causada por especies de *Candida*. Ocasionalmente se encuentran otros hongos, como especies de los géneros *Histoplasma* y *Mucor*.



PATOLOGÍA: La candidiasis y la mucormicosis por lo general causan erosiones de la mucosa, que pueden avanzar hasta úlceras grandes rodeadas por hemorragia y necrosis. La reacción inflamatoria es, por lo general, aguda, pero refleja el grado de inmunodepresión. La mucormicosis a menudo invade los vasos sanguíneos, donde produce trombosis e infarto, pero la diseminación hematogena desde el intestino es rara. La histoplasmosis diseminada puede afectar al intestino, donde origina placas elevadas que se ulceran y pueden incluso perforarse.

Los parásitos del intestino delgado incluyen especies de protozoarios y metazoarios

Las afecciones parasitarias del intestino delgado se detallan en el capítulo 9 e incluyen 1) protozoarios, como *Giardia lamblia*, especies de *Coccidia* y especies de *Cryptosporidia*; 2) nemátodos (gusanos redondos), como especies de *Ascaris*, *Strongyloides*, y *uncinarias*, y 3) gusanos planos. Estos últimos pueden ser acintados (céstodos) como *Diphyllobothrium latum*, *Taenia solium*, *Taenia saginata* y *Hymenolepis nana*. Las fasciolas (tremátodos) incluyen esquistosomas y la gigante intestinal *Fasciolopsis buski*. Además, la triquinosis tiene una fase intestinal durante la cual el vómito, la diarrea y el cólico simulan una intoxicación alimentaria aguda o una enteritis bacteriana.

Enfermedades vasculares del intestino delgado

La alteración del riego sanguíneo intestinal por cualquier motivo puede causar enfermedad intestinal isquémica. Las manifestaciones de la isquemia intestinal son diversas. El tipo más frecuente de enfermedad intestinal isquémica es la isquemia intestinal aguda, que causa lesiones que van desde necrosis de la mucosa hasta el infarto de la pared intestinal. Los síndromes de isquemia intestinal crónica son menos frecuentes y, en general, requieren la afección grave de dos o más arterias principales, por lo general por aterosclerosis.

La oclusión de la arteria mesentérica superior es la causa más frecuente de isquemia intestinal aguda



FACTORES ETIOLÓGICOS:

OCLUSIÓN ARTERIAL: La oclusión súbita de una gran arteria por trombosis o embolia lleva a un infarto del intestino delgado, antes de que haya compensación por circulación colateral. Dependiendo del tamaño de la arteria, el infarto puede ser segmentario o llevar a la gangrena virtualmente por todo el intestino delgado (fig. 13-35). El infarto intestinal oclusivo es con máxima frecuencia causado por la oclusión embólica o trombótica de la arteria mesentérica superior. Una cifra menor es producto de vasculitis, que a menudo afecta a las arterias pequeñas. Además de las lesiones vasculares intrínsecas, los vólvulos, la invaginación y la encarcelación intestinales en un saco herniario pueden todas llevar a una oclusión arterial, así como venosa.

ISQUEMIA INTESTINAL NO OCLUSIVA: La necrosis isquémica intestinal sin oclusión vascular aguda es más frecuente que la de tipo oclusivo, y puede ser igual de extensa. Se observa en pacientes con hipoxia y disminución del gasto cardíaco por choque, por una variedad de causas que incluyen hemorragia, septicemia e infarto miocárdico agudo. En el choque, el riego sanguíneo se redistribuye en favor del cerebro y otros órganos vitales y los pacientes a menudo reciben agentes α -adrenérgicos que desvían todavía más sangre, alejándola del intestino. La presión de perfusión drásticamente disminuida lleva al colapso arteriolar, que agrava la isquemia.



Figura 13-35. Infarto del intestino delgado. Este lactante murió después de una crisis de dolor abdominal intenso y choque. La necropsia mostró volúmenes del intestino delgado que ocluyeron la arteria mesentérica superior. Todo el intestino delgado se encuentra dilatado, gangrenoso y hemorrágico.

TROMBOSIS DE LAS VENAS MESENTÉRICAS: Sus causas incluyen estados de hipercoagulabilidad, estasis e inflamación (pileflebitis). Casi todas las trombosis afectan a la vena mesentérica superior; el 5% afecta a la vena mesentérica inferior. El riego sanguíneo colateral en la distribución de la vena mesentérica superior suele ser suficiente para impedir el infarto intestinal.

PATOLOGÍA: El intestino infartado está edematoso y de color difusamente púrpura. La demarcación entre el intestino infartado y el tejido normal suele ser bien definida, aunque la oclusión venosa puede llevar a un aspecto más difuso. La hemorragia es notable en la mucosa y submucosa, en especial en la oclusión venosa (p. ej., trombosis de la vena mesentérica). La mucosa superficial muestra esfacelos blancos irregulares y la pared se vuelve delgada y se distiende. Puede haber burbujas de gas (neumatosis) en la pared intestinal y las venas mesentéricas. La superficie serosa es nebulosa y está cubierta por un exudado inflamatorio.

La disfunción del músculo liso interfiere con el peristaltismo y lleva a un **íleon adinámico**, donde el intestino proximal a la lesión se encuentra dilatado y lleno de líquido. Los microorganismos intestinales pueden pasar a través de la pared dañada y causar **peritonitis** o **septicemia**.

En la **isquemia intestinal no oclusiva**, la principal lesión se restringe inicialmente a la mucosa. Los cambios de la mucosa varían desde focos de dilatación capilar con unos cuantos eritrocitos extravasados hasta la necrosis hemorrágica grave y la hemorragia hacia la luz intestinal. Si el paciente sobrevive a las crisis de hipoperfusión, el intestino puede por completo repararse, o pudiese cicatrizar con tejido de granulación y fibrosis, y la formación eventual de una **estenosis**.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS: El dolor abdominal empieza de manera abrupta, a menudo con diarrea sanguinolenta, hematemesis y choque. En pacientes sin tratamiento, es frecuente la perforación. *Conforme el infarto avanza, las manifestaciones sistémicas se tornan más graves (síndrome de disfunción de órganos múltiples).* En el infarto extenso, que es resultado de una oclusión de la arteria mesentérica superior en su parte proximal, casi se tiene que resecar todo el intestino delgado, una situación no compatible con la supervivencia final.

La isquemia intestinal crónica lleva a dolor recurrente abdominal

La estenosis aterosclerótica de las arterias esplácnicas mayores lleva a una isquemia intestinal crónica. Como en el corazón, esto causa un dolor abdominal intermitente denominado **angina intestinal (abdominal)**. El dolor suele iniciarse dentro de la media hora que sigue a la ingestión de alimentos y dura unas cuantas horas. El infarto intestinal franco puede ser precedido por una angina abdominal. El dolor abdominal recurrente puede también reflejar la presión sobre el tronco celiaco o las estructuras circundantes, el llamado **síndrome de compresión celiaca**.



PATOLOGÍA: La isquemia crónica del intestino delgado puede llevar a la aparición de fibrosis y estenosis. Las estenosis isquémicas del intestino delgado pueden ser únicas o múltiples, y producir obstrucción intestinal y, en ocasiones, absorción deficiente por estasis y sobreproliferación bacteriana. Estas estenosis son concéntricas y la mucosa de la región se atrofia, a menudo por una o más úlceras pequeñas. La submucosa se hace gruesa y fibrosa con tejido de granulación, que puede involucrar a las capas musculares. Tal vez se observe depósito de hemosiderina, en particular cerca de la muscularis mucosa.

Absorción deficiente

La absorción deficiente es un término general que describe varios trastornos clínicos donde se absorben inadecuadamente nutrientes importantes en el tubo digestivo. Alguna absorción de nutrientes se produce en el estómago y en el colon, pero sólo aquella desde el intestino delgado, principalmente en la porción proximal, tiene importancia clínica. Dos sustancias se absorben preferentemente en la porción distal del intestino delgado: sales biliares y vitamina B₁₂.

En presencia de una absorción intestinal normal, hay una fase luminal y una intestinal (fig. 13-36). La **fase luminal** (p. ej., aquellos procesos que se producen dentro de la luz del intestino delgado) altera el estado fisicoquímico de los nutrientes, de manera que puedan captarse por las células de absorción. La **fase intestinal** incluye procesos que se presentan en las células y los conductos de transporte de la pared intestinal. Cada fase tiene varios componentes críticos; la alteración de uno o más de ellos lleva a una modificación de la absorción.

En la fase luminal, deben secretarse **enzimas pancreáticas** y **ácidos biliares** hacia la luz intestinal en cantidades adecuadas y en un estado fisicoquímico normal. Además, debe haber un flujo normal y regulado del contenido gástrico hacia el duodeno y un pH duodenal apropiadamente alto. La excreción normal de enzimas pancreáticas hacia el duodeno requiere una función exocrina adecuada del páncreas y la ausencia de obstrucción del flujo del jugo pancreático.

El aporte de bilis en cantidad y calidad normales al duodeno incluye 1) función hepática adecuada, 2) flujo biliar sin obstrucción y 3) circulación enterohepática de sales biliares intacta. La circulación enterohepática de la bilis se inicia con la absorción de casi todas las sales biliares intestinales desde el íleon distal y termina con su excreción hacia el duodeno a través de los conductos biliares. Normalmente, el 95% de las sales biliares intestinales se recicla a través de este circuito; el 5% se

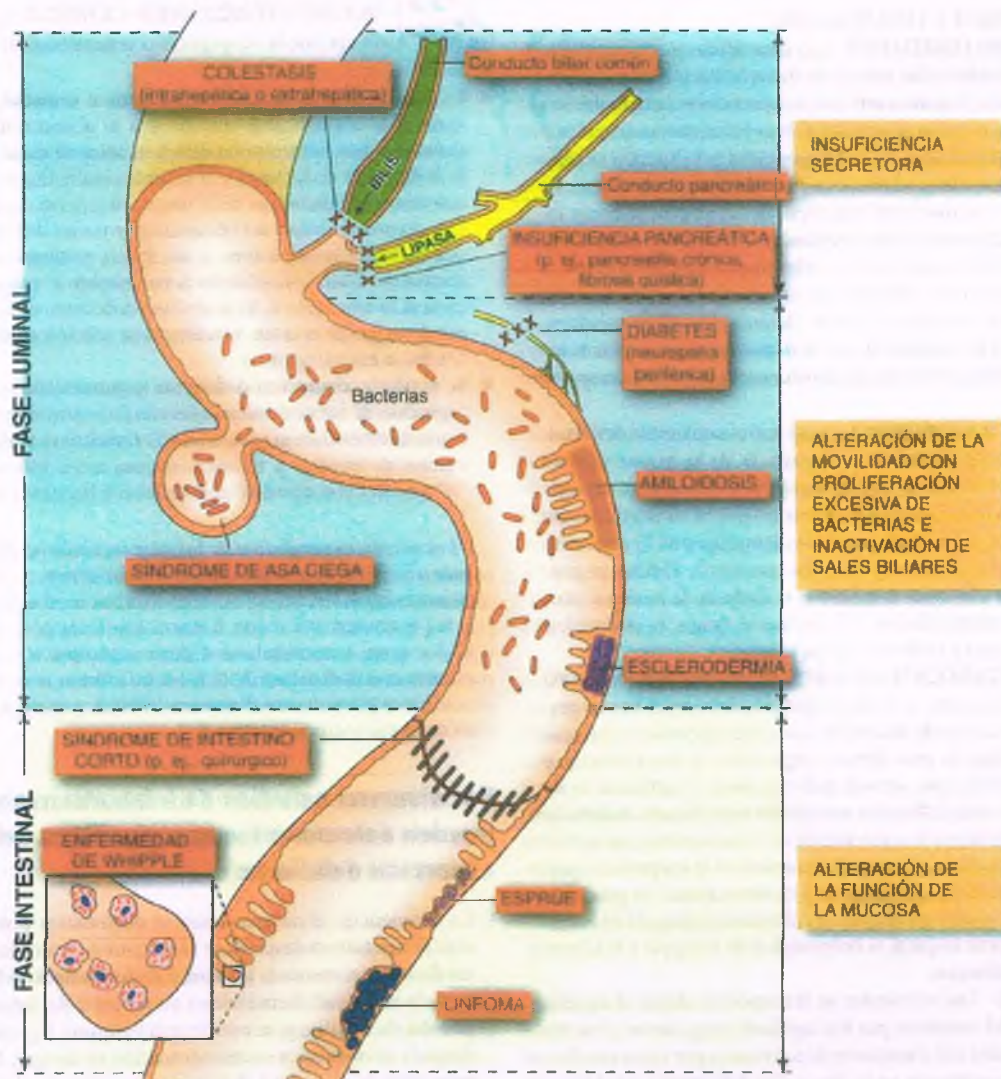


Figura 13-36. Causas de absorción deficiente.

excreta en las heces. El funcionamiento normal de la circulación enterohepática requiere 1) que la microflora intestinal sea normal, 2) una función de absorción normal en el íleon y 3) un sistema biliar sin obstrucciones.

La absorción intestinal deficiente de fase luminal a menudo refleja una insuficiencia de ácidos biliares

- Se produce una **interrupción de la continuidad normal de la porción distal del estómago y el duodeno** después de las operaciones quirúrgicas gastroduodenales (gastrectomía, antrectomía, piloroplastia).
- La **disfunción pancreática** puede deberse a pancreatitis crónica, carcinoma pancreático o fibrosis quística.
- Pueden producirse **deficiencia o ineficacia de las sales biliares** por tres posibles causas:

1. **Alteración de la excreción de bilis** resultante de una enfermedad hepática.
2. **Sobreproliferación bacteriana** por alteración de la movilidad intestinal, como en el síndrome de asa ciega, los divertículos múl-

tiples del intestino delgado y los defectos musculares o neurógenos de la pared intestinal (p. ej., amiloidosis, esclerodermia, enteropatía diabética). Cuando la movilidad gastrointestinal es defectuosa, las sales biliares se desconjugan por el exceso de flora bacteriana y no pueden formar micelas, que son indispensables para la absorción normal de los monoglicéridos y los ácidos grasos libres.

3. **Deficiencia de sales biliares** por ausencia o derivación del íleon distal, causada por extirpación quirúrgica, anastomosis quirúrgica, fistulas o enfermedad ileal (p. ej., enfermedad de Crohn, linfoma).

La absorción deficiente de fase intestinal a menudo refleja defectos enzimáticos específicos o una alteración del transporte

Aunque las anomalías en cualquiera de estos cuatro componentes de la fase intestinal pueden causar absorción deficiente, algunas enfermedades afectan a más de uno de esos componentes. En la figura 13-36 se resumen las principales causas de absorción deficiente.



FACTORES ETIOLÓGICOS:

MICROVELLOSIDADES: Las disacaridasas y oligopeptidasas intestinales están unidas de manera integral a las membranas de las vellosidades. Las disacaridasas son esenciales para la absorción de azúcares, puesto que sólo se pueden absorber los monosacáridos por las células epiteliales intestinales. Los oligopéptidos y dipéptidos se pueden absorber por mecanismos alternos que no requieren peptidasas. La función anormal de las microvellosidades puede ser primaria, como en las deficiencias primarias de disacaridasas, o secundaria, cuando hay daño a las vellosidades, como en la enfermedad celíaca (esprúe; v. a continuación). Las diversas deficiencias enzimáticas (p. ej., de lactasa) se caracterizan por la intolerancia de los disacáridos correspondientes.

En la tabla 13-2 se enlistan las raras deficiencias enzimáticas heredadas y de portadores que llevan a los trastornos selectivos del transporte intestinal.

SUPERFICIE DE ABSORCIÓN: La longitud considerable del intestino delgado y la amplificación de la superficie de su pared por los pliegues intestinales (válvulas de Kerckring) proveen una gran superficie de absorción. La disminución importante de esta zona puede causar absorción deficiente. La superficie puede disminuir por 1) la resección del intestino delgado (síndrome de intestino corto), 2) fistulas gastrocómicas (que evaden el intestino delgado) o 3) daño de la mucosa, causado por varias enfermedades del intestino delgado (enfermedad celíaca, esprúe tropical y enfermedad de Whipple).

FUNCIÓN METABÓLICA DE LAS CÉLULAS DE ABSORCIÓN: Para su posterior transporte a la circulación, los nutrientes deben degradarse dentro de las células de absorción. Los monoglicéridos y los ácidos grasos libres se reintegran para formar triglicéridos y son cubiertos por proteínas (apoproteínas) para formar quilomicrones y partículas de lipoproteínas. Se observa una disfunción metabólica específica en la **abetalipoproteinemia** (vinculada con la acantocitosis de los eritrocitos), un trastorno en el que las células de absorción no pueden sintetizar la apoproteína requerida para el ensamblaje de lipoproteínas y quilomicrones. Se produce un daño inespecífico a las células del epitelio del intestino delgado en la enfermedad celíaca, el esprúe tropical, la enfermedad de Whipple y la hiperacididad debida a un gastrinoma.

TRANSPORTE: Los nutrientes se transportan desde el epitelio a través de la pared del intestino por los capilares sanguíneos y los vasos linfáticos. La alteración del transporte de nutrientes por estos conductos probablemente es importante en la absorción deficiente vinculada con la enfermedad de Whipple, el linfoma intestinal y la linfangiectasia congénita.

Tabla 13-2

Enfermedades congénitas del transporte intestinal

Grasa	Fibrosis quística Abetalipoproteinemia e hipobetalipoproteinemia Enfermedad de retención de quilomicrones
Carbohidratos	Absorción deficiente de glucosa-galactosa Deficiencias de disacaridasas Deficiencia congénita de lactasa Deficiencia de sacarosa-isomaltasa
Aminoácidos	Enfermedad de Hartnup Intolerancia de proteínas lisinúricas
Electrolitos	Diarreas congénitas por Cl^- y Na^+
Vitaminas	Deficiencia de transcobalamina II Deficiencia de cobalamina C



MANIFESTACIONES CLÍNICAS: La absorción deficiente puede ser específica o generalizada.

- La **absorción deficiente específica o aislada** refleja un defecto molecular identificable que lleva a la absorción deficiente de un nutriente. Son ejemplos las deficiencias de disacaridasas (sobre todo la deficiencia de lactasa) y la carencia del factor intrínseco gástrico, que causa insuficiencia de vitamina B_{12} (p. ej., anemia perniciosa). Las anemias pueden ser causadas por varias deficiencias específicas que incluyen las de hierro, ácido fólico, vitamina B_{12} , o una combinación de ellas. Una diátesis hemorrágica se puede deber a la deficiencia de vitamina K; la absorción deficiente de vitamina D y calcio puede originar tetania, osteomalacia (en los adultos) o raquitismo (en los niños) (cap. 8).
- Se produce **absorción deficiente generalizada** cuando se altera la captación de varias o todas las clases de nutrientes mayores. Conduce a una desnutrición generalizada. En adultos se manifiesta con disminución de peso y, a veces, caquexia; en niños corresponde a un "retraso del crecimiento" con deficiente aumento ponderal.

Los efectos secundarios de las sustancias no absorbidas o parcialmente absorbidas pueden llevar a la diarrea. En la deficiencia de disacaridasas, los azúcares no hidrolizados en el intestino se degradan por las bacterias del colon hasta ácido láctico, dióxido de carbono (CO_2) y agua, causando una diarrea explosiva con fermentación. En pacientes con disfunción ileal, las sales biliares no absorbidas ingresan al colon y pueden causar diarrea colerética, porque estimulan la secreción en ese segmento intestinal.

Por diversos estudios de laboratorio se pueden detectar formas específicas de absorción deficiente

La deficiencia de disacaridasas se diagnostica por determinación del azúcar sanguíneo después de la ingestión de una cantidad estándar de un disacárido, como en la **prueba de tolerancia de lactosa**, o por medición de la actividad enzimática en biopsias del intestino delgado. En la **prueba de Schilling**, se administra vitamina B_{12} con marca isotópica y después se cuantifica su concentración en sangre. Esto ayuda a distinguir entre la absorción deficiente por carencia del factor intrínseco y otras causas de absorción deficiente de la vitamina B_{12} .

En la absorción deficiente generalizada casi siempre hay alteración de la absorción de la grasa de los alimentos. El análisis cuantitativo de la grasa fecal es la prueba más confiable y sensible de la función digestiva y de absorción global y constituye el estándar para todas las otras pruebas de absorción deficiente. La esteatorrea (presencia de grasa en las heces) es índice de una absorción deficiente generalizada.

Merecen mención unas cuantas pruebas actualmente en uso para valorar diversas causas de absorción deficiente.

- Absorción D-Xylose:** La xilosa es un azúcar de cinco carbonos cuya absorción no requiere componente alguno de la fase luminal. Las cifras sanguíneas y la excreción urinaria de este compuesto después de la ingestión de una cantidad definida, por lo tanto, son útiles para estudiar la fase intestinal de absorción.
- Prueba respiratoria de la $^{14}CO_2$ -colilglicina:** La determinación de $^{14}CO_2$ en el aire exhalado después de la administración oral de $^{14}CO_2$ -colilglicina es una prueba de la absorción de las sales biliares por el íleon. Se usa en el diagnóstico del síndrome de asa ciega o estancamiento (causada por sobreproliferación bacteriana) y de la función de absorción ileal. Una prueba más reciente para detectar sobreproliferación bacteriana es la prueba respiratoria de ^{14}C -xilosa.
- Prueba de Schilling:** Originalmente diseñada para el diagnóstico de la anemia perniciosa, esta prueba se ha modificado para estudiar la absorción del íleon, la sobreproliferación bacteriana y la función pancreática.

La deficiencia de lactasa causa intolerancia de productos lácteos

El borde en cepillo del intestino contiene disacaridasas, que son importantes para la absorción de los carbohidratos. Como constituyente prominente de la leche y muchos otros productos lácteos, la lactosa es uno de los disacáridos más frecuentemente presentes en los alimentos. Antes de que se domesticaran los animales productores de leche, hace casi 9 000 años, la leche humana probablemente era la única consumida por los bebés y niños pequeños. Los productos lácteos no existían. La disponibilidad de leche no humana favoreció la producción de lactasa, tal vez llevando a las sociedades con crianza de ganado (p. ej., europea) a desarrollar tolerancia a la lactosa, en tanto quienes no criaban ganado (p. ej., nativos estadounidenses, asiáticos) tendieron a hacerse intolerantes de la lactosa.

La deficiencia de lactasa adquirida es extensa, con síntomas que inicialmente principian en la adolescencia. Los pacientes se quejan de distensión abdominal, flatulencia y diarrea después de consumir *productos lácteos*. El retiro de la leche y sus productos de los alimentos alivia esos síntomas. Las enfermedades que lesionan la mucosa intestinal (p. ej., enfermedad celíaca o enteritis por radiación) pueden también llevar a la deficiencia adquirida de lactasa. La deficiencia congénita de lactasa es rara, pero puede ser mortal si no se detecta.

La enfermedad celíaca refleja una respuesta inmunitaria al gluten presente en los cereales

La enfermedad celíaca (*esprúe celíaco, enteropatía sensible al gluten*) se caracteriza por 1) una absorción deficiente generalizada, 2) lesiones de la mucosa intestinal y 3) una respuesta rápida clínica e histopatológica al retiro de la dieta de los alimentos que contienen gluten.



EPIDEMIOLOGÍA: La enfermedad celíaca tiene distribución mundial y afecta a todos los grupos étnicos, incluyendo tal vez al 1% de los individuos de raza blanca. Hay un ligero predominio femenino, de 1,3:1. Puede observarse en cualquier momento después de que se introdujeron los cereales a la alimentación. Casi todos los casos se diagnostican durante la infancia, pero la enfermedad puede hacerse clínicamente aparente por primera vez en una etapa tan tardía como el séptimo decenio de la vida.

PATOGENIA MOLECULAR: La predisposición genética y la exposición a la gliadina son factores cruciales para el desarrollo de la enfermedad celíaca.

PARTICIPACIÓN DE LAS PROTEÍNAS DE LOS CEREALES: Si se tratan exitosamente, los pacientes asintomáticos con enfermedad celíaca que consumen harina de trigo, cebada o centeno posteriormente presentan las manifestaciones clínicas e histopatológicas del *esprúe celíaco*. Las harinas de otros granos, como el arroz y el maíz, no tienen tal efecto. Tanto la porción hidrosoluble de la harina de trigo, **gluten**, como un extracto alcohólico llamado **gliadina**, tienen el mismo efecto.

FACTORES GENÉTICOS: El *esprúe celíaco* es causado por una coparticipación de factores genéticos complejos más una respuesta inmunitaria anormal ante los antígenos de los cereales ingeridos. Las

formas de enfermedad celíaca, manifiesta y latente, tienen presencia familiar. La concordancia para la enfermedad celíaca en parientes de primer grado es de entre el 8 y el 18%, y alcanza el 70% en los gemelos monocigotos. Casi el 90% de los pacientes con enfermedad celíaca porta el antígeno de histocompatibilidad HLA-B8, y se ha comunicado una frecuencia comparable de HLA-DR8 y DQ2.

FACTORES INMUNITARIOS: La enfermedad celíaca se caracteriza por el daño en las células epiteliales intestinales y un incremento notable en los linfocitos T CD8⁺ del epitelio, y de células plasmáticas en la lámina propia. El reto con gliadina en las personas con *esprúe celíaco* tratado estimula la síntesis local de inmunoglobulinas.

La mayoría de los pacientes (90%) con enfermedad celíaca sin tratamiento presenta pruebas serológicas de infección previa por el serotipo 12 de adenovirus, que infecta al tubo digestivo humano, y una de sus proteínas tiene una región de homología de la secuencia de aminoácidos con respecto a la α -gliadina. La exposición de una persona genéticamente susceptible a los cereales que contienen gluten pudiese entonces estimular una reacción inmunitaria contra la gliadina en la superficie de las células epiteliales intestinales.

Casi todos los pacientes presentan anticuerpos antigliadina y antiendomiso, pero aún no se precisa su participación en la patogenia de la enfermedad.

VÍNCULO CON LA DERMATITIS HERPETIFORME: La enfermedad celíaca en ocasiones se vincula con la dermatitis herpetiforme, una enfermedad cutánea vesicular que, por lo general, afecta las superficies extensoras y las partes expuestas del cuerpo. En la dermatitis herpetiforme, la infiltración subepidérmica por neutrófilos causa edema local y formación de ampollas. Se detectan depósitos de IgA en la membrana basal. Casi todos los pacientes con dermatitis herpetiforme tienen una lesión como la de la enfermedad celíaca en la mucosa del intestino delgado, si bien sólo el 10% presenta absorción deficiente manifiesta. El tratamiento con una dieta sin gluten lleva a la mejoría de los síntomas gastrointestinales y las lesiones cutáneas. El gen HLA-B8 es mucho más frecuente en pacientes con dermatitis herpetiforme que en otros.

La absorción deficiente en la enfermedad celíaca probablemente es resultado de múltiples factores, que incluyen disminución de la superficie de la mucosa intestinal (por borramiento de las vellosidades y microvellosidades) y alteración del metabolismo en las células epiteliales dañadas. La deficiencia secundaria de disacaridasas por daño de las microvellosidades puede también participar. Se presenta en la figura 13-37 un mecanismo hipotético para la patogenia de la enfermedad celíaca.



PATOLOGÍA: Las biopsias del intestino delgado tomadas muy tempranamente en la enfermedad pueden mostrar infiltración linfocítica intraepitelial de las criptas y la superficie del epitelio en vellosidades de aspecto normal. La enfermedad celíaca por completo manifiesta muestra una mucosa plana con 1) borramiento o desaparición total de las vellosidades, 2) daño de las células epiteliales de la superficie de la mucosa, con numerosos linfocitos intraepiteliales (células T) y 3) aumento de las células plasmáticas en la lámina propia pero no en capas más profundas (fig. 13-38). Las anomalías histológicas más graves en la enfermedad celíaca no tratada suelen presentarse en el duodeno y la parte proximal del yeyuno. Hay una disminución progresiva de la gravedad distal y en algunos casos la

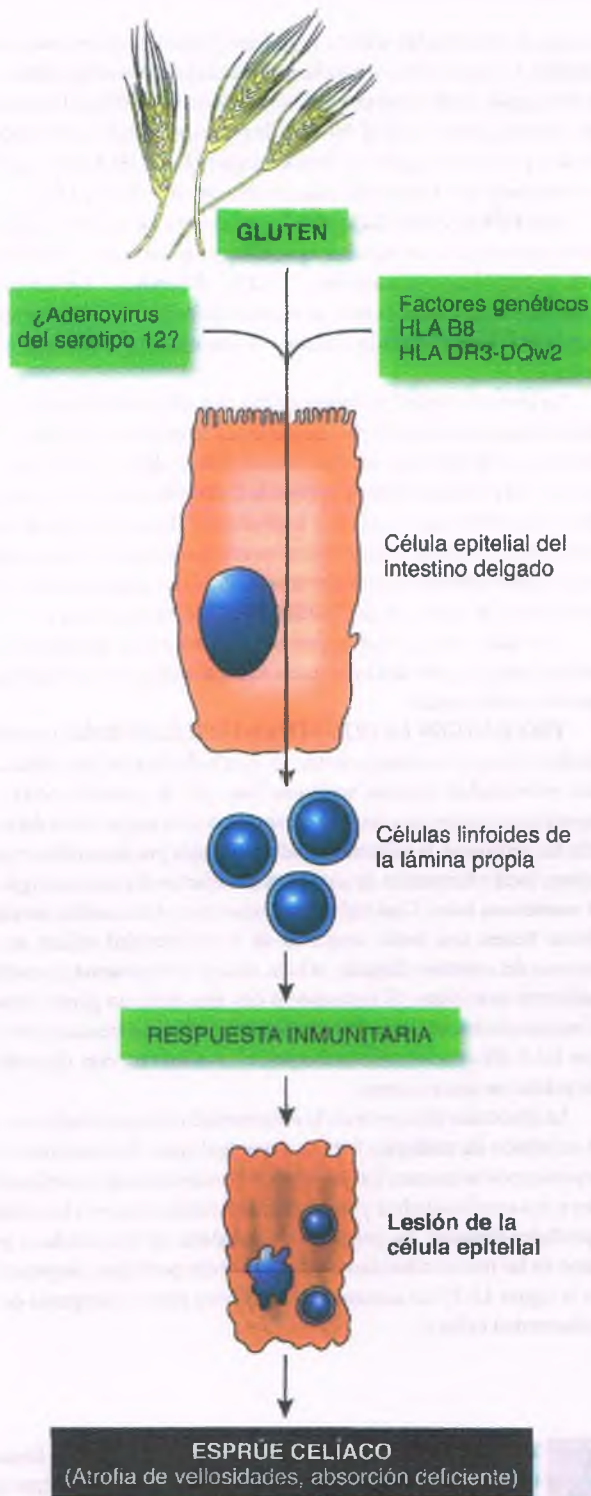


Figura 13-37. Mecanismos hipotéticos en la patogenia de la enfermedad celíaca. HLA = antígeno leucocitario humano.

mucosa del íleon se observa virtualmente normal. La gravedad clínica de la enfermedad tiene relación con la longitud del intestino afectada. La gastritis y la colitis linfocítica a menudo se presentan con la enfermedad celíaca.

En el intestino delgado, el grosor total de la mucosa tal vez no disminuya porque la elongación de las criptas compensa el acortamiento de las vellosidades. Las células de absorción son aplanadas y más basófilas de lo normal, y se pierde la polaridad basal de sus núcleos. Los linfocitos y las células plasmáticas en la lámina propia aumentan de manera notable. Los leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos pueden también estar aumentados en el epitelio y la lámina propia.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS: La absorción deficiente generalizada caracteriza a la enfermedad celíaca por completo manifiesta.

A menudo no se encuentran signos manifiestos de absorción deficiente en los niños y la enfermedad se sospecha sólo por el retardo del crecimiento. En los adultos, la anemia por deficiencia de hierro resistente al tratamiento oral a menudo sugiere una enfermedad celíaca. Los signos de absorción deficiente generalizada pueden aparecer primero en los niños mayores, adolescentes y adultos. Las pruebas de anticuerpos IgA contra el endomisio y contra la transglutaminasa tisular muestran que la enfermedad celíaca es más frecuente de lo que antes se pensó.

El tratamiento con una dieta estricta sin gluten por lo general lleva a una remisión clínica e histopatológica completa y prolongada. Algunos pacientes que no responden a una dieta sin gluten en forma parcial o completa pueden tener un **esprúe refractario** y requieren corticosteroides. En este caso, las células T pueden perder CD4 y CD8 superficiales y mostrar reordenamiento de los genes del receptor y de células T. Así, algunos casos de esprúe refractario pueden representar proliferación de células T monoclonales.

Las manifestaciones sistémicas de la enfermedad celíaca tienen relación con diversos estados deficitarios resultantes de la absorción deficiente generalizada. Las complicaciones tardías en algunos casos incluyen **yeyunitis ulcerativa** y **linfoma de células T del intestino delgado**. También se producen adenocarcinoma del intestino delgado y cánceres escamosos de la bucofaringe y esófago. Hay además informes del mayor riesgo de carcinoma colorrectal. Otras manifestaciones extraintestinales incluyen queratosis folicular, neuropatía periférica e infertilidad.

La enteropatía autoinmunitaria muestra anticuerpos contra el epitelio intestinal

La enteropatía autoinmunitaria es una de las formas comunes de diarrea grave incoercible en lactantes y niños. Hay un fuerte predominio masculino y una tendencia a presentarse en hermanos no gemelos. La enteropatía autoinmunitaria a menudo se vincula con el síndrome de inmunodisregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligada a X (síndrome IPEX) por mutación en el gen *FoxP3* que codifica la proteína escurfina, que es crítica para el desarrollo de células T reguladoras CD4⁺. La señal de la enteropatía autoinmunitaria es de autoanticuerpos, en particular contra enterocitos, que se depositan en el ápice y el borde basolateral de las células. La mucosa muestra atrofia de las vellosidades. Un infiltrado inflamatorio en la lámina propia, a diferencia de la enfermedad celíaca, tiende a ser leve. El estómago y el colon a menudo participan. Con frecuencia se afectan sitios extradietivos, incluida la tiroides (tiroiditis), el riñón (glomerulonefritis), el hígado (hepatitis autoinmunitaria) y los eritrocitos (anemia hemolítica autoinmunitaria). Puede producirse la destrucción de los islotes de Langerhans mediada por anticuerpos, y diabetes insulino dependiente. La mortalidad alcanza el 30%. La inmunodepresión es útil en muchos casos, al igual que el trasplante de médula ósea.

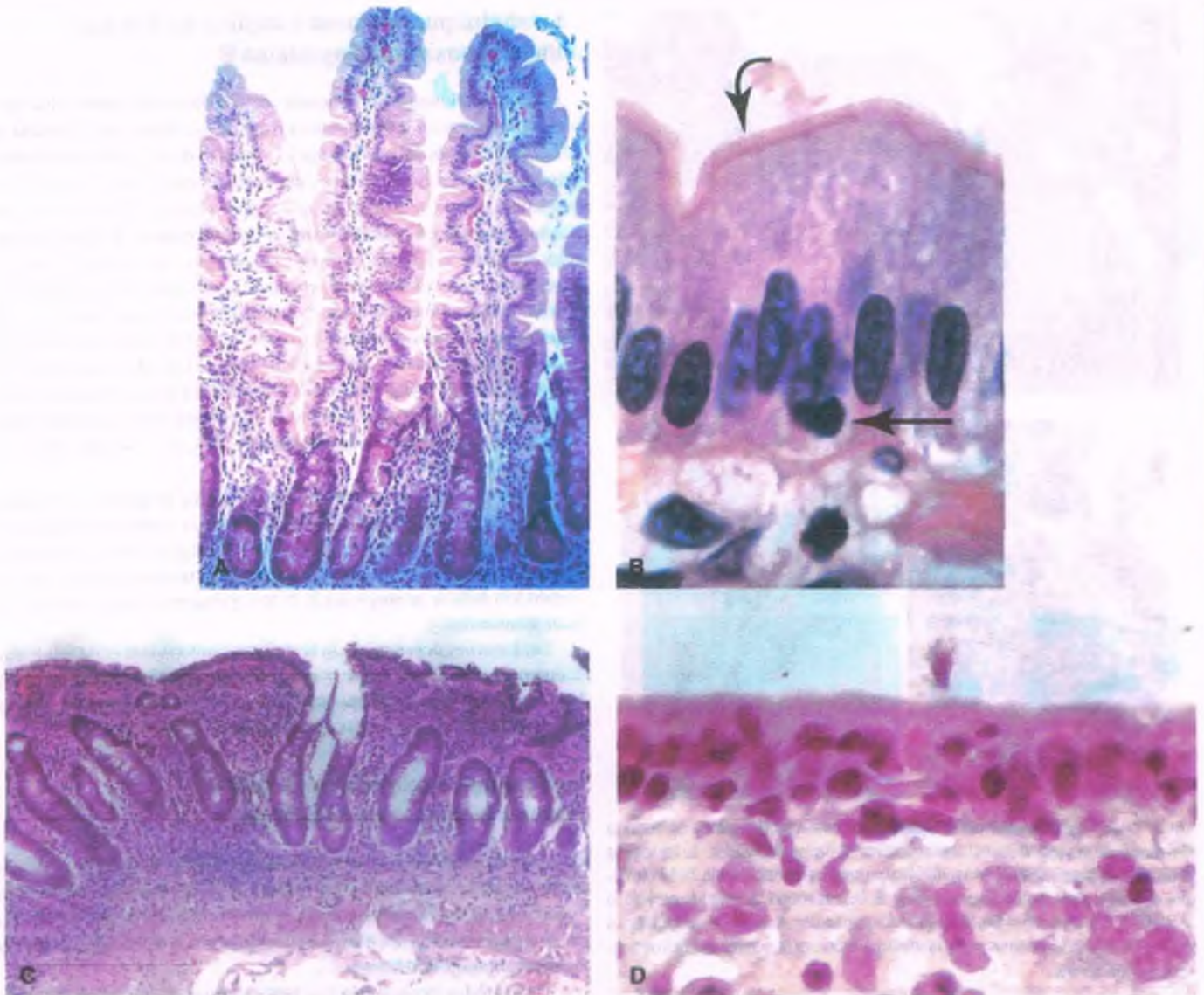


Figura 13-38. Enfermedad celiaca. **A.** El intestino delgado proximal normal muestra vellosidades delgadas altas, con criptas en la base. **B.** La superficie del epitelio normal muestra un linfocito intraepitelial ocasional (*flecha recta*) así como un borde en cepillo intacto (*flecha curva*). **C.** Una biopsia de mucosa de un paciente con enfermedad celiaca avanzada muestra una pérdida completa de las vellosidades, con infiltración de la lámina propia por linfocitos y células plasmáticas. Las criptas presentan una mayor altura. **D.** A mayor aumento, el epitelio superficial se observa gravemente dañado por la presencia de cifras elevadas de linfocitos intraepiteliales y pérdida del borde en cepillo.

En la enfermedad de Whipple, el intestino delgado está lleno de macrófagos empaquetados con pequeñas bacterias cilíndricas

La absorción deficiente es la manifestación más notable de la enfermedad de Whipple. Los hombres de raza blanca en su cuarto y quinto decenios de vida son los más afectados. La enfermedad es sistémica y otros datos clínicos incluyen fiebre, aumento de la pigmentación cutánea, anemia, linfadenopatía, artritis, pericarditis, pleuresia, endocarditis y afección del sistema nervioso central.

FACTORES ETIOLÓGICOS: El microorganismo causal es uno de los actinomicetos grampositivos, *Tropheryma whippelii*, que es interesante que tenga relación distante con micobacterias como *Mycobacterium avium-intracellulare* y *Mycobacterium paratubercu-*

losis, ambas bacterias que se han vinculado con enfermedades que simulan la enfermedad de Whipple. Varios estudios sugieren que los factores de susceptibilidad del hospedador, una posible función defectuosa de las células T, pueden predisponer a la enfermedad. Los macrófagos de los pacientes con enfermedad de Whipple muestran alteración de su capacidad de degradar microorganismos intracelulares. Las células circulantes que expresan CD11b, una molécula de adhesión celular y receptor del complemento en los macrófagos están disminuidas. El CD11b participa en la activación de los macrófagos para eliminar patógenos intracelulares. Se producen remisiones clínicas espectaculares con el tratamiento con antibióticos.

PATOLOGÍA: La pared del intestino está engrosada y edematosa; los ganglios linfáticos mesentéricos por lo general se encuentran crecidos. Las vellosidades son planas y su lámina propia está ampliamente infiltrada por macrófagos espumosos grandes

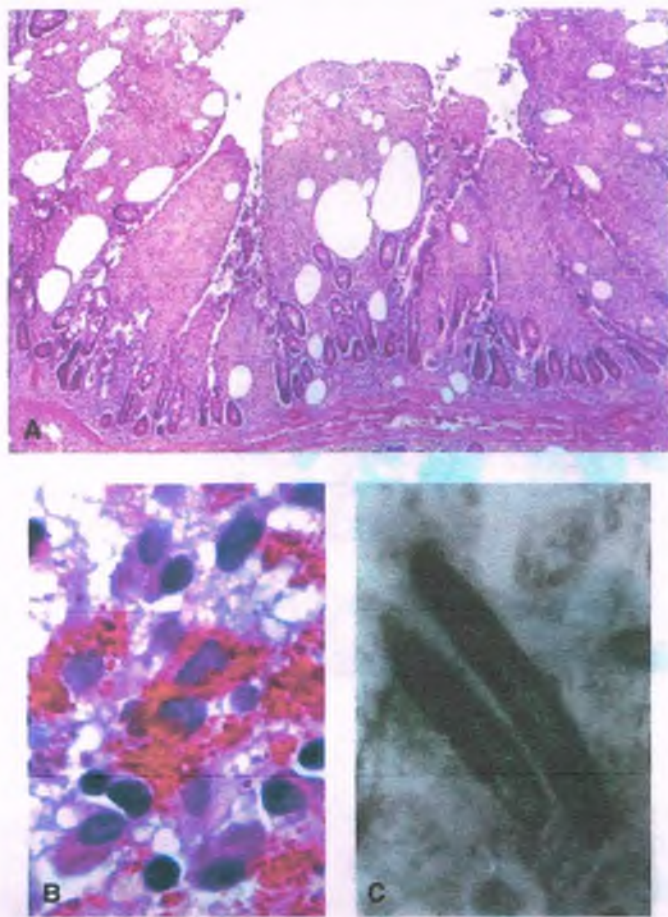


Figura 13-39. Enfermedad de Whipple. **A.** Una microfotografía de un corte de mucosa de yeyuno muestra una distorsión de las vellosidades. La lámina propia está empaquetada con macrófagos grandes de tinción pálida. Los linfáticos dilatados de la mucosa son notables. **B.** Una reacción de ácido peryódico de Schiff (PAS) muestra numerosos macrófagos llenos de material granuloso citoplasmático. **C.** Una micrografía electrónica muestra pequeños bacilos dentro de un macrófago.

(fig. 13-39 A) cuyo citoplasma está lleno de gránulos de glucoproteína grande que se tiñen fuertemente con el ácido peryódico de Schiff (PAS) (fig. 13-39 B). Se consumen otros componentes celulares normales de la lámina propia (p. ej., células plasmáticas y linfocitos). Los vasos linfáticos de la mucosa y la submucosa tienen dilatación, y grandes gotas de lípidos abundan dentro de los linfáticos y en los espacios extracelulares, lo que sugiere una obstrucción linfática. En contraste con la distorsión notable de la arquitectura de las vellosidades, las células epiteliales muestran sólo anomalías en parches, que incluyen atenuación de las microvellosidades y acumulación de gotas de lípidos dentro del citoplasma.

La microscopia electrónica revela numerosos bacilos pequeños dentro de los macrófagos y libres en la lámina propia (fig. 13-39 C). Los gránulos PAS-positivos observados por microscopia óptica son lisosomas llenos de bacilos en varias etapas de degeneración. Muchos bacilos se acumulan justo debajo de la membrana basal del epitelio.

Los ganglios linfáticos mesentéricos que drenan los segmentos del intestino delgado afectados muestran cambios microscópicos similares. También se pueden encontrar macrófagos que contienen bacilos que infiltran casi todos los demás órganos. Las lesiones cardíacas pueden incluir vegetaciones valvulares con tales macrófagos, a veces con endocarditis estreptocócica agregada. El tratamiento de la enfermedad de Whipple es con los antibióticos apropiados.

La abetalipoproteinemia implica un fracaso de la síntesis de apoproteína B

La abetalipoproteinemia se hereda como enfermedad autosómica recesiva. La apoproteína B faltante es parte de la cubierta membranosa de las lipoproteínas de baja densidad. Las células de absorción del intestino delgado que carecen de apoproteína B no ensamblan quilomicrones, estructuras que se requieren para el transporte de lípidos fuera de la célula, lo que lleva a la **acantosis en los eritrocitos** y la **desmielinización selectiva**, en particular de las columnas dorsales de la médula espinal. Las manifestaciones neurológicas comunes son: pérdida de los reflejos tendinosos profundos, ataque sensorial y una forma leve de retinitis pigmentaria. El suero no contiene quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad o de baja densidad. Las cifras sanguíneas de colesterol y triglicéridos son bajas y los lípidos séricos son transportados en su mayor parte en partículas de lipoproteínas de alta densidad. La absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E, K) está importantemente alterada.

Al microscopio, las vellosidades, la lámina propia y la submucosa tienen aspecto normal. Las células epiteliales contienen vacuolas de lípidos, probablemente por la presencia de triglicéridos que se ensamblaron dentro de la célula pero no pueden transportarse al exterior, debido a la falta de apoproteína B. No se observan lípidos en los linfáticos intestinales.

La absorción deficiente en la abetalipoproteinemia es revertida parcialmente por la ingestión de triglicéridos de cadena intermedia (más bien que los usuales de cadena larga), lípidos que se transportan a través de las células de absorción sin una cubierta de apoproteína.

La hipogammaglobulinemia puede llevar a la absorción deficiente

El intestino delgado en la hipogammaglobulinemia contiene pocas o ninguna célula plasmática en la lámina propia y a menudo muestra hiperplasia linfoide nodular. En ocasiones la mucosa es plana, como en el esprúe celiaco; en este caso, el trastorno se denomina **esprúe hipogammaglobulinémico**.

Casi todos los pacientes con hipogammaglobulinemia y absorción deficiente tienen una infestación del intestino delgado por *G. lamblia*. El tratamiento con metronidazol mejora la absorción intestinal.

La linfangiectasia congénita es una malformación generalizada que causa absorción deficiente

La linfangiectasia congénita es una enfermedad insuficientemente conocida, que suele empezar en la niñez. Los pacientes presentan esteatorrea a causa de un transporte alterado de los quilomicrones por los linfáticos intestinales y una **enteropatía con pérdida de proteínas** (p. ej., se pierden grandes cantidades de proteínas plasmáticas hacia el intestino). La combinación de linfangiectasia intestinal y linfoedema periférico se conoce como **enfermedad de Milroy**.

Otras manifestaciones importantes de la linfangiectasia congénita son la linfopenia así como la alteración de la inmunidad mediada por células, causadas por pérdida de linfocitos pequeños hacia la luz intestinal. Puede producirse ascitis quillosa (presencia de líquido peritoneal lechoso que contiene lípidos) por escape de linfa desde los vasos linfáticos mesentéricos o de la serosa hacia la cavidad peritoneal.

Las manchas opalescentes blancas de la mucosa representan **vasos linfáticos dilatados (quilíferos)** en la lámina propia. Los linfáticos de

la submucosa también tienden a dilatarse. El epitelio es normal, pero las vellosidades pueden aplanarse o incluso desaparecer en zonas que cubren a la notable dilatación linfática.

La **linfangiectasia intestinal adquirida**, con todas o algunas de las manifestaciones clínicas descritas antes, puede ser una expresión secundaria del linfoma del intestino delgado o retroperitoneal, otros tumores retroperitoneales, tuberculosis, sarcoidosis, pancreatitis crónica y de la fibrosis retroperitoneal.

El esprúe tropical es una enfermedad de causa desconocida que produce deficiencia de folato

La enfermedad es endémica en algunas zonas tropicales y se caracteriza por la absorción deficiente progresivamente más intensa y la deficiencia nutricional. Los síntomas suelen mejorar después del tratamiento con tetraciclina y ácido fólico por vía oral. No se conoce la causa del esprúe tropical. Algunos estudios sugieren que la **contaminación a largo plazo del intestino por bacterias**, tal vez *E. coli* toxigénica, puede intervenir, y que la **deficiencia de folato resultante** puede participar en la perpetuación de la lesión intestinal.

Los datos histológicos varían desde un ensanchamiento leve y el borramiento de las vellosidades, hasta una mucosa por completo plana como la que se observa en el esprúe celíaco. La lesión morfológica del epitelio y la inflamación de la lámina propia suelen corresponderse con la gravedad de las alteraciones de las vellosidades.

Por lo general, la esteatorrea, la anemia y la disminución de peso preceden a las manifestaciones progresivamente más intensas de las deficiencias del ácido fólico y la vitamina B₁₂, y la hipoalbuminemia. Los datos de laboratorio incluyen aumento de la grasa fecal, alteración de la absorción de D-xilosa, anemia megaloblástica y disminución de la actividad de las disacaridasas de la mucosa intestinal.

Se produce enteritis por radiación después de la radioterapia abdominal

Se observa daño transitorio de la mucosa del intestino delgado. Son frecuentes la anorexia, los cólicos y los cambios de los hábitos intestinales durante la radioterapia abdominal, y los estudios de laboratorio en tales pacientes indican una absorción deficiente de sales biliares y disacáridos. Los cambios histológicos transitorios incluyen el acortamiento de las vellosidades del intestino delgado, el aumento de la celularidad en la lámina propia y edema de la submucosa.

En ocasiones, se produce daño por radiación subaguda o crónica, en especial si 1) la dosis de radiación es muy alta, 2) partes del intestino delgado se fijan como resultado de adherencias postoperatorias o inflamatorias, 3) el riego sanguíneo intestinal se altera o 4) la radiación se combina con agentes quimioterápicos que pueden aumentar el daño que causa.

El daño por radiación subaguda y crónica del intestino delgado y otros sitios del tubo digestivo lleva a 1) ulceración de la mucosa, 2) edema y desprendimiento de las células endoteliales de arteriolas pequeñas en la submucosa, 3) obliteración de la luz arteriolar por tapones de fibrina y 4) grandes células espumosas bajo la íntima. Se producen engrosamiento y fibrosis de la submucosa, junto con signos de isquemia progresiva, hasta producir estenosis.

Obstrucción mecánica

La obstrucción mecánica al paso del contenido intestinal puede ser causada por: 1) una masa luminal, 2) una lesión intrínseca de la pared intestinal o 3) una compresión extrínseca.



Figura 13-40. Invaginación. Un corte transversal en la zona de la obstrucción muestra intestino delgado "invaginado" rodeado por intestino delgado dilatado.

INVAGINACIÓN: En esta forma de obstrucción intestinal intraluminal, un segmento del intestino (asa invaginada) se introduce distalmente en una porción externa circundante (asa dentro de la que se produce la invaginación) (fig. 13-40). La invaginación intestinal suele producirse en lactantes o niños pequeños, en quienes se presenta sin una causa conocida. En los adultos, el punto más avanzado de una invaginación intestinal suele ser una lesión en la pared del órgano, como el divertículo de Meckel o un tumor. Una vez que se atrapa el punto más avanzado en el asa donde se produce la invaginación, el peristaltismo lleva hacia adelante el asa invaginada. Además, en la obstrucción intestinal aguda se comprime el riego sanguíneo del asa invaginada, que puede infartarse. Si la obstrucción no se alivia espontáneamente, requiere tratamiento quirúrgico.

VÓLVULOS: Constituyen un ejemplo de obstrucción intestinal que causa abdomen agudo, donde un segmento del intestino gira sobre su mesenterio, retuerce el órgano y, por lo general, interrumpe su riego sanguíneo. El vólvulo casi siempre es signo de una malformación congénita. La rotación anómala del intestino permite una movilidad indebida de las asas intestinales y la predisposición a los **vólvulos del intestino medio**. Si el ciego o el colon derecho son cubiertos por un mesenterio, más que ser retroperitoneales, puede producirse un **vólvulo cecal**. Un colon sigmoideo desusadamente largo, como a veces se produce en pacientes con estreñimiento crónico idiopático, permite la aparición de vólvulos sigmoideos.

ADHERENCIAS: Las cicatrices fibrosas causadas por intervenciones quirúrgicas previas o peritonitis producen obstrucción por retorcimiento o angulación del intestino o compresión directa de su luz.

HERNIAS: Las asas de intestino delgado pueden encarcelarse en una hernia inguinal o femoral, en cuyo caso su luz quizás se obstruya y el riego vascular se comprometa. De manera similar, se pueden atrapar porciones del intestino internamente en las hernias, que representan defectos congénitos en el mesenterio o adquiridos quirúrgicamente.

SEUDOObSTRUCCIÓN: Se dice que los pacientes con signos y síntomas de obstrucción intestinal pero sin causa mecánica tienen pseudoobstrucción, proceso que puede ser familiar o esporádico. Tal vez haya una miopatía o neuropatía subyacente, pero a menudo no se encuentra lesión anatómica. Las miopatías presentan fibrosis alrededor de las células musculares en la lámina propia.

Una forma frecuente de pseudoobstrucción se limita al colon, sin encontrar lesión morfológica, y se conoce como estreñimiento idiopático grave. La pseudoobstrucción puede ser secundaria a la participación intestinal en enfermedades como la esclerodermia, la amiloidosis, el hipotirodismo y un efecto farmacológico adverso. Tales casos a menudo se conocen como de pseudoobstrucción secundaria.

Neoplasias

Menos del 5% de los tumores gastrointestinales surge en el intestino delgado.

Los tumores benignos incluyen adenomas, pólipos de Peutz-Jeghers y los del estroma

Adenomas

Los adenomas del intestino delgado simulan a los del colon. Dependiendo del componente predominante, los pólipos adenomatosos del intestino delgado pueden ser tubulares, vellosos o tubulovelloso. Los adenomas vellosos son raros en el intestino delgado. Si se presentan, suelen hacerlo en la región periampular del duodeno. *Los adenomas, en especial los de tipo vellosos, pueden sufrir transformación maligna.* Los adenomas benignos a menudo cursan asintomáticos, pero la hemorragia y la invaginación son complicaciones ocasionales.

Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers es un trastorno hereditario autosómico dominante caracterizado por la presencia de pólipos hamartomatosos intestinales y pigmentación mucocutánea por melanina, en particular en la cara, la mucosa bucal, las manos, los pies y las regiones perianal y genital. Excepto por la pigmentación bucal, las lesiones maculares a manera de pecas suelen desaparecer en la pubertad. Los pólipos se producen sobre todo en la parte proximal del intestino delgado, pero a veces se observan en el estómago y el colon. Los pacientes por lo general presentan síntomas de obstrucción o invaginación intestinales; en hasta un 25% de los casos, sin embargo el diagnóstico se sugiere por la pigmentación en una persona asintomática desde otros puntos de vista.

El síndrome de Peutz-Jeghers se relaciona con mutaciones de inactivación del gen (LKB1) en el cromosoma 19p que codifica a la cinasa de proteínas. Los portadores del gen defectuoso también tienen mayor riesgo de cáncer de muchos órganos, incluidos mama, pulmón, páncreas, gónadas y tiroides.

Los pólipos de Peutz-Jeghers son hamartomas, con redes de fibras de músculo liso ramificadas que se continúan con la muscular de la mucosa, que sostiene al epitelio glandular del pólipo (fig. 13-41). En general, se consideran benignos, pero el 3% de los pacientes desarrolla un adenocarcinoma, aunque no necesariamente en los pólipos hamartomatosos.

Tumores del estroma gastrointestinal

Se producen GIST en todo el intestino delgado, pero principalmente en el yeyuno. Crecen como tumores intramurales cubiertos por mucosa intacta y son similares a los de otras localizaciones. La obstrucción intestinal es poco frecuente, pero los vólvulos pueden constituir una complicación. Los GIST intestinales pequeños tienen más probabilidad de comportarse agresivamente que sus contrapartes gástricas.

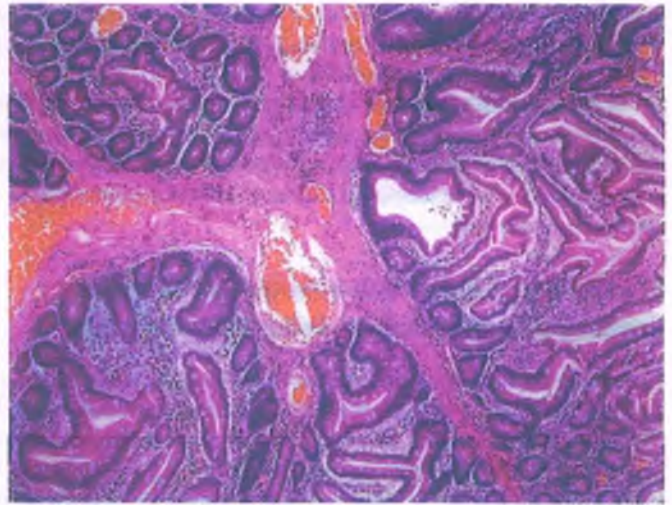


Figura 13-41. Pólipos de Peutz-Jeghers. El epitelio intestinal tiene formas peculiares pero no hay características nucleares y citoplasmáticas sobresalientes. Es distintiva la ramificación de grandes haces de músculo liso.

Los tumores malignos del intestino delgado son raros

Adenocarcinoma

EPIDEMIOLOGÍA: Aunque los adenocarcinomas del intestino delgado son una pequeña proporción de los tumores gastrointestinales, suponen la mitad de los tumores malignos del intestino delgado. La mayor parte se presenta en el duodeno y el yeyuno, por lo general en personas de edad madura, con un predominio moderado de los hombres. Es interesante que la variación geográfica en la incidencia del adenocarcinoma del intestino delgado se correlacione con la del colon, pero no con la del cáncer de estómago.

La enfermedad de Crohn del intestino delgado es un factor de riesgo de adenocarcinoma. Los pacientes con enfermedad de Crohn desarrollan adenocarcinomas en promedio 10 años antes que otros, y tienden a presentarse cerca de lesiones inflamatorias (p. ej., principalmente en el íleon). El síndrome de poliposis adenomatosa familiar, el HNPCC (síndrome de Lynch) y la enfermedad celíaca, son factores de riesgo adicionales.

PATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS: El adenocarcinoma del intestino delgado puede ser polipoide, ulcerativo o simplemente anular y estenosante. Además de causar obstrucción intestinal directamente, un tumor polipoide puede ser el punto más avanzado de una invaginación intestinal. *Los adenocarcinomas se inician en el epitelio de las criptas, más que en las vellosidades y, por lo tanto, simulan a los cánceres colorrectales.*

Los síntomas del adenocarcinoma de intestino delgado por lo general se relacionan con una obstrucción intestinal progresiva. Es frecuente la hemorragia oculta y a menudo lleva a una anemia por deficiencia de hierro. Si los adenocarcinomas duodenales afectan el ámpula de Vater, se denominan **carcinomas ampulares**. Estos tumores causan ictericia obstructiva o pancreatitis. Para el momento en que los pacientes presentan síntomas, gran parte de esos tumores se ha diseminado a los ganglios linfáticos locales y la supervivencia a 5 años es menor del 20%. Este tumor es la segunda causa más frecuente de muerte en la poliposis adenomatosa familiar.

Linfoma intestinal primario

Los linfomas son el segundo tipo más frecuente de cáncer del intestino delgado en los países industrializados, donde suponen casi el 15% de ellos. Muchos surgen a partir de tejido linfoide vinculado a las mucosas y se denominan **linfomas de tipo occidental** (v. a continuación).

Surge un linfoma primario del intestino delgado diferente en el contexto de la enfermedad celíaca y se llama **linfoma intestinal de células T del tipo de la enteropatía**. Como su nombre implica, estos tumores a menudo complican a la enfermedad celíaca, en particular el esprúe refractario (v. a continuación), que no responde a la restricción del gluten. También se conoce que los linfomas intestinales de células T del tipo de la enteropatía complican a la yeyunoileítis ulcerativa. Estos tumores a menudo son extensos en el momento del diagnóstico y se vinculan con una expresión aberrante de CD130, pero carecen de CD4 o CD8.

El riesgo de linfoma intestinal también aumenta en contextos que favorecen el desarrollo del linfoma nodal, en particular la inmunodeficiencia después del tratamiento con fármacos inmunodepresores.

LINFOMA MEDITERRÁNEO: El linfoma mediterráneo por lo general se produce en países pobres y en hombres jóvenes de bajo estado socioeconómico; por lo tanto, algunos autores creen que tiene una causa ambiental. Se vincula con la enfermedad de cadenas pesadas α , un trastorno de los linfocitos B intestinales donde se secretan cadenas pesadas de IgA sin cadenas ligeras. El linfoma mediterráneo y la enfermedad de cadenas α a menudo se agrupan en la **enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado**.

El linfoma intestinal mediterráneo afecta predominantemente al duodeno y el yeyuno proximal. De manera característica, se afecta un segmento prolongado de intestino delgado o incluso su totalidad. Por lo general se observa un infiltrado difuso de linfocitos plasmacitoides o células plasmáticas en la mucosa y submucosa (fig. 13-42). La infiltración linfomatosa de la mucosa lleva a su atrofia y a una absorción deficiente importante.

LINFOMA INTESTINAL DE TIPO OCCIDENTAL: Este trastorno por lo general afecta a adultos de más de 40 años y niños menores de 10. Se observa más frecuentemente en el íleon como una 1) masa fungiforme que se proyecta hacia la luz, 2) una lesión elevada ulcerada, 3) un engrosamiento segmentario difuso de la pared intestinal o 4) nódulos de la mucosa en placa. La obstrucción, la invaginación y la perforación intestinales son complicaciones importantes del padecimiento. Es frecuente la hemorragia oculta, aunque también puede presentarse una

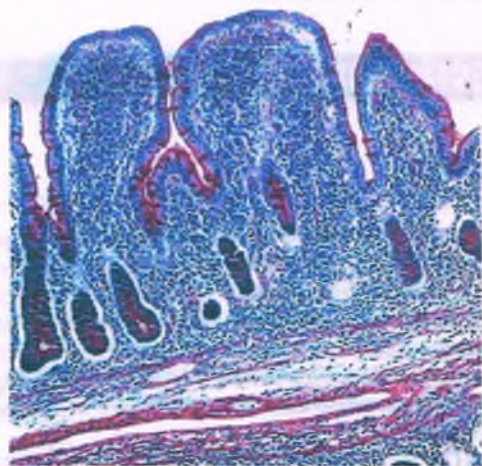


Figura 13-42. Linfoma intestinal mediterráneo. Las vellosidades son cortas y romas, y la lámina propia está llena de células linfocíticas.

de tipo agudo masiva. Se encuentran todas las variedades de linfoma maligno. Cuando hay diseminación extraintestinal, es menor del 10% la tasa de supervivencia a los 5 años.

El dolor abdominal crónico, la diarrea y los dedos en palillo de tambor son los signos clínicos más frecuentes del linfoma intestinal. La diarrea y la disminución de peso reflejan la absorción deficiente subyacente.

Tumores neuroendocrinos (carcinoides)

La denominación **tumores neuroendocrinos (NET)** ha sustituido en gran parte a la de **tumores carcinoides**. Todos estos tumores se consideran malignos pero, por lo general, con bajo potencial metastásico. El intestino es el sitio más frecuente de aparición de NET (los bronquios constituyen el siguiente). El sitio de origen es un determinante importante de su conducta. Otras consideraciones importantes incluyen tamaño, profundidad de invasión, capacidad de respuesta hormonal y presencia o ausencia de función.

El apéndice es el sitio gastrointestinal más frecuente de origen, seguido por el recto. Los tumores de estos sitios son desusadamente pequeños y, rara vez, agresivos. El siguiente sitio más frecuente es el íleon, donde a menudo los tumores son múltiples y más agresivos. **Los NET constituyen casi el 20% de todos los cánceres del intestino delgado.** También se observan en los síndromes de neoplasia endocrina múltiple, en particular el de tipo 1 (v. cap. 21).



PATOLOGÍA: Los NET pequeños se presentan como nódulos submucosos cubiertos por mucosa intacta. Los tumores más grandes pueden crecer con un patrón polipoide, intramural o anular (fig. 13-43 A) y a menudo presentan ulceración secundaria. La superficie de corte es firme y de color blanco a amarillo. Conforme estos tumores crecen, invaden la capa muscular y penetran la serosa, causando a menudo una reacción desmoplásica conspicua que lleva a las adherencias peritoneales y la torsión del intestino, con posible obstrucción.

Las células redondas pequeñas en el NET forman nidos, cordones y rosetas (fig. 13-43 B). También se observan estructuras de tipo glandular ocasionales (de ahí el término "carcinoides"). Los núcleos son notablemente regulares y las mitosis, raras. El citoplasma eosinófilo abundante contiene gránulos, por lo general de tipo neurosecretor. Los carcinoides de células caliciformes o tumores adenocarcinoides, presentan diferenciación glandular. Estos tumores tienen una tasa más alta de conducta agresiva que los NET usuales.

Estos tumores envían metástasis primero a los ganglios linfáticos regionales. Después, la diseminación hematogena produce metástasis en sitios distantes, en particular el hígado. Los pacientes pueden en ocasiones presentarse con un volumen extraordinario de NET metastásicos en el hígado, por un tumor primario pequeño clínicamente silente en el intestino delgado.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS: El síndrome carcinoide señala a un pequeño porcentaje de NET y es un trastorno clínico único, pero raro, causado por la secreción de productos activos por el tumor. Casi todos los NET hasta cierto grado son funcionales, pero este síndrome se presenta sobre todo en pacientes con metástasis hepáticas extensas. **Los síntomas clásicos incluyen diarrea (a menudo el síntoma más molesto), rubor episódico, broncoespasmo, cianosis, telangiectasias y lesiones cutáneas.** La mitad de los pacientes también presenta enfermedad valvular cardíaca derecha. Se cree que la diarrea es causada por la serotonina.

Después de su secreción hacia la sangre, la serotonina se degrada por la oxidasa de monoaminas (MAO) hasta el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en el tumor o en otros tejidos. La prueba de 5-HIAA urinaria es diagnóstica del síndrome carcinoide. En tanto hígado, pul-

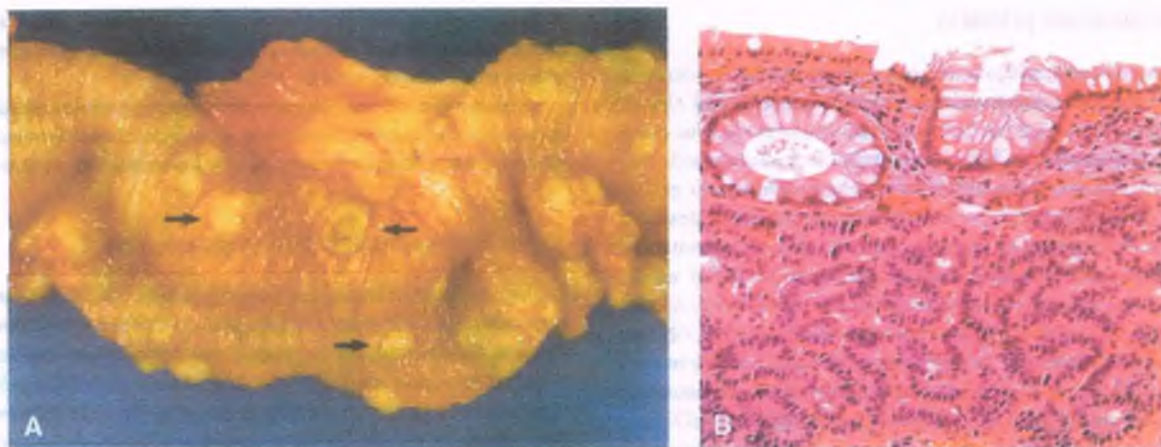


Figura 13-43. Tumor neuroendocrino del intestino delgado. **A.** Un segmento resecado del ileon distal muestra múltiples tumores neuroendocrinos (flechas). **B.** Una microfotografía de la lesión en A muestra cordones de células pequeñas, redondas, uniformes.

món y cerebro tienen todos grados elevados de actividad de MAO y (presumiblemente) de enzimas que inactivan otras secreciones tumorales, el lado derecho del corazón está expuesto a los efectos totales de los productos del tumor que se liberan hacia la vena cava desde las metástasis hepáticas. Como resultado, se presenta fibrosis endocárdica (v. cardiopatía carcinoide, cap. 11), tal vez por el daño endotelial. Se forman placas fibrosas en las válvulas tricúspide y pulmonar, el endocardio de las cavidades cardíacas derechas, la vena cava, el seno coronario y la arteria pulmonar. *La distorsión valvular lleva a una estenosis pulmonar y la regurgitación tricúspide.*

Tumores metastásicos

Los tumores malignos más frecuentes en el intestino delgado son metastásicos. El cáncer de órganos adyacentes (p. ej., estómago, páncreas, colon) puede diseminarse al intestino delgado por extensión directa. Los órganos genitales femeninos, el pulmón y la piel (melanomas) son los sitios primarios más frecuentes de metástasis del intestino delgado. La afección secundaria del intestino delgado por el linfoma sistémico puede simular un carcinoma metastásico. Los tumores metastásicos submucosos solitarios pueden fácilmente confundirse con un cáncer primario y los síntomas quizás sean indistinguibles.

Neumatosis quistoide intestinal

La neumatosis quistoide intestinal es un trastorno raro, donde se encuentran numerosas bolsas de gas en la pared intestinal de cualquier región. Casi todos los casos se vinculan con una enfermedad gastrointestinal subyacente, incluidas la obstrucción y la úlcera péptica, la enfermedad de Crohn, la isquemia mesentérica, los vólvulos y la enterocolitis necrosante neonatal. Algunas se producen en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o aquellos que son tratados por ventilación mecánica. La neumatosis en adultos es por lo general benigna, dependiendo de la enfermedad subyacente. Sin embargo, la neumatosis intestinal vinculada con la enteritis necrosante neonatal conlleva una elevada mortalidad.

La causa de la neumatosis intestinal depende de los trastornos vinculados. Una pérdida mecánica de la continuidad de la mucosa permite que entre aire de la luz a la submucosa, o el gas puede ser producto de la acción bacteriana, en particular en la enterocolitis necrosante neonatal. Es común la disección a lo largo del mesenterio por las burbujas aéreas en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva o bajo ventilación mecánica.



PATOLOGÍA: Macroscópicamente, los quistes aparecen como burbujas bajo la serosa intestinal y el intestino se percibe esponjoso. En algunos casos los quistes aéreos están principalmente en la submucosa, donde la superficie de corte de la pared intestinal pudiere simular un panal de abejas. Los quistes varían en dimensiones de unos cuantos milímetros a varios centímetros. También se pueden presentar en el estómago y el mesenterio. El estudio al microscopio revela espacios quísticos en la submucosa o bajo la serosa, que a menudo están revestidos por grandes macrófagos y células gigantes multinucleadas.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS: Se encuentran muchos casos durante la investigación de los síntomas no relacionados con la neumatosis. Algunos pacientes tienen diarrea episódica. A menudo hay sangre en las heces y la hemorragia rectal puede ser brusca. Cuando la neumatosis intestinal es una complicación de la enterocolitis necrosante neonatal, son frecuentes la perforación intestinal y la peritonitis, pero tales trastornos son raros en los adultos. Los quistes de gas pueden desaparecer espontáneamente o persistir durante años. Los quistes de gas pueden desaparecer espontáneamente o persistir durante años.

Tal vez se obtenga alivio de los síntomas por inhalación de oxígeno o tratamiento con metronidazol.

INTESTINO GRUESO

Anatomía

El intestino grueso es la porción del tubo gastrointestinal que va de la válvula ileocecal al ano. Tiene de 90 cm a 125 cm de longitud en los adultos e incluye al colon y recto. Como en el intestino delgado, el colon proximal se deriva del intestino medio embrionario y está provisto de irrigación por la arteria mesentérica superior. La mitad distal del intestino grueso tiene su origen en el intestino posterior del embrión y su irrigación es a través de la arteria mesentérica inferior, y su función es principalmente de almacenamiento.

CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS: El intestino grueso tiene seis regiones, en dirección distal desde la válvula ileocecal: 1) ciego, 2) colon ascendente, 3) colon transversal, 4) colon descendente, 5) colon sigmoide y 6) recto. La flexión entre el colon ascendente y

transverso en el cuadrante superior derecho abdominal corresponde al **ángulo hepático**, y aquella entre la sección transversa y descendente en el cuadrante superior izquierdo corresponde al **ángulo esplénico**. El calibre de la luz disminuye progresivamente desde el ciego hasta el colon sigmoides.

Como el intestino delgado, el colon tiene capas musculares longitudinal externa y circular interna. Sin embargo, en el colon la capa muscular longitudinal tiene tres haces separados, las **tenias del colon**. Las evaginaciones de la pared del colon entre las tenias, denominadas **haustros**, se observan como saculaciones externas. Los apéndices epiploicos son pequeñas masas de serosa grasa recubierta por peritoneo. El apéndice vermiforme surge en el ápice del ciego y termina como un tubo cerrado; tiene en promedio 8 cm de longitud, pero en ocasiones mide hasta 20 cm.

La válvula ileocecal es un esfínter que regula el flujo de contenido intestinal hacia el ciego. Sin embargo, se trata de un esfínter incompetente y es común el reflujo del contenido cecal hacia el ileon. El esfínter interno del conducto anal se continúa con el músculo liso del colon. El esfínter anal externo constituye el principal mecanismo por el que se mantiene la continencia intestinal. Rodea al conducto anal con una capa de músculo esquelético. La superficie mucosa del intestino grueso tiene pliegues notables, que son menos pronunciados en el recto.

CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS: La mucosa del colon es plana y marcada por numerosas foveas, las **criptas de Lieberkühn**. Ambas estructuras están revestidas por epitelio cilíndrico alto. El epitelio superficial es principalmente de células cilíndricas simples, con células caliciformes ocasionales. Las criptas contienen sobre todo células caliciformes, excepto en sus bases, donde se ubican unos cuantos blastocitos y una diversidad de células endocrinas. Las células basales indiferenciadas son células de reserva de la mucosa y se dividen continuamente. Las células de la mucosa emigran desde las bases de las criptas hacia la superficie luminal. La apoptosis y descamación de células de la mucosa (v. cap. 1) equilibran su proliferación, manteniendo así constante la población de células epiteliales de las criptas.

La lámina propia contiene linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y fibroblastos, más eosinófilos ocasionales. Los agregados linfoides atraviesan la muscular de la mucosa y se extienden hasta la submucosa. La submucosa es similar a la del intestino delgado, pero los conductos linfáticos son bastante menos prominentes. Esos linfáticos drenan hacia los ganglios paracólicos en la grasa de la serosa, los ganglios intermedios paralelos a los vasos sanguíneos cólicos, y los ganglios centrales cerca de la aorta. La innervación parasimpática y simpática termina en los plexos de Meissner submucosos y de Auerbach, mientéricos.



Figura 13-44. Enfermedad de Hirschsprung. Una radiografía con contraste muestra una dilatación notable del colon rectosigmoideo, proximal a la estenosis del recto.

Enfermedades congénitas

El megacolon congénito (enfermedad de Hirschsprung) se debe a la ausencia segmentaria de células ganglionares

La dilatación del colon en la enfermedad de Hirschsprung (fig. 13-44) se debe a una innervación colorrectal defectuosa: hay ausencia de células ganglionares en una parte del colon, con inicio en la pared del recto y una extensión proximal variable (fig. 13-45). En el 25% de los casos, las células ganglionares son deficitarias en porciones más proximales del colon, y en casos muy raros, la lesión puede extenderse hasta el intestino delgado. La enfermedad de Hirschsprung afecta a 1 de cada 5 000 nacidos vivos; el 80% de los pacientes es de sexo masculino.

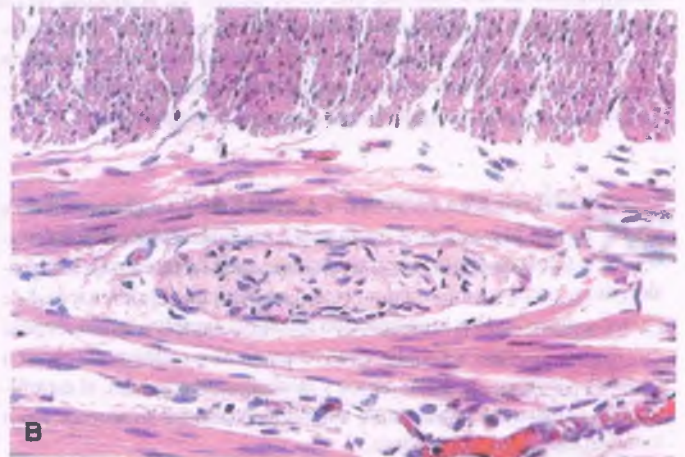
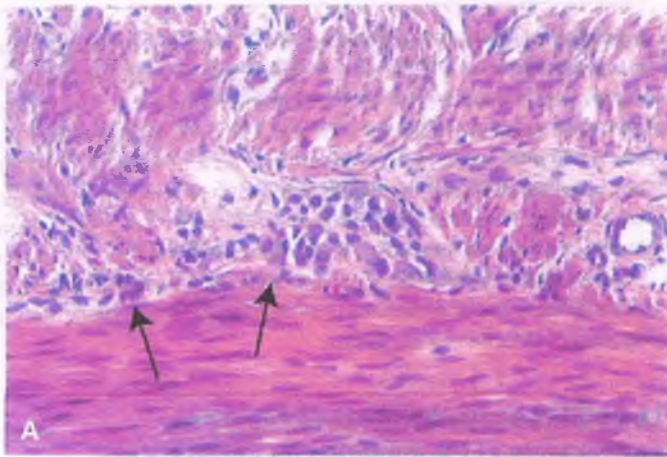


Figura 13-45. Enfermedad de Hirschsprung. A. Microfotografía de células ganglionares en la pared del recto (flechas). B. Un espécimen de biopsia rectal de un paciente con enfermedad de Hirschsprung muestra un nervio no mielinizado en el plexo mesentérico, y ausencia de células ganglionares.



PATOGENIA MOLECULAR: En la enfermedad de Hirschsprung se interrumpe la secuencia del desarrollo que lleva a la invasión del colon. Se abrevia la migración caudal normal de las células desde la cresta neural hasta los ganglios intramurales. Debido a que el esfínter anal interno es el extremo distal de esta migración, el segmento sin ganglios siempre empieza en el recto. Puede extenderse distancias variables en dirección proximal, dependiendo de dónde se detenga la migración primitiva de los neuroblastos. Dado que el recto sin ganglios y, a veces, el colon adyacente, están contraídos permanentemente por la ausencia de estímulo de relajación, el contenido fecal no puede entrar fácilmente a la zona de estenosis. El intestino proximal se dilata por una obstrucción distal funcional.

Casi todos los casos de enfermedad de Hirschsprung son esporádicos, pero el 10% corresponde a los familiares. La mitad de los casos familiares y el 15% de los esporádicos reflejan mutaciones de inactivación del gen de cinasa de tirosina del receptor de RET en el cromosoma 10q (v. síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2, cap. 21). Algunos casos involucran mutaciones en el receptor de endotelina B o en los genes que codifican ligandos del receptor de RET y el de la endotelina B.

La incidencia de megacolon congénito es 10 veces mayor de lo normal en lactantes con **síndrome de Down**, el 2% de los cuales nace con enfermedad de Hirschsprung. Casi todos los casos se complican por otras lesiones, pero son motivo de *informe las anomalías congénitas*, incluidas aquellas de los riñones y las vías urinarias bajas, el ano imperforado y los defectos del tabique interventricular.



PATOLOGÍA: El intestino grueso en la enfermedad de Hirschsprung presenta un segmento aganglionar constreñido y espástico. En ubicación proximal a él, el intestino está muy dilatado. El diagnóstico definitivo depende de la ausencia de células ganglionares en el espécimen de biopsia rectal (fig. 13-45 B). También hay un aumento notable en las fibras nerviosas colinérgicas no mielinizadas de la submucosa y entre las capas musculares (hiperplasia neural). La ausencia de células ganglionares lleva a la acumulación de acetilcolina y acetilcolinesterasa. La demostración histoquímica de esta enzima, que no se detecta en la mucosa rectal normal, mejora la confiabilidad de la biopsia rectal para el diagnóstico. *Es interesante que, a semejanza de la acalasia, que es producida por la destrucción de las células ganglionares esofágicas, la enfermedad de Chagas también pueda causar megacolon aganglionar.*



MANIFESTACIONES CLÍNICAS: *La enfermedad de Hirschsprung es la causa más frecuente de obstrucción intestinal congénita.* Los signos clínicos son de retardo en la expulsión de meconio y vómito en un recién nacido en los primeros días de vida. En algunos casos la obstrucción intestinal completa requiere alivio quirúrgico inmediato. En niños cuyos segmentos rectales que carecen de células ganglionares son cortos y la obstrucción parcial, el estreñimiento, la distensión abdominal o la impactación fecal recurrente son manifestaciones características.

La complicación más grave es una enterocolitis, donde la necrosis y la ulceración afectan al segmento proximal dilatado del colon y pueden extenderse al intestino delgado. La enfermedad de Hirschsprung se trata por escisión del segmento aganglionar y reconstrucción intestinal.

El megacolon adquirido a menudo refleja el uso de laxantes

A veces se produce megacolon adquirido en los niños y con frecuencia tiene un fondo psicógeno. Puede vincularse con el estreñimiento crónico y el uso prolongado de laxantes ("colon catártico"). Si se detectan células ganglionares durante la lactancia mediante biopsia rectal, debería sospecharse una incontinencia fecal. La causa no se comprende bien, pero se cree que representa una anomalía funcional de la movilidad del colon. El megacolon adquirido en los adultos puede ser resultado de trastornos que interfieren con la invasión intestinal o la función del músculo liso, como la neuropatía diabética, el parkinsonismo, la distrofia miotónica, la esclerodermia, la amiloidosis y el hipotiroidismo.

Las malformaciones anorrectales son defectos frecuentes del desarrollo

Estas malformaciones varían desde estenosis menor hasta defectos graves y complejos. Son resultado de la detención del desarrollo de la región caudal del intestino en los primeros 6 meses de vida fetal. Estas anomalías se clasifican por la relación del intestino terminal con el músculo elevador del ano. La deformidad puede ser 1) alta o por arriba de los elevadores, si el intestino termina por arriba del piso pélvico; 2) intermedia, o 3) baja o en los elevadores, si el intestino termina debajo del piso pélvico.

- La **agenesia anorrectal** y la **atresia rectal** son deformidades por arriba de los elevadores.
- La **agenesia anal** y la **estenosis anorrectal** se clasifican como deformidades intermedias.
- El **ano imperforado** es una deformidad baja o a través de los elevadores, donde la abertura anal es cubierta por una membrana cutánea, a través de la cual se observa meconio. La estenosis anal es una variante del ano imperforado.
- Pueden producirse fístulas entre las malformaciones y la vejiga, la uretra, la vagina o la piel, en todos los tipos de anomalías anorrectales congénitas.

Infecciones del intestino grueso

Las principales infecciones del colon, incluida la tuberculosis y la amebiasis, se discuten en el capítulo 9, o anteriormente en este mismo, en el contexto de la diarrea infecciosa del intestino delgado. La mayor parte de las enfermedades infecciosas restantes se transmite sexualmente y afecta a la región anorrectal, a menudo en los homosexuales masculinos, e incluye gonorrea, sífilis, linfogranuloma venéreo, herpes anorrectal y verrugas venéreas (condiloma acuminado). Las personas con inmunodepresión tienen una mayor incidencia de infecciones del colon (p. ej., amebiasis y shigelosis). Los pacientes receptores de trasplante de médula ósea a menudo contraen una infección del aparato digestivo por citomegalovirus y virus del herpes.

La colitis pseudomembranosa suele ser consecutiva al tratamiento con antibióticos

La colitis pseudomembranosa corresponde a una denominación genérica para una enfermedad inflamatoria del colon que se caracteriza por la presencia de **placas exudativas** en la mucosa.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Después de la introducción de los antibióticos a principios del decenio de 1950, se encontró que esos fármacos, sobre todo la tetraciclina y el cloranfenicol, a menudo causaban colitis pseudomembranosa. Hoy, casi todos los antibióticos pueden causar la enfermedad. *Clostridium difficile*, que también participa en la enterocolitis necrosante neonatal, suele ser la causa. *Si bien no es invasor, produce toxinas que dañan la mucosa del colon.*

Otros trastornos que pueden producir pseudomembranas incluyen diversas enfermedades del colon, el estado de choque, las quemaduras, la uremia y la quimioterapia. Simplemente el estar hospitalizado lleva a una tasa del 30% de colonización por *C. difficile*.

No se conoce por completo cómo *C. difficile* se vuelve patógeno. La alteración de la flora fecal por los antibióticos contribuye. Sólo del 2 al 3% de los adultos sanos porta el microorganismo, pero el 10 al 20% de los pacientes recientemente tratados con antibióticos se infectan. Sin embargo, puede aislarse el microorganismo de las heces en el 95% de los pacientes con colitis pseudomembranosa relacionada con antibióticos.



PATOLOGÍA: El colon, en particular en la región rectosigmoidea, muestra placas amarillas elevadas hasta de 2 cm de diámetro que se adhieren a la mucosa subyacente (fig. 13-46). La mucosa interpuesta está congestionada y edematosa, pero no ulcerada. En casos graves, las placas confluyen formando pseudomembranas extensas. Se cree que la necrosis del epitelio superficial es el acontecimiento patológico inicial. Posteriormente se alteran las criptas del colon y se expanden por la presencia de mucina y neutrófilos. La pseudomembrana consta de detritos de células epiteliales necróticas, moco, fibrina y neutrófilos. En casos más leves tal vez no haya pseudomembranas bien formadas y la imagen patológica es más sutil, con daño focal del epitelio superficial.

Si se afectan el intestino delgado y el grueso, el trastorno se conoce como **enterocolitis pseudomembranosa**. Suelen presentarse ocasionalmente pseudomembranas en otras infecciones intestinales, en las que participan *S. aureus*, especies de *Candida*, bacterias invasoras y *E. coli* productora de verotoxina. En la enfermedad intestinal isquémica también puede haber pseudomembranas.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS: Las infecciones por *C. difficile* relacionadas con antibióticos virtualmente siempre se acompañan de diarrea, pero en la mayor parte de los casos el trastorno no avanza hasta la colitis. En pacientes con colitis pseudo-

membranosa se agregan a la diarrea, fiebre, leucocitosis y cólicos. Antes de los antibióticos muchos pacientes con esta forma de colitis morían en horas o días por íleon paralítico y choque irreversible. Hoy, la colitis pseudomembranosa, si bien aún grave, suele controlarse con antibióticos y tratamiento de sostén con líquidos y electrolitos. Los casos más leves pueden confundirse con una diversidad de enfermedades diarreicas.

La enterocolitis necrosante neonatal complica la prematuridad

La enterocolitis necrosante es una de las urgencias quirúrgicas adquiridas más frecuentes en los recién nacidos. Es particularmente frecuente en lactantes prematuros después de la alimentación oral y posiblemente se relacione sobre todo con un acontecimiento isquémico, que involucra a la mucosa intestinal y es seguido por colonización bacteriana, por lo general por *C. difficile*. Las lesiones varían desde aquellas de la enterocolitis pseudomembranosa usual hasta la gangrena y la perforación intestinales.

Enfermedad diverticular

Se refiere a dos entidades clínicas: **diverticulosis** y una complicación inflamatoria llamada **diverticulitis**.

La diverticulosis refleja factores ambientales y estructurales

La diverticulosis es una herniación adquirida (divertículo) de la mucosa y submucosa a través de las capas musculares del colon.



EPIDEMIOLOGÍA: La diverticulosis muestra una variabilidad geográfica sorprendente. Es común en sociedades occidentales e infrecuente en Asia, África y los países subdesarrollados. La diverticulosis aumenta en frecuencia con la edad. Afecta a casi el 10% de las personas en los países occidentales.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La notable variación en la prevalencia de la diverticulosis implica que los factores ambientales son los principalmente causales. Las poblaciones occidentales consumen alimentos ricos en carbohidratos refinados y carne, que han sustituido a los granos de cereales crudos, y se asume ampliamente que la falta de fibra indigerible en alguna forma facilita la

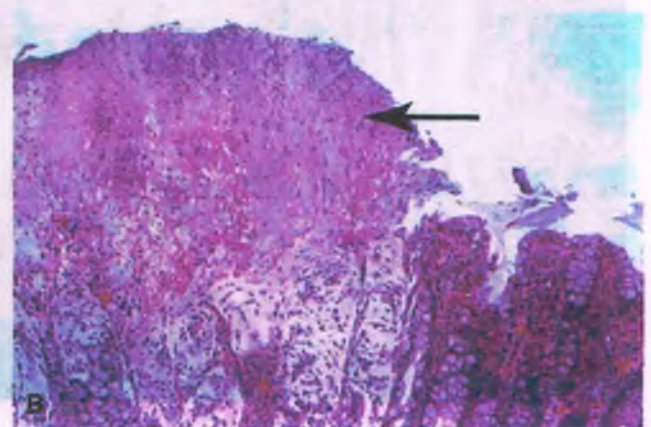


Figura 13-46. Colitis pseudomembranosa. A. El colon muestra afección variable, que va desde eritema hasta zonas con pseudomembranas amarillo-verdosas. B. Al microscopio, la pseudomembrana (flecha) está constituida por fibrina, mucina y células inflamatorias (principalmente neutrófilos).

aparición de divertículos en las personas susceptibles. A este respecto, la masa fecal más grande en quienes ingieren una alimentación rica en fibra, disminuye la movilidad espontánea y la presión intraluminal en el colon.

AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRALUMINAL: De acuerdo con la teoría de la fibra, las dietas occidentales carecen de residuo, lo que lleva a contracciones intestinales sostenidas y, en consecuencia, a un aumento de la presión intraluminal. Se cree que tal aumento de la presión, cuando es prolongado, lleva a la herniación de las cubiertas a través de las capas musculares hacia la serosa.

DEFECTOS EN LA PARED DEL COLÓN: Además de la presión, se requieren defectos en la pared del colon. El músculo circular del colon se ve interrumpido por la presencia de pliegues de tejido conjuntivo en los sitios de penetración de los vasos nutricios que irrigan la submucosa y la mucosa. En personas de edad avanzada, este tejido conjuntivo pierde elasticidad y, por lo tanto, su resistencia a los efectos de una mayor presión intraluminal. Este concepto es respaldado por el hecho de que las personas con enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo (p. ej., síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos) presentan diverticulitis precoz, principalmente en el intestino delgado.



PATOLOGÍA: Los divertículos reales afectan a todas las capas de la pared intestinal. En la diverticulosis, las estructuras son en realidad pseudodivertículos, donde se hernian sólo la mucosa y la submucosa a través de las capas musculares. El colon sigmoide se afecta en el 95% de los casos, pero la diverticulosis puede afectar a cualquier segmento del colon, incluido el ciego. Los divertículos varían en número, desde unos cuantos hasta cientos. La mayor parte aparece en hileras paralelas entre las tenias mesentérica y lateral. Miden hasta 1 cm y están conectados con la luz intestinal por cuellos de longitud y calibre variables. La pared muscular del colon afectado está consistentemente engrosada.

Los divertículos se observan característicamente como estructuras a manera de frascos, que se extienden desde la luz a través de las capas musculares (fig. 13-47). Sus paredes se continúan con la mucosa superficial y, por lo tanto, contienen epitelio y una submucosa. La base externa está formada por tejido conjuntivo de la serosa.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La diverticulosis en general es asintomática y el 80% de los individuos afectados no presenta síntomas. Muchos pacientes se quejan de dolor

cólico abdominal episódico. Se pueden presentar tanto estreñimiento como diarrea, a veces alternantes, y la flatulencia es frecuente. La hemorragia súbita, indolora y grave de los divertículos del colon es una causa de hemorragia gastrointestinal baja grave en los adultos mayores, que se produce en hasta el 5% de aquellos con diverticulosis. La pérdida sanguínea crónica puede llevar a la anemia.

La diverticulitis es la inflamación de la base de un divertículo

La diverticulitis supuestamente es resultado de la irritación producida por la retención de materia fecal. En el 10 al 20% de los pacientes con diverticulosis se produce diverticulitis en algún momento.



PATOLOGÍA: La diverticulitis produce inflamación de la pared del divertículo, un acontecimiento que puede llevar a la perforación y la liberación de bacterias fecales hacia los tejidos circundantes. El absceso resultante suele ser contenido por los apéndices epilóicos y el tejido que rodea al colon. Infrecuentemente, una perforación libre origina una peritonitis generalizada. La fibrosis en respuesta a crisis repetidas de diverticulitis constriñe la luz intestinal y causa obstrucción. Pueden formarse fistulas entre el colon y los órganos adyacentes, incluidos la vejiga, la vagina, el intestino delgado y la piel del abdomen. Son complicaciones adicionales la pyleflebitis y los abscesos hepáticos.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS: Los síntomas más frecuentes de la diverticulitis, por lo general, después de una perforación microscópica o macroscópica del divertículo, son dolor abdominal bajo persistente y fiebre. Los cambios en los hábitos intestinales, de diarrea a estreñimiento, son frecuentes, y la disuria indica irritación vesical. La mayoría de los pacientes presenta hipersensibilidad en el cuadrante inferior izquierdo abdominal y, a menudo, una tumoración palpable en esa región. La leucocitosis es la regla. Los antibióticos y las medidas de sostén por lo general alivian la diverticulitis aguda, pero hasta un 20% de los pacientes en un momento dado requerirá intervención quirúrgica.

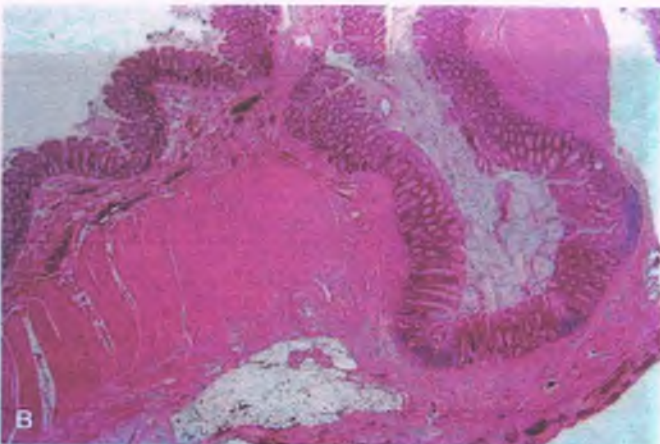
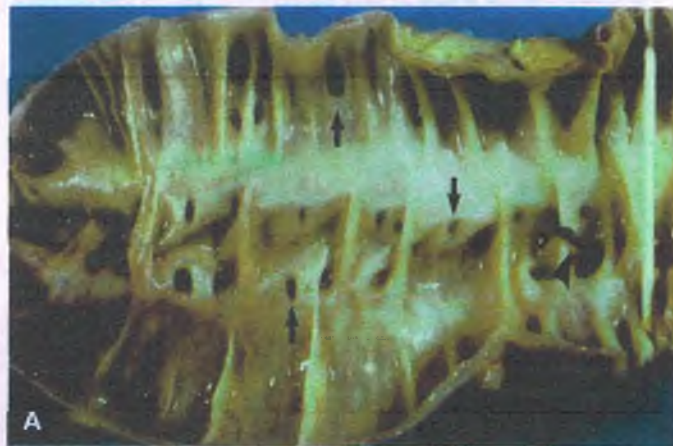


Figura 13-47. Diverticulosis del colon. A. El colon se infló con formol. Se observan las bocas de numerosos divertículos entre las tenias (flechas). Hay un coágulo sanguíneo que se observa protruyendo desde la boca de uno de los divertículos (punta de flecha). Ésta fue la fuente de una hemorragia gastrointestinal masiva. B. Los cortes muestran la mucosa, incluida la muscular de la mucosa, que se hernió a través de un defecto en la pared intestinal y produjo un divertículo.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La denominación de **enfermedad inflamatoria intestinal** incluye la **enfermedad de Crohn** y la **colitis ulcerativa**. Aunque estos dos trastornos suelen diferir lo suficiente para ser claramente distinguibles, presentan ciertas características comunes. Similitudes aparte, tienen evoluciones clínicas e historias naturales diversas. Se desconocen sus causas. Sin embargo, los estudios epidemiológicos, clínicos y de animales sugieren que la lesión de la mucosa se produce por alteración de la respuesta inmunitaria e interacciones anormales de las bacterias con el epitelio intestinal.

La enfermedad de Crohn es una inflamación transmural segmentaria crónica del intestino

La **enfermedad de Crohn** se produce principalmente en la porción distal del intestino delgado, pero puede afectar cualquier parte del tubo digestivo, incluso a tejidos extraintestinales. Puede afectarse el colon, particularmente el derecho. La enfermedad de Crohn se ha denominado de manera variable **ileítis terminal** y **enterítis regional**, cuando afecta principalmente al íleon, y **colitis granulomatosa** y **colitis transmural** cuando afecta principalmente al colon.



EPIDEMIOLOGÍA: La enfermedad de Crohn tiene distribución mundial, con una incidencia anual de 0.5 a 5 por 100 000, y ha aumentado notablemente en los últimos 30 años. La enfermedad de Crohn suele aparecer en adolescentes o adultos jóvenes y es más común en personas de origen europeo, con una frecuencia considerablemente mayor en los judíos. Hay un ligero predominio femenino (1,6:1).



PATOGENIA MOLECULAR: Los estudios epidemiológicos, en particular las tasas de concordancia en pares de gemelos y hermanos no gemelos, indican una predisposición genética a la enfermedad de Crohn. Un antecedente familiar de enfermedad inflamatoria intestinal es más frecuente para la enfermedad de Crohn que para la colitis ulcerativa. Se asignó un sitio de susceptibilidad putativo para la enfermedad de Crohn en la región centromérica del cromosoma 16, al menos en pacientes no judíos. Otros loci de susceptibilidad pueden residir en los cromosomas 3, 7 y 12. Las mutaciones de NOD2 y CARD15 determinan la enfermedad ileal, y el patrón clínico de la enfermedad de Crohn se ha vinculado con genotipos específicos. El NOD2 se expresa como una proteína que se une a los peptidoglucanos bacterianos, y como tal, sus mutaciones pueden ser menos capaces de evitar el ingreso de las bacterias a la lámina propia.

La enfermedad de Crohn se ha descrito sólo rara vez en ambos, marido y mujer. Así, los factores ambientales solos no son suficientes para causar la enfermedad. Es interesante que el tabaquismo se vincule con la enfermedad de Crohn, pero la colitis ulcerativa sea rara en los fumadores. Varios agentes infecciosos se han sugerido como posibles causales, pero no hay vínculos definitivos. En varios informes se señala una alteración de la inmunidad mediada por células en los pacientes con enfermedad de Crohn, mayor actividad de células T supresoras y disminución de la función fagocítica.

La naturaleza crónica y recurrente de la inflamación y su relación con las manifestaciones sistémicas a menudo vinculadas con las enfermedades autoinmunitarias sugieren un origen autoinmunitario, tal vez relacionado con la citotoxicidad mediada por células. Algunos estudios sugieren que las células T citotóxicas sensibiliza-

das para antígenos bacterianos y otros dañan la pared intestinal. A este respecto, se ha comunicado que la ciclosporina, un potente inhibidor de la inmunidad mediada por células, que se usa ampliamente para prevenir el rechazo de trasplantes, alivia los síntomas de la enfermedad de Crohn.

La producción de TNF- α aumenta *in vitro* en células de la mucosa de los pacientes con enfermedad de Crohn, al igual que un cambio en el equilibrio de la mucosa en la producción de citocinas mediada por células T hacia TNF- α . La administración de anticuerpos anti-TNF- α a los pacientes con enfermedad de Crohn provee una remisión de los síntomas a corto plazo.

Se sugiere una participación de la corriente fecal en la patogenia de la enfermedad de Crohn por 1) los efectos benéficos en la derivación quirúrgica, 2) el patrón de recurrencia preanastomótica en pacientes con sitios de anastomosis terminolateral y 3) la frecuencia de lesiones inflamatorias tempranas (erosiones aftoides) en el epitelio en relación con el tejido linfóide de la mucosa.



PATOLOGÍA: Dos características clave de la enfermedad de Crohn la diferencian de otras enfermedades inflamatorias gastrointestinales. En primer término, la inflamación suele afectar todas las capas de la pared intestinal y, por lo tanto, se designa como **enfermedad inflamatoria transmural**. En segundo término, la afección del intestino es discontinua; esto es, los segmentos de tejido inflamado están separados por otros aparentemente normales.

La enfermedad de Crohn puede seguir cuatro patrones generales, si bien muchos pacientes no se ajustan de manera precisa a alguno de ellos. La enfermedad afecta 1) principalmente al íleon y el ciego, en casi la mitad de los casos, 2) sólo al intestino delgado en el 15%, 3) sólo al colon en 20%, y 4) principalmente a la región anorrectal en el 15%. La afección ileal y cecal es más frecuente en los pacientes jóvenes; la colitis es frecuente en los de mayor edad. La enfermedad en ocasiones se observa en el duodeno, el estómago y el esófago, como inflamación aguda focal, con o sin granulomas. En mujeres con enfermedad de Crohn anorrectal, la inflamación puede extenderse hasta afectar a los genitales externos.

La patología de la enfermedad de Crohn es muy variable. El intestino y el mesenterio adyacente se tornan más gruesos y edematosos. La grasa mesentérica a menudo rodea al intestino ("grasa crepitante"). Los ganglios linfáticos mesentéricos a menudo aumentan de volumen, son firmes y se unen entre sí. La luz intestinal se estenosa por la presencia de edema en casos tempranos y por una combinación de edema y fibrosis en la afección de larga duración. El edema nodular, la fibrosis y la ulceración de la mucosa llevan a un aspecto de "empedrado" (fig. 13-48 A). En etapas tempranas las úlceras tienen un aspecto aftoso o serpiginoso; posteriormente se hacen más profundas y se observan como hendiduras lineales o fisuras (fig. 13-48 B).

El aspecto de la pared intestinal recalca la naturaleza transmural de la enfermedad, con engrosamiento, edema y fibrosis de todas las capas. Las asas intestinales afectadas a menudo son adherentes, y son frecuentes las fistulas entre tales segmentos. Esas fistulas, supuestamente un resultado tardío de las úlceras murales profundas, pueden también penetrar desde el intestino hacia otros órganos, incluidos vejiga, útero, vagina y piel. Casi todas las fistulas terminan en forma ciega, formando oquedades de abscesos en la cavidad peritoneal, el mesenterio o las estructuras retroperitoneales. Las lesiones en el recto distal y el ano pueden crear fistulas perianales, una característica de presentación bien conocida.

La enfermedad de Crohn es histológicamente un proceso inflamatorio crónico. En etapas tempranas de la enfermedad, la inflamación se puede confinar a la mucosa y la submucosa. Se observan pequeñas úlceras mucosas superficiales (úlceras aftosas), así como edema de mucosa y submu-

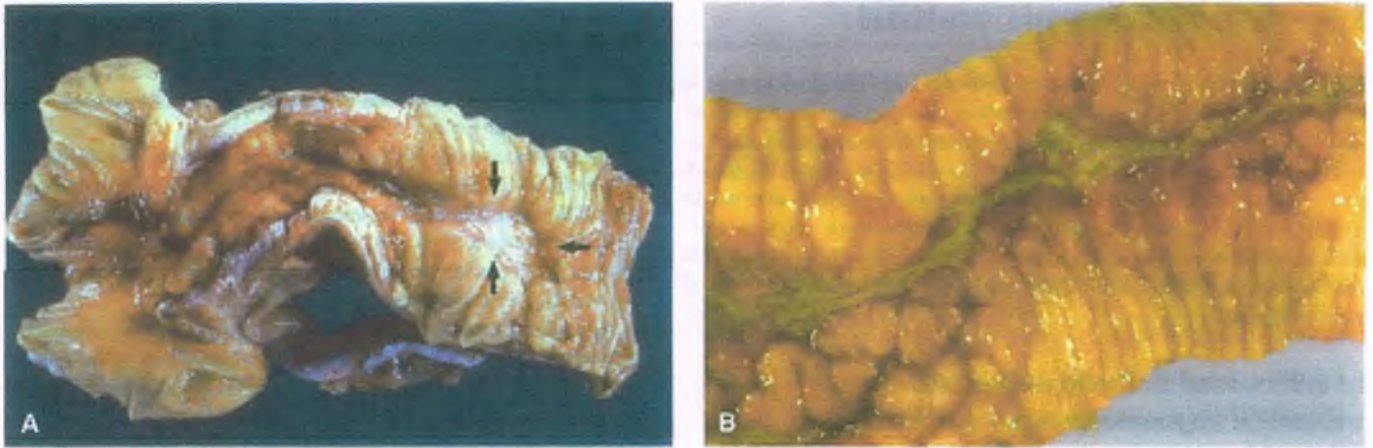


Figura 13-48. Enfermedad de Crohn. **A.** El ileon terminal muestra un notable engrosamiento de la pared de su porción distal, con distorsión de la válvula ileocecal. Se encuentra una úlcera longitudinal (*flechas*). **B.** Se observa otra úlcera longitudinal en este segmento del ileon. Las zonas grandes redondeadas de la mucosa edematosa dañada le dan un aspecto de "empedrado" a la mucosa afectada. Una porción de la mucosa, a la derecha, no está afectada.

cosa, y cifras aumentadas de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Es frecuente la destrucción de la arquitectura de la mucosa, con cambios degenerativos en las criptas y distorsión de las vellosidades. Son comunes la metaplasia del píloro y la hiperplasia de células de Paneth en el intestino delgado y el colon y recto. Más tarde, se observan úlceras largas profundas a manera de fisuras, así como hialinización y fibrosis vasculares.

Son característicos los agregados linfoides nodulares transmurales, con cambios proliferativos de la muscular de la mucosa y de los nervios de los plexos mientéricos y de la submucosa (fig. 13-49 A). *Puede haber granulomas bien definidos sin caseificación, sobre todo en la submu-*

cosa (fig. 13-49 B), que simulan a los de la sarcoidosis, con agregados focales de células epitelioides, vagamente limitados por un borde de linfocitos. Puede haber células gigantes multinucleadas presentes. Los centros de los granulomas suelen mostrar material hialino y sólo muy raramente, necrosis.

La presencia de granulomas bien definidos sugiere fuertemente la enfermedad de Crohn, pero su ausencia no descarta el diagnóstico, y menos de la mitad de los casos muestra los granulomas comunes.

Las características patológicas de la enfermedad de Crohn se resumen en la figura 13-50.

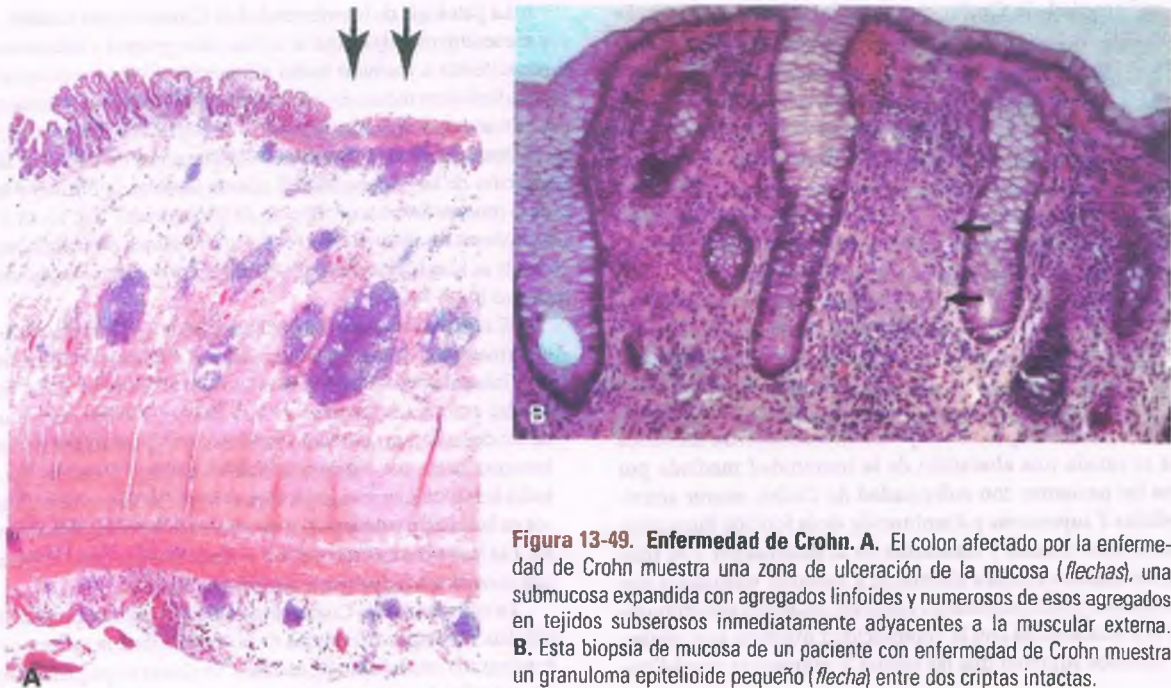


Figura 13-49. Enfermedad de Crohn. **A.** El colon afectado por la enfermedad de Crohn muestra una zona de ulceración de la mucosa (*flechas*), una submucosa expandida con agregados linfoides y numerosos de esos agregados en tejidos subserosos inmediatamente adyacentes a la muscular externa. **B.** Esta biopsia de mucosa de un paciente con enfermedad de Crohn muestra un granuloma epiteliode pequeño (*flecha*) entre dos criptas intactas.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS: Las manifestaciones clínicas y la historia natural de la enfermedad de Crohn son muy variables y reflejan la variedad de los sitios anatómicos afectados por la enfermedad. Los síntomas más frecuentes que se observan en más del 75% de los pacientes son **dolor abdominal** y **diarrea**. Es evidente la fiebre recurrente en el 50%. Cuando se afectan sobre todo el íleon y el ciego, un inicio súbito puede simular una apendicitis y el diagnóstico tal vez se haga por primera vez en el momento de una intervención quirúrgica abdominal. Si predomina la afección ileal, a menudo se producen dolor abdominal del cuadrante inferior derecho, diarrea intermitente y fiebre, así como la presencia de una masa hipersensible en el cuadrante inferior derecho. Cuando el intestino delgado se afecta de manera difusa, las principales manifestaciones pueden ser **absorción deficiente** y **desnutrición**. La absorción deficiente de lípidos puede también dar lugar a una interrupción del ciclo enterohepático de las sales biliares, por afección del íleon. La afectación del colon lleva a la **diarrea** y, a veces, a la **hemorragia del**

intestino grueso. En unos cuantos pacientes el principal sitio de afección es la región anorrectal y pueden ser manifestaciones de presentación las **fístulas anorrectales recurrentes**.

Las complicaciones más frecuentes de la enfermedad de Crohn son **obstrucción** y **fístulas intestinales**. En ocasiones se presenta perforación libre del intestino. El **cáncer de intestino delgado** es al menos tres veces más frecuente en los pacientes con enfermedad de Crohn y la enfermedad también predispone al **cáncer colorrectal**. Cuando se inicia en la niñez, puede causar una disminución de la velocidad del crecimiento y desarrollo físicos. Las **complicaciones sistémicas** también incluyen hepatopatía (con angitis esclerosante), colelitiasis, cálculos renales de oxalato y amiloidosis. Las manifestaciones inflamatorias extraintestinales más frecuentes son las oculares (epiescleritis o uveítis), las de articulaciones de tamaño medio (artritis) y las de la piel (eritema nudoso).

En la actualidad no hay curación. Varios medicamentos suprimen la reacción inflamatoria, e incluyen corticoesteroides, sulfasalazina,

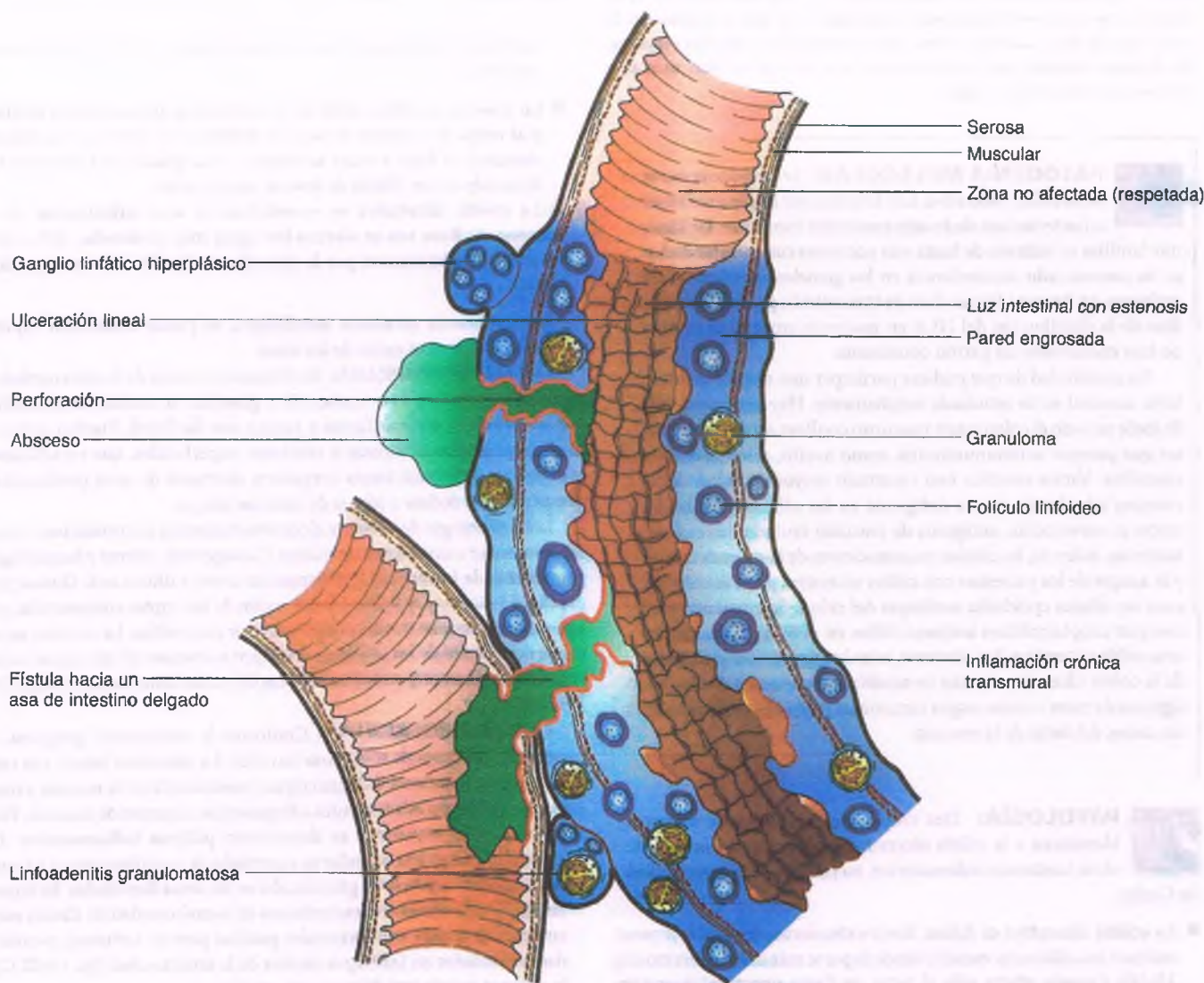


Figura 13-50. Enfermedad de Crohn. Representación esquemática de las principales características de la enfermedad de Crohn en el intestino delgado.

metronidazol, 6-mercaptopurina, ciclosporina y anticuerpos anti-TNF. En algunos casos son necesarios la resección quirúrgica de las zonas obstruidas o de porciones gravemente afectadas del intestino y el drenaje de los abscesos causados por la fistula. Se presentan frecuentemente recurrencias preanastomóticas o previas al estoma después de la construcción de una enterostomía, lo que hace difícil su tratamiento clínico. La necesidad de resecciones repetidas puede llevar al síndrome de intestino corto en algunos pacientes.

La colitis ulcerativa es una inflamación superficial crónica del colon y el recto

La colitis ulcerativa se caracteriza por la presencia de diarrea crónica y hemorragia rectal, con un patrón de exacerbaciones y remisiones, y con la posibilidad de graves complicaciones locales y sistémicas. El trastorno se produce principalmente, pero no de manera exclusiva, en los adultos jóvenes.



EPIDEMIOLOGÍA: En Europa y Norteamérica, la incidencia de colitis ulcerativa es de 4 a 7 por 100 000 habitantes; su prevalencia es de 40 a 80 por 100 000. Suele iniciarse en la edad adulta temprana, con una incidencia máxima en el tercer decenio de la vida. Sin embargo, también se presenta en los niños y adultos mayores. En Estados Unidos, los individuos de raza blanca se afectan más a menudo que los de raza negra.



PATOGENIA MOLECULAR: Se desconoce la causa de la colitis ulcerativa. Los intentos por implicar a los virus o bacterias han dado sólo resultados inconstantes. En algunas familias se informa de hasta seis pacientes con la enfermedad, y se ha comunicado concordancia en los gemelos monocigotos. Sin embargo, no hay una forma clara de transmisión genética y los estudios de la distribución del HLA en pacientes con colitis ulcerativa no han encontrado un patrón consistente.

La posibilidad de que pudiese participar una respuesta inmunitaria anormal se ha estudiado ampliamente. Hay abundante tejido linfocitario en todo el colon y este trastorno conlleva otros concomitantes que parecen autoinmunitarios, como uveítis, eritema nudoso y vasculitis. Varios estudios han mostrado mayor cantidad de anticuerpos circulantes contra antígenos en las células epiteliales del colon y, nuevamente, antígenos de reacción cruzada en las enterobacterias. Además, las células mononucleares de la mucosa del colon y la sangre de los pacientes con colitis ulcerativa pueden ser tóxicas para las células epiteliales autólogas del colon. Se encuentran anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos en el 80% de los pacientes con colitis ulcerativa. No obstante, tales hallazgos no son exclusivos de la colitis ulcerativa o están invariablemente presentes. De hecho, algunos de estos u otros rasgos inmunitarios pudiesen ser resultado, no causa, del daño de la mucosa.



PATOLOGÍA: Tres características patológicas mayores identifican a la colitis ulcerativa y ayudan a diferenciarla de otros trastornos inflamatorios, en particular de la enfermedad de Crohn.

- La colitis ulcerativa es difusa. Suele extenderse en dirección proximal por una distancia variable desde la parte más distal del recto (fig. 13-51). Cuando afecta sólo al recto, se llama **proctitis ulcerativa**. Cuando el proceso se acerca al ángulo esplénico, se asignan las denominaciones de **proctosigmoiditis** y **colitis izquierda**. Es raro cuando el proceso respeta al recto o afecta al lado derecho del colon en forma



Figura 13-51. Colitis ulcerativa. Se inician un eritema notable y la ulceración del colon en la porción ascendente y son más intensos en el recto sigmoides.

aislada, y debería sugerir un trastorno diferente, como la enfermedad de Crohn.

- En general, la inflamación en la colitis ulcerativa se limita al colon y al recto. Si se afecta el ciego, la enfermedad termina en la válvula ileocecal, si bien a veces se observa una inflamación menor en el íleon adyacente (**ileitis de lavado retrógrado**).
- La colitis ulcerativa es esencialmente una enfermedad de la mucosa. Rara vez se afectan las capas más profundas, sobre todo en casos fulminantes, por lo general en relación con un megacolon tóxico.

La siguiente secuencia morfológica se puede desarrollar rápidamente o durante el curso de los años.

COLITIS TEMPRANA: En etapas tempranas de la enfermedad, la superficie mucosa es cruenta, roja y granular. A menudo está cubierta por un exudado amarillento y sangra con facilidad. Pueden aparecer después pequeñas úlceras o erosiones superficiales, que en ocasiones confluyen y forman zonas irregulares ulceradas de poca profundidad, que parecen rodear a islotes de mucosa íntegra.

La histología de la colitis ulcerativa temprana se correlaciona con el aspecto por colonoscopia e incluye 1) congestión, edema y hemorragias pequeñas de la mucosa; 2) inflamación crónica difusa en la lámina propia (fig. 13-52 A), y 3) daño y distorsión de las criptas colorrectales, que a menudo se rodean y son infiltradas por neutrófilos. La necrosis supurativa del epitelio de las criptas da origen a abscesos de las criptas característicos, que corresponden a criptas dilatadas llenas de neutrófilos (fig. 13-52 B).

COLITIS PROGRESIVA: Conforme la enfermedad progresa, se pierden los pliegues de mucosa (atrofia). La extensión lateral y la confluencia de los abscesos de las criptas pueden socavar la mucosa y dejar áreas de ulceración adyacentes a fragmentos colgantes de mucosa. Tales excrescencias de mucosa se denominan **pólipos inflamatorios** (fig. 13-53). La destrucción tisular se acompaña de manifestaciones de reparación. Aparece tejido de granulación en las áreas denudadas. Es importante que las estenosis características de la enfermedad de Crohn estén ausentes. Las criptas colorrectales pueden parecer tortuosas, ramificadas y acortadas en las etapas tardías de la enfermedad (fig. 13-52 C) y la mucosa quizás esté difusamente atrófica.

COLITIS AVANZADA: En los casos de larga duración, el intestino grueso a menudo se acorta, en especial en el lado izquierdo. Los pliegues de la mucosa son indistintos y son sustituidos por un patrón

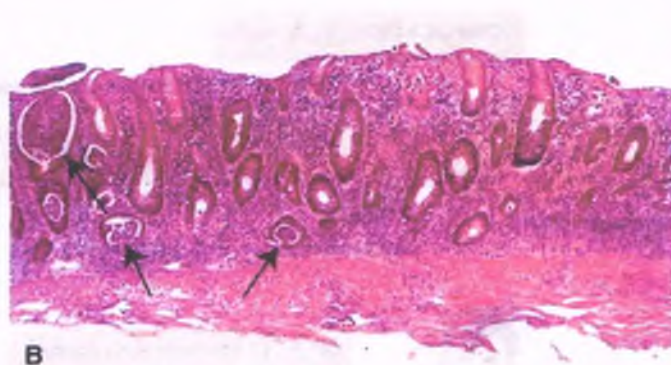
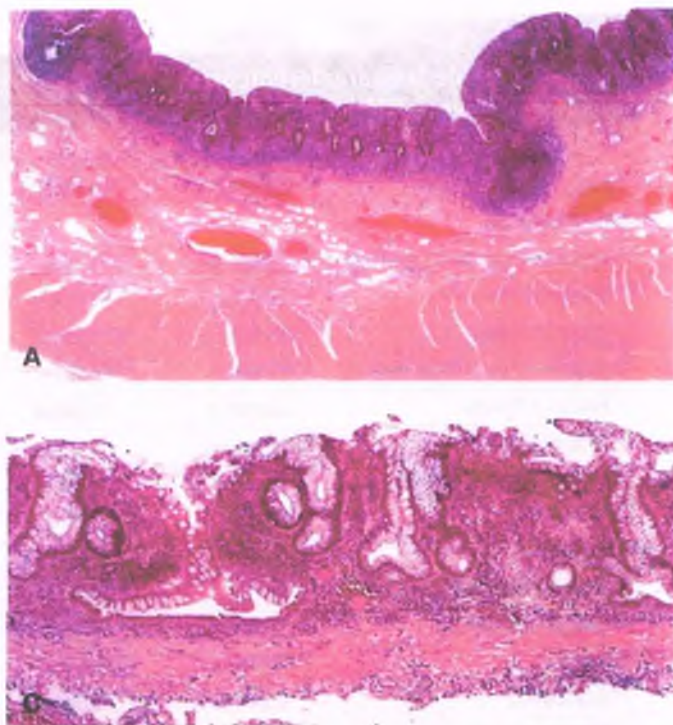


Figura 13-52. Colitis ulcerativa. **A.** Un corte de grosor total del colon resecado por colitis ulcerativa muestra afección inflamatoria de la mucosa con respeto de la submucosa y la muscular de la mucosa. **B.** Cortes de una biopsia de mucosa de un paciente con colitis ulcerativa activa que muestran expansión de la lámina propia y varios abscesos de las criptas (flechas). **C.** Colitis ulcerativa crónica que muestra distorsión significativa y atrofia de las criptas.

granular o liso. La colitis ulcerativa avanzada muestra atrofia de la mucosa y un infiltrado inflamatorio crónico en ésta y la submucosa superficial. Es frecuente la metaplasia de Paneth.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS: El curso y las manifestaciones clínicas son muy variables. La mayoría de los pacientes (70%) tiene ataques intermitentes, con remisión parcial o completa intermedia. Unos cuantos (<10%) presentan una remisión muy prolongada (varios años) después de su primera crisis. El 20% restante presenta síntomas continuos sin remisión.

COLITIS LEVE: La mitad de los pacientes con colitis ulcerativa presenta la forma leve de la enfermedad. Su principal síntoma es la

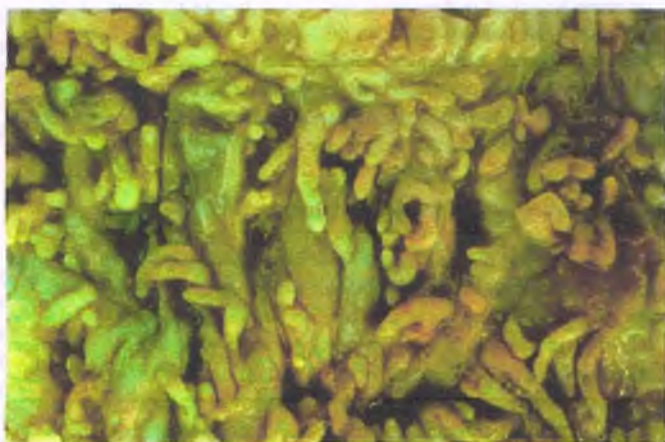


Figura 13-53. Pólipos inflamatorios del colon en la colitis ulcerativa. Los nódulos de mucosa en regeneración e inflamación, rodeados por zonas desnudas, le proveen un aspecto polipoide difuso a la mucosa.

hemorragia rectal, a veces con tenesmo (sensación de compresión y malestar rectales). En estos pacientes, la enfermedad suele limitarse al recto, pero puede extenderse al colon sigmoidees distal. Las complicaciones extraintestinales son raras, y la mayor parte de los pacientes de esta categoría se mantiene con enfermedad leve durante toda su vida.

COLITIS MODERADA: Casi el 40% de los pacientes sufre colitis ulcerativa moderada. Por lo general, presentan heces sanguinolentas sueltas en forma episódica, dolor cólico y, a menudo, fiebre de poca relevancia, con duración de días a semanas. La anemia moderada se debe por lo general a la pérdida sanguínea fecal crónica.

COLITIS GRAVE: Casi el 10% de los pacientes presenta la forma grave o fulminante de la enfermedad, a veces desde su inicio, pero con frecuencia durante una crisis de actividad. Pueden tener más de 6 y a veces más de 20 evacuaciones intestinales sanguinolentas al día, a menudo con fiebre y otras manifestaciones sistémicas. La pérdida de sangre y líquidos rápidamente lleva a la anemia, la deshidratación y el consumo de electrolitos. La hemorragia masiva puede poner en riesgo la vida. Una complicación particularmente peligrosa es el megacolon tóxico, una dilatación extrema del colon que conlleva un elevado riesgo de perforación. La colitis ulcerativa fulminante es una urgencia médica que requiere tratamiento intensivo y, en algunos casos, una colectomía rápida. Casi el 15% de los pacientes con la forma fulminante muere por la enfermedad.

El tratamiento médico de la colitis ulcerativa depende de los sitios afectados y la gravedad de la inflamación. Los compuestos a base del 5-aminosalicilato son la terapéutica ideal para los pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada. Se usan corticosteroides y agentes inmunodepresores e inmunorreguladores (azatioprina o mercaptopurina) en los pacientes con enfermedad grave y refractaria.

Manifestaciones extraintestinales

Se produce artritis en el 25% de los pacientes con colitis ulcerativa. Aparecen en casi el 10% inflamación ocular (principalmente uveítis) y lesiones cutáneas. Las lesiones cutáneas más frecuentes son el eritema nudoso y la piodermia gangrenosa, esta última un trastorno no infeccioso grave, con úlceras necróticas profundas y purulentas en la piel.

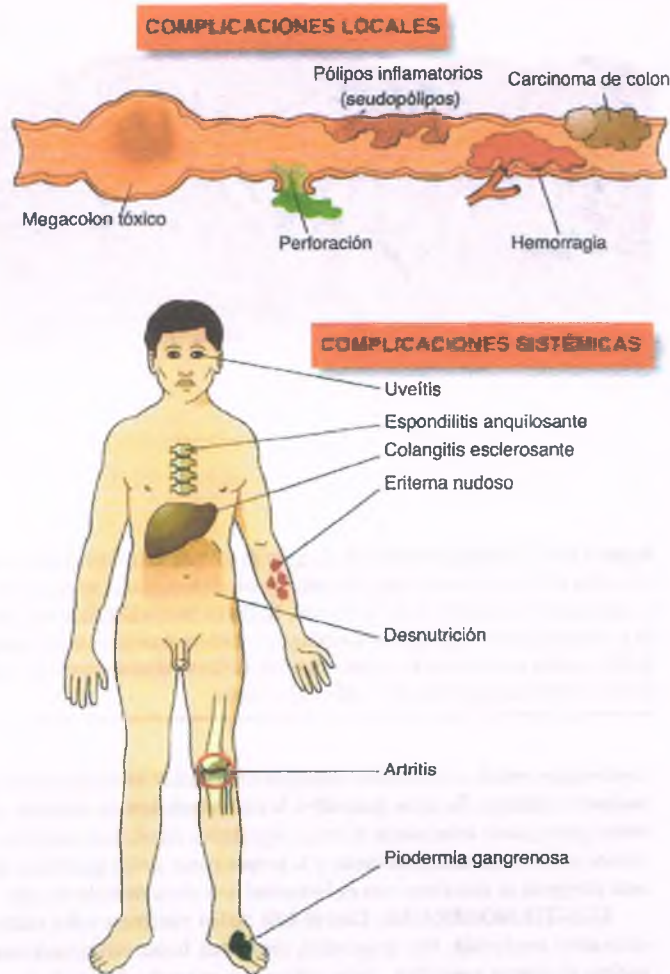


Figura 13-54. Complicaciones de la colitis ulcerativa.

Se produce enfermedad hepática en casi el 4% de los pacientes, sobre todo **colangiitis esclerosante primaria**, que conlleva el riesgo de aparición del **colangiocarcinoma**. Los fenómenos tromboembólicos, sobre todo la trombosis venosa profunda de las extremidades pélvicas, se presentan en el 6% de los pacientes con colitis ulcerativa.

En la figura 13-54 se muestran las diversas complicaciones de la colitis ulcerativa.

Diagnóstico diferencial

Los trastornos más importantes a distinguir de la colitis ulcerativa son: otras formas de colitis crónica por causas específicamente tratables y la enfermedad de Crohn. Otros trastornos que deberían considerarse en el diagnóstico diferencial de la colitis ulcerativa son infección bacteriana y colitis amebiana, en especial en zonas donde ésta es endémica. Cuando la inflamación se limita al recto, merecen consideración otros agentes infecciosos, incluidos virus, especies de *Chlamydia*, hongos y otros parásitos. La proctitis debida a esos agentes microbiológicos es frecuente en individuos homosexuales masculinos y se observa una variedad de infecciones oportunistas intestinales en pacientes con SIDA. Otros trastornos que pueden simular la colitis ulcerativa son colitis isquémica, colitis relacionada con antibióticos, lesión por radiación y síndrome de úlcera rectal solitaria.

Tabla 13-3

Comparación de las características patológicas del colon en la enfermedad de Crohn y la colitis

Lesión	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerativa
Macroscópica		
Engrosamiento de la pared intestinal	Comunes	Ausente
Estenosis luminal	Comunes	Ausentes
Lesiones "salteadas"	Comunes	Ausentes
Predominio en el colon derecho	Comunes	Ausentes
Fisuras y fístulas	Comunes	Ausentes
Úlceras circunscritas	Comunes	Ausentes
Úlceras lineales confluentes	Comunes	Ausentes
Seudopólipos	Ausentes	Comunes
Microscópica		
Inflamación transmural	Comunes	Rara
Fibrosis submucosa	Comunes	Ausente
Fisuras	Comunes	Raras
Granulomas	Comunes	Ausentes
Abscesos de las criptas	Raros	Comunes

La distinción entre colitis ulcerativa y colitis de Crohn se basa en la localización anatómica y la histopatología diferentes (tabla 13-3). La colitis ulcerativa es un proceso difuso, por lo general más grave en una ubicación distal, en tanto la colitis de Crohn se produce en parches o es segmentaria, y a menudo respeta al recto. La inflamación en la colitis ulcerativa es superficial (p. ej., en general limitada a la mucosa) y en gran parte un infiltrado inflamatorio agudo, con neutrófilos y abscesos de las criptas. Por el contrario, la colitis de Crohn es transmural y afecta a todas las capas, con granulomas en algunos de los especímenes.

Si la enfermedad se detiene en la válvula ileocecal o se limita al colon distal, es más probable una colitis ulcerativa. La afección del íleon terminal sugiere una colitis de Crohn.

En el 10% de los casos no es posible la discriminación definitiva, lo que se produce sobre todo en la colitis fulminante; la enfermedad inflamatoria intestinal se denomina entonces **colitis indeterminada**. La diferenciación entre colitis ulcerativa y colitis de Crohn es importante porque 1) el tratamiento quirúrgico es diferente (la enfermedad de Crohn suele recurrir, por lo que están contraindicadas operaciones de ileostomía continente y la bolsa ileoanal, 2) hay un mayor riesgo de cáncer en la colitis ulcerativa y 3) es diferente el tratamiento médico.

Colitis ulcerativa y cáncer colorrectal

Los pacientes con colitis ulcerativa de larga duración tienen un riesgo considerablemente mayor de padecer cáncer colorrectal que la población general. El riesgo está relacionado con la extensión y la duración de la enfermedad. Si se afecta todo el colon, el riesgo de sufrir cáncer colorrectal es mayor. Si la enfermedad inflamatoria intestinal se limita al recto, el riesgo de cáncer colorrectal es como el de la población general. Se calcula la incidencia de cáncer colorrectal en Estados Unidos del 5 al 10% para cada decenio de pancolitis. La edad joven en el inicio de la colitis ulcerativa no es un factor de riesgo independiente, pero puesto que los pacientes en quienes la enfermedad aparece a edad temprana la han sufrido durante más tiempo, también tienen una mayor incidencia acumulativa de cáncer.

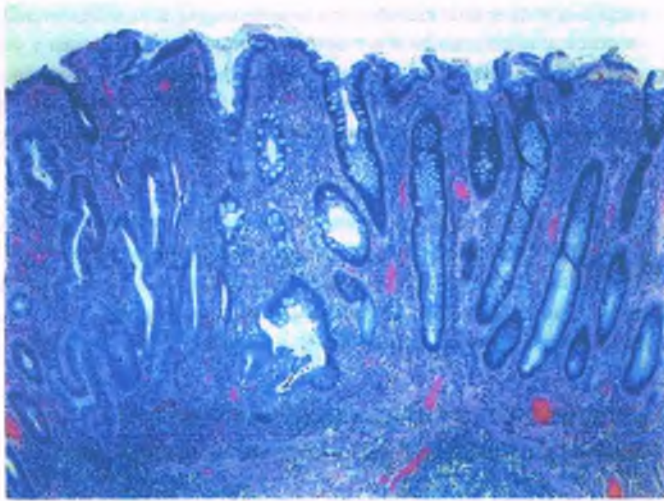


Figura 13-55. Displasia en la colitis ulcerativa. La mucosa del colon muestra los cambios crónicos de la colitis ulcerativa (fig. 13-52 C). Las criptas a la izquierda presentan displasia, con distorsión de la arquitectura, núcleos hiper Cromáticos y falta de maduración glandular.

La **displasia epitelial** colorrectal es una proliferación epitelial neoplásica y precursora del carcinoma colorrectal en los pacientes con colitis ulcerativa a largo plazo (fig. 13-55). Los criterios histológicos incluyen 1) alteración de la arquitectura de la mucosa, 2) anomalías epiteliales (*hipercelularidad y estratificación de los núcleos*) y 3) displasia epitelial (variación en el tamaño, la forma y las cualidades de tinción de los núcleos). La displasia puede ser de **bajo o alto grados**. Este último conlleva un riesgo elevado de aparición de cáncer colorrectal y cuando es identificado por biopsia es indicación sólida de una colectomía. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia sistemática de todos los pacientes con colitis ulcerativa por colonoscopia y biopsia.

Las colitis colagenosa y linfocítica causan diarrea crónica

La colitis colagenosa es un trastorno inflamatorio del colon caracterizado clínicamente por diarrea acuosa crónica, y patológicamente por la presencia de una banda de colágeno subepitelial engrosada. El trastorno afecta sobre todo a las mujeres de edad madura y adultas mayores.

La mucosa del colon tiene aspecto macroscópico normal. De hecho, se ha aplicado al trastorno la denominación de *colitis microscópica*. El diagnóstico de colitis colagenosa se hace al demostrar un infiltrado crónico de células inflamatorias en la mucosa y una banda de colágeno de hasta 80 μ de ancho, inmediatamente bajo el epitelio superficial (fig. 13-56). El epitelio superficial muestra células cúbicas o aplanadas, e incluso separación de las células epiteliales respecto de las estructuras subyacentes. Con frecuencia se encuentran linfocitos intraepiteliales. La *lámina propia muestra un aumento de células inflamatorias crónicas* y en algunos pacientes también se encuentran neutrófilos.

La **colitis linfocítica** también muestra una infiltración notable por linfocitos del epitelio del colon dañado, pero carece de la banda de colágeno y tiene una distribución equivalente entre géneros. Los pacientes con colitis linfocítica presentan 10 linfocitos por cada 100 células epiteliales.

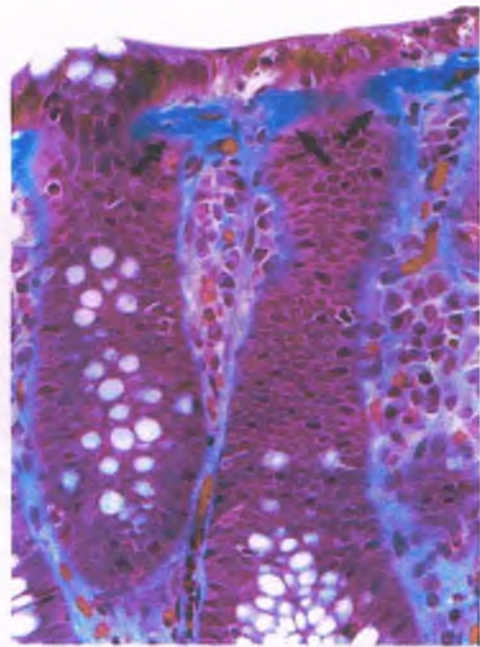


Figura 13-56. Colitis colagenosa. Una tinción tricrómica resalta el engrosamiento característico de la banda de colágeno (en azul, obsérvense las flechas) con atrapamiento de capilares. El epitelio de la superficie entre las criptas está aplanado y contiene un número aumentado de linfocitos intraepiteliales.

PATOGENIA MOLECULAR: Se desconocen las causas de las colitis colagenosa y linfocítica. La fibrosis de la colitis colagenosa puede ser resultado de una inflamación persistente. Aunque la enfermedad no tiene vínculo consistente con otros trastornos sistémicos, se ha sugerido también una causa autoinmunitaria, con base en su relación putativa con la artritis reumatoide y la disfunción tiroidea. En comparación con los pacientes con colitis colagenosa, aquellos con colitis linfocítica tienen una mayor frecuencia de HLA-A1 y disminución del HLA-A3. Muchos pacientes con estas enfermedades han tomado fármacos antiinflamatorios no esteroideos. La colitis linfocítica es frecuente en los pacientes con enfermedad celíaca.

Enfermedades vasculares

El colon está sujeto a los mismos tipos de lesión isquémica que el intestino delgado

A diferencia del intestino delgado, es raro un infarto extenso del colon; la regla es la enfermedad segmentaria crónica. **Las zonas más vulnerables son aquellas entre las distribuciones arteriales adyacentes, las llamadas áreas marginales.** Por ejemplo, el ángulo esplénico yace entre las regiones provistas por las arterias mesentéricas superior e inferior, y el área rectosigmoidea comparte sangre de las arterias mesentérica inferior e ílica interna. Sin embargo, en la colitis isquémica suele respetarse el recto. Casi todos los casos de colitis isquémica son causados por aterosclerosis de las principales arterias intestinales y la enfermedad suele presentarse en personas mayores de 50 años. Las crisis recurrentes de dolor abdominal por colitis isquémica constituyen la llamada "angina intestinal".

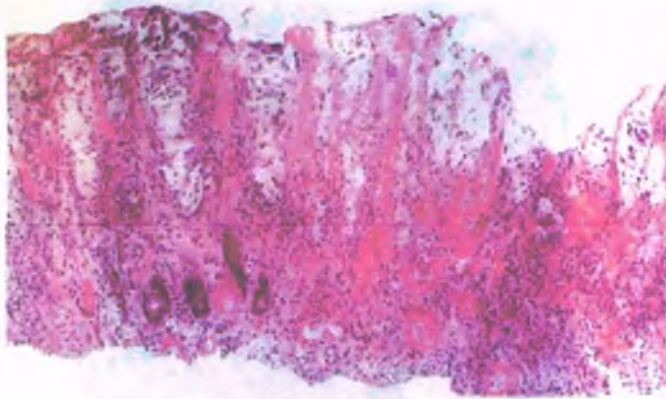


Figura 13-57. Colitis isquémica. Una biopsia de mucosa muestra necrosis coagulativa con bordes "fantasmales" de las criptas preexistentes. Sólo un pequeño porcentaje de la base de varias criptas persiste.

PATOLOGÍA: Algunos pacientes con síntomas y complicaciones del infarto intestinal requieren intervención quirúrgica inmediata. Sin embargo, en la mayoría los signos agudos se estabilizan y la radiografía muestra sólo patrones de hemorragia y edema intramurales. En la endoscopia se observan múltiples úlceras, lesiones nodulares hemorrágicas o una pseudomembrana. La biopsia revela necrosis isquémica intestinal, úlceras de la mucosa, abscesos de las criptas, edema y hemorragia (fig. 13-57). Los pacientes pueden recuperarse por completo o desarrollar una estenosis del colon, en cuyo caso se requiere la resección quirúrgica del segmento obstruido. Los segmentos de estenosis isquémica muestran ulceración mucosa variable e inflamación, así como un ensanchamiento submucoso por la presencia de tejido de granulación y fibrosis. Pueden observarse los macrófagos cargados con hemosiderina y la fibrosis en parches de las capas musculares.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS: La enfermedad isquémica de la región rectosigmoidea suele manifestarse por dolor abdominal, hemorragia rectal y un cambio de los hábitos intestinales. Por clínica, la colitis isquémica a menudo no puede distinguirse de algunas formas de colitis infecciosa, ulcerativa y de Crohn. El pronóstico y tratamiento dependen de la causa primaria y la extensión de la afección. El propósito es mejorar el riego sanguíneo del colon por el tratamiento del estado cardiovascular global del paciente. La interrupción aguda del riego sanguíneo del colon puede ser mortal en recién nacidos y ancianos.

La angiodisplasia (ectasia vascular) puede causar hemorragia intestinal

La angiodisplasia (ectasia vascular) es una malformación arteriovenosa localizada principalmente en el ciego y el colon ascendente, que causa hemorragia intestinal baja. La edad promedio en el momento de presentarse es de 60 años. Las personas de menor edad suelen tener lesiones en otros sitios, incluido el recto, el estómago y el intestino delgado. Es interesante que la angiodisplasia se relacione con la enfermedad de la válvula aórtica en algunos pacientes. Se ha sugerido que pudiese ser resultado de una insuficiencia circulatoria intestinal crónica, hipertrofia de la muscular intestinal y, en consecuencia, obstrucción venosa. Los

pacientes se quejan de múltiples crisis de hemorragia, pero ésta, cuando es crónica, puede también ser oculta. Los estudios radiológicos y la exploración por laparotomía suelen resultar negativos. Así, el diagnóstico es difícil y a menudo se requiere una arteriografía mesentérica selectiva o una colonoscopia. La exéresis quirúrgica del segmento afectado es curativa.



PATOLOGÍA: El espécimen resecado a menudo contiene múltiples lesiones vasculares, por lo general menores de 0.5 cm. Las venas y capilares submucosos son tortuosos, de pared delgada y dilatados. Las paredes atenuadas de estos vasos son supuestamente causa de su propensión a sangrar.

Las hemorroides corresponden a conductos venosos dilatados de los plexos hemorroidales

Resultan del desplazamiento descendente de los soportes anales. Las hemorroides internas surgen del plexo hemorroidal superior, por arriba de la línea pectínea. Las hemorroides externas se originan del plexo hemorroidal inferior, por debajo de dicha línea. *Las hemorroides son frecuentes en países occidentales, afectan hasta cierto grado al menos a la mitad de la población mayor de 50 años.* Son comunes en el embarazo, supuestamente por una mayor presión abdominal.



PATOLOGÍA: Las hemorroides son espacios vasculares dilatados con músculo liso excesivo en sus paredes. Son frecuentes la hemorragia y la trombosis, de gravedad variable.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS: La característica clínica clave de las hemorroides es la hemorragia. La pérdida sanguínea crónica puede llevar a una anemia por deficiencia de hierro. Es frecuente el prolapso rectal. Las hemorroides con prolapso pueden volverse irreducibles y llevar a un doloroso estrangulamiento. La trombosis de las hemorroides externas es exquisitamente dolorosa y requiere la evacuación del coágulo intravascular.

Enterocolitis por radiación

La radioterapia por cáncer de pelvis o abdomen puede complicarse por lesiones del intestino delgado y el colon.



PATOLOGÍA: La colitis por radiación clínicamente significativa tiene frecuencia máxima en el recto (proctitis por radiación). Las lesiones varían desde las de la mucosa intestinal reversibles hasta inflamación crónica, ulceración y fibrosis del intestino. A corto plazo, la radiación daña al epitelio y al endotelio, causa disminución de las mitosis y, en el intestino delgado, acortamiento de las vellosidades. La inflamación de la mucosa es notable y pueden observarse abscesos en las criptas colorrectales. El fracaso de la renovación epitelial puede llevar a la ulceración. Se presentan cambios subagudos de 2 a 12 meses después de la radioterapia, una vez que la mucosa cicatriza. El daño a los vasos submucosos lleva a la trombosis. La submucosa se torna fibrosa y a menudo contiene fibroblastos irregulares. Como resultado de la lesión vascular por radiación, la isquemia progresiva daña todavía más al intestino.

Las complicaciones de la enterocolitis por radiación incluyen perforación y aparición subsiguiente de fístulas internas, hemorragia y estenosis, a veces lo suficientemente graves para obstruir el intestino.

Síndrome de úlcera rectal solitaria

El prolapso interno de la mucosa del recto puede producir cambios que son fáciles de confundir clínica y patológicamente con la enfermedad inflamatoria crónica o un tumor. El punto distintivo de un síndrome de úlcera rectal solitaria es la proliferación de músculo liso de la muscular de la mucosa hacia la lámina propia. A pesar del nombre, algunos pacientes no tienen úlceras, en tanto que otros presentan múltiples erosiones, úlceras o incluso lesiones polipoides. Las anomalías de la mucosa a menudo se observan como una masa, que puede simular una neoplasia. Las glándulas dilatadas pueden atraparse en la pared rectal, un trastorno llamado **colitis quística profunda**.

Pólipos de colon y recto

Un pólipo gastrointestinal es una masa que protruye hacia la luz del intestino. Los pólipos se clasifican por su inserción a la pared intestinal (p. ej., sésiles o pedunculados, con un tallo bien definido); su *histología* (p. ej., hiperplásica o adenomatosa) y su potencial neoplásico (p. ej., benignos o malignos). Por sí mismos, los pólipos rara vez son sintomáticos y su importancia clínica yace en el potencial de transformación maligna.

Los pólipos adenomatosos son potencialmente premalignos

Los pólipos adenomatosos (adenomas tubulares) son neoplasias que surgen del epitelio del colon. Están constituidos por células epiteliales neoplásicas que migraron a la superficie y se acumularon una vez cubierta la necesidad de reposición de las células descamadas hacia la luz.



EPIDEMIOLOGÍA: La prevalencia de los pólipos adenomatosos del colon es máxima en los países industrializados. Como con la enfermedad diverticular, la única diferencia ambiental consistente entre los grupos de alto riesgo y bajo riesgo es la de alimentación. En Estados Unidos, se presenta al menos un pólipo adenomatoso en la mitad de la población adulta, una cifra que aumenta más del 66% en aquellos individuos mayores de 65 años. Hay un predominio leve de los hombres (1.4:1). Los individuos de raza negra tienen un mayor porcentaje de adenomas y cánceres en el lado derecho. Los pólipos son múltiples en el 25% de las ocasiones.



PATOLOGÍA: *Casi la mitad de los pólipos adenomatosos del colon en Estados Unidos se localiza en la región rectosigmoidea y, por lo tanto, son detectables por tacto rectal o sigmoidoscopia.* La mitad restante se distribuye de manera equivalente en el resto del colon. Se clasifican, por su arquitectura, en tubulares, vellosos y tubulovellosos. Son los precursores usuales del carcinoma de colon y su epitelio a menudo presenta displasia.

ADENOMAS TUBULARES: Representan el 66% de los adenomas benignos del intestino grueso. Son generalmente lesiones de superficie lisa menores de 2 cm, que a menudo tienen un tallo (fig. 13-58). Algunos adenomas tubulares, en particular los más pequeños, son sésiles.

Los adenomas tubulares muestran túbulos epiteliales apretadamente empacados, que pueden ser uniformes o irregulares y excesivamente ramificados (fig. 13-59 C). Los túbulos están embebidos en un estroma fibrovascular, similar al de la lámina propia normal. Casi todos

los adenomas tubulares muestran poca displasia epitelial, pero el 20% (en particular los de mayor tamaño) puede tener características de displasia que varían desde un pleomorfismo nuclear leve hasta el carcinoma invasor franco (fig. 13-59). En la displasia de alto grado las glándulas se acumulan y son altamente irregulares en tamaño y forma. Son comunes los patrones de crecimiento papilar o cribiforme (a manera de tamiz o perforados). **En tanto el foco de displasia se confine a la mucosa, la lesión casi siempre se cura por la resección del pólipo.**

El riesgo de carcinoma invasor se relaciona con el tamaño del adenoma tubular. Sólo el 1% de los adenomas tubulares menores de 1 cm presenta cáncer invasor en el momento de su resección; de aquellos de 1 a 2 cm, el 10% porta cáncer y de los mayores de 2 cm, el 35% corresponde a cáncer. Los adenomas planos pequeños pueden pasarse por alto durante la endoscopia convencional y conllevan un elevado potencial maligno.

ADENOMAS VELLOSO: Estos pólipos constituyen un décimo de los adenomas de colon y se encuentran predominantemente en la región rectosigmoidea. Suelen ser lesiones grandes, de base ancha, elevadas, con superficies afelpadas semejantes a una coliflor (fig. 13-60 A), pero también pueden ser pequeños y pedunculados. Casi todos rebasan los 2 cm de diámetro y pueden alcanzar hasta 10 a 15 centímetros. Los adenomas vellosos están constituidos por prolongaciones delgadas largas digitiformes que superficialmente simulan las vellosidades del intestino delgado. Están cubiertos externamente por células epiteliales neoplásicas y los sostiene un núcleo de tejido conjuntivo fibrovascular, como la lámina propia normal (fig. 13-60 B).

Las características de la displasia en los adenomas vellosos son similares a las de los adenomas tubulares. **Sin embargo, los adenomas vellosos contienen focos de carcinoma más a menudo que los adenomas tubulares.** En pólipos menores de 1 cm de diámetro, el riesgo es 10 veces mayor que en aquellos adenomas tubulares de tamaño comparable. **Es de mayor importancia el hecho de que el 50% de los adenomas vellosos mayores de 2 cm porte un carcinoma invasor. Dado que todos los adenomas vellosos miden más de 2 cm, más del 33% de los reseca-dos porta un carcinoma invasor.**

ADENOMAS TUBULOVELLOSO: Muchos pólipos adenomatosos tienen características tanto tubulares como vellosas. Los pólipos con arquitectura vellosa entre el 25 y el 75% se denominan "tubulovellosos". Tienden a ser de distribución y tamaño intermedios entre las formas tubular y vellosa, del 25 al 33% son mayores de 2 cm de diámetro. Los pólipos tubulovellosos también son intermedios entre los adenomas tubulares y vellosos en cuanto al riesgo de carcinoma invasor.



FACTORES ETIOLÓGICOS: El precursor del carcinoma colorrectal es la displasia, por lo general en forma de un adenoma. La patogenia de los adenomas de colon y recto implica una alteración neoplásica de la homeostasia epitelial de las criptas, con 1) disminución de la apoptosis, 2) replicación celular persistente y 3) fracaso de la maduración y diferenciación de las células epiteliales mientras migran hacia la superficie de las criptas (fig. 13-61). Normalmente, la síntesis de ADN cesa cuando todas las células alcanzan el tercio superior de las criptas, después de lo cual maduran, migran hacia la superficie y posteriormente presentan apoptosis y se descaman hacia la luz intestinal. Los adenomas representan una pérdida de continuidad focal de esa secuencia ordenada, porque las células epiteliales pueden proliferar en todo el grosor de la cripta: hay figuras mitóticas en toda la longitud de la cripta y en la superficie mucosa. Conforme la lesión evoluciona, la velocidad de proliferación rebasa a la de apoptosis y descamación, y las células se acumulan en la porción superior de las criptas y la superficie de la mucosa. Las

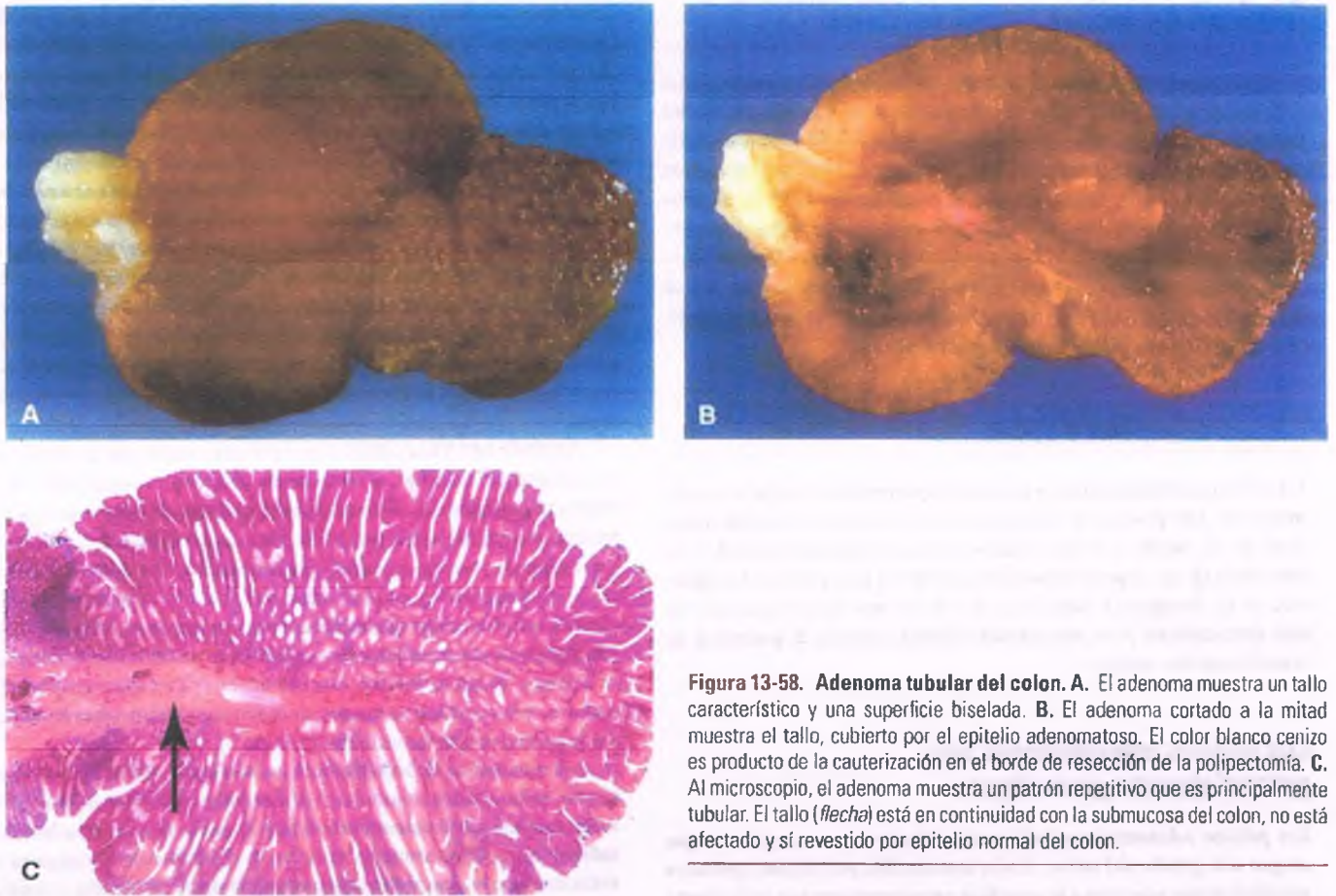


Figura 13-58. Adenoma tubular del colon. **A.** El adenoma muestra un tallo característico y una superficie biselada. **B.** El adenoma cortado a la mitad muestra el tallo, cubierto por el epitelio adenomatoso. El color blanco cenizo es producto de la cauterización en el borde de resección de la polipectomía. **C.** Al microscopio, el adenoma muestra un patrón repetitivo que es principalmente tubular. El tallo (*flecha*) está en continuidad con la submucosa del colon, no está afectado y sí revestido por epitelio normal del colon.

células acumuladas en dicha superficie forman entonces túbulos o estructuras vellosas, en concordancia con los elementos del estroma.

PÓLIPOS ADENOMATOSOS Y CÁNCER COLORRECTAL: El origen del cáncer de colon en los pólipos adenomatosos es respaldado por lo siguiente:

- Hay una coincidencia geográfica en las incidencias de pólipos ade-

nomatosos y cáncer colorrectal. En las regiones con alto riesgo de cáncer colorrectal, los pólipos adenomatosos tienden a ser más grandes, son más a menudo vellosos y muestran una displasia de más alto grado que aquellos en zonas de bajo riesgo. Tanto adenomas como carcinomas se presentan más a menudo en el colon sigmoides en los países occidentales.

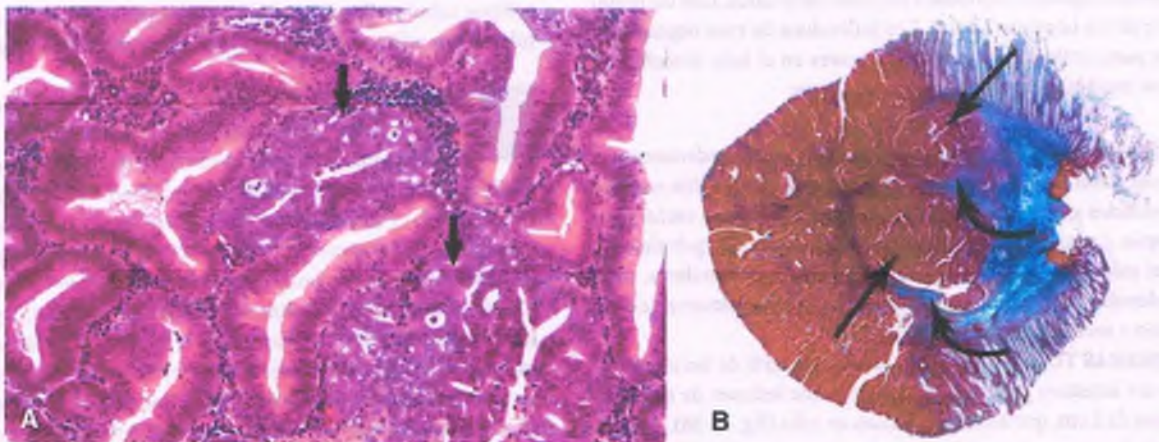


Figura 13-59. Adenocarcinoma que surge de un pólipo adenomatoso pedunculado. **A.** Hay ambas, displasia de bajo grado y de alto grado. La última se caracteriza por un patrón cribriforme y un aumento del pleomorfismo nuclear (*flechas*). **B.** La tinción tricrómica muestra invasión del tallo (*flechas curvas azules*) por el tumor (*flechas rectas*). Puesto que había un borde de resección de más de 1 mm, la polipectomía fue suficiente tratamiento.

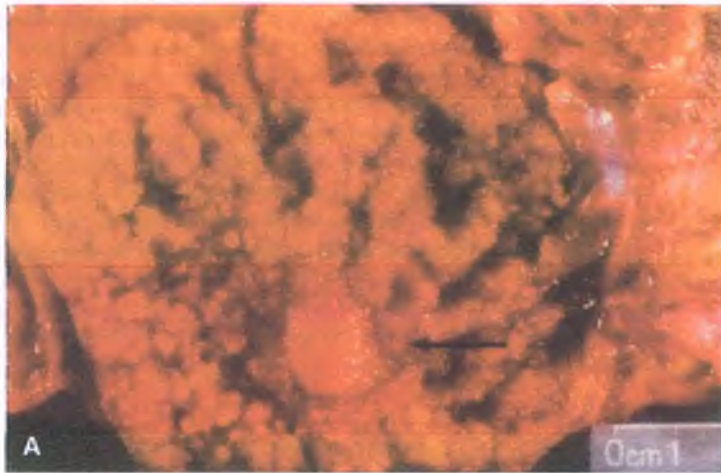


Figura 13-60. Adenoma veloso del colon. **A.** El colon contiene una gran lesión elevada de base amplia con superficie similar a una coliflor. Cerca del centro hay una superficie firme de la lesión, que al estudio histológico mostró ser un adenocarcinoma. **B.** El estudio al microscopio muestra prolongaciones digitiformes con centros fibrovasculares y núcleos hiper cromáticos en hilera paralela.

- Los pólipos adenomatosos tienden a preceder al cáncer de colon por 10 a 15 años, lo que sugiere que este último es consecutivo a los primeros.
- Los carcinomas se encuentran en los adenomas, y algunos carcinomas tienen restos adenomatosos en su periferia.
- Suele encontrarse un **carcinoma vinculado** en el colon con adenomas. También en el 33% de las resecciones de colon por cáncer

éste contiene un pólipo adenomatoso. Es más, la presencia de un pólipo adenomatoso y un colon con resección parcial por cáncer duplica el riesgo de presentar otro carcinoma en el colon residual.

- En la **poliposis adenomatosa familiar** (v. a continuación), los innumerables pólipos adenomatosos inicialmente son benignos, pero de manera invariable se produce cáncer colorrectal a una edad posterior.

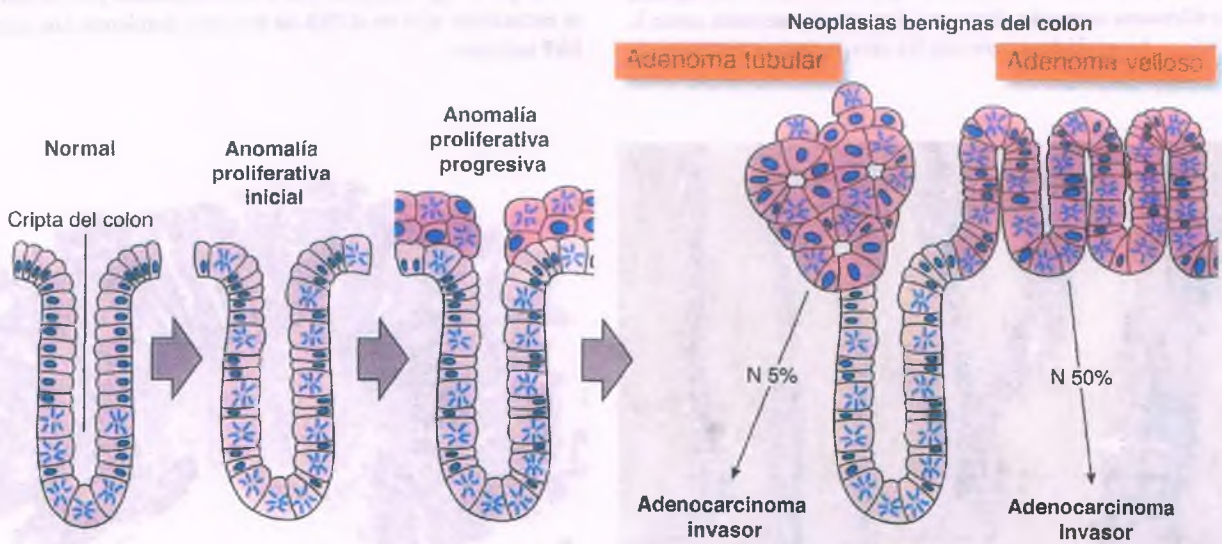


Figura 13-61. Histogénesis de los pólipos adenomatosos del colon. La anomalía proliferativa inicial de la mucosa del colon, la extensión de la zona de mitosis en las criptas, lleva a la acumulación de células de la mucosa. El adenocarcinoma surge en pólipos adenomatosos (v. el texto).

Las polipectomías profilácticas han disminuido significativamente el riesgo de cáncer en fecha posterior, un hallazgo que respalda fuertemente la idea de que casi todos los cánceres colorrectales surgen de pólipos adenomatosos.

Los pólipos hiperplásicos aumentan en incidencia con la edad

Los pólipos hiperplásicos son proyecciones pequeñas sésiles de la mucosa, con arquitectura exagerada de las criptas. Son las lesiones polipoides más frecuentes del colon, especialmente en el recto. Se presentan pólipos hiperplásicos en el 40% de los especímenes rectales de personas menores de 40 años y en el 75% de los de mayor edad. Son más frecuentes de lo usual en el colon afectado por pólipos adenomatosos y en poblaciones con tasas mayores de cáncer colorrectal.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Se cree que los pólipos hiperplásicos surgen por un defecto en la proliferación y maduración del epitelio normal de la mucosa. En un pólipo hiperplásico se produce proliferación en la base de la cripta y la migración ascendente de las células se hace más lenta. Así, las células epiteliales se diferencian y adquieren características de absorción en un sitio más bajo de las criptas. Es más, las células persisten en la superficie más tiempo que las células normales.

PATOLOGÍA: Los pólipos hiperplásicos son nódulos pequeños sésiles elevados de mucosa de hasta 0.5 cm, pero en ocasiones mayores (fig. 13-62 A). Son casi siempre múltiples e incluso se han confundido con la poliposis adenomatosa familiar (FAP, por sus siglas en inglés). Las criptas de los pólipos hiperplásicos son alargadas y pueden mostrar dilatación quística (fig. 13-62 B). El epitelio contiene células caliciformes y de absorción sin displasia. Las células superficiales son alargadas, lo que les da un aspecto de penacho, y contribuyen al contorno aserrado de las glándulas cerca de la superficie.

Hay diversas variantes de los pólipos hiperplásicos (adenomas aserrados)

La nomenclatura de estas variantes no está establecida. Una forma, llamada adenoma aserrado, tiene una disposición aserrada como la de los pólipos hiperplásicos pero con las características nucleares de

los adenomas (fig. 13-63 A). Otro tipo, un adenoma aserrado sésil, parece pólipos hiperplásicos clásicos, pero no muestra características adenomatosas, y con frecuencia aparece como un gran pliegue mucoso deformado (fig. 13-63 B, C). Estas lesiones tienen una elevada incidencia de inestabilidad de microsátelites. Los carcinomas que se originan de ellos tienden a ser voluminosos, mucinosos y diestros. Algunos investigadores prefieren simplemente referirse a las últimas entidades como pólipos aserrados. En una tercera variante más, las áreas de pólipo hiperplásico y adenoma se encuentran yuxtapuestas. Éstos son pólipos adenomatosos hiperplásicos mixtos (fig. 13-63 D). *A diferencia de los pólipos hiperplásicos clásicos, los pacientes con estas variantes tienen un aumento de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma.*

La poliposis adenomatosa familiar es una característica dominante autosómica que invariablemente ocasiona cáncer

También llamada poliposis adenomatosa coli, la FAP es responsable de menos del 1% de cánceres colorrectales. Es causada por una mutación del gen APC en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21-22) (v. a continuación). La mayoría de casos es familiar, pero el 30% al 50% refleja nuevas mutaciones. En la FAP hay de cientos a miles de adenomas que recubren la mucosa colorrectal, algunas veces en toda su longitud, pero en particular en el rectosigmoides (fig. 13-64); éstos son en su mayoría adenomas tubulares, pero también pueden estar presentes los adenomas tubulovelloso y vellosos. Los adenomas microscópicos, que implican algunas veces una sola cripta, son numerosos. Por lo general, algunos pólipos están presentes a los 10 años, pero la edad promedio de aparición de síntomas es 36 años, edad a la cual con frecuencia el cáncer ya está presente. *El carcinoma de colon y recto es inevitable, la edad promedio de inicio es de 40 años.* La colectomía total antes del inicio del cáncer es curativa, pero algunos pacientes también tienen adenomas tubulares en el intestino delgado y el estómago con el mismo potencial maligno que aquellos en el colon.

La prueba genética para la FAP está disponible, pero las mutaciones se encuentran sólo en el 75% de los casos familiares. Los subtipos de FAP incluyen:

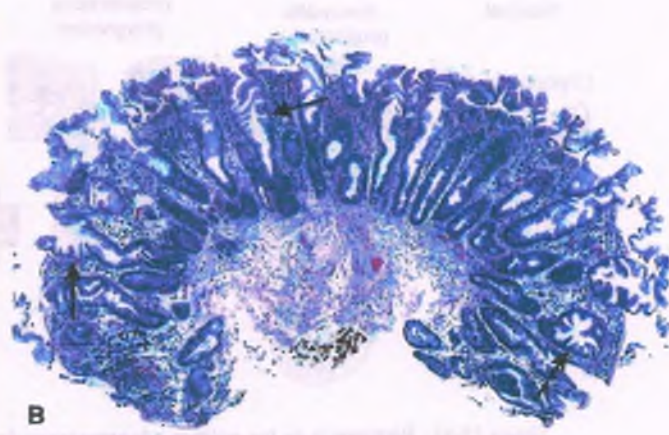
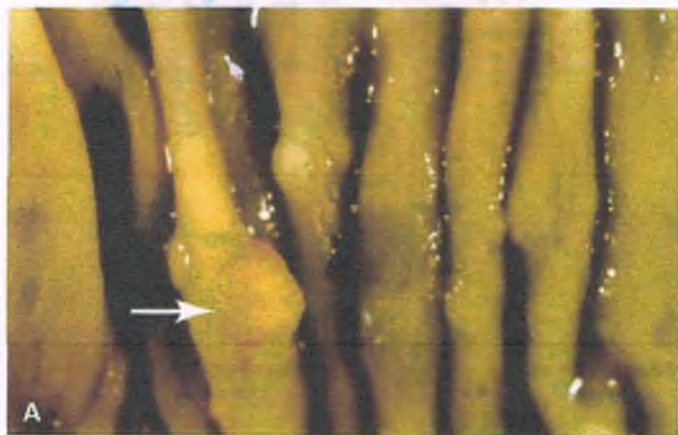


Figura 13-62. Pólipo hiperplásico. A. Este pólipo hiperplásico (flecha) es pequeño, sésil y pálido. Se observan pólipos hiperplásicos adyacentes, más pequeños. B. Al microscopio la superficie tiene un aspecto en "dientes de sierra" (flechas).

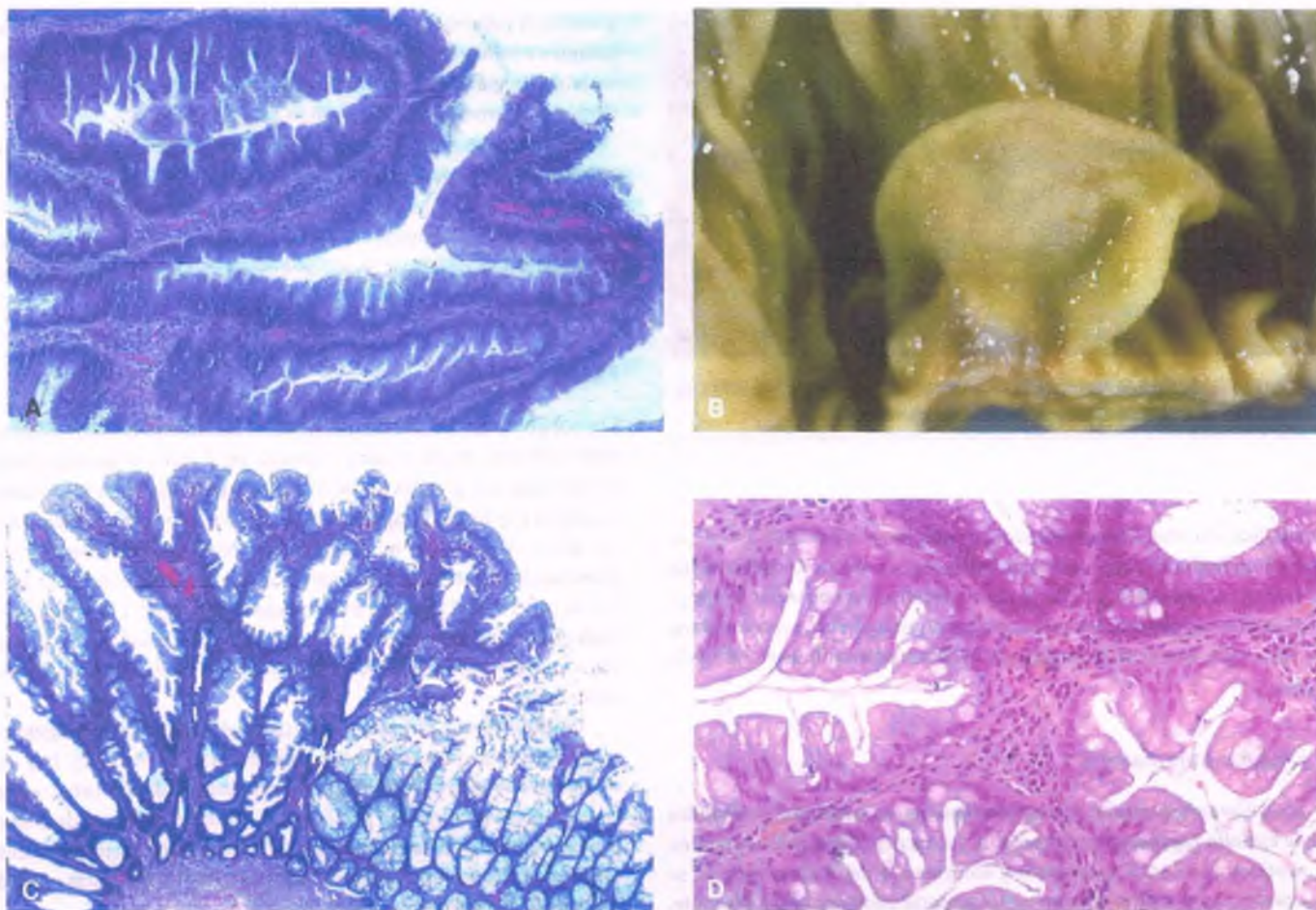


Figura 13-63. Variantes de pólipos hiperplásicos. **A. Adenoma aserrado.** El epitelio muestra contornos típicos de pólipos hiperplásicos con características nucleares adenomatosas. **B. Adenoma aserrado sésil.** Una lesión polipode parece ser un pliegue aplanado alargado. **C. Un adenoma aserrado sésil** se compone de criptas asimétricas, irregulares que a menudo están dilatadas por mucina. **D. Pólipo adenomatoso hiperplásico mixto.** Dos criptas adenomatosas en la parte derecha superior contrastan con las tres criptas hiperplásicas.

- **FAP atenuado:** En este padecimiento los adenomas en el colon son menos de 100.
- **Síndrome de Gardner:** Esta variante muestra lesiones extracolónicas, incluyendo osteomas del cráneo, mandíbula y huesos largos, quistes epidermoides, tumores desmoides e hipertrofia congénita de epitelio del pigmento de la retina. Las mutaciones del gen APC no pronostican este fenotipo.
- **Síndrome de Turcot:** Este raro trastorno combina la FAP con tumores malignos del sistema nervioso central. Muchos casos, en especial aquellos con meduloblastoma, se deben a la mutación genética del gen APC. Algunos casos, especialmente aquellos con glioblastoma multiforme, son parte del espectro del síndrome HNPCC (v. a continuación).

Los pólipos no neoplásicos son lesiones adquiridas

Los pólipos no neoplásicos son entidades diferentes por completo y se agrupan juntos tan sólo debido a su apariencia macroscópica de lesiones elevadas de la mucosa colónica.

Pólipos juveniles (pólipos de retención)

Los pólipos juveniles son proliferaciones hamartomatosas de la mucosa colónica. Son más comunes en niños menores de 10 años, aunque un tercio se produce en adultos.



PATOLOGÍA: Los pólipos juveniles son únicos o (raramente) múltiples. Se producen sobre todo en el recto, pero pueden estar presentes en cualquier parte del intestino delgado o el grueso. Casi todos son lesiones pedunculadas de hasta 2 cm de diámetro, con superficies lisas, redondeadas, a diferencia de las superficies fisuradas de los pólipos adenomatosos. Los túbulos epiteliales quísticos y dilatados están llenos con moco (de aquí el nombre de "pólipo de retención") y están incrustados en una lámina propia fibrovascular, y la proliferación epitelial reactiva es evidente, pero el epitelio por lo regular no tiene displasia.

Los pacientes con cinco o más pólipos juveniles, o con pólipos juveniles fuera del colon, más un antecedente familiar de pólipos juveniles, tienen más probabilidades de padecer síndrome de poliposis juvenil familiar. Este síndrome es causado por mutación de SMAD4, que

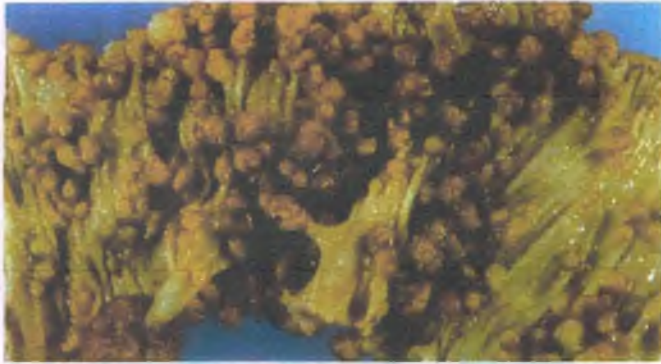


Figura 13-64. Poliposis familiar. El colon contiene miles de pólipos adenomatosos con sólo algunos que exceden 1 cm de diámetro.

codifica una proteína de señalización intracelular en la vía TGF- β . También se han identificado otras mutaciones de la vía de señalización TGF- β (p. ej., MBPR1A). Estos pacientes tienen un aumento de riesgo para carcinoma gastrointestinal, que no se origina de manera necesaria de los pólipos o incluso del segmento del intestino donde están localizados.

Pólipos inflamatorios

Los pólipos inflamatorios no son neoplasmas, sino nódulos elevados de epitelio regenerador inflamado. Se encuentran por lo común en asociación con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; también se observan con colitis amebiana y disentería bacteriana. No obstante,

los pólipos inflamatorios se producen con frecuencia sin enfermedad colónica demostrable. Estos pólipos se componen de un componente variable de glándulas mucosas inflamadas y distorsionadas, que a menudo se entremezclan con tejido de granulación.

Conforme se produce la curación, la regeneración epitelial que se caracteriza por células epiteliales basófilas restaura la arquitectura de la mucosa. Estas lesiones no son precancerosas, pero se producen en enfermedades inflamatorias crónicas que están asociadas con una elevada incidencia de cáncer (p. ej., colitis ulcerosa) y por lo tanto, deben distinguirse de los pólipos adenomatosos.

Pólipos linfoides

Los pólipos linfoides son acumulaciones submucosas únicas, sésiles, de tejido linfóide, casi de manera invariable en el recto, de tamaño puntiforme hasta tan grandes como 5 cm. Algunas ocasiones las lesiones múltiples imparten una apariencia de adoquín a la mucosa. Estos pólipos están cubiertos por mucosa intacta y contienen folículos linfoides prominentes con centros germinales. En este contexto, el tejido linfóide por lo general está presente en la mucosa colorrectal. Los pólipos linfoides son más comunes en las mujeres que en los hombres y se producen a cualquier edad, incluyendo la niñez. Son benignos y usualmente asintomáticos.

La hiperplasia linfóide nodular se observa principalmente en niños o con el síndrome de inmunodeficiencia variable común. Hay una acumulación excesiva de los folículos linfoides del colon. Existen numerosos nódulos polipoides o pequeños sésiles de hasta 0.5 cm de diámetro que parecen microscópicamente pólipos linfoides. El padecimiento rara vez se relaciona con linfoma maligno, pero la apariencia radiológica puede confundirse con FAP.

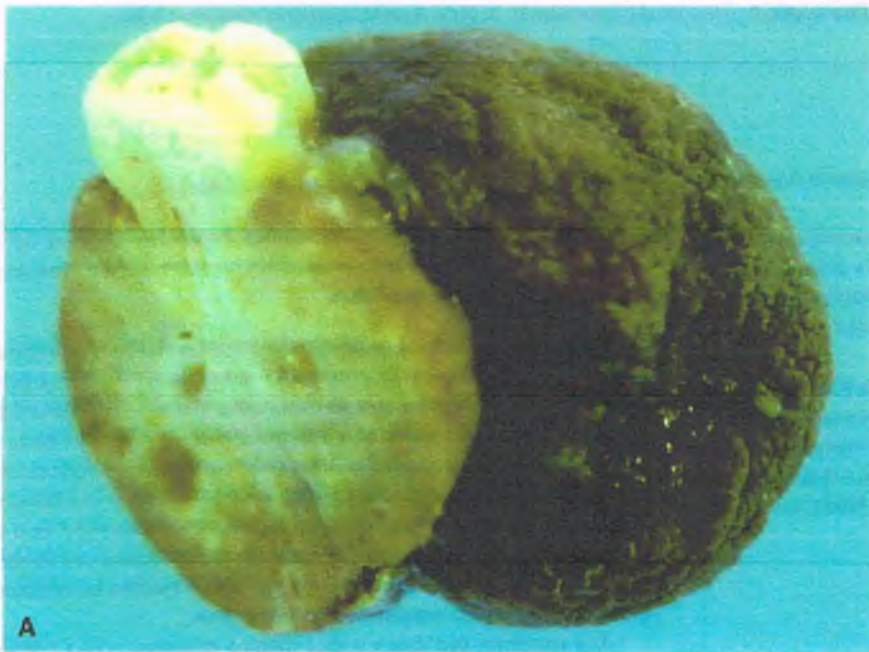


Figura 13-65. Pólipo juvenil. A. El espécimen resecado muestra una superficie redondeada. La superficie de corte (izquierda) es quística. B. En el microscopio, el pólipo muestra glándulas quísticamente dilatadas.

Tumores malignos

Los adenocarcinomas colorrectales casi siempre se originan en los pólipos adenomatosos

En las sociedades occidentales, el cáncer colorrectal es la causa más común de muertes por cáncer que no son directamente atribuibles al uso de tabaco. Más o menos el 5% de los estadounidenses desarrolla este cáncer durante su vida. Aunque el término colorrectal ampliamente usado implica una biología común, las diferencias entre cánceres del colon y del recto parecen ser más fundamentales que sólo su situación. Por ejemplo, el cáncer de colon es mucho más común en Estados Unidos que en Japón, pero la incidencia de cáncer rectal en las dos poblaciones es casi la misma. El carcinoma rectosigmoideo es responsable de una proporción mucho más elevada de cánceres del intestino grueso en poblaciones con riesgo elevado para este tumor (incluyendo a Estados Unidos) que en poblaciones de bajo riesgo. También, el cáncer de colon muestra una leve preponderancia femenina, pero el cáncer rectal es algo más común en los varones. La proporción de cánceres en el colon y recto distales disminuyó en las décadas recientes.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La mayoría de los cánceres de colon y recto se originan en los pólipos adenomatosos; por tanto, los factores relacionados con el desarrollo de tales pólipos pueden favorecer también el cáncer colorrectal. El posible papel de los factores ambientales se sugiere por la elevada incidencia de la enfermedad en países industrializados y entre los inmigrantes de regiones de bajo riesgo a alto riesgo. Empero, casi todos los intentos para identificar los contribuyentes alimenticios específicos a la carcinogénesis del colon no han tenido éxito, por lo que probablemente sea apropiado un considerable escepticismo en esta área.

GRASA ALIMENTICIA: El consumo de grasas animales es paralelo a la incidencia de cáncer colorrectal. Además, algunos grupos étnicos en Estados Unidos cuyas dietas son bajas en grasa animal tienen menos cáncer colorrectal. La ingestión de grasa produce secreción de bilis al intestino y algunos ácidos biliares pueden aumentar la oncogénesis de carcinógenos intestinales experimentales. No obstante, la relación entre grasa alimenticia, o diferentes tipos de grasa alimenticia, y el desarrollo de cáncer colorrectal permanece en conjeturas.

BACTERIAS ANAERÓBICAS: Las heces de personas en poblaciones de alto riesgo tienen más bacterias anaeróbicas que aquellas en poblaciones de bajo riesgo. Se especula que *Bacteroides* sp puede producir de manera potencial compuestos mutágenos y que su reemplazo con *Lactobacillus* protege a los animales experimentales del cáncer de colon químicamente inducido.

FIBRA DIETÉTICA: Las dietas bajas en fibra no digerible y elevadas en grasa animal se han implicado en otras enfermedades colónicas, incluyendo diverticulosis y apendicitis. Durante años se hicieron intentos para vincular la baja fibra dietética con el cáncer de colon. Sin embargo, los datos muestran que no se puede obtener un vínculo no ambiguo entre la fibra dietética y el cáncer de colon.

OTROS FACTORES DIETÉTICOS: La baja prevalencia de cáncer colorrectal se relacionó con niveles elevados de selenio en el suelo y plantas en algunas áreas geográficas. La enzima antioxidante endógena glutatión peroxidasa contiene selenio. Las dietas ricas en vegetales crucíferos (p. ej. coliflor, coles de Bruselas, col) y vitamina A se pueden asociar con una incidencia más baja de cáncer colorrectal, pero esta hipótesis no está probada hasta la fecha.

PATOGENIA MOLECULAR: Se estima que en el 85% de casos de carcinoma colorrectal se deben acumular por lo menos de 8 a 10 episodios mutacionales antes de que se desarrolle un cáncer invasivo con potencial metastásico. Este proceso se inicia en una mucosa histológicamente normal, procede a través de una etapa precursora adenomatosa y termina como adenocarcinoma invasivo (v. cap. 5).

Los episodios mutacionales más importantes se ilustran en la figura 13-66 y abarcan:

- **Gen APC:** Como se anota arriba, las mutaciones genéticas en APC (poliposis adenomatosa coli), un gen putativo supresor de tumor, ocasionan poliposis adenomatosa familiar. El APC normal es un regulador negativo de la catenina- β : la unión normal de APC causa fosforilación, seguida de ubiquitinación y eventual degradación proteasomal de catenina- β . El APC mutante permite a la catenina- β acumularse en el núcleo, donde actúa como un factor de transcripción para activar la proliferación clave de genes (p. ej., ciclina D1 y MYC). APC está mutado en casi todos los cánceres colorrectales esporádicos. Algunos tumores con APC normal tienen mutaciones en el gen catenina- β . Una mutación APC específica (isoleucina \rightarrow lisina en el codón 1307) se encuentra en el 6% de los judíos Ashkenazi y parece convertir las regiones circundantes

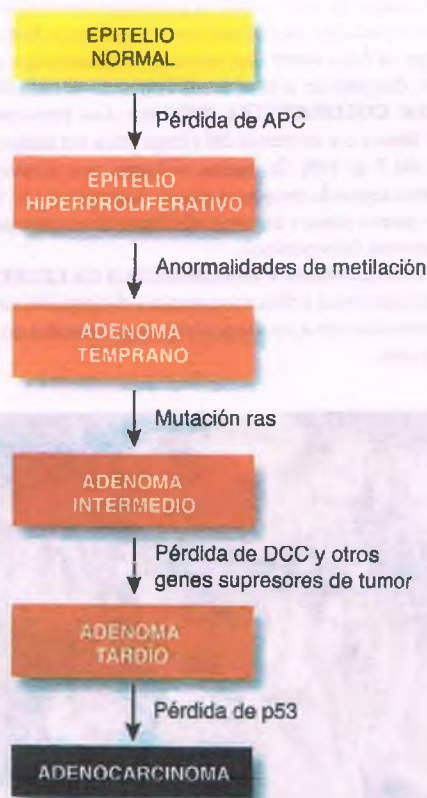


Figura 13-66. Modelo de algunas de las alteraciones genéticas implicadas en la carcinogénesis colónica. APC = poliposis adenomatosa coli; DCC = "eliminado en el cáncer de colon".

del gen susceptible a mutaciones de error de trama inactivantes, y aumenta el riesgo de cáncer de colon de un 10 a un 20%. Las mutaciones *APC* se observan en la mucosa colónica normal que precede al desarrollo de adenomas esporádicos. Estos datos sugieren un papel importante para *APC* en el desarrollo temprano de casi todos los neoplasmas colorrectales.

- **Oncogén *Ras*:** Las mutaciones activantes del protooncogén *ras* se producen temprano en los adenomas tubulares del colon.
- **Gen *DCC*:** Un gen putativo supresor de tumor, *DCC* ("eliminado en cáncer de colon") se localiza en el cromosoma 18 y a menudo falta en los cánceres colorrectales.
- **Gen *p53* supresor de tumor:** La mutación de *p53* facilita la transición de adenoma al tipo más común de adenocarcinoma y es un acontecimiento tardío en la vía carcinógena.

En el 15% de los cánceres colorrectales, el **desajuste de la reparación de DNA (MMR, por sus siglas en inglés)** está deteriorado, lo que ocasiona una deficiente reparación de los errores de replicación espontáneos, en particular en secuencias repetitivas simples (microsatélites). Las deficiencias de MMR pueden producirse a través de dos mecanismos. En forma hereditaria (HNPCC, síndrome de Lynch; v. a continuación), una mutación genética en uno de los genes MMR es seguida por una mutación somática del otro alelo ("segundo golpe") más tarde en la vida. De forma esporádica, la hipermetilación del promotor del gen *MLH1*, codificando una proteína MMR, inactiva la transcripción del gen.

Factores de riesgo para el carcinoma colorrectal

EDAD: El aumento en la edad es probablemente el único factor de riesgo más importante para el cáncer colorrectal en la población general. El riesgo es bajo antes de los 40 años. Aumenta constantemente hasta los 50, después de lo cual se dobla con cada década.

CÁNCER COLORRECTAL PREVIO: Las personas con cáncer colorrectal tienen un aumento del riesgo para un tumor subsiguiente. De hecho, del 5 al 10% de pacientes tratados por cáncer colorrectal desarrolla una segunda neoplasia maligna. Además, el 2 al 5% de aquellos con un nuevo cáncer colorrectal albergan un segundo cáncer primario colorrectal (sincrónico).

COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE CROHN: Estas enfermedades inflamatorias crónicas aumentan el riesgo de cáncer colorrectal proporcionalmente a su duración y extensión del compromiso del intestino grueso.



FACTORES GENÉTICOS: El riesgo de cáncer colorrectal aumenta en familiares de los individuos con la enfermedad, lo que sugiere una contribución genética a la oncogenia. Las personas con dos o más familiares en primero o segundo grado con cáncer colorrectal constituyen un 20% de todos los pacientes con este tumor. Más o menos el 5 al 10% de todos los cánceres colorrectales son heredados como características autosómicas dominantes. Un antecedente de cáncer en otros sitios, en particular el cáncer de mama o el genital en mujeres, se asocia con una frecuencia más elevada de lo normal de cáncer colorrectal.

DIETA: Como se comentó con anterioridad, los estudios prospectivos que abarcan grandes poblaciones en diferentes países reportaron que el consumo diario de carne roja y grasa animal ocasiona un riesgo más elevado de cáncer colorrectal que en personas que comen poca o nada de carne.



PATOLOGÍA: De manera importante el cáncer colorrectal se parece a los adenocarcinomas en cualquier lugar en el intestino. Tienden a ser polipoides y ulcerosos o infiltrativos, y pueden ser anulares y constrictores (fig. 13-67 A). Los cánceres polipoides son más comunes en el colon derecho, en particular en el ciego en donde el gran lumen permite el crecimiento intraluminal sin obstáculos. Los tumores constrictores anulares son más comunes en el colon distal. Los tumores se ulceran con frecuencia, sin importar el patrón de crecimiento.

La gran mayoría de los cánceres colorrectales son adenocarcinomas microscópicamente similares a sus contrapartes en cualquier lugar en el aparato digestivo. (Fig. 13-67B). Entre el 10 y el 15% secreta abundante mucina y se llaman adenocarcinomas mucinosos. El grado de diferenciación influencia el pronóstico; los tumores mejor diferenciados tienden a tener una perspectiva más favorable.

Estos tumores se diseminan por extensión directa o invasión vascular. El anterior es común en especímenes resecados. El tejido conjuntivo seroso ofrece poca resistencia a la diseminación tumoral, y las células cancerosas se ven con frecuencia en la grasa y serosa lejos del tumor primario. En ocasiones está implicado el peritoneo, en cuyo caso puede haber múltiples depósitos a través del abdomen.

El cáncer colorrectal invade los canales linfáticos e inicialmente abarca los nódulos linfáticos justo por debajo del tumor. En casi todos los pacientes con enfermedad metastásica está implicado el hígado, pero el tumor puede metastatizar ampliamente. El pronóstico del cáncer colorrectal está relacionado más cercanamente con la extensión del tumor a través de la pared del intestino grueso que con su tamaño o histopatología.

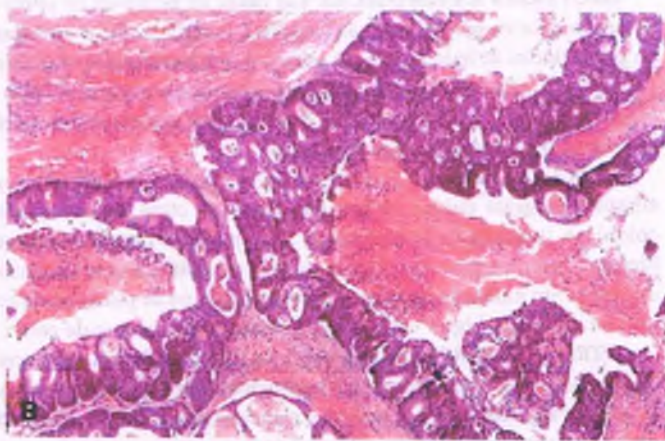


Figura 13-67. Adenocarcinoma del colon. A. Un colon resecado muestra una masa ulcerada con bordes laminados, firmes, ampliados. B. Al microscopio, este adenocarcinoma de colon consiste de glándulas moderadamente diferenciadas con un patrón cribriforme prominente y frecuentes necrosis centrales.

La actual clasificación por etapas de esos tumores usa el sistema TNM (tumor, nódulos linfáticos, metástasis). Los tumores T1 invaden la submucosa; los tumores T2 se infiltran en, pero no a través de, la *muscular propia*; los tumores T3 invaden en el tejido subseroso, y los tumores T4 penetran la serosa o implican los órganos adyacentes. N se refiere a la presencia o ausencia de metástasis nodales, y M a la presencia o ausencia de metástasis extraganglionares.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Al principio, el cáncer colorrectal es clínicamente silencioso. Conforme crece el tumor, el signo más común es **sangre oculta en heces** cuando el tumor está en el colon proximal. Tanto la sangre oculta como la **sangre roja brillante** en las heces pueden producirse si la lesión está en el colon y el recto distales.

Los cánceres en el lado izquierdo del colon, donde el lumen es estrecho y el contenido fecal más sólido, a menudo constriñen el lumen, produciendo así **síntomas de obstrucción**. Éstos incluyen cambios en los hábitos intestinales y dolor abdominal. Los cánceres colorrectales pueden **perforar temprano** y causar peritonitis. Por el contrario, los cánceres en el lado derecho pueden crecer a un gran tamaño sin causar obstrucción, en particular en el ciego, donde el lumen es grande y los contenidos fecales son líquidos. En este marco, la hemorragia crónica asintomática puede causar **anemia por deficiencia de hierro** como primer indicio de cáncer colorrectal. Un tumor que se extiende más allá del colon y el recto puede producir **fístulas** enterocutáneas y rectovaginales, masas tumorales en la pared abdominal, síntomas en la vejiga y dolor en el nervio ciático. Diseminado dentro del abdomen puede causar **obstrucción del intestino delgado** y ascitis maligna.

Una prueba para sangre oculta fecal pronostica la presencia de un cáncer o un adenoma en el 50% de casos. La colonoscopia de fibra óptica periódica y las pruebas para sangre oculta en heces mejoran el pronóstico del cáncer colorrectal, ya que estos métodos a menudo pueden detectar el tumor en una etapa temprana.

La resección es el único tratamiento curativo para el cáncer colorrectal. Los pólipos pequeños son fácilmente eliminados de forma endoscópica; las grandes lesiones requieren resección segmentaria. Los tumores cerca del borde anal con frecuencia necesitan resección perineal-abdominal y colostomía, aunque las técnicas quirúrgicas más recientes pueden preservar la función del esfínter. En los cánceres rectales, la quimioterapia y la radioterapia pueden mejorar el pronóstico.

Cáncer colorrectal sin poliposis hereditario

El síndrome de Warthin-Lynch o cáncer colorrectal sin poliposis hereditario (HNPCC), es una enfermedad hereditaria dominante autosómica responsable del 3 al 5% de todos los cánceres colorrectales.



PATOGENIA MOLECULAR: El HNPCC es causado por mutaciones genéticas en el desajuste de los genes de reparación del ADN. Por lo común se afectan *hMSH2* (homólogo MutS humano 2) en el cromosoma 2p y *hMLH1* (homólogo MutL 1) en el cromosoma 3p. Algunas mutaciones abarcan *hMSH6* (homólogo MutS humano 6) o *hPMS2* (segregación posmeiótica humana 2) en los cromosomas 2p y 7p, respectivamente. En HNPCC hay una mutación genética en un alelo de uno de los genes de reparación y el segundo alelo es eliminado en un "segundo golpe" somático. Por tanto, los errores espontáneos de replicación no se reparan de manera efectiva. Esto ocasiona inestabilidad genómica generalizada, en particular en secuencias repetitivas simples (microsatélites), que son especialmente propensos a errores de replicación. Por tanto, los genes que regulan el crecimiento y la diferenciación, y otros genes de reparación de desajuste, están inhabilitados por las mutaciones no reparadas.

La deficiencia en la reparación del desajuste se puede valorar probando en busca de la inestabilidad del microsatélite y de pérdida de la expresión de las proteínas de reparación del desajuste en un tumor. Si hay sospecha de que el HNPCC persiste, hay disponible un análisis de mutación de los genes de reparación del desajuste.

Histológicamente, los tumores HNPCC se caracterizan por una elevada frecuencia de células de sello de anillo, mucinosos, e histologías sólidas (medulares) y frecuentes linfocitos intratumorales. Clínicamente, los pacientes de HNPCC tienden a 1) desarrollar cáncer a una edad temprana (tabla 13-4); 2) tener pocos adenomas (en consecuencia, "sin poliposis"); 3) mostrar tumores proximales al ángulo esplénico del colon (70%); 4) tener múltiples cánceres colorrectales sincrónicos o metacrónicos, y 5) desarrollar cánceres extracolónicos, en especial del endometrio, los ovarios, el estómago, el intestino delgado y el sistema hepatobiliar, así como carcinomas celulares transicionales de la pelvis renal y el uréter. Los pacientes con HNPCC también pueden tener adenomas sebáceos y carcinomas, así como queratoacantomas múltiples (v. cap. 24).

Los tumores neuroendocrinos de colon son parecidos a sus contrapartes del intestino delgado

Estos tumores también son llamados tumores carcinoides. La mitad de los tumores carcinoides colorrectales ya han producido metástasis en el momento de su detección.

El linfoma del intestino grueso por lo general es una neoplasia maligna de célula-B

El linfoma primario de colon y recto es raro. Se puede observar con 1) implicación mucosa segmentaria, 2) lesiones polipoides difusas o 3) una masa que se extiende más allá del colon y el recto. Los síntomas son

Tabla 13-4

Cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC)

Criterios de Ámsterdam

- Por lo menos tres familiares deben tener cáncer colorrectal histológicamente verificado
- Uno debe ser un familiar en primer grado de los otros dos
- Por lo menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas
- Por lo menos uno de los familiares con cáncer colorrectal debe haber recibido el diagnóstico antes de los 50 años
- Se debe haber excluido la poliposis adenomatosa familiar

Pautas de Bethesda

- Criterios de Ámsterdam 1 cumplidos
- Individuos con más de un HNPCC
- Cáncer colorrectal (CRC) y familiar en primer grado con CRC/HNPCC, un cáncer presentado con menos de 45 años
- Cáncer endometrial/CRC con menos de 45 años
- CRC del lado derecho, no diferenciado, con menos de 45 años
- CRC de anillo de sello presentado con menos de 45 años
- Adenomas con menos de 40 años

como aquellos de otros cánceres intestinales, pero la forma de pólipo difuso puede parecer pólipos inflamatorios o pólipos adenomatosos. Casi todos los linfomas colónicos son tumores de células B.

Casi todos los cánceres del canal anal son carcinomas epidermoides

Estos cánceres constituyen el 2% de cánceres del intestino grueso y se pueden originar en o por encima de la línea dentada. Se producen en ambos sexos, pero son más comunes en mujeres y en personas de raza negra.



PATOLOGÍA: Los cánceres anales tienen diferentes patrones histológicos, como escamoso, basaloide (cloacógeno) o mucoepidérmico, pero estos tipos diferentes de tumores tienden a comportarse de manera similar y por tanto se los conoce a todos como **carcinomas epidermoides**. La **enfermedad de Bowen del ano** es un carcinoma escamoso *in situ*, en tanto que la **enfermedad extramamaria de Paget** en este sitio es un adenocarcinoma intraepitelial (ya sea primario de la mucosa o metastásico). El melanoma maligno y el carcinoma de la cloaca también se pueden originar en el ano. Los carcinomas anales se diseminan directamente en los tejidos circundantes, incluyendo esfínteres internos y externos, tejidos blandos perianales, próstata y vagina.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El virus del papiloma humano y la enfermedad inflamatoria crónica del ano (p. ej., enfermedad venérea), fisuras y traumatismos predisponen al cáncer anal. En pacientes con cáncer anal también se observan factores asociados con carcinoma genital (cáncer de pene, escroto, cuello o vulva), una higiene deficiente y tener muchas parejas sexuales.

Los síntomas usuales de cánceres anales incluyen hemorragia, dolor y una masa anal o rectal. Con frecuencia un tumor no se reconoce al principio como maligno y puede ser descubierto sólo en un espécimen de hemorroidectomía. El tratamiento usual es la combinación de quimioterapia y radiación, aunque la resección abdominal-perineal se usa algunas veces. La mayoría de pacientes sobrevive por lo menos durante 5 años.

Enfermedades diversas

La endometriosis abarca el colon y el recto en el 15 al 20% de los casos

La endometriosis colorrectal es por lo regular asintomática y descubierta de manera incidental durante una laparotomía por otras razones. Cuando se producen los síntomas (dolor abdominal, estreñimiento, obstrucción intestinal), pueden ser confundidos con los de cáncer colorrectal. Los endometriomas son tumores endurecidos de hasta 5 cm en la serosa y muscular propia del intestino, aunque pueden penetrar la submucosa. Como resultado de la hemorragia repetida, las lesiones están rodeadas por fibrosis reactiva.

Por lo general, la melanosis coli es el resultado del uso crónico de laxantes antraceno

El catártico incluye cáscara sagrada, ruibarbo, sen y áloe, y el hallazgo puede indicar abuso subrepticio de laxantes. En melanosis coli la mucosa es café oscuro. A pesar de su nombre, el pigmento parecido a lipofuscina se deriva de la fragmentación de las membranas celulares y no está relacionado con la melanina. Los macrófagos en la lámina propia tienen gránulos de pigmento café en sus lisosomas.

Tabla 13-5

Patógenos gastrointestinales asociados con SIDA

Bacterias

Mycobacterium avium-intracellulare

Shigella

Salmonella

Clostridium difficile

Virus

Cytomegalovirus

Herpes simplex

Hongos

Candida

Aspergillus

Protozoarios

Cryptosporidium

Toxoplasma

Giardia

Entameba histolytica

Microsporidia

Isospora belli

Helmintos

Strongyloides

Enterobius

Las infecciones gastrointestinales son complicaciones comunes en el SIDA

La epidemia de SIDA dio como resultado muchas infecciones gastrointestinales que alguna vez se consideraron raras. La mayor parte de los pacientes con SIDA (50 al 90%) tiene diarrea crónica. Virtualmente todas las formas de agentes infecciosos, incluyendo bacterias, hongos, protozoarios y virus, afectan a los pacientes con SIDA (tabla 13-5).

El sarcoma de Kaposi del intestino es visto casi exclusivamente en pacientes con SIDA. Del 33 al 50% de pacientes con SIDA con sarcoma de Kaposi cutáneo también muestra implicación del sistema digestivo. En la mayoría, el sarcoma de Kaposi intestinal no ocasiona síntomas, aunque se han reportado hemorragia gastrointestinal, obstrucción y malabsorción.

Una presentación común del linfoma en pacientes con SIDA es la implicación del aparato gastrointestinal. Cualquier porción puede estar afectada. La histología y el pronóstico de estos tumores en pacientes con SIDA son similares a otros en cualquier lugar.

APÉNDICE

Anatomía

El apéndice vermiforme por lo regular mide de 8 a 10 cm de largo y está adherido al intestino de forma retrocecal. Su punta por lo común no está fija y se puede mover libremente. Está cubierto con un mesenterio, el **mesoapéndice**. La pared del apéndice tiene las mismas capas que el resto del intestino. La característica microscópica más prominente es el

predominio de tejido linfoide submucoso, que se desarrolla en la infancia temprana, alcanza su tamaño más largo durante la adolescencia y después se atrofia de forma progresiva.

Apendicitis

La apendicitis aguda es la inflamación de la pared del apéndice que se puede volver transmural y ocasionar perforación y peritonitis. Este padecimiento es por mucho la enfermedad más común del apéndice y es la urgencia abdominal más frecuente. Aunque la incidencia es la más alta en la segunda y tercera décadas, la apendicitis aguda puede producirse a cualquier edad.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La apendicitis aguda se relaciona con la obstrucción de su orificio, con distensión secundaria del lumen e invasión bacteriana de la pared. En el 33% de los casos se encuentra obstrucción mecánica por fecalitis o materia fecal en el ciego. Algunas veces son responsables tumores, parásitos (p. ej., *Enterobius vermicularis*) o cuerpos extraños. La hiperplasia linfoide debida a una infección bacteriana o vírica (p. ej., por *Salmonella* o sarampión) puede obstruir el lumen y ocasionar apendicitis. **Empero, no se observa obstrucción en hasta el 50% de pacientes con apendicitis, y se desconoce el factor que precipita la enfermedad en estos pacientes.**

Conforme las secreciones distienden un apéndice obstruido, la presión intraluminal aumenta hasta que excede la presión venosa. Esto causa estasis venosa e isquemia y ocasiona la ulceración mucosa y la invasión por bacterias intestinales. Los neutrófilos se acumulan para formar microabscesos. De manera interesante, la apendicectomía protege del desarrollo de colitis ulcerosa pero no de la enfermedad de Crohn.



PATOLOGÍA: El apéndice está congestionado, tenso y cubierto por un exudado fibrinoso. A menudo su lumen contiene material purulento; puede ser evidente un fecalito (fig. 13-68). Los casos tempranos muestran microabscesos mucosos y exudado purulento en el lumen. Conforme progresa la infección, toda la pared es infiltrada con neutrófilos, que a la larga llegan a la serosa. La perforación mural libera el contenido luminal en la cavidad peritoneal.

Las complicaciones de la apendicitis están relacionadas principalmente con la perforación, lo que se produce en el 33% de niños y adultos jóvenes. Los apéndices en casi todos los niños menores de 2 años con la enfermedad tienen perforación al momento de la operación, como lo tienen los pacientes de más de 60 años.

- Los abscesos periapendiculares son comunes, pero los abscesos pueden producirse a lo largo del abdomen.



Figura 13-68. Apendicitis aguda. El lumen de este apéndice extremadamente inflamado está dilatado y contiene un gran fecalito.

- Puede aparecer un trayecto fistuloso entre el apéndice perforado y las estructuras adyacentes, incluyendo el intestino delgado y el grueso, la vejiga, la vagina o la pared abdominal.
- Pueden producirse pyleflebitis (tromboflebitis de los radicales de la vena portal intrahepática) y abscesos hepáticos secundarios porque la sangre venosa del apéndice drena en la vena mesentérica superior.
- La peritonitis difusa y la septicemia son secuelas peligrosas.
- La infección de la herida es la complicación más común de la apendicitis aguda después de la cirugía; se produce en el 25% de pacientes con perforación y en el 33% de casos de abscesos apendiculares.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los calambres epigástricos o el dolor periumbilical son típicos, pero el dolor puede ser difuso o restringido al principio al cuadrante inferior derecho. Pronto siguen las náuseas y el vómito, y el paciente desarrolla fiebre de bajo grado y leucocitosis moderada. El dolor inicialmente difuso se localiza en el cuadrante inferior derecho, originando un punto doloroso a la palpación (punto de McBurney). Un apéndice retrocecal enfermo está protegido de la pared abdominal por el ciego y el ileon; por tanto, los síntomas atípicos son fácilmente mal interpretados debido a su mala localización. En los ancianos la apendicitis puede producir sólo síntomas vagos, y el diagnóstico a menudo no se hace hasta que se produce la perforación. Algunos padecimientos que no requieren cirugía pueden ser mal diagnosticados como apendicitis, en especial la adenitis mesentérica en niños, la diverticulitis de Meckel, la rotura de un folículo ovárico durante la ovulación y la salpingitis aguda.

El tratamiento es quirúrgico en la vasta mayoría de casos. Ya que la perforación conlleva un riesgo mucho más elevado de muerte que la cirugía laparoscópica, la intervención quirúrgica temprana está justificada, inclusive si el diagnóstico de apendicitis aguda no es seguro por completo.

Neoplasias

PÓLIPOS HIPERPLÁSICOS: Los pólipos hiperplásicos apendiculares son raros. Es más común la hiperplasia difusa, que son probablemente adenomas aserrados sésiles (v. anteriormente).

MUCOCELE: Un mucocoele es un término general que denota un apéndice dilatado lleno de moco (Fig. 13-69) y puede deberse tanto a procesos de enfermedad neoplásica como no neoplásica. En la variedad no neoplásica, la obstrucción crónica ocasiona la retención de moco en el lumen apendicular.

La mayoría de los mucocoeles se asocian con epitelio neoplásico. El apéndice dilatado está cubierto por vellos, mucosa adenomatosa o con epitelio de adenoma aserrado sésil. La cantidad de moco dentro del lumen varía muchísimo. Las lesiones no invasivas, de grado bajo, se llaman por lo común **cistoadenomas mucinosos**; la cubierta francamente maligna con o sin invasión es un **cistoadenocarcinoma**. Los adenocarcinomas apendiculares se parecen histológicamente a sus contrapartes colónicas.

Un mucocoele puede volverse secundariamente infectado y desgarrarse, descargando mucina y desechos en el peritoneo. Este material se puede confundir en la laparotomía con implantes de tumor apendicular. Sin embargo, cuando un mucocoele resulta de la secreción mucosa por un cistoadenoma o un cistoadenocarcinoma del apéndice, la perforación puede ocasionar un **seudomixoma peritoneal**, o diseminarse al peritoneo por las células tumorales secretoras de moco (fig. 13-70). Ya que el adenocarcinoma apendicular se parece a los adenocarcinomas mucinosos ováricos, es difícil estimar las proporciones de cada responsable para el seudomixoma peritoneal. No obstante, se originan con mayor probabilidad en el apéndice, y muchos tumores mucinosos ováricos malignos se diseminan desde el apéndice.

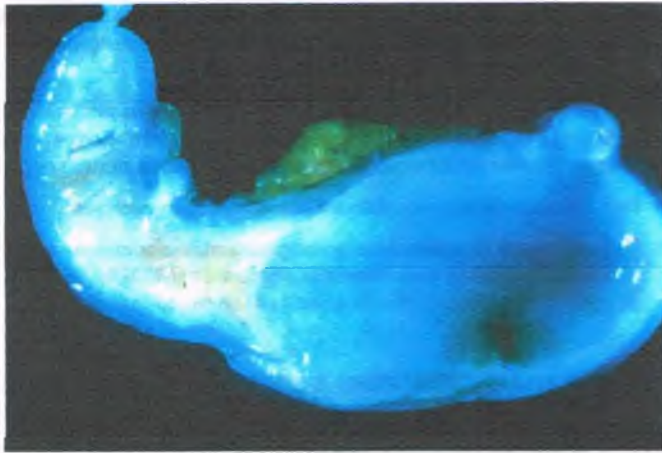


Figura 13-69. Mucocole del apéndice. El apéndice está visiblemente dilatado por material mucinoso secretado por un cistoadenoma.

Los adenomas apendiculares de bajo grado (ya sean adenomas tradicionales o adenomas aserrados sésiles) en ocasiones invaden o rompen el apéndice, se diseminan en el peritoneo e inducen un pseudomixoma peritoneal. Sin embargo, si se observan células epiteliales en el moco, inclusive los tumores de grado bajo se deben considerar malignos (adenocarcinomas apendiculares bien diferenciados), para lo cual la nomenclatura no se ha establecido. Algunos investigadores aplicaron el término *neoplasma mucinoso apendicular de grado bajo* para distinguir estas lesiones del *adenocarcinoma invasivo franco*.

Los tumores carcinoides del apéndice son comunes y no suelen producir metástasis a menos que tengan más de 1.5 cm de diámetro, lo que es muy raro.

Las figuras 13-71 a 13-74 resumen las causas de hemorragia gastrointestinal y obstrucción y los principales tumores benignos y malignos del aparato gastrointestinal.



Figura 13-70. Pseudomixoma peritoneal. Agrupamientos de mucina acelular se acumulan en la superficie peritoneal. Se identifica una glándula maligna (flecha), metastásica de un adenocarcinoma apendicular.

PERITONEO

El peritoneo es el recubrimiento mesotelial de la cavidad abdominal y sus vísceras. El peritoneo visceral reviste el aparato gastrointestinal desde el estómago hasta el recto y rodea al hígado. El peritoneo parietal recubre la pared abdominal y el espacio retroperitoneal. El epiplón, que tiene una doble capa de peritoneo, encierra los vasos sanguíneos y una variable cantidad de grasa.

Peritonitis

Por lo general, la peritonitis bacteriana es causada por organismos intestinales



FACTORES ETIOLÓGICOS:

PERFORACIÓN: La causa más común de peritonitis bacteriana es la perforación de una víscera (p. ej., un apéndice inflamado, una úlcera péptica o un divertículo colónico). La peritonitis resulta en abdomen agudo, con dolor abdominal importante y dolor a la palpación. Son usuales las náuseas, el vómito y la fiebre elevada y, en casos graves, sobrevienen peritonitis generalizada, íleon paralítico y choque séptico. Con frecuencia la perforación se vuelve "amurallada", en cuyo caso resulta un absceso peritoneal.

Las bacterias liberadas en la cavidad peritoneal desde el aparato gastrointestinal varían de acuerdo con el sitio de perforación y la duración de la peritonitis. Por lo común, se cultivan varias especies anaeróbicas y aeróbicas, incluyendo *E. coli*, *Bacteroides* sp., diferentes *Streptococcus* sp. y *Clostridium*. A pesar del tratamiento antibiótico, el drenaje quirúrgico y la desbridación, así como medidas de apoyo, la peritonitis generalizada todavía conlleva una mortalidad substancial y es especialmente peligrosa en los ancianos.

DIÁLISIS PERITONEAL: La diálisis peritoneal crónica es hoy en día una causa frecuente de peritonitis bacteriana, debido a la contaminación de instrumentos o al dializado. El curso clínico es, por lo general, más leve que el notado con una víscera perforada, y *Staphylococcus* y *Streptococcus* sp. son con mayor frecuencia los responsables. El 25% por ciento de casos de peritonitis que se producen con la diálisis crónica es aséptico, y cabe suponer que es causado por algún químico en el dializado al cual es sensible el peritoneo.

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA: Este término se refiere a una infección peritoneal sin una clara circunstancia precipitante, como una víscera perforada. El marco más común para la peritonitis bacteriana espontánea en adultos es la cirrosis complicada por hipertensión portal y ascitis (v. cap. 14). La patogenia parece implicar el movimiento de organismos entéricos, en especial bacilos gramnegativos, desde el intestino hasta los nódulos linfáticos mesentéricos. Resulta entonces la diseminación del líquido ascítico, con actividad fagocítica deprimida y baja actividad antibacteriana en el líquido ascítico.

En los niños, la peritonitis bacteriana espontánea puede complicar el síndrome nefrótico. La mayor parte de casos de peritonitis espontánea en niños es debida a organismos gramnegativos, usualmente de infecciones del sistema urinario.

La enfermedad causa síntomas de abdomen agudo y, por lo general, requiere intervención quirúrgica, a menos que se confirme el síndrome nefrótico. Aun con tratamiento antibiótico, la mortalidad es del 5 al 10%.

PERITONITIS TUBERCULOSA: Esta infección es rara en los países industrializados, pero es una complicación frecuente en países en

Figura 13-71. Causas de hemorragia intestinal.

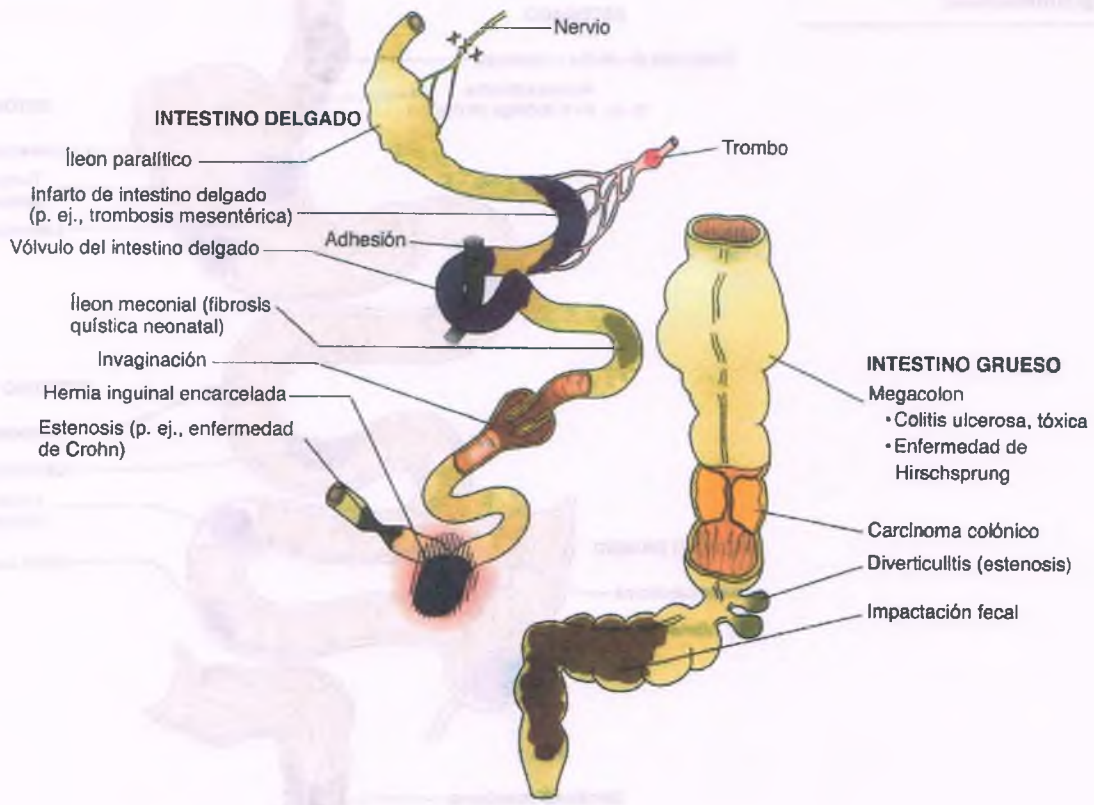
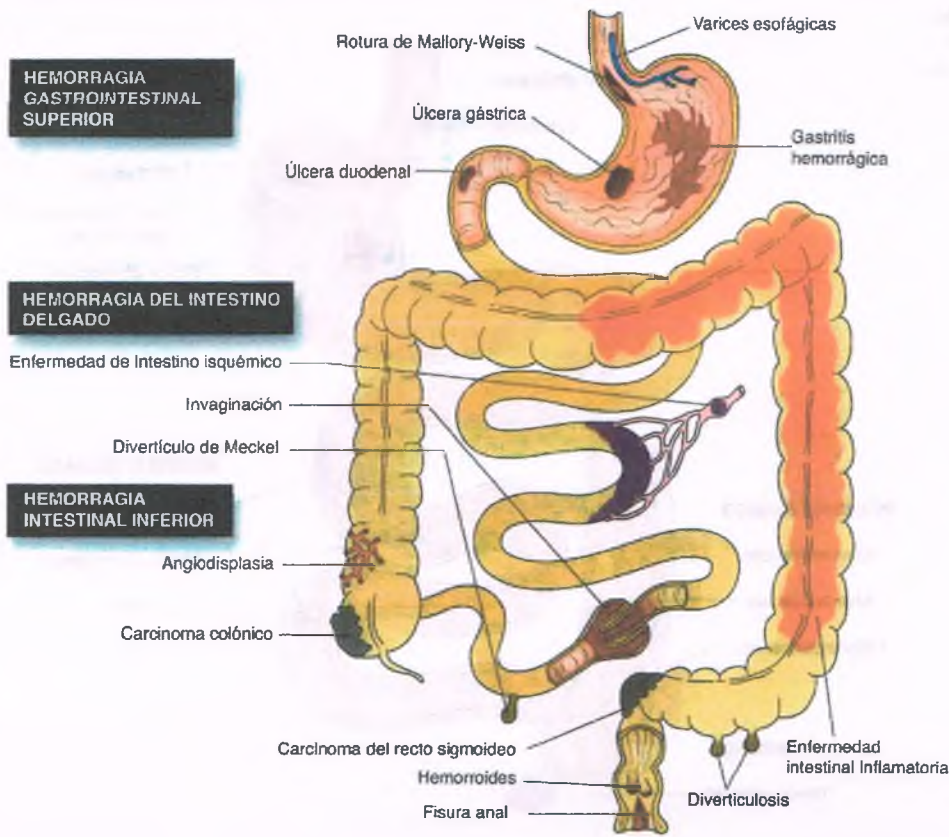


Figura 13-72. Causas de obstrucción gastrointestinal.

Figura 13-73. Principales tumores benignos del aparato gastrointestinal.

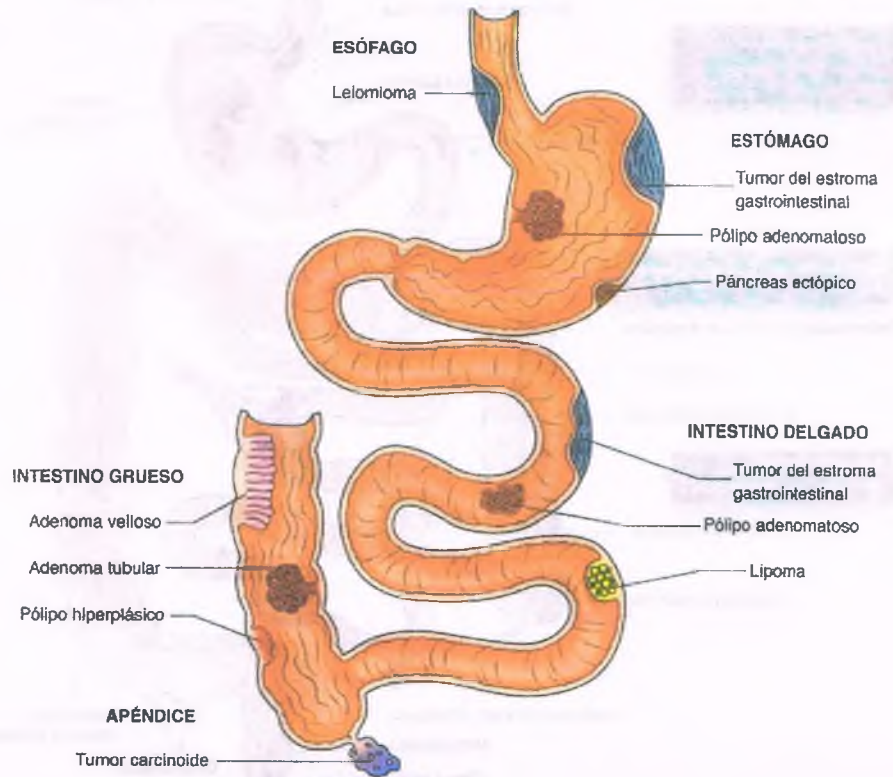
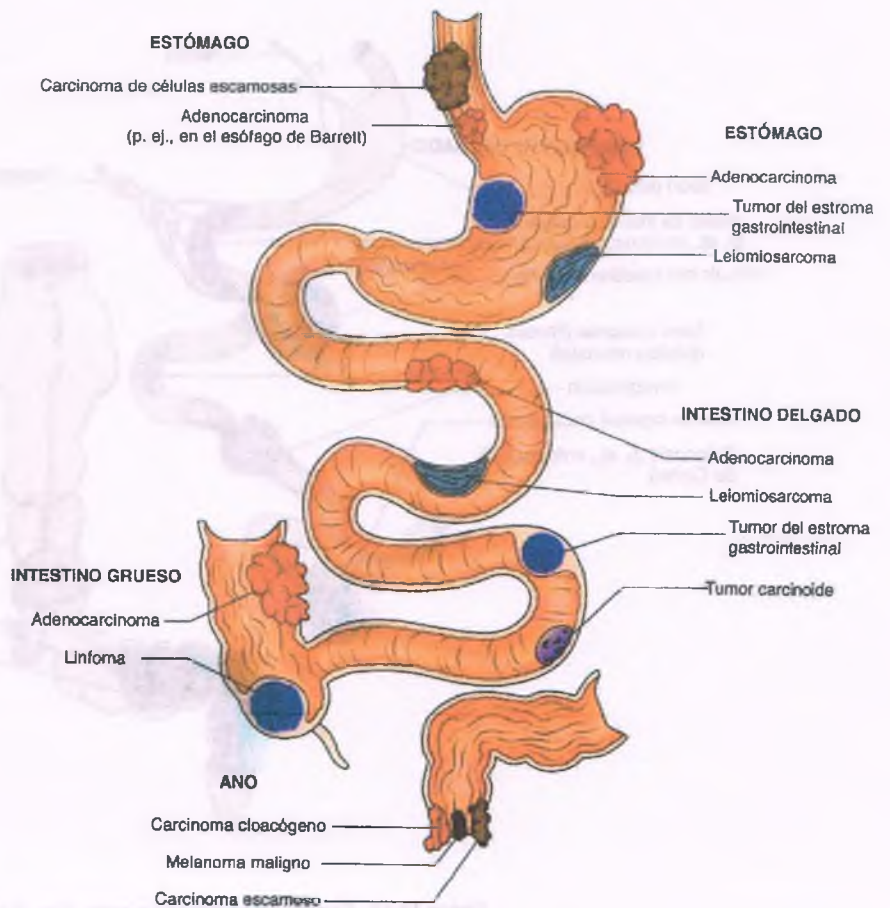


Figura 13-74. Principales tumores malignos del aparato gastrointestinal.



desarrollo. Muchos pacientes con peritonitis tuberculosa no tienen enfermedad pulmonar o miliar aparente, una observación que sugiere la activación de las fosas tuberculosas latentes en el peritoneo derivadas de una diseminación hematogena previa.



PATOLOGÍA: De manera exagerada, la peritonitis bacteriana parece una infección purulenta en cualquier lado. Un exudado fibrinopurulento cubre la superficie de los intestinos.

Cuando se organiza, se forman adherencias fibrinosas y fibrosas entre las asas del intestino, que se unen una a la otra. Tales adherencias pueden a la larga lisar, o pueden causar **vólvulos** y **obstrucción intestinal**. La salpingitis bacteriana, por lo general gonocócica, puede ocasionar peritonitis pélvica y adherencias, lo que define a la enfermedad pélvica inflamatoria.

La peritonitis química suele ser de origen endógeno

- La **peritonitis biliar** se produce cuando la bilis entra en el peritoneo, por lo general por la perforación de vesícula biliar, pero algunas veces a través de la *aguja de biopsia de hígado*. Esta lesión aguda puede ocasionar un choque.
- El **ácido clorhídrico** o la **hemorragia** de una úlcera péptica de estómago o duodeno perforada pueden producir una reacción inflamatoria en el peritoneo.
- En la **pancreatitis aguda** activada las enzimas lipolíticas y proteolíticas son liberadas y ocasionan peritonitis grave con necrosis de grasa. El choque es común y puede ser letal a menos que se trate adecuadamente.
- Los **materiales extraños** introducidos por cirugía (p. ej., talco) o por traumatismo son causas inusuales de peritonitis química.
- Una **fuga de orina** puede producir ascitis.

La poliserositis paroxística familiar (fiebre mediterránea familiar) ocasiona peritonitis y amiloidosis

La fiebre mediterránea familiar es un trastorno recesivo autosómico heredado con episodios recurrentes de peritonitis aséptica con fiebre y dolor abdominal. Es causada por mutaciones en un gen en el brazo corto del cromosoma 16. La fiebre mediterránea familiar se presenta primero como peritonitis en la mitad de casos, como artritis en el 25% y como pleuritis en el 5%. No obstante, casi todas las personas afectadas a la larga tienen peritonitis, y más de la mitad desarrolla artritis y pleuritis en algún tiempo. La enfermedad predomina en judíos Sefarditas y otras poblaciones mediterráneas como armenios, turcos y árabes. La patogenicidad de la fiebre mediterránea familiar permanece sin aclararse,

pero en ausencia de complicaciones, el pronóstico es bueno. Infortunadamente, la amiloidosis es una complicación frecuente (v. cap. 23).

Fibrosis retroperitoneal

La fibrosis retroperitoneal idiopática, un padecimiento fibrosante raro del abdomen, se vuelve sintomático cuando causa obstrucción de los uréteres. No hay causa conocida en la mayoría de casos, pero se ha vinculado al tratamiento de cefaleas por migraña con metisergida. También se describió una fibrosis idiopática similar en el mediastino (mediastinitis fibrosante). Esta enfermedad puede afectar el mesenterio, causando una obstrucción intestinal secundaria.

Neoplasias peritoneales

Los quistes del epiplón y mesentéricos por lo general son de origen linfático

También se pueden derivar de otros tejidos embrionarios. Por lo común se descubre una masa dolorosa que crece lentamente en un niño mayor de 10 años. El quiste puede llamar la atención de los médicos debido a la rotura, hemorragia, torsión u obstrucción intestinal. La extirpación quirúrgica es curativa.

Los mesoteliomas son los tumores peritoneales primarios más comunes

El 25% de todos los mesoteliomas se origina en el peritoneo. *Como los mesoteliomas pleurales, casi todos estos tumores malignos se asocian con la exposición a los asbestos.* Las características patológicas de los mesoteliomas peritoneales son idénticas a las de sus contrapartes pleurales (v. cap. 12).

El carcinoma peritoneal primario se parece al carcinoma ovárico

El carcinoma peritoneal primario se presenta como masas tumorales que abarcan el epiplón y el peritoneo. Es morfológicamente idéntico al carcinoma seroso ovárico, excepto en que los ovarios son normales.

El carcinoma metastásico es la neoplasia maligna más común del peritoneo

Los carcinomas ováricos, gástricos y pancreáticos tienen, particularmente, la posibilidad de diseminarse al peritoneo, pero cualquier carcinoma intraabdominal se puede diseminar al peritoneo.

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..



... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

14

El hígado y el sistema de vías biliares

Steven K. Herrine • Victor J. Navarro • Raphael Rubin

EL HÍGADO

Anatomía

- El lóbulo hepático
- El ácino hepático
- El hepatocito
- El sinusoides hepático

Funciones del hígado

- Hepatocitos
- Regeneración hepática

Metabolismo de la bilirrubina y mecanismos de producción de ictericia

- Catabolismo del hemo
- Sobrepoducción de bilirrubina
- Disminución de la incorporación hepática de bilirrubina
- Disminución de la conjugación de bilirrubina
- Disminución del transporte de la bilirrubina conjugada
- Sepsis
- Ictericia del recién nacido (fisiológica)
- Obstrucción de conductillos biliares

Cirrosis

Insuficiencia hepática

- Ictericia
- Encefalopatía hepática
- Anomalías de la coagulación
- Hipoalbuminemia
- Cirrosis

Hipertensión portal

- Hipertensión portal intrahepática
- Hipertensión portal presinusoidal
- Hipertensión portal postsinusoidal
- Complicaciones de la hipertensión portal

Hepatitis virales

- Hepatitis A
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Hepatitis D
- Hepatitis E

Patología de las hepatitis virales

- Hepatitis aguda
- Necrosis hepática confluyente
- Hepatitis crónica

Hepatitis autoinmunitaria

Hepatopatía alcohólica

Metabolismo del etanol

Enfermedades hepáticas y consumo de alcohol

Esteatosis hepática de causa no alcohólica

Cirrosis biliar primaria

Colangitis esclerosante primaria

Síndromes por sobrecarga de hierro

- Hemocromatosis hereditaria
- Síndromes secundarios a sobrecarga de hierro

Trastornos hereditarios relacionados con cirrosis

- Enfermedad de Wilson
- Fibrosis quística
- Insuficiencia de α^1 -antitripsina
- Enfermedades congénitas del metabolismo de los carbohidratos

Cirrosis infantil india

Daño hepático por medicamentos

- Patrones histológicos de la hepatopatía inducida por medicamentos

Las porfirias

Enfermedades vasculares

- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Choque
- Infarto

Infecciones bacterianas

Infestaciones parasitarias

- Enfermedades por protozoarios
- Enfermedades por helmintos
- Leptospirosis (enfermedad de Weil)*
- Sífilis

Síndromes colestásicos de la infancia

- Hepatitis neonatal
- Atresia biliar

Tumores benignos y lesiones con aspecto de tumor

- Adenomas
- Hiperplasia nodular localizada
- Hiperplasia nodular regenerativa
- Hemangiomas
- Enfermedades quísticas

Tumores malignos del hígado

- Carcinoma hepatocelular
- Colangiocarcinoma
- Hepatoblastoma
- Hemangiosarcoma

Cáncer metastásico

Trasplante hepático

LA VESÍCULA Y CONDUCTOS BILIARES EXTRAHEPÁTICOS

Anatomía

Anomalías congénitas

Colelitiasis

Cálculos de colesterol

Cálculos de pigmento

Colecistitis aguda

Colecistitis crónica

Colesterosis

Tumores

Tumores benignos

Adenocarcinoma

Carcinomas de conducto biliar y ampolla de Vater

EL HÍGADO

Anatomía

El hígado se desarrolla en el intestino anterior embrionario como un brote endodérmico que se diferencia hacia el divertículo hepático. Hay cadenas de células endodérmicas que se mezclan con las células mesenquimatosas en proliferación para dar lugar a todas las estructuras que constituyen el hígado, la vesícula biliar y los conductos biliares extrahepáticos del adulto.

El hígado pesa alrededor de 1 500 g de media en el hombre adulto y se localiza en el cuadrante superior derecho del abdomen. Justo por debajo del diafragma, se encuentra dividido en dos lóbulos, uno mayor, el **lóbulo derecho**, y otro más pequeño, el **lóbulo izquierdo**, que se unen en el lecho de la vesícula biliar. En su parte inferior, el lóbulo derecho tiene unos segmentos menores, los **lóbulos caudado** y **cuadrado**. La vesícula biliar se encuentra por debajo, en la fosa del lóbulo hepático derecho y en condiciones normales se extiende ligeramente por debajo del borde inferior del hígado.

El hígado tiene una doble irrigación sanguínea a través de 1) la **arteria hepática**, una rama del tronco celiaco, y 2) la **vena porta**, formada por la convergencia de las venas esplénica y mesentérica superior. Las venas hepáticas drenan hacia la vena cava inferior, que se encuentra rodeada en parte por la cara posterior del hígado. Los vasos linfáticos del hígado drenan principalmente hacia la porta hepática y los ganglios linfáticos celiacos.

El conducto hepático común está formado por la unión de los conductos hepáticos derecho e izquierdo y el conducto quístico proveniente de la vesícula biliar para formar el conducto biliar común. El conducto biliar común se une al conducto pancreático justo antes de llegar al duodeno. Finalmente alcanza la ampolla de Vater, cuya luz está regulada por el esfínter de Oddi.

El lobulillo hepático es la unidad básica del hígado

Los lobulillos hepáticos son estructuras poliédricas (figs. 14-1 y 14-2), distribuidas de manera característica como hexágonos. Las **triadas portales** (o espacios portales) son periféricos, están localizados en los ángulos del polígono y contienen las ramas intrahepáticas de 1) **conductos biliares**; 2) **arteria hepática**, y 3) **vena porta**. Los espacios portales colagenosos están rodeados por una capa adyacente de hepatocitos que los rodea, la **membrana limitante**. La **vena central** (también conocida como **vénula hepática terminal**) se localiza en el centro del lobulillo. Distribuidas radialmente con respecto a éste se encuentran varias **placas de hepatocitos con el grosor de una sola célula**, que se extienden hasta el borde del lobulillo, donde mantienen continuidad con las placas de otros lobulillos. Entre estas capas de hepatocito se encuentran los **sinusoides hepáticos**, que se encuentran recubiertos por células endoteliales, células de Kupffer y células estrelladas.

Los grandes vasos sanguíneos que entran al hígado a través de la porta hepática pueden dividirse en pequeñas ramas interlobulillares a partir de la arteria hepática y la vena portal para llegar a las triadas por-

tales. Desde las triadas portales, los vasos interlobulillares distribuyen la sangre hacia los sinusoides hepáticos, donde hay un flujo centripeto hacia las venas centrales. Las venas centrales confluyen para formar las venas sublobulillares, las cuales pueden drenar hacia las venas hepáticas.

La bilis fluye en dirección opuesta a la sangre. La bilis es secretada por los hepatocitos que drenan hacia los **conductillos biliares**, formados por las caras laterales de los hepatocitos contiguos. La contracción de los conductillos biliares depende del citoesqueleto pericanalicular de los hepatocitos e impulsa la bilis hacia el espacio portal. A partir de los conductillos, la bilis fluye hacia los **conductos biliares (canales de Hering o colangiolos)** situados en el borde del espacio portal para entrar posteriormente en la rama de los **conductos biliares intrahepáticos**. Dentro de cada lóbulo hepático se desarrollan progresivamente conductos biliares más pequeños que darán lugar a los conductos hepáticos derecho e izquierdo.

Los ácinos hepáticos son la expresión funcional de los lobulillos

La estructura lobulillar descrita antes se encuentra distribuida alrededor de la vena central y confiere al hígado su aspecto histológico. *Sin embargo, desde el punto de vista funcional, un lobulillo puede concebirse como un espacio portal en el centro* (fig. 14-2). Este concepto es resultado de considerar los gradientes funcionales que tienen lugar dentro de los lobuli-

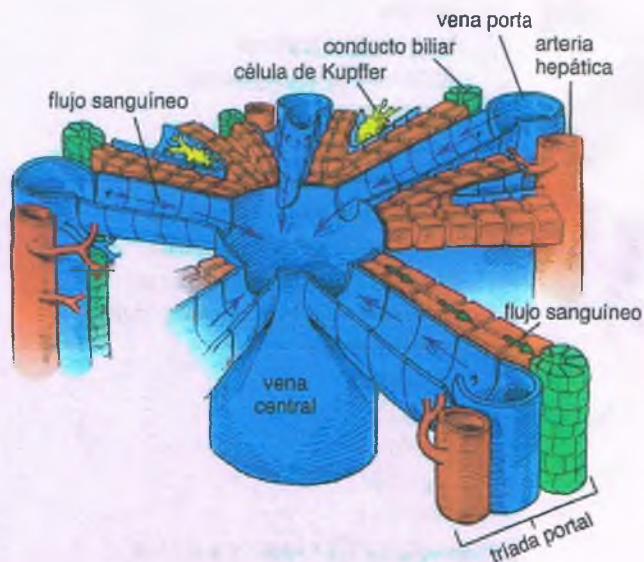


Figura 14-1. Microanatomía del hígado. El modelo del lobulillo clásico está constituido por triadas portales, senos hepáticos; una vénula hepática terminal (vena central) y se relaciona con placas de hepatocitos. Las flechas rojas indican la dirección del flujo sanguíneo sinusoidal. Las flechas verdes muestran la dirección del flujo biliar.

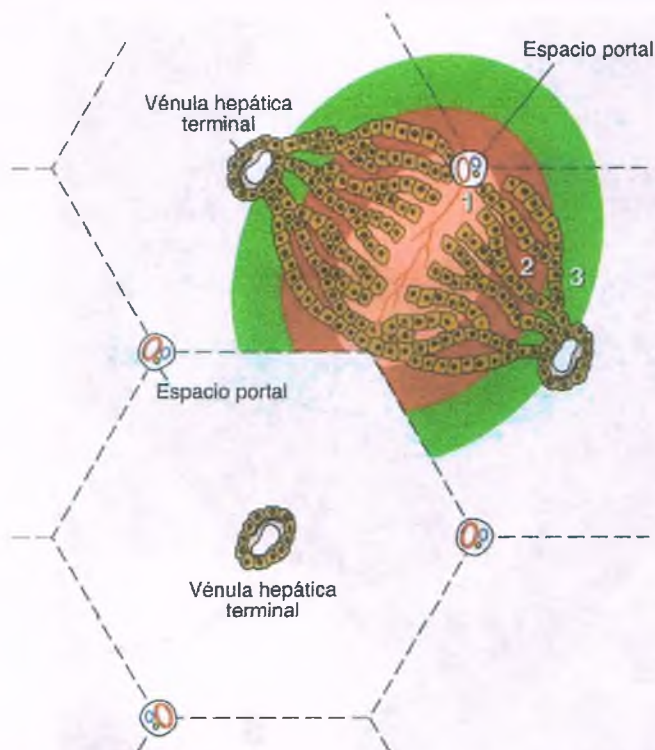


Figura 14-2. Modelos conceptuales morfológico y funcional del lobulillo hepático. En el modelo del lobulillo hepático clásico *morfológico*, la periferia del lobulillo hexagonal se encuentra anclada a los espacios portales y la vénula hepática terminal en el centro. El modelo del lobulillo hepático *funcional* se fundamenta en el ácido derivado de los gradientes de oxígeno y nutrientes en la sangre sinusoidal. En este esquema del espacio portal, la cantidad de oxígeno y nutrientes es elevada en el centro (zona 1). La región más distante del espacio portal (zona 3) tiene poco oxígeno y nutrientes y rodea a la vénula hepática terminal.

llos. Es decir, que el oxígeno, los nutrientes y las hormonas que llegan a través de la sangre están más concentrados en los espacios portales, disminuyen progresivamente conforme los hepatocitos los utilizan a partir de la circulación sanguínea hasta llegar a los sinusoides a través de la vena central. Este modelo permite considerar zonas funcionales concéntricas. La **zona 1** es la más oxigenada y rodea los espacios portales en tanto que la **zona 3**, que rodea las venas centrales, es la que posee menos oxígeno. El daño isquémico suele afectar a la zona 3 antes que a las demás. La zona intermedia o mediolobulillar es la **zona 2**. Las diferencias entre los hepatocitos no se limitan al flujo sanguíneo. Los ácidos son también heterogéneos con respecto a su metabolismo, independientemente del grado de oxigenación. En particular, el daño tóxico es con frecuencia más evidente en la zona 3, debido a que es rica en enzimas hepáticas relacionadas con la desintoxicación y biotransformación de sustancias. Por conveniencia, los cambios patológicos en el hígado suelen denominarse con relación al referente histológico del lobulillo clásico. Por ejemplo, la necrosis centrolobulillar alude a una lesión que tiene lugar alrededor de las venas centrales, en tanto que la fibrosis periportal se presenta en la periferia del lobulillo clásico.

Los hepatocitos llevan a cabo las principales funciones del hígado

Los hepatocitos constituyen el 60% de células del hígado y alrededor del 90% del volumen del órgano. Tienen un diámetro aproximado de 30 μm y poseen tres superficies especializadas: **sinusoidal**, **lateral** y **canalicu-**

lar. Cada célula tiene dos caras sinusoidales, con numerosas microvellosidades delgadas. La cara sinusoidal está separada de las células endoteliales que recubren los sinusoides por el **espacio de Disse** (fig. 14-3). La superficie canalicular de los hepatocitos adyacentes forma los **conductillos biliares**, estructuras de acumulación que constituyen un espacio intercelular sin una pared separadora. A lo largo de esta cara, las microvellosidades se proyectan hacia la luz. La presencia de complejos de unión estrechos entre los hepatocitos adyacentes evita la fuga de bilis a partir de los conductillos. Las caras lateral e intercelular de los hepatocitos adyacentes están en contacto directo y contienen brechas de unión.

Los núcleos de los hepatocitos en ocasiones son múltiples y se localizan en el centro con una distribución esférica, con uno o más núcleolos. La mayoría son diploides, pero son comunes los núcleos tetraploides y octaploides. El citoplasma es rico en orgánulos, con retículo endoplasmático liso y rugoso abundante, complejos de Golgi, mitocondrias, lisosomas y peroxisomas. Además, en el período posprandial, pueden observarse abundante glucógeno y en algunas ocasiones pequeñas gotas de grasa.

Los sinusoides hepáticos son los conductos por los cuales la sangre atraviesa el hígado

Los sinusoides contienen tres tipos de células: endoteliales, de Kupffer y estrelladas.

CÉLULAS ENDOTELIALES: Las células endoteliales, que presentan numerosos orificios que los atraviesan denominados **fenestraciones** (fig. 14-3), recubren los sinusoides. A diferencia de otros tejidos, las células endoteliales adyacentes no forman uniones, por lo que hay muchas brechas entre ellas. El resultado es una estructura con aspecto de colador que permite la libre comunicación entre la luz sinusoidal y el espacio de Disse. La ausencia de membrana basal entre las células endoteliales y las hepáticas facilita el acceso del plasma sinusoidal hacia los hepatocitos.

CÉLULAS DE KUPFFER: Las células de Kupffer son fagocitos que se originan en la médula ósea y se localizan en los espacios entre células endoteliales adyacentes o en sus superficies (fig. 14-1). Dado su origen, las células de Kupffer que proliferan en el hígado trasplantado provienen del receptor más que del donante. Al igual que otros macrófagos, sirven de protección contra infecciones y toxinas presentes en la circulación (p. ej., endotoxina). Las células de Kupffer activadas también liberan citocinas tales como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas (IL), interferones y factores de crecimiento de transformación (TGF) α y β .

CÉLULAS ESTRELLADAS: Las células estrelladas (también conocidas como células de Ito) se observan ocasionalmente debajo de las células endoteliales en el espacio de Disse y están especializadas en realizar funciones de almacenamiento. Contienen grasa, vitamina A y otras vitaminas liposolubles. Estas células también secretan componentes de la matriz extracelular, incluyendo diversos tipos de colágeno, laminina y proteoglicanos. En algunas enfermedades, estas sustancias se producen en exceso, lo que ocasiona la fibrosis hepática característica de la cirrosis.

El componente de la matriz extracelular más abundante en el espacio de Disse es la fibronectina. En algunos casos la presencia de haces de fibras de colágeno tipo I sirve de estructura de sostén para los lobulillos hepáticos.

Funciones del hígado

El hepatocito lleva a cabo un sinfín de funciones

Las funciones del hepatocito se pueden clasificar como metabólicas, sintéticas, de almacenamiento, catabólicas y excretorias.

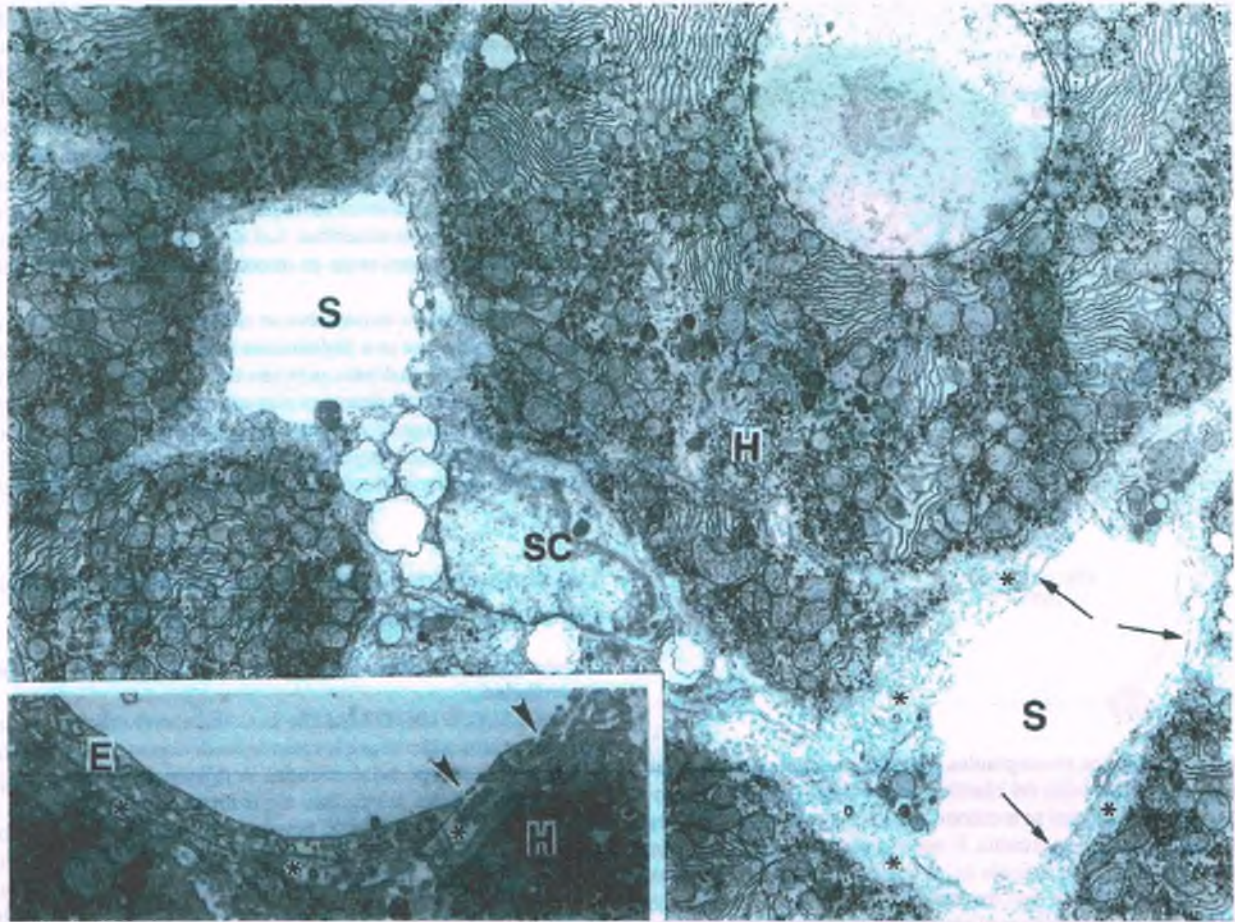


Figura 14-3. Sinusoides hepáticos y espacio de Disse. Imagen de microscopía electrónica en la que se observa la relación entre los hepatocitos, sinusoides, espacio de Disse y células estrelladas hepáticas (célula de Ito, célula de almacenamiento de grasa). La *flecha* indica la célula endotelial, en tanto que el *asterisco* señala el espacio de Disse. H = hepatocito; S = sinusoide; CE = célula estrellada. *Recuadro.* Relación entre los hepatocitos (H) y células endoteliales (E). Las *puntas de las flechas* indican las fenestraciones de las células endoteliales; los *asteriscos* se encuentran en el espacio de Disse.

FUNCIONES METABÓLICAS: El hígado es el órgano central encargado de la **homeostasis de la glucosa** y responde con rapidez a las variaciones en la concentración de glucosa en sangre. Durante la fase posprandial, la glucosa sobrante que se encuentra en la sangre es desviada hacia el hígado para ser almacenada en forma de glucógeno; durante el ayuno, la glucemia se estabiliza por acción de la **glucogenólisis** y **gluconeogénesis hepáticas**. Para la gluconeogénesis, el hígado utiliza aminoácidos, lactato y glicerol. La porción nitrogenada de los aminoácidos se transforma en urea. Los ácidos grasos libres se incorporan al hígado, donde son oxidados para producir energía. Otra alternativa es su transformación a triglicéridos, que son secretados como **lipoproteínas** para ser utilizadas en otros lugares del organismo.

FUNCIONES SINTÉTICAS: La mayoría de las proteínas en el suero se sintetizan en el hígado. La **albúmina** es la principal fuente de presión oncótica del plasma, y su disminución en la insuficiencia hepática crónica produce edema y ascitis. La **coagulación de la sangre** requiere de la producción de los **factores de coagulación**, la mayoría de los cuales, incluyendo la protrombina y fibrinógeno, son producidos por los hepatocitos. La insuficiencia hepática se caracteriza por hemorragias graves que pueden poner en riesgo la vida. Las células endoteliales del hígado producen **factor VIII** y la hemofilia mejora con el trasplante de hígado. La proteína del **complemento** y otros "reactantes de fase aguda" también son secretados por el hígado, así como numerosas **proteínas de unión específicas** (p. ej., las del hierro, cobre y la vitamina A).

FUNCIONES DE ALMACENAMIENTO: El hígado es un lugar de almacenamiento importante para el glucógeno, los triglicéridos, el hierro, el cobre y las vitaminas liposolubles. La acumulación excesiva de estas sustancias en el hígado provoca enfermedades graves; es el caso de una cantidad de glucógeno anormal en la glucogenosis tipo IV y del hierro en exceso en la hemocromatosis.

FUNCIONES CATABÓLICAS: Las sustancias endógenas, incluyendo hormonas y proteínas del suero, son catabolizadas por el hígado para equilibrar su producción con su eliminación. Como resultado, en la insuficiencia hepática crónica, la interrupción del catabolismo de los estrógenos da lugar a la feminización en los pacientes de sexo masculino. El hígado es también el principal lugar de **desintoxicación de sustancias extrañas** (xenobióticos), como medicamentos, químicos industriales, contaminantes del medio ambiente y quizá algunos productos del metabolismo de las bacterias provenientes del intestino. El amoníaco, un producto del metabolismo de los aminoácidos, es eliminado principalmente por el hígado. El amoníaco en suero aumenta en la insuficiencia hepática y se utiliza como un marcador de la enfermedad.

FUNCIONES EXCRETORIAS: El principal producto de excreción del hígado es la **bilis**, una mezcla acuosa de bilirrubina conjugada, ácidos biliares, fosfolípidos, colesterol y electrolitos. La bilis contiene también derivados del catabolismo del hemo y es vital para la absorción de grasas a través del intestino delgado. La formación normal de la bilis es fundamental para la eliminación de toxinas, carcinógenos y medicamentos y sus metabolitos.

La regeneración es una característica única del hígado

El tamaño del hígado se mantiene en condiciones normales dentro de unos límites muy estrechos, en relación con tamaño del cuerpo. Cuando el tejido hepático está dañado (p. ej., después de la acción de factores mecánicos, tóxicos o virales que ocasionan una importante pérdida de tejido funcional), puede recuperarse mediante la regeneración del tejido sin daño a través de un proceso denominado **regeneración hepática**. Los hepatocitos, que en condiciones normales están completamente diferenciados, en estado inactivo (G^0), entran de nuevo en el ciclo celular durante una o más vueltas sincronizadas de replicación hasta recuperar el tamaño original del órgano. Una característica única de este proceso es que tiene lugar mientras se mantienen las diferentes funciones del hígado. Poco se sabe acerca de los factores que determinan esta parte del proceso o cómo el hígado establece la recuperación de su tamaño y estructura normales. **Las enfermedades que interfieren con la regeneración pueden ocasionar disfunción hepática permanente y producir fibrosis y cirrosis.**

En la regeneración hepática se pueden distinguir varias fases:

- **Activación o reconocimiento:** El tejido hepático debe reconocer la presencia de una lesión y las células parenquimatosas funcionales restantes llevan a cabo una transición del estado inactivo G^0 hacia la fase G^1 del ciclo celular. Esta fase con frecuencia es denominada de "inicio". Se relaciona con la expresión de genes inmediatos-tempranos, muchos de los cuales son factores de transcripción necesarios para la producción de las proteínas del ciclo celular. La fase de inicio depende de la liberación de diferentes citocinas, principalmente TNF- α e IL-6.
- **Evolución hacia la mitosis:** La segunda fase consiste en la progresión en la fase G^1 del ciclo celular y la transición hacia la fase S, en la que tiene lugar la síntesis de ADN. A esta secuencia le siguen las fases G^2 y M, en las que tiene lugar la división celular. Diversos factores de crecimiento favorecen esta parte del proceso, entre otros el factor de crecimiento de hepatocitos, también conocido como factor de disseminación (HGF/SF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el TGF- α y otros. Diversos factores de crecimiento (p. ej., HGF, IL-6) favorecen la protección hepática y la supervivencia en varios modelos de lesión del hígado. Después de uno o dos ciclos de división celular (según se requiera), las células vuelven a un estado de inactividad y recuperan su funcionamiento normal.
- **Células no parenquimatosas:** En la tercera fase de regeneración hepática, las células no parenquimatosas (células endoteliales sinusoidales, células de Kupffer, células estrelladas y células epiteliales biliares) se replican y remodelan el tejido hasta recuperar la estructura original de las **placas de células hepáticas**. Las células precursoras hepáticas ("célula ovals") presentes dentro de las ramas terminales de los conductos biliares y los canales de Hering contribuyen a la proliferación de los conductos después de la necrosis hepática. Sin embargo, aún hay controversia sobre la importancia de estas células para la regeneración hepática, así como la posible contribución de blastocitos de la médula ósea (v. cap. 3).

Metabolismo de la bilirrubina y mecanismos de producción de ictericia

La bilirrubina es el producto final del catabolismo del hemo

Cerca del 80% de la bilirrubina se produce a partir de eritrocitos terminales, que son eliminados de la circulación por los fagocitos mononucleares del bazo, la médula ósea y el hígado. El resto proviene de la degradación del hemo producido por otras fuentes, incluyendo las isoenzimas del citocromo P450, la mioglobina y la destrucción pre-

tura de hemoglobina por precursores eritroides en la médula ósea. Más allá de esto, se desconoce función alguna de la bilirrubina hasta el momento.

La bilirrubina es poco hidrosoluble. Después de su liberación en la circulación, se une a la albúmina y es transportada hacia el hígado. La albúmina en la sangre y el espacio extracelular es una importante fuente de unión de bilirrubina y garantiza una baja concentración extracelular de bilirrubina libre (no unida). La bilirrubina libre, a diferencia de la unida a albúmina o conjugada con ácido glucurónico, es tóxica para el cerebro de los recién nacidos y en altas concentraciones causa un daño cerebral irreversible conocido como **querníctero**.

El paso de bilirrubina desde la sangre hacia la bilis se realiza en cuatro etapas:

1. **Captación:** Al llegar a la membrana plasmática sinusoidal del hepatocito, el complejo albúmina-bilirrubina se disocia, de manera que la bilirrubina es transportada a través de la membrana plasmática. La captación por los hepatocitos parece ser al menos en parte pasiva, pero también depende de diversas proteínas transportadoras orgánicas.
2. **Unión:** Dentro de los hepatocitos, la bilirrubina se une a diversas proteínas del citoplasma conocidas en conjunto como **glutatión S-transferasas** (también denominadas ligandinas).
3. **Conjugación:** Para poder ser excretada, la bilirrubina debe ser convertida a una forma hidrosoluble, lo cual se consigue mediante la conjugación con ácido glucurónico en el retículo endoplasmático (RE). El RE contiene uridina difosfato-glucuronil transferasa (UGT) que une el ácido glucurónico a la bilirrubina. Esto da lugar a diglucuronido bilirrubina hidrosoluble y una pequeña proporción de monoglucuronido (<10%).
4. **Excreción:** La bilirrubina conjugada se difunde a través del citoplasma hacia los conductillos biliares y es excretada a través de la bilis contra un gradiente de concentración mediante un proceso dependiente de transportadores que utiliza energía, que constituye el mecanismo de regulación de la velocidad de transporte transhepático de la bilirrubina.

La bilirrubina conjugada entra al intestino delgado como parte de micelas mixtas, pero no se absorbe ahí. Se mantiene intacta hasta llegar a la porción distal del intestino delgado y el colon, donde es hidrolizada por la flora bacteriana produciendo bilirrubina libre (ahora sin conjugar), que es reducida a una mezcla de pirroles, conocida en conjunto como **urobilinógeno**. La mayor parte del urobilinógeno se excreta en las heces, pero una pequeña cantidad se absorbe en el íleon terminal y el colon, de manera que regresa hacia el hígado y es excretada nuevamente hacia la bilis. Los ácidos biliares también son reabsorbidos en el íleon terminal y recuperadas por el hígado. El reciclado de los componentes de la bilis se conoce como **circulación enterohepática de la bilis**. Ciertas cantidades de urobilinógeno escapan al proceso de reabsorción por el hígado, alcanzan la circulación sistémica y se excretan por la orina.

- La **hiperbilirrubinemia** es el aumento de la bilirrubina en sangre (>1,0 mg/dl).
- La **ictericia** es una coloración amarilla de la piel y escleróticas (fig. 14-4) que se torna evidente cuando la concentración de bilirrubina en la circulación supera de 2.5 a 3.0 mg/dl.
- La **colestasis** consiste en la presencia de tapones de bilis espesa en el conductillo biliar dilatado, así como la presencia de pigmento biliar visible en los hepatocitos.
- La **ictericia colestásica** se caracteriza por datos histológicos de colestasis e hiperbilirrubinemia.

Como se muestra en la figura 14-5, hay muchas enfermedades que producen hiperbilirrubinemia.

La sobreproducción de bilirrubina, la interferencia con su eliminación por el hígado o el metabolismo intracelular y la obstrucción de la excreción de bilis son todas causas de ictericia (fig. 14-5).



Figura 14-4. Ictericia. Paciente con insuficiencia hepática en el que se observa la esclerótica de color amarillo.

La sobreproducción de bilirrubina puede ocasionar hiperbilirrubinemia no conjugada

El aumento en la producción de bilirrubina es resultado del aumento de la destrucción de eritrocitos (p. ej., en la anemia hemolítica) o insuficiencia en la eritropoyesis. En raras ocasiones, la destrucción de eritrocitos por un hematoma de gran tamaño (p. ej., después de un traumatismo) también puede producir un exceso de bilirrubina.

En los adultos, ni siquiera la anemia hemolítica grave produce un aumento sostenido de la bilirrubina en suero más allá de 4.0 mg/dl si el mecanismo de depuración de la bilirrubina hepática es normal. Sin embargo, la hemólisis prolongada, como en las anemia de células falciformes y en el contexto de una enfermedad hepática intrínseca, como la hepatitis viral, conlleva un aumento muy importante de la concentración de bilirrubina en sangre (hasta 100 mg/dl) e ictericia evidente.

La hiperbilirrubinemia secundaria a enfermedad hemolítica no complicada es reflejo de presencia de bilirrubina no conjugada, en tanto que la insuficiencia del parénquima hepático produce aumento de bilirrubina tanto conjugada como no conjugada. Aunque la hiperbilirrubinemia no conjugada por enfermedad hemolítica tiene poca importancia clínica en el adulto, puede ser desastrosa en los recién nacidos. En la enfermedad hemolítica del recién nacido la concentración de bilirrubina no conjugada puede ser tan alta que produzca querníctero (v. cap. 6). El querníctero se presenta por lo general cuando la concentración de bilirrubina excede los 20 mg/dl, pero puede aparecer retraso psicomotor leve tras una concentración de bilirrubina mucho menor.

En trastornos de la eritropoyesis (p. ej., anemia megaloblástica o sideroblástica), la proporción de bilirrubina derivada de la médula ósea puede aumentar hasta el punto de ocasionar hiperbilirrubinemia. En enfermedades hereditarias raras de etiología desconocida, como la "hiperbilirrubinemia primaria por derivación" o la "ictericia diseritropoyética idiopática", la sobreproducción masiva de bilirrubina derivada de la médula ósea se relaciona con hiperbilirrubinemia no conjugada crónica.

La disminución de la eliminación de bilirrubina por el hígado es una causa común de ictericia

La hiperbilirrubinemia puede ser resultado de un fallo en los mecanismos de eliminación de bilirrubina no conjugada por el hígado. Esto tiene lugar por lo general cuando hay daño a los hepatocitos (p. ej., hepatitis viral). Ciertos medicamentos (p. ej., rifampicina y probenecid)

interfieren con la recaptación de bilirrubina por los hepatocitos y producen hiperbilirrubinemia no conjugada leve.

En diversos síndromes hereditarios hay disminución de la conjugación de bilirrubina

Síndrome de Crigler-Najjar

El síndrome de Crigler-Najjar tipo I es una enfermedad rara, de herencia autosómica recesiva, caracterizada por hiperbilirrubinemia no conjugada crónica, grave, debida a ausencia completa de la actividad de la UGT hepática. Diversas mutaciones de este gen llevan a la síntesis de una enzima completamente inactiva. El fenobarbital, que induce a las enzimas microsómicas (incluyendo UGT), carece de efecto.

La morfología hepática es normal. Sin embargo, el síndrome de Crigler-Najjar tipo I produce en todos los casos la muerte a menos que se inicie fototerapia y trasplante hepático, que han mejorado considerablemente la calidad de vida y supervivencia de estos casos.

El síndrome de Crigler-Najjar tipo II es similar pero menos grave y se debe a una disminución parcial de la actividad de la UGT. Casi todos los pacientes con el tipo II del síndrome evolucionan con normalidad, pero algunos pueden presentar alteraciones neurológicas que se asemejan al querníctero.

Síndrome de Gilbert

El síndrome de Gilbert es una enfermedad hereditaria, leve, caracterizada por hiperbilirrubinemia no conjugada crónica (<6 mg/dl) ocasionada por fallo en la eliminación de bilirrubina y ausencia de enfermedad hepática, sea funcional o estructural. Se ha comunicado herencia tanto autosómica dominante como recesiva, aunque en la actualidad se considera más probable esta última forma. Las mutaciones en la región promotora del gen *UGT* producen disminución de la transcripción del gen y, en consecuencia, síntesis inadecuada de la enzima. En pocos pacientes el promotor de *UGT* es normal, pero la presencia de mutaciones sin sentido en la región que la codifica explica la enfermedad. A diferencia de las personas sanas, en quienes factores tales como el ayuno o la presencia de una enfermedad concurrente aumentan ligeramente las concentraciones de bilirrubina en suero, en los pacientes con síndrome de Gilbert producen un aumento exagerado. La hemólisis leve, que también tiende a aumentar la concentración de bilirrubina, se considera que se produce en más de la mitad de personas con síndrome de Gilbert, pero el mecanismo se desconoce.

El síndrome de Gilbert es excepcionalmente común, de manera que se presenta en el 5 al 10% de la población. Se observa con mayor frecuencia en hombres que en mujeres y por lo general se presenta después de la pubertad. Las diferencias en la edad de inicio y sexo indican que quizás hay influencia hormonal en la modulación del metabolismo de la bilirrubina por el hígado. El síndrome de Gilbert por lo general carece de importancia clínica, excepto por la posibilidad de que altera el metabolismo de los medicamentos.

La disminución en el transporte de bilirrubina conjugada se debe con frecuencia a mutaciones en la familia de proteínas de multifarmacorresistencia

Las proteínas de multirresistencia se encargan del transporte a través de la membrana de iones orgánicos, incluyendo la bilirrubina conjugada, ácidos biliares y fosfolípidos. Las mutaciones en estas proteínas, así como la distribución de otros transportadores canaliculares, impiden la secreción hepatocelular de los glucurónidos de bilirrubina y otros aniones orgánicos en los conductillos. Estas enfermedades son heterogéneas y varían desde ser inocuas hasta mortales.

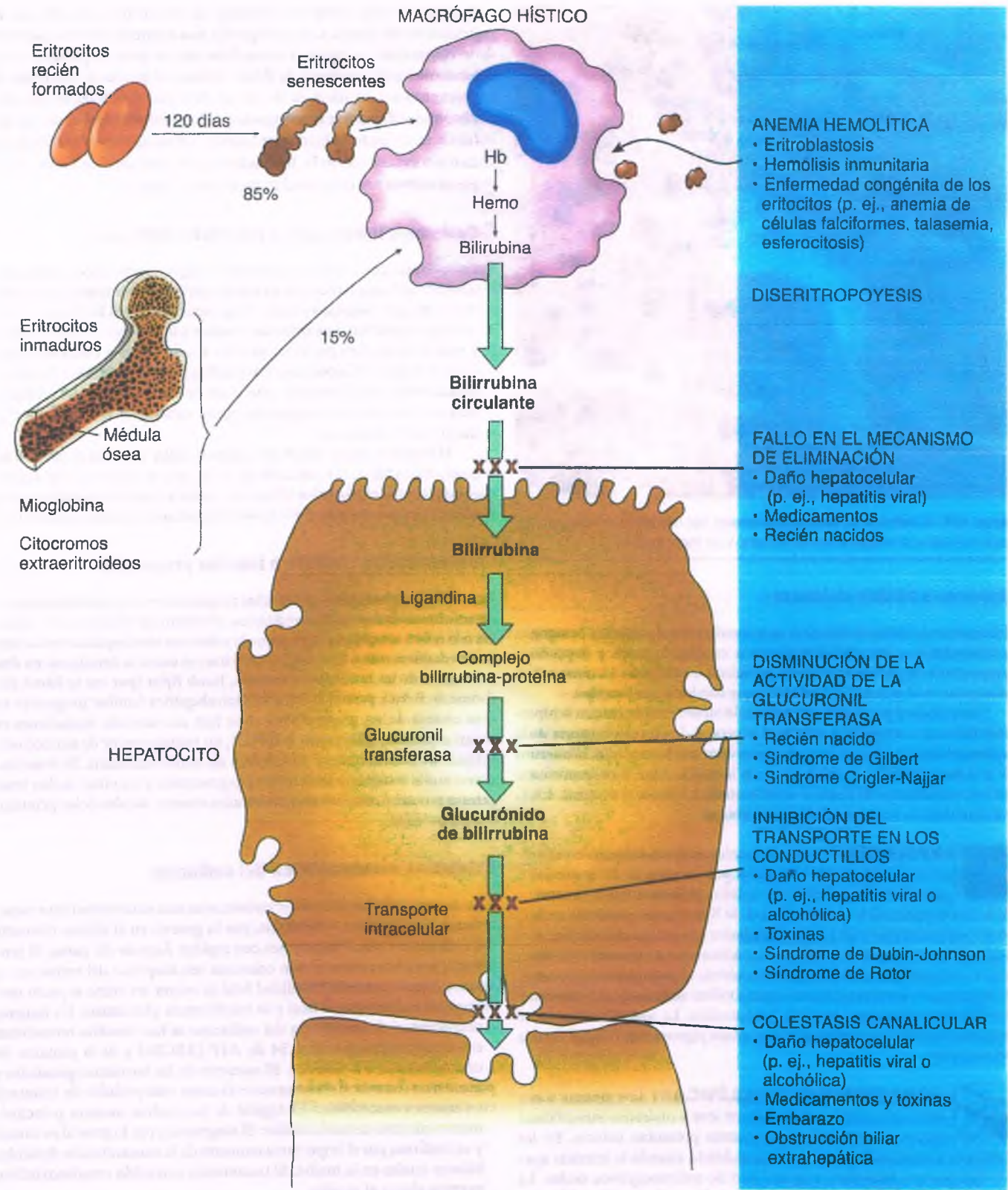


Figura 14-5. Mecanismos de hiperbilirrubinemia en el hepatocito. La bilirrubina se produce principalmente por la destrucción de los eritrocitos de la circulación, con una menor contribución a partir de la degradación de elementos eritropoyéticos provenientes de la médula ósea, mioglobina y citocromos extraeritroideos. La hiperbilirrubinemia y la ictericia se deben a sobreproducción de bilirrubina (anemia hemolítica), diseritropoyesis, falta de eliminación de bilirrubina o anomalías en su metabolismo hepático. En la figura se muestra la localización de bloqueos específicos al metabolismo de la bilirrubina en el hepatocito. Hb = hemoglobina.

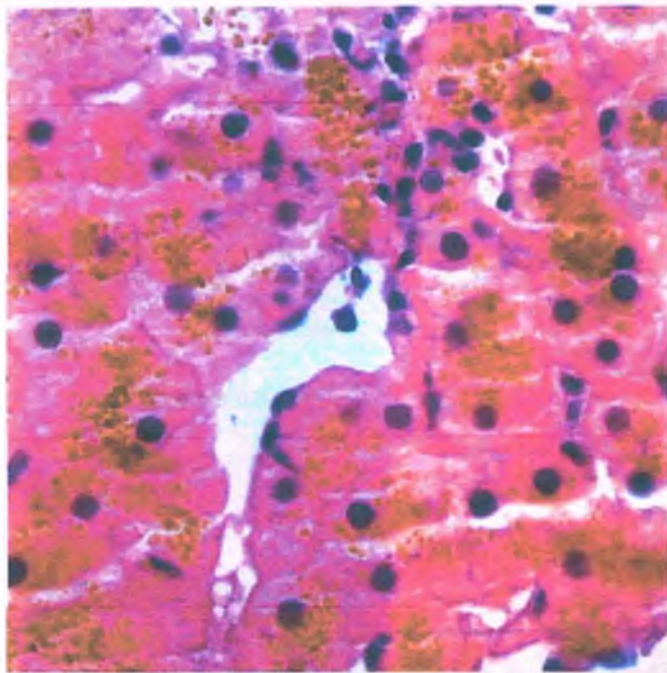


Figura 14-6. Síndrome de Dubin-Johnson. Los hepatocitos contienen gránulos de color café oscuro, libres de hierro y de aspecto grueso.

Síndrome de Dubin-Johnson

El síndrome de Dubin-Johnson es una enfermedad autosómica benigna caracterizada por hiperbilirrubinemia conjugada crónica y depósito importante de pigmento similar a la melanina en el hígado. La causa son mutaciones en el gen *ABCC2/MRP2* que dan lugar a este fenotipo.

Este síndrome puede diferenciarse de otras enfermedades con hiperbilirrubinemia conjugada mediante la prueba de **excreción urinaria de coproporfirina**. Hay dos formas de coproporfirinas humanas, el isómero I y el isómero III. Una alteración en la relación entre coproporfirina urinaria isómeros I y III desde el valor normal, 1:3, hacia el anormal, 4:1, es diagnóstico de síndrome de Dubin-Johnson.



PATOLOGÍA: El aspecto microscópico del hígado es completamente normal, excepto por la presencia de **gránulos gruesos**, libres de hierro, de color **café oscuro** que se acumulan en los hepatocitos y en las células de Kupffer, principalmente en la zona centrolobulillar (fig. 14-6). Mediante microscopía electrónica, el pigmento se observa en los lisosomas aumentados de tamaño. Debido a que los hepatocitos no sintetizan melanina, se piensa que el pigmento se origina por la autooxidación de metabolitos aniónicos (p. ej., tirosina, fenilalanina, triptófano) y quizá de adrenalina. La acumulación de este pigmento provoca que el hígado tenga una pigmentación "negra" en la observación.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas son leves, con ictericia intermitente leve y molestias inespecíficas vagas. La mitad de los pacientes presentan coluria. En las mujeres la enfermedad puede ser descubierta cuando la ictericia aparece durante el embarazo o con el uso de anticonceptivos orales. La concentración de bilirrubina en suero suele ser de 2 a 5 mg/dl, pero puede aumentar considerablemente de manera transitoria.

Síndrome de Rotor

El síndrome de Rotor es una enfermedad autosómica recesiva, del tipo de las hiperbilirrubinemias conjugadas familiares, que es similar desde

el punto de vista clínico al síndrome de Dubin-Johnson pero sin la pigmentación hepática. Se ha sugerido una anomalía en el mecanismo de eliminación hepático o intracelular de los iones orgánicos como fundamento del síndrome de Rotor. Además, el patrón de excreción de coproporfirina urinaria es similar al de la mayoría de las enfermedades hepatobiliares que se acompañan de hiperbilirrubinemia conjugada (es decir, aumento de las coproporfirinas urinarias totales, el 65% de las cuales son del isómero I). Los pacientes con síndrome de Rotor tienen pocos síntomas y en general su evolución es normal.

Colestasis intrahepática recurrente benigna

La colestasis intrahepática recurrente benigna es una enfermedad auto-limitada en la que hay colestasis intrahepática episódica que puede estar precedida por malestar y prurito. La presencia de casos familiares indica un origen genético. Los síntomas tienden a durar entre varias semanas y varios meses. Los pacientes pueden tener de tres a cinco episodios durante toda su vida pero algunos pueden presentar hasta 10. El tiempo transcurrido para la recidiva puede ser de semanas o años. La bilirrubina en suero durante el episodio agudo varía de 10 a 20 mg/dl, en su mayor parte conjugada.

El hígado muestra colestasis centrolobulillar (tapones de bilis en los conductillos biliares) y pocas células inflamatorias mononucleares en los espacios portales. Todas las estructuras y alteraciones funcionales desaparecen durante la remisión. No se han comunicado secuelas permanentes.

Colestasis intrahepática familiar progresiva

La colestasis intrahepática familiar progresiva es un grupo heterogéneo de enfermedades raras, hereditarias, autosómicas recesivas de la infancia o la niñez temprana en las que la colestasis intrahepática evoluciona irremediablemente a cirrosis. Los primeros casos se detectaron en descendientes de un hombre menonita, Jacob Byler (por eso se llamó síndrome de Byler), pero la colestasis intrahepática familiar progresiva no es exclusiva de un grupo étnico. Se han comunicado mutaciones en varias proteínas, incluyendo la *FIC1*, un transportador de aminofosfolípidos, de sales biliares y proteínas de multiresistencia. Se relaciona con una alta incidencia de retinitis pigmentaria y los niños suelen tener retraso mental. Los niños más afectados mueren al cabo de los primeros 2 años de vida.

Colestasis intrahepática del embarazo

La colestasis intrahepática del embarazo es una enfermedad rara caracterizada por prurito y colestasis, por lo general en el último trimestre del embarazo y que desaparece con rapidez después del parto. El pronóstico para las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo es bueno, pero la morbimortalidad fetal es mayor así como el parto prematuro, el sufrimiento fetal y la insuficiencia placentaria. En mujeres con colestasis intrahepática del embarazo se han descrito mutaciones en el casete transportador B4 de ATP (*ABCB4*) y de la proteína de multiresistencia 3 (*MDR3*). El aumento de las hormonas gonadales y placentarias durante el embarazo es la causa más probable de colestasis en mujeres susceptibles. El hígado de las madres muestra principalmente colestasis centrolobulillar. El diagnóstico por lo general es clínico y se confirma por el importante aumento de la concentración de ácidos biliares totales en la madre. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico permite aliviar el prurito.

La sepsis puede ocasionar ictericia

La hiperbilirrubinemia conjugada grave puede estar relacionada por septicemia tanto por organismos grampositivos como gramnegativos aunque estos últimos son los más comunes. En estos casos, la actividad

de la fosfatasa alcalina en suero y la concentración de colesterol son por lo general bajas, lo que indica una anomalía aislada en la excreción de bilirrubina conjugada. En la ictericia secundaria a sepsis, la patología del hígado es inespecífica e incluye colestasis canalicular leve y ligera acumulación de grasa. Los espacios portales pueden contener exceso de células inflamatorias y grado variable de proliferación de conductillos biliares. En ocasiones, los conductillos dilatados se encuentran obstruidos con bilis espesa.

La ictericia neonatal (fisiológica) se presenta sobre todo en recién nacidos

La hiperbilirrubinemia neonatal se presenta en ausencia de enfermedades específicas. La eliminación de la bilirrubina a través del hígado fetal es nula; la recaptación hepática, conjugación y excreción biliar son mucho más bajas que en los niños y adultos. La actividad de la UGT hepática es menor al 1% de la presente en los adultos y las concentraciones de ligandina son bajas. La concentración de bilirrubina fetal es baja debido a que la bilirrubina atraviesa la placenta y es conjugada y excretada por el hígado materno.

El hígado del recién nacido asume la responsabilidad de la eliminación de la bilirrubina antes de que se desarrollen por completo la capacidad de conjugación y excreción. Aún más, la demanda hepática en el recién nacido está aumentada debido al incremento de la destrucción de eritrocitos en la circulación durante este período. **En consecuencia, el 70% de los recién nacidos normales presentan hiperbilirrubinemia no conjugada transitoria.** Esta ictericia fisiológica es más notoria en recién nacidos prematuros, tanto porque la eliminación hepática de bilirrubina está menos desarrollada como porque la destrucción de eritrocitos es mayor que en los recién nacidos a término. La capacidad de conjugación de la bilirrubina por el hígado alcanza el nivel del adulto aproximadamente 2 semanas después del nacimiento, mientras que la ligandina tarda un poco más en alcanzar el nivel del adulto. Como resultado de este proceso de maduración hepática, la bilirrubina en suero disminuye con rapidez hasta el nivel del adulto poco después del nacimiento. La absorción de la luz por la bilirrubina no conjugada da lugar a la formación de isómeros hidrosolubles de bilirrubina. **Por tanto, la fototerapia es utilizada en la actualidad rutinariamente para tratar la ictericia neonatal.**

La incompatibilidad de grupo sanguíneo materno-fetal puede ocasionar eritroblastosis fetal (v. cap. 6), en la que hay una sobreproducción exagerada de bilirrubina en el feto secundaria a hemólisis de causa inmunitaria. Aunque los recién nacidos con eritroblastosis fetal presentan aumento en la concentración de bilirrubina en el cordón umbilical, la ictericia se torna más grave hasta después del nacimiento, debido a que el metabolismo materno de la bilirrubina ya no logra compensar la inmadurez del hígado del recién nacido.

La obstrucción del flujo canalicular de bilis acompañada por pigmentación biliar evidente (colestasis) puede deberse a obstrucción biliar extrahepática o intrahepática

Desde el punto de vista funcional, la colestasis se debe a una disminución del flujo de bilis a través de los conductillos y de la secreción de agua, bilirrubina y ácidos biliares por los hepatocitos. El diagnóstico clínico se hace con relación a la acumulación de sustancias presentes en la sangre que son transferidas en condiciones normales a la bilis, incluyendo bilirrubina, colesterol y ácidos biliares, así como la presencia de un aumento de la actividad de ciertas enzimas, característicamente la fosfatasa alcalina. La colestasis secundaria a enfermedad hepática intrínseca se denomina **colestasis intrahepática** (fig. 14-5). En tanto que la ocasionada por obstrucción de los grandes conductos biliares se denomina **colestasis extrahepática**. **En cualquier caso, la colestasis es causada por una anomalía en el transporte de la bilis a través de la membrana canalicular.**

La incapacidad de excreción de los ácidos biliares dentro de los conductillos provoca un aumento de la concentración en suero y del ácido biliar hepatocelular. Los ácidos biliares dañan las células por su acción detergente y por activación directa de la apoptosis. Estas moléculas hidrófobas son potentes hepatotoxinas, y su acumulación dentro de los hepatocitos causa un daño importante al hígado que puede evolucionar a cirrosis acompañada de colestasis. La elevación de los ácidos biliares en suero es una causa probable del **prurito intenso**.

El sistema biliar extrahepático puede estar obstruido por diferentes tipos de lesiones. Entre éstas se pueden mencionar cálculos que obstruyen el conducto biliar común, cáncer del conducto biliar o de los tejidos circundantes (páncreas o ampolla de Vater), compresión externa por un ganglio linfático aumentado de tamaño por una neoplasia que afecta el espacio portal hepático (como sucede en la enfermedad de Hodgkin), estructuras benignas (cicatrices postoperatorias o colangitis esclerosante primaria) y atresia biliar congénita (fig. 14-7).



PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:

La secreción de bilis dentro de los conductillos y su transporte hacia el sistema colector biliar son procesos activos que dependen de 1) las características funcionales y estructurales de las microvellosidades canaliculares; 2) la permeabilidad de la membrana plasmática canalicular; 3) los sistemas contráctiles intracelulares alrededor del conductillo (microfilamentos, microtúbulos), y 4) las interacciones de los ácidos biliares con el aparato secretor.

El fundamento bioquímico de la colestasis no está del todo claro, pero se han descrito diversas anomalías en la formación y transporte de la bilis. Para la obstrucción biliar extrahepática, la causa comienza con aumento de la presión en los conductos biliares. Sin embargo, en una etapa temprana, la bioquímica y la morfología canaliculares son similares a las de la colestasis intrahepática, incluyendo el aspecto centrolobulillar inicial de los taponamientos de bilis en los conductillos (fig. 14-8).

La presencia constante de componentes biliares en la sangre de los individuos con colestasis implica regurgitación de bilirrubina conjugada por los hepatocitos hacia la circulación sanguínea. La eliminación hepática de bilirrubina no conjugada en la colestasis es normal. Aun en caso de que haya obstrucción total de los conductos biliares, la bilirrubina en suero aumenta a sólo entre 30 y 35 mg/dl debido a que la excreción renal de bilirrubina evita su acumulación.

Tanto la colestasis intrahepática como la extrahepática se caracterizan en un principio por una localización centrolobulillar preferente con presencia de pigmentación biliar evidente. La secreción de líquido en la bilis canalicular está dividida en condiciones normales en dos componentes: uno depende de la secreción de ácidos biliares y otro es independiente de ésta. Dado que los hepatocitos periportales secretan la mayor parte de los ácidos biliares, el contenido líquido en la zona periportal de los conductillos excede el de la zona central, con lo que se mantiene la bilirrubina en solución. Los ácidos biliares por sí mismos actúan también como detergentes en el intestino y ayudan a solubilizar los acúmulos de bilirrubina en las regiones periportales. Junto a los factores anteriores está la elevada actividad de las oxidasas microsómicas de función mixta en la zona central, que predisponen a los hepatocitos centrales al daño por diversos medicamentos y toxinas. Este efecto favorece el depósito de bilis en las regiones centrolobulillares en las enfermedades colestásicas.

Se han propuesto diversos mecanismos de la colestasis:

DAÑO A LA MEMBRANA PLASMÁTICA CANALICULAR:

La membrana plasmática canalicular es el lugar de secreción de sodio (y por lo tanto de líquido) hacia la bilis. Además, esta membrana participa en la secreción de ácidos biliares y bilirrubina. La

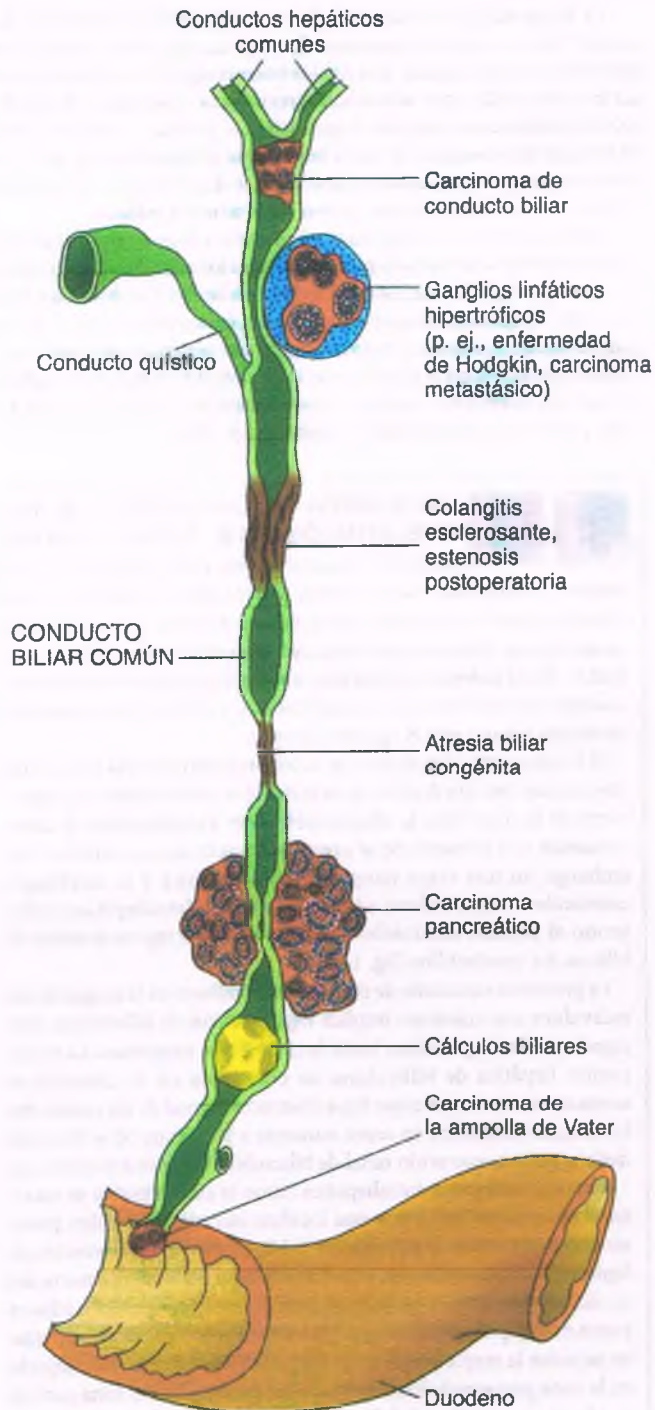


Figura 14-7. Principales causas de obstrucción biliar extrahepática.

secreción de agua es controlada por la ATPasa- Na^+/K^+ presente en la membrana canalicular. Las alteraciones en la membrana canalicular por diversos medicamentos y otros agentes capaces de alterar su estructura inhiben la ATPasa- Na^+/K^+ , disminuyendo el flujo de bilis o produciendo alteraciones morfológicas.

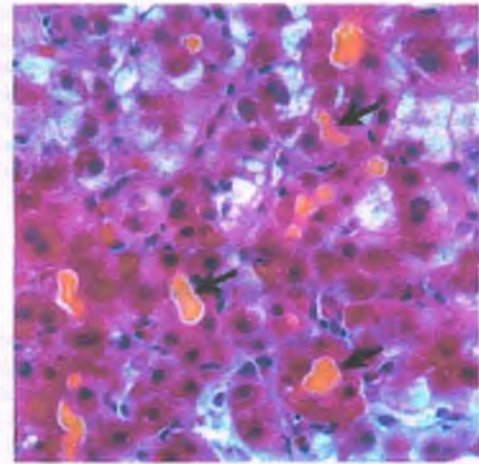


Figura 14-8. Estasis biliar. Microfotografía del hígado de un paciente con colestasis inducida por medicamentos en la que se observan importantes tapones biliares en los conductillos biliares dilatados (flechas). En ausencia de inflamación, esta lesión podría denominarse "colestasis pura".

ALTERACIÓN EN LAS PROPIEDADES CONTRÁCTILES DEL CONDUCTILLO: La bilis se desplaza a lo largo de los conductillos por la actividad contráctil de tipo peristáltico de los hepatocitos. Los agentes que interfieren con los microfilamentos de actina pericanalicular (p. ej., citocalasina, faloidina) inhiben este proceso peristáltico y pueden ocasionar colestasis.

ALTERACIONES EN LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA CANALICULAR: Se ha sugerido que ciertos medicamentos y sustancias que producen colestasis, incluyendo los estrógenos y el taurolitocolato (TLC), permiten la difusión retrógrada de los componentes biliares al hacer las membranas canaliculares más permeables o "con goteras".



PATOLOGÍA: La colestasis se caracteriza por la presencia de pigmento biliar de color pardo dentro de los conductillos dilatados y en los hepatocitos (figs. 14-8, 14-9 y 14-10). Los conductillos se encuentran ensanchados. Mediante microscopía electrónica, las microvellosidades se observan aplanadas y disminuidas en número e incluso ausentes. La estasis biliar en los hepatocitos da como resultado la presencia de lisosomas de gran tamaño repletos de bilis.

Cuando la colestasis persiste, aparecen alteraciones morfológicas secundarias. La presencia de hepatocitos necróticos es quizá reflejo de la toxicidad de la bilis intracelular excesiva. Los macrófagos intrasinusoidales y las células de Kupffer contienen pigmento biliar y restos celulares. Mientras que en la colestasis temprana está limitada casi exclusivamente a la zona central, en la colestasis crónica también es notable por la presencia de taponamientos biliares en la periferia del lobulillo.

En la obstrucción biliar extrahepática, el hígado se encuentra inflamado y teñido de bilis. Con la obstrucción prolongada, la bilis se torna prácticamente incolora ("bilis blanca") debido a que la secreción de bilirrubina es inhibida, aunque el hígado sigue manteniendo una coloración verde. Inicialmente, la colestasis centrolobulillar está acompañada por edema del espacio portal. Conforme la obstrucción persiste, aparecen células inflamatorias mononucleares en los espacios portales. Hay proliferación de conductillos biliares que se tornan tortuosos y distendidos (fig. 14-9). Los hepatocitos dañados con gran cantidad de bilis presentan 1) edema hidrópico; 2) impregnación difusa con pigmento biliar, y 3) aspecto reticulado. Esta tríada se denomina **degeneración plumosa** (fig. 14-10). La colestasis puede extenderse hacia la periferia del lobulillo. Los

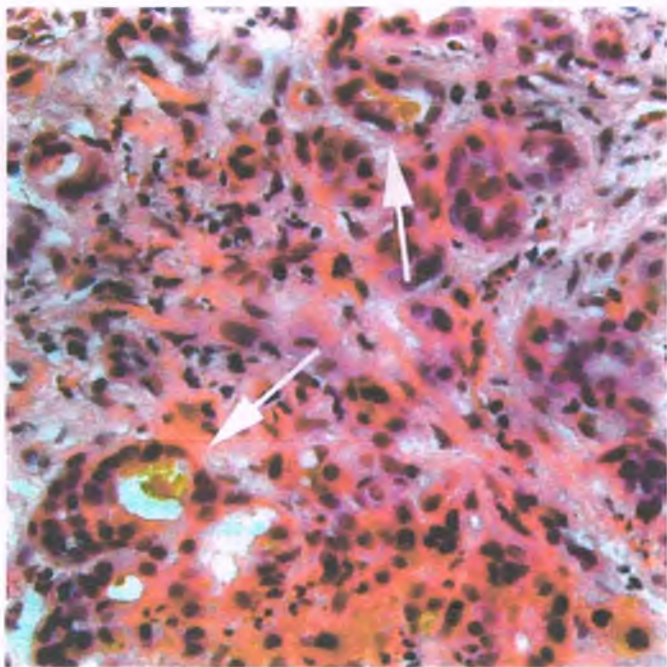


Figura 14-9. Obstrucción biliar extrahepática. El espacio portal se encuentra extendido por la presencia de conductos biliares en proliferación e inflamación aguda y crónica. Varios conductos se encuentran obstruidos por bilis (flechas).

conductos biliares dilatados pueden presentar rotura, lo cual conduce a **lagunas biliares** (fig. 14-11), las cuales se presentan como depósitos localizados de color amarillo dorado rodeados de degeneración de hepatocitos. La infección de los conductos biliares obstruidos con frecuencia lleva a la superposición de colangitis supurativa, pus intraluminal e

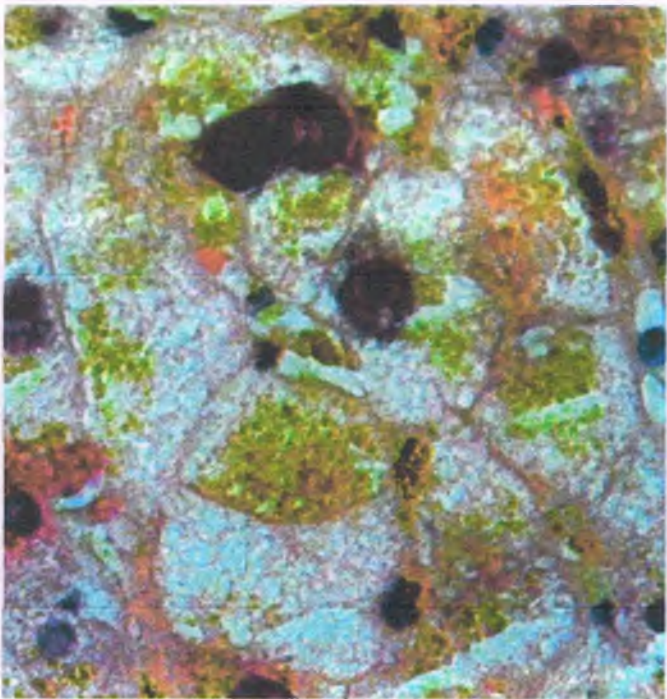


Figura 14-10. Colestasis. Los hepatocitos se observan edematosos y teñidos con bilis (degeneración plumosa).

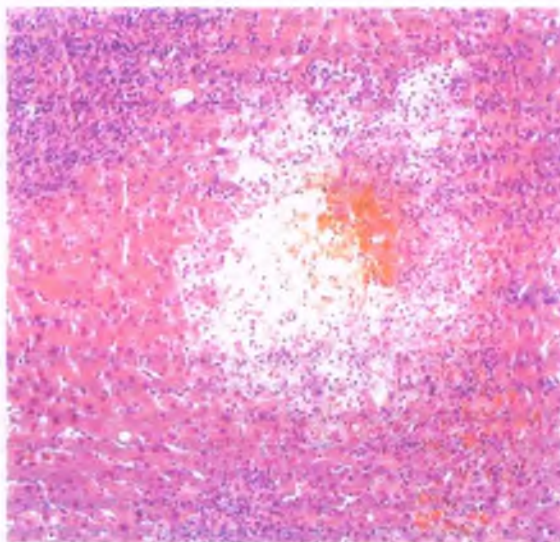


Figura 14-11. Infarto biliar (laguna biliar). Microfotografía del hígado de un paciente con obstrucción biliar extrahepática en la que se observa una zona de necrosis y acumulación de bilis extravasada.

incluso absceso intrahepático. Dentro de los conductos biliares y conductillos en proliferación, la concentración biliar puede ser muy abundante.

Con el tiempo, los espacios portales aumentan de tamaño y se convierten en fibróticos (fig. 14-12). Si la obstrucción biliar extrahepática no es tratada, aparecen tabicamientos que se extienden dentro de los espacios portales de lobulillos contiguos para formar la **cirrosis micro-nodular** (descrita a continuación).

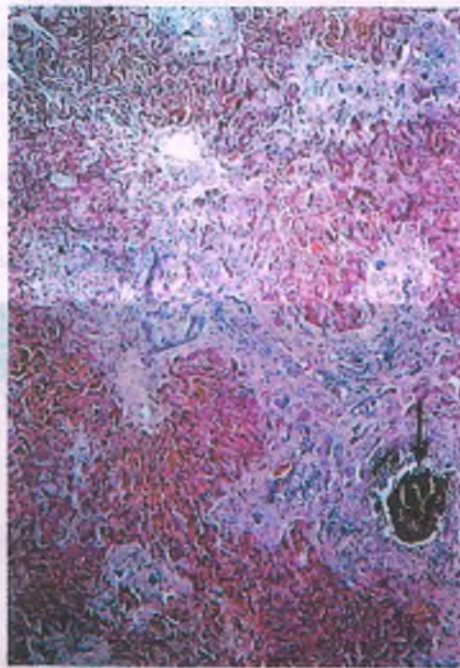


Figura 14-12. Cirrosis biliar secundaria. Microfotografía del hígado de un paciente con carcinoma del páncreas que obstruya el conducto biliar común. Un tabique fibroso irregular se extiende desde los espacios portales ensanchados que contienen conductos biliares intralobulillares dilatados que se encuentran ocupados por un cúmulo biliar denso (flecha). La proliferación de conductillos biliares se observa dentro del tabique.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La colestasis por lo general se presenta con ictericia, independientemente de la causa que la produzca. El **prurito** (comezón) es común y puede ser grave e intratable. Quizá se deba al depósito de ácidos biliares en la piel, pero es probable que haya otros componentes de la bilis que también están implicados. El colesterol se acumula en la piel en forma de **xantomas**. La **malabsorción** puede desarrollarse en casos de colestasis de larga evolución (v. cap. 13).

Cirrosis

La cirrosis es la destrucción de la arquitectura normal del hígado, que es sustituida por tabiques fibrosos alrededor de nódulos regenerativos en los hepatocitos Este patrón morfológico es siempre atribuible a una necrosis persistente de hepatocitos. Los casos avanzados de cirrosis tienen siempre un aspecto similar y con frecuencia la causa no puede ser definida basándose exclusivamente en los signos morfológicos. Por otro lado, en etapas tempranas pueden encontrarse características que indican el mecanismo patógeno. Por ejemplo, la presencia de grasa y cuerpos de Mallory es característica de la hepatopatía alcohólica en tanto que la inflamación crónica y la necrosis periportal son características de la hepatitis crónica.

Se han aplicado muchos términos a las distintas formas de cirrosis, que rivalizan con las diversas etiologías atribuidas a la hepatopatía crónica pero existen algunos patrones identificables. En un extremo de este espectro, por lo general en una etapa temprana de la evolución de la cirrosis, se encuentra el tipo **micronodular** (fig. 14-13), caracterizado por la presencia de nódulos pequeños, uniformes y separados por una delgada capa fibrosa. Por otro lado, por lo general en la etapa tardía de la enfermedad, se encuentra la **cirrosis macronodular** (fig. 14-14). Este patrón se aprecia en la observación por nódulos irregulares, gruesos, que en el análisis histológico se ven como grandes nódulos de diferente tamaño y forma rodeados por bandas de tejido conjuntivo. Estos tabiques colagenosos también varían en cuanto a grado de visibilidad. *Entre estos extremos se encuentran muchos casos con características de ambos tipos. En la práctica, los diferentes aspectos de la cirrosis son menos importantes que sus etiologías.*

Desde el punto de vista histórico, la cirrosis siempre ha sido considerada irreversible. Observaciones recientes indican que la reabsorción de colágeno y la remodelación hepática pueden tener lugar después de años o incluso décadas de que la causa de la cirrosis haya desaparecido.

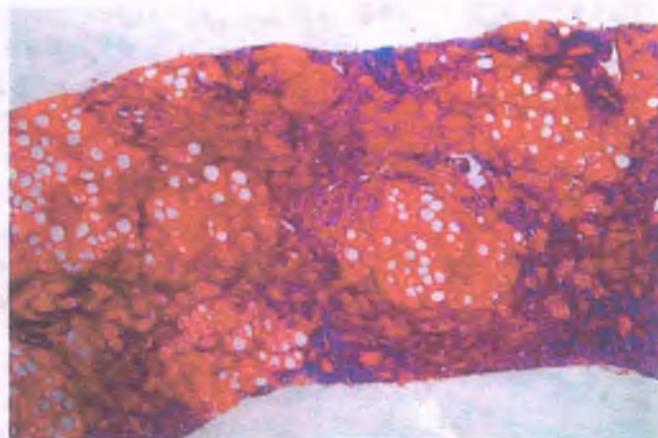


Figura 14-13. Cirrosis micronodular. Microfotografía de un hígado cirrótico de un paciente alcohólico crónico. Obsérvense los nódulos regenerativos, de tamaño pequeño, formados por parénquima y con esteatosis.

Sin embargo, a pesar de la mejoría funcional y estructural del hígado cirrótico, es poco probable que pueda producirse una regresión completa.

CIRROSIS MICRONODULAR: Esta forma de daño hepático era llamada con anterioridad **cirrosis de Laënnec**, en honor al médico francés de principios del siglo XIX que hizo la primera descripción detallada de la misma. (Laënnec también fue el inventor del estetoscopio). En la cirrosis micronodular, los nódulos se encuentran distribuidos ampliamente dentro de los lobulillos, que por lo general son menores de 3 mm de diámetro (fig. 14-13). Los micronódulos no tienen las características propias de la arquitectura lobulillar en la forma de los espacios portales o vénulas centrales. El tabique de tejido conjuntivo que separa a los nódulos es por lo general delgado, pero la crisis localizada irregular del parénquima puede producir tabiques más anchos. En etapas activas de la cirrosis, hay presencia de células inflamatorias mononucleares y proliferación de conductillos biliares dentro de estos tabiques. *La causa típica de cirrosis micronodular es el daño por alcohol pero hay otras posibles etiologías.*

CIRROSIS MACRONODULAR: La cirrosis macronodular está asociada clásicamente con hepatitis crónica. La capa de tejido conjuntivo en la cirrosis macronodular es amplia (fig. 14-14) y muestra elementos previamente existentes en los espacios portales, células infla-

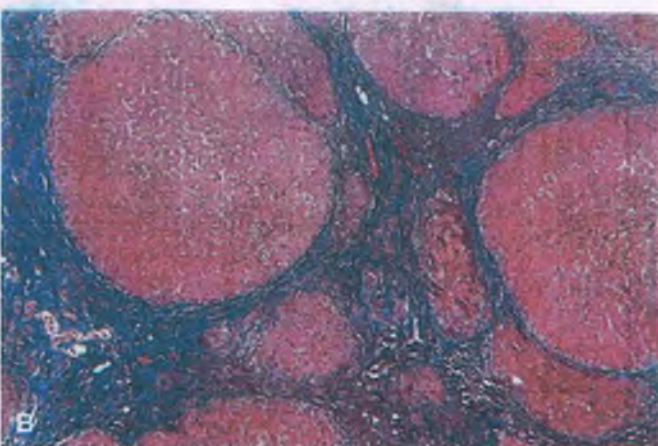


Figura 14-14. Cirrosis macronodular. **A.** En la imagen el hígado se observa deformado y al corte se aprecian nódulos irregulares y tabiques de tejido conjuntivo de diferente grosor. **B.** Microfotografía en la que se observan nódulos de diferente tamaño y tabique fibroso irregular.

Tabla 14-1

Principales causas de cirrosis

Hepatopatía alcohólica

Esteatosis hepática no alcohólica

Hepatitis crónica

Hepatitis crónica viral
 Hepatitis autoinmunitaria
 Inducida por medicamentos

Enfermedad biliar

Obstrucción biliar extrahepática
 Cirrosis biliar primaria
 Colangitis esclerosante

Enfermedad metabólica

Hemocromatosis	Enfermedad por acumulación de glucógeno
Enfermedad de Wilson	Intolerancia hereditaria a la fructosa
Deficiencia de α_1 antitripsina	Enfermedades hereditarias por almacenamiento
Tirosinemia	Galactosemia

Criptógena

matorias mononucleares y proliferación de conductillos biliares. La cirrosis micronodular puede transformarse a un patrón macronodular por regeneración continua y expansión de los nódulos existentes, en especial en alcohólicos que dejan de consumir.

Las enfermedades relacionadas con la cirrosis se mencionan en el tabla 14-1. Tienen poco en común excepto que todas ellas producen daño persistente por necrosis de hepatocitos. Muchos casos de cirrosis son atribuibles a alcoholismo y hepatitis viral crónica. A pesar de los avances en las técnicas de diagnóstico, el 15% son de origen desconocido por lo que se clasifican como cirrosis criptógenas. En la actualidad, la esteatosis hepática no alcohólica constituye una parte significativa de las cirrosis criptógenas (v. a continuación).

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática es el síndrome clínico que se presenta cuando la masa de hepatocitos o su función no pueden mantener las actividades vitales propias del hígado. La insuficiencia hepática se puede desarrollar en forma aguda, sobre todo después de hepatitis viral o daño hepático tóxico. Por el contrario, las enfermedades hepáticas crónicas, como la hepatitis viral crónica o la cirrosis, tienen un inicio lento que desemboca en la insuficiencia hepática. La cirrosis también causa hipertensión portal y sus complicaciones (v. a continuación). A pesar de los avances en el tratamiento de mantenimiento, que han mejorado la supervivencia de la insuficiencia hepática aguda, la mortalidad por esta situación supera el 50%. Las consecuencias de la insuficiencia hepática se describen en la figura 14-15.

INSUFICIENCIA DEL PARÉNQUIMA HEPÁTICO

ENDOCRINO

HIPERTENSIÓN PORTAL

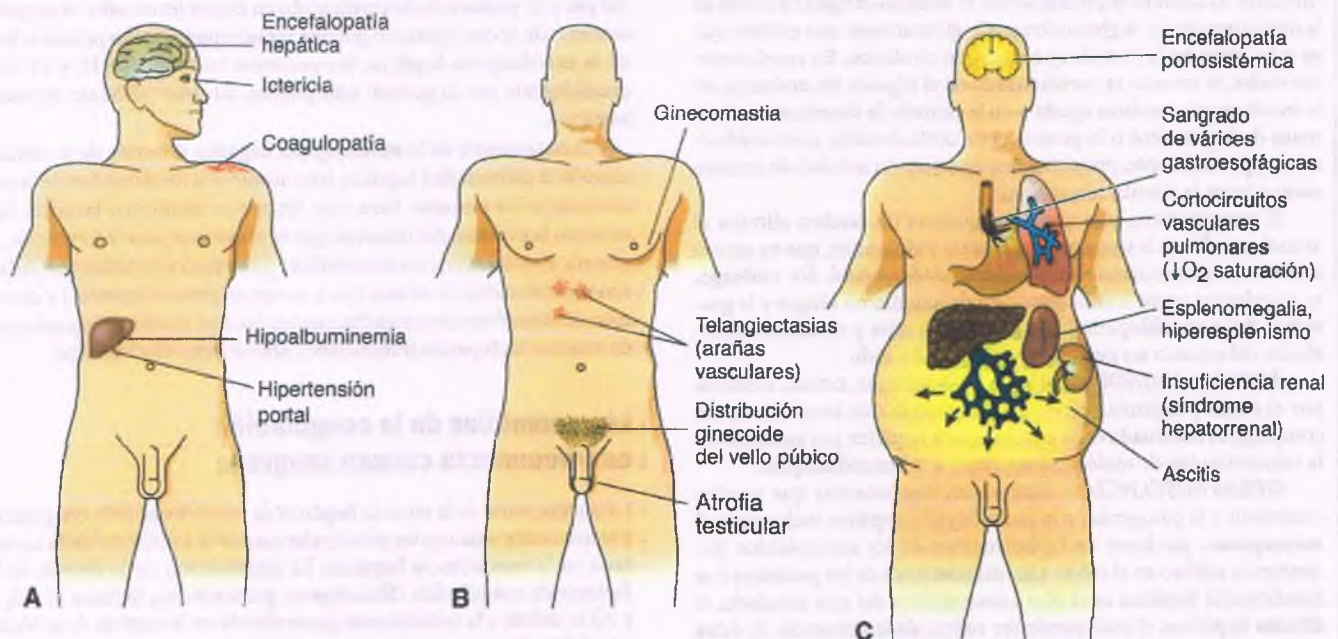


Figura 14-15. Complicaciones de la cirrosis y la insuficiencia hepática. Características clínicas relacionadas con A) insuficiencia hepática parenquimatosa; B) trastornos endocrinos, y C) hipertensión portal. Hay una importante superposición entre las características clínicas en relación con su patogenia.

La ictericia es causada por una eliminación inadecuada de la bilirrubina por el hígado

La hiperbilirrubinemia que acompaña a la insuficiencia hepática es en su mayor parte conjugada aunque la bilirrubina no conjugada también tiende a aumentar. En ocasiones, el aumento en la eliminación de eritrocitos puede incrementar la bilirrubina no conjugada agravando la ictericia.

La encefalopatía hepática alude a los signos y síntomas neurológicos que acompañan a la insuficiencia hepática

Las alteraciones en el estado mental son comunes en los pacientes con insuficiencia hepática e hipertensión portal (v. a continuación).

PATOGENIA MOLECULAR: La patogenia de la encefalopatía hepática es desconocida. No hay un factor único que explique el síndrome clínico. Se piensa que participan compuestos dañinos que se absorben por el intestino, al menos en parte. Debido a la disfunción de los hepatocitos o la existencia de cortocircuitos vasculares estructurales o funcionales, estos compuestos escapan de los mecanismos de desintoxicación hepáticos. Este último mecanismo es particularmente evidente después de la cirugía reconstructiva por anastomosis portosistémica (vena porta con vena cava inferior o su equivalente) para aliviar la hipertensión portal (v. a continuación), que explica el sinónimo **encefalopatía portosistémica**.

AMONIO: La concentración de amonio suele estar aumentada en la sangre y el cerebro de los pacientes con encefalopatía hepática. Casi todo el amonio del organismo proviene de la dieta y se deriva de la ingestión de alimentos ricos en amonio, la digestión de proteínas en el intestino delgado y el catabolismo bacteriano de las proteínas de la dieta y la urea secretada dentro del intestino. El amonio es producido en el intestino delgado a través de la desaminación de la glutamina por la glutaminasa, una enzima que es más activa en la cirrosis que en los no cirróticos. En condiciones normales, el amonio es metabolizado en el hígado; sin embargo, en la insuficiencia hepática aguda o en la cirrosis, la disminución de la masa de hepatocitos o la presencia de cortocircuitos portosistémicos, respectivamente, propician que una mayor cantidad de amonio escape hacia la circulación sistémica.

El amonio tiene varios efectos nocivos. El cerebro elimina el amonio mediante la síntesis de glutamato y glutamina, que en exceso altera la neurotransmisión y la osmolalidad cerebral. Sin embargo, la correlación entre la concentración de amonio en sangre y la gravedad de la encefalopatía hepática es imprecisa y el efecto neurotóxico del amonio no puede ser explicado del todo.

ÁCIDO γ -AMINO BUTÍRICO: La inhibición neural, mediada por el ácido γ -aminobutírico (GABA)-receptor de benzodiazepina complejo, es acentuada en la encefalopatía hepática por aumento en la concentración de moléculas similares a la benzodiazepina.

OTRAS SUSTANCIAS: Hay varios componentes que pueden contribuir a la patogenia de la encefalopatía hepática incluyendo el **mercaptano**, producto de la destrucción de los aminoácidos que contienen sulfuro en el colon. Una característica de los pacientes con insuficiencia hepática es el olor característico del aire exhalado, el **aliento hepático**, el cual puede ser reflejo de la presencia de estos mercaptanos en la saliva. La concentración en sangre de aminoácidos aromáticos está aumentada en la insuficiencia hepática y de hecho impide la síntesis de neurotransmisores normales tales como la noradrenalina pero incrementa la producción de **falsos neurotransmisores** (p. ej., octopamina). También se ha propuesto un

efecto tóxico de fenoles y ácidos grasos de cadena corta en el cerebro. Finalmente, la barrera hematoencefálica puede tener un cierto grado de afectación en los pacientes con insuficiencia hepática.



PATOLOGÍA: En pacientes con insuficiencia hepática aguda, el edema cerebral es la principal causa de muerte en la mayoría de los casos. Con frecuencia se acompaña de hernia cerebral y de uncus. Este edema no es simplemente un episodio terminal sino más bien una lesión específica que se asocia al coma hepático, aunque el mecanismo preciso por el cual se produce aún se desconoce.

En pacientes que han muerto por insuficiencia hepática crónica y coma hepático, los cambios más evidentes son la presencia de astrocitos, denominados **astrocitomas Alzheimer tipo II** (cap. 28). Estas células cerebrales están aumentadas en número y tamaño y muestran edema, crecimiento del núcleo e inclusiones nucleares. Las capas más profundas de la corteza cerebral y de la materia blanca subcortical, los ganglios basales y el cerebelo muestran necrosis laminar y aspecto esponjiforme.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La encefalopatía hepática evoluciona de acuerdo a las siguientes etapas:

- **Etapas I:** Alteraciones del sueño, irritabilidad y cambios de personalidad
- **Etapas II:** Letargo y desorientación
- **Etapas III:** Somnolencia profunda
- **Etapas IV:** Coma

Esta secuencia puede tardar en producirse varios meses o puede desarrollarse con rapidez en cuestión de días o semanas en casos de insuficiencia hepática aguda. Otros síntomas neurológicos asociados son 1) en etapa temprana, temblor fino de las manos denominado **asterixis**, e hiperreflexia; 2) respuesta tardía del músculo extensor del dedo del pie, y 3) postura de descerebración en etapas terminales. Aunque las medidas de apoyo intensivo pueden ser adecuadas en las primeras fases de la encefalopatía hepática, los pacientes en las etapas III y IV de la encefalopatía por lo general sólo pueden salvarse mediante trasplante hepático.

El tratamiento de la encefalopatía hepática depende de la eliminación de la enfermedad hepática subyacente y la disminución de la concentración de amonio. Para esto último se requieren laxantes (que evacúan la proteína del intestino que es el sustrato para la formación del amonio), antibióticos no absorbibles (que reducen la población de bacterias productoras de ureasa que a su vez originan el amonio) y corrección de otras alteraciones sistémicas que pueden aumentar la producción de amonio incluyendo infecciones y alteraciones electrolíticas.

Las anomalías de la coagulación con frecuencia causan sangrado

La disminución de la síntesis hepática de los factores de la coagulación y trombocitopenia son las principales causas de inhibición de la hemostasis en la insuficiencia hepática. La disminución de la síntesis de los factores de coagulación (fibrinógeno; protrombina; factores V, VII, IX y X) se deben a la insuficiencia generalizada en la síntesis de proteínas por el hígado.

La **trombocitopenia** (<80 000/ μ L) es común en la insuficiencia hepática y se acompaña de anomalías cualitativas en la función de las plaquetas. La trombocitopenia puede deberse a 1) hiperesplenismo; 2) depresión de la médula ósea, o 3) consumo de las plaquetas circulantes por coagulación intravascular.

La **coagulación intravascular diseminada** se presenta con frecuencia en casos de insuficiencia hepática. Puede ser originada por necrosis de hepatocitos, por la activación del factor XII (factor de Hageman) por endotoxinas o por una inadecuada eliminación hepática de factores de la coagulación activados a partir de la circulación.

La hipoalbuminemia complica la insuficiencia hepática

La disminución de la albúmina circulante se debe a la incapacidad de síntesis por parte del hígado y es un factor importante en la patogenia del edema que complica con frecuencia la hepatopatía crónica.

La cirrosis produce feminización en el hombre e insuficiencia gonadal en las mujeres

El **hiperestrogenismo** en la insuficiencia hepática crónica en el hombre produce **ginecomastia**, es decir la apariencia femenina del cuerpo y una distribución ginecoide del vello púbico (vello púbico femenino). Las manifestaciones vasculares por hiperestrogenismo son también comunes e incluyen **telangiectasias** en el territorio donde drena la vena cava superior (porción superior del tronco y cara) y **eritema palmar**.

La **feminización** se atribuye al menor catabolismo hepático de los estrógenos y una débil actividad andrógena. Los andrógenos débiles (androstenediona y deshidroepiandrosterona) son convertidos a estrógenos en los tejidos periféricos, de manera que aumenta la circulación de estrógenos circulantes. La presencia de cortocircuitos extrahepáticos portosistémicos secundarios a hipertensión portal en la cirrosis propicia que estas hormonas eviten el paso por el hígado.

Los hombres con hepatopatía alcohólica tienen más probabilidades de feminización que los que padecen insuficiencia hepática por otras causas, y por lo general es más grave. Los alcohólicos crónicos también presentan hipogonadismo, con atrofia testicular, impotencia y disminución de la libido. Las mujeres alcohólicas también presentan insuficiencia gonadal con presencia de oligomenorrea, amenorrea, esterilidad, atrofia ovárica y pérdida de caracteres sexuales secundarios. Estos efectos en ambos sexos se deben a la toxicidad directa del alcohol en la función gonadal y son independientes de la insuficiencia hepática crónica.

Hipertensión portal

Originada en la unión de la vena mesentérica superior con la vena esplénica, la vena porta hepática transporta el drenaje venoso principal del aparato digestivo, el páncreas y el bazo hacia el hígado. Desplaza dos tercios del flujo sanguíneo hepático, pero le corresponde menos de la mitad del suministro total de oxígeno, dado que el restante es proporcionado por la arteria hepática. **La hipertensión portal se define tanto por un aumento absoluto en la fracción venosa portal, por lo general superior a 8 mm Hg como por un aumento en el gradiente de presión entre la vena porta y la vena hepática de 5 mm Hg o mayor.** La hipertensión portal se debe a obstrucción del flujo sanguíneo en alguna parte del circuito portal. El aumento de la presión portal causa abertura de los canales colaterales, hemorragia de várices gastroesofágicas, ascitis, esplenomegalia e insuficiencia renal y pulmonar (fig. 14-15).

La presencia de hipertensión portal se establece con mayor precisión mediante medición directa de la presión venosa hepática: se coloca un catéter con un globo en la punta dentro de la vena yugular interna para hacer un desplazamiento hasta la vena hepática terminal. Colocado en esta posición, se mide la **presión libre de la vena hepática (PLVH)**. La **presión en cuña de la vena hepática (PCVH)** se determina después de inflar el globo. La PCVH es una medición indirecta de la presión venosa portal. La diferencia entre la PCVH y la PLVH es el **gradiente de presión venosa hepática (GPVH)**; esto es, $PCVH - PLVH = GPVH$.

El aumento en la resistencia al flujo de salida de la sangre de la circulación portal es la base para el diagnóstico de hipertensión portal (fig. 14-16). El aumento en la resistencia puede originarse en una de las tres áreas siguientes:

1. **Sinusoidal o intrahepática.** El daño de los sinusoides produce hipertensión portal sinusoidal o intrahepática. En los países occidentales la cirrosis es la causa más común de hipertensión portal intrahepática y, de hecho, la causa más común de hipertensión portal en cualquier forma. En la cirrosis la fibrosis produce obstrucción de los sinusoides intrahepáticos, lo cual, de hecho, impide el flujo de entrada de la sangre hacia el sistema portal. El resultado es un aumento de la presión dentro de la vena portal, en relación con la vena hepática. En la hipertensión portal sinusoidal, la diferencia de presión entre la PCVH y PLVH (GPVH) por lo general es de 5 mm Hg o mayor.
2. **Presinusoidal.** Si la resistencia al flujo sanguíneo sucede en la vena porta extrahepática o en las venas o vénulas portales intrahepáticas (p. ej., obstrucción por trombos) se trata de una **hipertensión portal presinusoidal**. Si el lugar de resistencia se encuentra entre las vénulas portales (es decir, dentro del hígado), la PCVH puede estar aumentada. Sin embargo, si el punto de resistencia es más distal, de manera que permite una zona de presión normal en el sistema de la vena porta, entre la obstrucción y los sinusoides, el GPVH puede ser normal.
3. **Postsinusoidal.** Si el lugar de resistencia se encuentra en venas, vénulas hepáticas o en la circulación cardíaca, se trata entonces de **hipertensión portal postsinusoidal**. Estos casos se pueden originar por obstrucción de las venas hepáticas, como en el síndrome de Budd-Chiari, o por insuficiencia cardíaca congestiva. La PCVH por lo general es normal en estos casos. Esto es, si la presión venosa hepática es medida en un punto distal a la obstrucción postsinusoidal, la PLVH estará incrementada, y la PCVH es de esperar que sea normal, en la medida en que los sinusoides sean normales y no tengan ninguna resistencia significativa al flujo sanguíneo dentro del hígado. Sin embargo, en situaciones de presión alta constante debida a resistencia al flujo de salida, los sinusoides pueden presentar un daño progresivo, que puede desencadenar una elevación de la PCVH.

La hipertensión portal intrahepática suele ser ocasionada por cirrosis



PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:

La hipertensión portal intrahepática como la que tiene lugar en la cirrosis es un buen ejemplo para comprender la patogenia de la hipertensión portal. Incluso antes de que la fibrosis distorsione la arquitectura de los sinusoides, la contracción activa del músculo liso vascular y las células estrelladas inician la resistencia al flujo sanguíneo en el hígado a partir de las venas portales. El factor desencadenante de esta situación es desconocido, pero quizás tiene relación con los factores que desencadenan la inflamación, como la hepatitis alcohólica y la hepatitis viral. Conforme se desarrolla la fibrosis, los sinusoides presentan cada vez mayor deformación. Los nódulos regenerativos en el hígado cirrótico afectan a las venas hepáticas, de manera que obstruyen el flujo de sangre distal a los lobulillos. Las pequeñas venas y vénulas portales quedan atrapadas, estenosadas y con frecuencia obstruidas por los procesos de cicatrización de los espacios portales. El flujo de sangre a través de la arteria hepática aumenta y la comunicación arteriovenosa se vuelve funcional. De esta manera, la hipertensión portal secundaria a obstrucción del flujo sanguíneo distal a los sinusoides es aumentada por incremento en el flujo sanguíneo arterial.

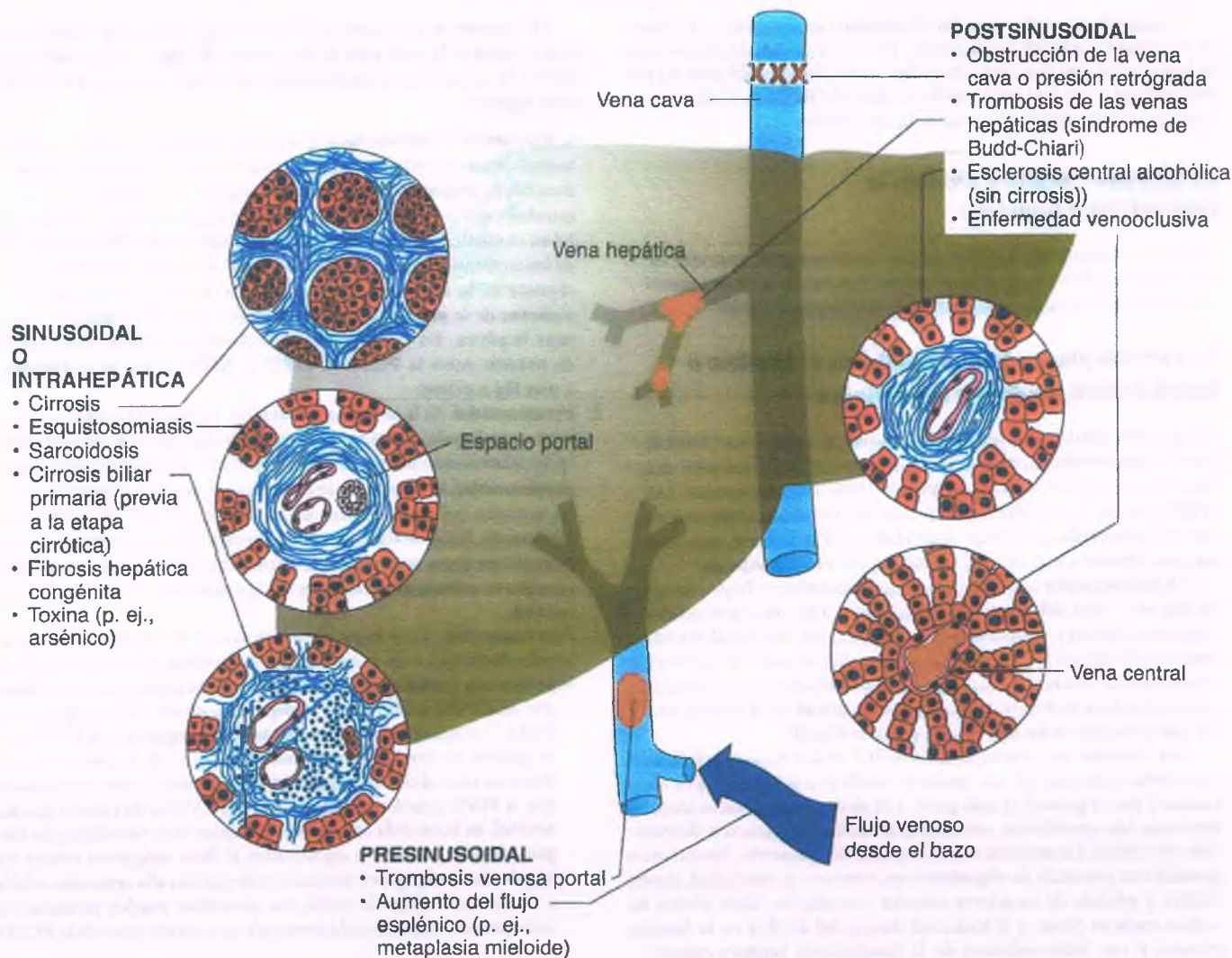


Figura 14-16. Causas de hipertensión portal.

En la cirrosis, se observa **disfunción de células endoteliales** tanto en el hígado como en la circulación sistémica, lo cual aumenta el tono vascular hepático y produce vasoconstricción intrahepática. La disminución de la actividad de la sintetasa endotelial de óxido nítrico (SONe) es seguida por la disminución de la producción de óxido nítrico hepático (NO \cdot), lo cual ocasiona vasoconstricción y de esta manera aumento en la resistencia del flujo sanguíneo portal dentro del hígado. Hay varios factores que desencadenan la disminución de la actividad de la SONE, incluyendo la inhibición de la fosforilación de la SONE, menor disponibilidad de NO \cdot debido al estrés oxidativo y un exceso de factores de vasoconstricción como el angiotensinógeno, la endotelina y los eicosanoides.

Conforme la resistencia al flujo sanguíneo en el hígado se incrementa, la **vasodilatación arterial mesentérica** aumenta el volumen sanguíneo que fluye dentro de la vena porta. Esta vasodilatación se debe a un aumento de NO \cdot causado por el incremento en las fuerzas ejercidas sobre los vasos mesentéricos debido al incremento de la resistencia al flujo sanguíneo portal dentro del hígado, el aumento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y mediadores inflamatorios como el TNF- α . **La hipertensión portal progresiva**

equipara la vasodilatación arterial mesentérica, produciendo circulación sistémica disfuncional, con vasodilatación arterial sistémica y disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo.

La reducción en el volumen sanguíneo arterial efectivo, debido a vasodilatación arteriolar sistémica, conduce a manifestaciones clínicas de hipertensión portal avanzada, como son la ascitis, el síndrome hepatorenal y el síndrome hepatopulmonar. El aumento en la presión portal también favorece la apertura de los cortocircuitos vasculares que descomprimen el circuito portal. Aunque esto es de alguna utilidad, dichos cortocircuitos pueden conducir a complicaciones clínicas, en particular vórices sangrantes y encefalopatía (ya mencionadas anteriormente).

En todo el mundo, la esquistosomiasis hepática (Schistosoma mansoni y Schistosoma japonicum) es la principal causa de hipertensión portal intrahepática (v. cap. 9). Los huevos se liberan a partir de las venas intestinales que atraviesan el sistema portal y obstruyen las vénulas portales intrahepáticas, donde causan una reacción granulomatosa que desaparece dejando una cicatriz. Debido a que a la obstrucción dentro del hígado se produce principalmente antes de que la sangre del sistema portal entre en los sin-

usoides hepáticos, la esquistosomiasis hepática tiene una similitud funcional con la hipertensión portal prehepática. De esta manera, la función del hígado se conserva, pero la obstrucción vascular presinusoidal intrahepática produce hipertensión portal grave.

La **hipertensión portal idiopática** alude a los casos ocasionales de hipertensión portal intrahepática con esplenomegalia que se presenta en ausencia de cualquier enfermedad intra o extrahepática demostrable. En algunos países (Inglaterra, Japón), la hipertensión portal idiopática constituye del 15 al 35% de todos los casos que requieren cirugía para descomprimir la circulación portal.

La hipertensión portal intrahepática puede ser ocasionada por otras enfermedades que interfieren con el flujo sanguíneo a través del hígado, como son 1) la enfermedad quística del hígado (cap. 16, en el cual se incluye una descripción de la enfermedad quística renal); 2) la transformación nodular parcial del hígado en la región portal hepática, y 3) la hiperplasia regenerativa nodular (pequeños nódulos regenerativos sin fibrosis que comprimen el parénquima hepático).

La hipertensión portal presinusoidal es producida con frecuencia por trombosis venosa portal

FACTORES ETIOLÓGICOS: La trombosis venosa portal se presenta con mayor frecuencia en pacientes con cirrosis. Otras causas incluyen tumores, infecciones, hipercoagulabilidad, pancreatitis y traumatismo quirúrgico. Algunos casos son de etiología desconocida. El carcinoma hepatocelular primario por lo general invade las ramas de la vena portal y puede obstruir la vena portal principal. Cuando la vena porta es obstruida por trombos sépticos, las bacterias pueden establecerse en las ramas intrahepáticas de la vena portal (pileflebitis supurativa) y ocasionar múltiples abscesos hepáticos.

La obstrucción de la vena portal (fig. 14-17) puede presentarse en la etapa de recién nacido o en la niñez temprana. En algunos casos, la sepsis del cordón umbilical es una causa importante, pero otras infecciones locales y sistémicas también pueden provocarla. En algunas ocasiones, la vena portal trombosada o la vena esplénica son reemplazadas por un cordón fibroso o canales vasculares intercalados, una situación denominada **transformación cavernosa**.

En condiciones normales el hígado ofrece poca resistencia al flujo de salida de la sangre a través de los sinusoides, de manera que puede tolerar un aumento significativo en el flujo sanguíneo sin que ello signifique un aumento secundario en la presión. Sin embargo, el aumento en el flujo venoso portal puede producir hipertensión portal prehepática en algunos casos. Las fistulas arteriovenosas (es decir, comunica-

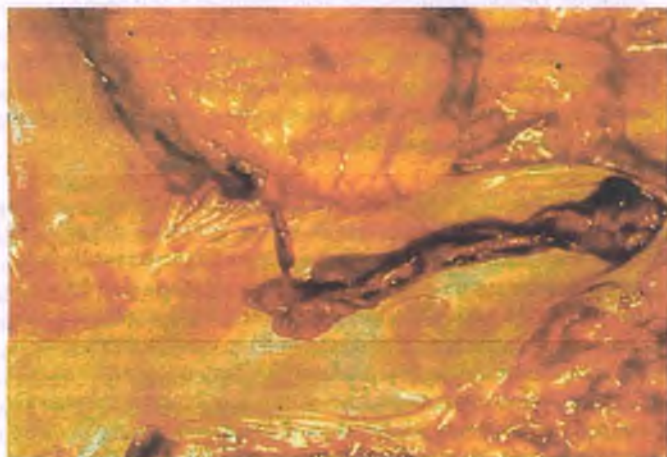


Figura 14-17. Trombosis venosa portal.

ciones anormales entre arteria y vena porta) pueden ocasionar hipertensión portal prehepática. Esto se produce por lo general por traumatismo o rotura de un aneurisma de las arterias esplénica o hepática. También puede desarrollarse en pacientes con telangiectasias hemorrágicas hereditarias (síndrome de Osler-Weber-Rendu). La esplenomegalia secundaria a, por ejemplo, policitemia verdadera, metaplasia mieloide y leucemia mielógena crónica pueden ocasionar hipertensión portal. La esplenomegalia que acompaña a la cirrosis puede agravar la hipertensión portal.

La hipertensión portal postsinusoidal alude a la obstrucción del flujo sanguíneo más allá de los lobulillos hepáticos

Síndrome de Budd-Chiari

El **síndrome de Budd-Chiari** es una enfermedad congestiva del hígado causada por obstrucción de las venas hepáticas y sus afluentes.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La principal causa del síndrome de Budd-Chiari es la trombosis de las venas hepáticas, que se presenta en diferentes enfermedades como la policitemia verdadera (del 10 al 40% de los casos) y otras enfermedades mieloproliferativas, estados de hipercoagulabilidad asociados a tumores malignos, uso de anticonceptivos orales, embarazo, infecciones bacterianas, hemoglobinuria paroxística nocturna, tumores metastásicos y primarios del hígado y traumatismo quirúrgico. En el 20% de los casos no hay una causa evidente. Los trombos se forman con mayor frecuencia en las grandes venas hepáticas, cerca del lugar de salida del hígado y en la porción intrahepática de la vena cava inferior. En regiones de África y Asia, las estructuras membranosas de causa desconocida, quizás congénitas, inhiben el flujo de la vena cava por encima de los orificios de las venas hepáticas y por lo general causan síndrome de Budd-Chiari. El aumento de la presión venosa retrógrada debido a insuficiencia cardíaca congestiva grave, estenosis tricuspídea o insuficiencia o pericarditis constrictiva pueden asemejarse al síndrome de Budd-Chiari.

La **enfermedad veno-oclusiva hepática** es una variante del síndrome de Budd-Chiari provocada por una obstrucción de las vénulas centrales y pequeñas ramas de las venas hepáticas. Esta enfermedad se debe con mayor frecuencia a la ingestión de alcaloides de pirrolizidina tóxicos provenientes de plantas de los géneros *Crotalaria* y *Senecio*, que se utilizan como "tes medicinales". También se presentan en pacientes tratados con algunos medicamentos quimioterápicos antineoplásicos, después de radioterapia hepática y asociado con trasplante de médula ósea, posiblemente como manifestación de una enfermedad de injerto contra huésped.

PATOLOGÍA: En la etapa aguda de la trombosis venosa hepática, el hígado está inflamado y en tensión. Al corte se observa moteado y con zonas de sangrado activo (fig. 14-18 A). En la etapa crónica, la superficie al corte es pálida y el hígado se encuentra duro, debido al aumento del tejido conjuntivo. Las venas hepáticas presentan trombos en diferentes etapas de evolución, desde coágulos de reciente formación hasta trombos bien reorganizados que han sido canalizados.

En la etapa aguda tanto del síndrome de Budd-Chiari como en la enfermedad veno-oclusiva, los sinusoides de la zona central están dilatados y ocupados por eritrocitos (fig. 14-18 B). Las placas de hepatocitos están comprimidas, con necrosis de los hepatocitos centrolobulillares y hemorragias. En la congestión venosa de larga evolución, la fibrosis de la zona central se irradia notablemente hacia porciones más periféricas de los lobulillos (fig. 14-18 C). Los sinusoides están dilatados y las regiones central y media de los hepatocitos presentan atrofia por presión. En algunos casos, el tabique de tejido conjuntivo une las zonas centrales adyacentes para formar nódulos con un solo espacio portal central, un

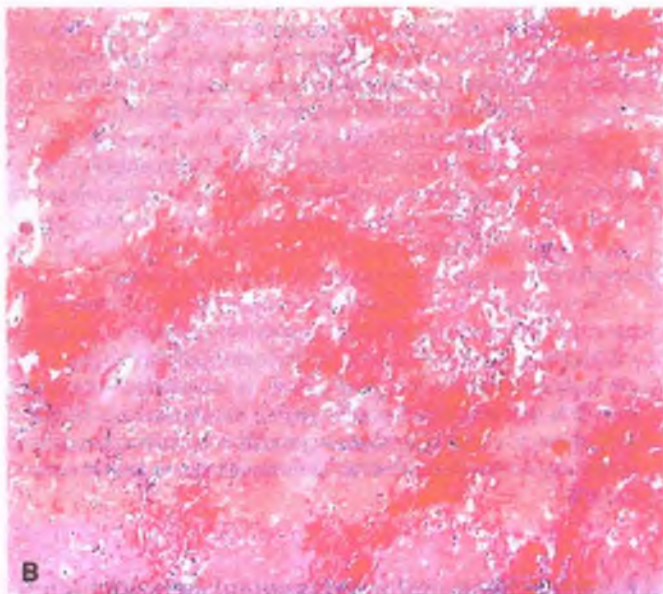


Figura 14-18. Síndrome de Budd-Chiari. **A.** En el corte del hígado de un paciente que murió por síndrome de Budd-Chiari se observan trombosis de las venas hepáticas y congestión difusa del parénquima. **B.** Mediante biopsia por aguja del hígado de un paciente con **síndrome de Budd-Chiari agudo** se aprecia necrosis centrolobulillar así como hemorragia y expansión de los sinusoides (p. ej., *abajo a la izquierda*). **C. Síndrome de Budd-Chiari crónico.** Se ve cirrosis con presencia de puentes de fibrosis que parten de las venas centrales más que de los espacios portales. Obsérvense los sinusoides dilatados (*flecha curva*) y los espacios portales intactos (*flecha*).

proceso conocido como lobulación inversa. Esta fibrosis no es lo suficientemente grave para justificar el diagnóstico de cirrosis.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La trombosis total de las venas hepáticas se presenta como una enfermedad aguda con dolor abdominal, hepatomegalia, ascitis e ictericia leves. Pueden presentarse insuficiencia hepática aguda y la muerte de manera rápida. Con frecuencia, la obstrucción de la circulación venosa hepática es incompleta y ciertos síntomas similares pueden persistir durante meses o algunos años. Más del 90% de los pacientes con síndrome de Budd-Chiari desarrollan ascitis, por lo general grave, así como esplenomegalia en el 30% de los casos. De manera característica, la bilirrubina en suero y la actividad de la aminotransferasa se encuentran moderadamente elevadas. La mayoría de los pacientes pueden morir por insuficiencia hepática o por complicaciones de hipertensión portal. El trasplante hepático es efectivo para curar la enfermedad.

La hipertensión portal tiene complicaciones sistémicas que afectan a muchos aparatos y sistemas

Várices esofágicas

Las várices esofágicas son la complicación más importante de la hipertensión portal y se originan por la apertura del sistema de conductos vasculares colaterales del sistema portal para aliviar la presión del sis-

tema venoso portal. Una de las causas más comunes de muerte en pacientes con cirrosis y otras enfermedades que se acompañan de hipertensión portal es la hemorragia masiva del aparato digestivo superior por **várices esofágicas sangrantes** (v. cap. 13).



FACTORES ETIOLÓGICOS: Las várices colaterales de mayor importancia clínica se encuentran en la submucosa de la porción inferior del esófago y superior del estómago y son resultado de la comunicación entre la vena portal y la vena gástrica izquierda. Debido al aumento del flujo sanguíneo y de la presión secundaria a la abertura de estas várices colaterales, las venas submucosas ubicadas en la vecindad de la unión esofagogástrica se dilatan y protruyen en la luz. No hay una correlación simple entre la presión venosa portal y el riesgo de sangrado de las várices, aunque éste aumenta cuando es mayor el tamaño de las mismas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El pronóstico en pacientes con hemorragia de várices esofágicas es malo y la mortalidad aguda puede llegar al 40%. En pacientes con cirrosis que sobreviven a un episodio inicial de hemorragia de várices, la supervivencia a largo plazo es poco probable debido al alto riesgo de recidiva del sangrado o de agravamiento de la insuficiencia hepática. Por el contrario, los pacientes en los que la hipertensión portal es causada por bloqueo presinusoidal sin disfunción hepática subyacente, como en la esquistosomiasis hepática, el pronóstico es mucho mejor que con la cirrosis. Es importante mencionar que la muerte por hemorragia de várices esofágicas no se relaciona por lo general directamente con hipovolemia y choque. En lugar de ello, es resultado de una insufi-

ciencia hepática desencadenada por estrés, necrosis isquémica del hígado y encefalopatía ocasionada por una sobrecarga aguda de cuerpos nitrogenados provenientes de la circulación intestinal.

El tratamiento inicial de las várices hemorrágicas está enfocado a detener el sangrado mediante ligadura por endoscopia, inyección de las várices con sustancias esclerosantes durante la endoscopia o taponamiento directo con globo. Además, la administración intravenosa del análogo de la somatostatina octreótido inhibe la vasodilatación esplácnica y, de hecho, disminuye el flujo sanguíneo esplácnico y la presión venosa portal. Si estas medidas no logran controlar el sangrado y éste reaparece, la descompresión permanente de la circulación portal puede ser lograda mediante la inserción angiográfica de una pequeña férula o endoprótesis vascular, o una derivación, para unir la circulación portal y sistémica (derivación portosistémica intrahepática transyugular). Esto, junto con la cirugía de derivación portosistémica intrahepática, permite la desviación del flujo sanguíneo desde la circulación portal con presión elevada hacia la circulación venosa sistémica de baja presión. En algunos casos, el trasplante hepático es una alternativa a la cirugía de derivación.

La presión retrógrada en la vena porta también es transmitida a sus afluentes, incluyendo las venas hemorroidales inferiores, las cuales se dilatan y se vuelven tortuosas (várices anorrectales). Las venas colaterales que se irradian hacia el ombligo producen un patrón conocido como cabeza de medusa.

Esplenomegalia

El bazo en la hipertensión portal aumenta de tamaño progresivamente y en ocasiones da lugar al síndrome conocido como **hiperesplenismo**, que reduce la semivida de todos los componentes de la circulación sanguínea y por lo tanto disminuye el número de células circulantes (pancitopenia). El hiperesplenismo se atribuye a un aumento en la velocidad de destrucción de los eritrocitos, leucocitos y plaquetas debido al incremento del tiempo de tránsito a través del hígado hiperplásico.

En el análisis macroscópico, el bazo se observa duro y aumentado de tamaño, con un peso de hasta 1 000 g y al corte se observa un color rojo profundo uniforme y ausencia de pulpa blanca. Los sinusoides esplénicos se encuentran dilatados. Las paredes están engrosadas por tejido fibroso y recubiertas por células endoteliales hiperplásicas y macrófagos. Se observan hemorragias localizadas que causan nódulos fibróticos que contienen hierro, conocidos como **cuerpos de Gamna-Gandy**.

Ascitis

La ascitis es la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. Con frecuencia se presenta junto con hipertensión portal, y la cantidad de líquido puede ser tan grande (con frecuencia muchos litros) que no solamente distiende el abdomen sino que incluso interfiere con la respiración. El inicio de la ascitis en la cirrosis se relaciona con un mal pronóstico.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo y de la presión arterial media conduce a una respuesta homeostática predecible. Al principio de la hipertensión portal, hay aumento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, para mantener la presión arterial. Sin embargo, conforme la vasodilatación arterial periférica empeora, la disfunción circulatoria se vuelve más notable: el gasto cardíaco no alcanza a mantener la demanda homeostática y se activan mecanismos vasoactivos endógenos. Con el fin de mantener la presión arterial se observa un aumento en las actividades de los sistemas renina-angiotensina y nervioso simpático. Esto conduce a la retención renal de sodio y agua. La vasodilatación también activa la secreción de hormona antiurética, lo cual produce mayor retención de agua e hiponatremia por dilución.

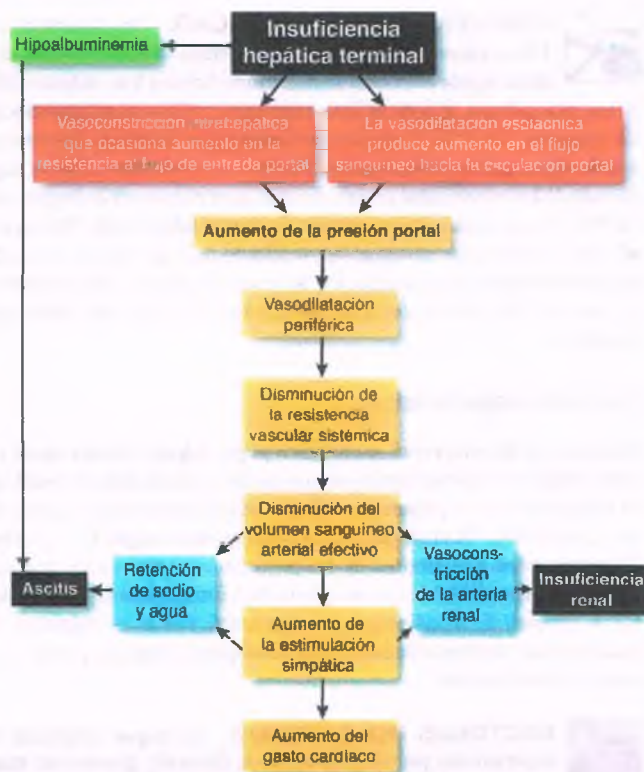


Figura 14-19. Patogenia de la ascitis.

La ascitis da como resultado retención de sodio y agua, compuesta por aumento de la presión sinusoidal hepática que conlleva un desplazamiento hidrostático de líquido y linfa a partir de los sinusoides hacia el espacio de Disse. Este líquido ocupa la cavidad peritoneal y constituye la ascitis. La disminución de la síntesis de albúmina disminuye la presión oncótica intravascular y facilita el desplazamiento de líquido dentro del espacio peritoneal.

En la cirrosis, la acumulación de fibrosis conduce a un aumento del endotelio sinusoidal impermeable. Conforme la permeabilidad falla, menos proteína y albúmina escapan hacia el líquido de ascitis. Esto produce un aumento en la relación de albúmina entre suero y líquido de ascitis; el aumento en el gradiente de albúmina suero respecto al líquido de ascitis, que alcanza una relación de 1.1, se vincula con la ascitis debido a la hipertensión portal relacionada con cirrosis.

La patogenia de la ascitis se ilustra en la fig. 14-19.

Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una complicación importante en pacientes con cirrosis y ascitis.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Se considera que la PBE se debe a la translocación de bacterias intestinales hacia la circulación sistémica con infección secundaria del líquido de ascitis. Esto se correlaciona con el hecho de que las bacterias más comunes son organismos gramnegativos que se encuentran en el intestino (*Escherichia coli*, *Klebsiella*); el *Streptococcus pneumoniae* también es una causa común de PBE. Los pacientes con bajos niveles de complemento en el líquido de ascitis, como resultado de la baja concentración de proteínas (<1 g/dl), tienen un riesgo importante de PBE.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con PBI se caracterizan por presentar ascitis y dolor abdominal, u otros signos de infección tales como fiebre o leucocitosis. Cabe destacar que hasta el 20% de los pacientes con PBI son asintomáticos. El diagnóstico de PBI se realiza mediante paracentesis diagnóstica que incluye recuento y diferencial de leucocitos y cultivos. El hallazgo de más de 250 neutrófilos/ μ L es suficiente para establecer el diagnóstico de PBI. *Sin un tratamiento apropiado, la mortalidad por PBI supera el 80%*. Incluso con un tratamiento adecuado, y cuando la infección aguda se resuelve, un episodio de PBI se relaciona con una mortalidad a 1 año del 70%. Por lo tanto, la PBI es una indicación para trasplante hepático.

Síndrome hepatorenal

El síndrome hepatorenal se caracteriza por hipoperfusión renal (es decir, oliguria, hiperazoemia y aumento de la creatinina plasmática). El síndrome se suele presentar en pacientes cirróticos y es un indicio de mal pronóstico. Es curioso que los riñones mantengan la capacidad funcional normal. Los riñones de los pacientes que mueren por síndrome hepatorenal tienen una adecuada función cuando se trasplantan a receptores de insuficiencia renal crónica. Por el contrario, en pacientes con síndrome hepatorenal, el trasplante hepático puede recuperar la función renal.



FACTORES ETIOLÓGICOS: En etapas tempranas de hipertensión portal, la presión de filtración glomerular renal está protegida de la vasodilatación arteriolar sistémica por las prostaglandinas intrarrenales. Con el incremento grave de la vasodilatación arteriolar, estos factores intrarrenales se vuelven ineficaces, de manera que la vasoconstricción arterial renal se intensifica y la perfusión y la filtración glomerular declinan. En algunos casos, esto produce insuficiencia renal evidente desde el punto de vista clínico o síndrome hepatorenal (SHR). El diagnóstico de SHR también requiere un aumento en la concentración de creatinina en suero mayor de 1.5 mg/dl que no mejora después de suspender los diuréticos y de expandir el volumen.

Hay dos tipos de SHR. El SHR tipo I es de evolución rápida y progresiva. El trasplante hepático es el único tratamiento definitivo para este tipo. El SHR tipo II es de evolución más lenta y por lo general se observa en pacientes con ascitis grave que no responden a los tratamientos convencionales a partir de restricción de sodio y diuréticos. Esta forma de SHR puede ser resuelta mediante expansión del volumen o suspensión de los diuréticos. Sin embargo, el tipo II evoluciona finalmente a SHR tipo I si la hipertensión portal no es resuelta.

Complicaciones pulmonares de la hipertensión portal

Las complicaciones pulmonares de la hipertensión portal y cirrosis incluyen el **síndrome hepatopulmonar**, la **hipertensión portopulmonar** y el **hidrotórax hepático**. Directa o indirectamente, éstas se deben a alteraciones circulatorias y vasculares por insuficiencia hepática avanzada.

El **síndrome hepatopulmonar** se debe a la formación de cortocircuitos de diversos tamaños dentro del lecho vascular pulmonar en el contexto de una hipertensión portal. Hasta un tercio de los pacientes con cirrosis pueden presentar signos de síndrome hepatopulmonar, que se relaciona con una menor supervivencia en especial si el oxígeno arterial es menor de 50 mm Hg. Los pacientes con esta enfermedad son tratados con oxígeno suplementario, pero el trasplante hepático es el único tratamiento efectivo que logra aliviar el cortocircuito intrapulmonar en la mayoría de los casos. En el análisis clínico, los pacientes con síndrome hepatopulmonar presentan disnea progresiva secundaria a hipoxemia y ortodesoxia, que se define como una disnea e hipoxemia más grave en la posición de erguido. Es característico que la radiografía de tórax y las pruebas hemodinámicas pulmonares (presiones arteriales pulmonares) sean normales.

La **hipertensión portopulmonar** se debe a un aumento de la resistencia vascular pulmonar en caso de hipertensión portal. Por lo general, se relaciona con un aumento de la presión arterial pulmonar media a más de 25 mm Hg. Aproximadamente el 2% de los pacientes con hipertensión portal presentan hipertensión portopulmonar. La fisiopatología de esta enfermedad es especulativa y quizá esté relacionada con características comunes a la hiperdinamia circulatoria típica de la hipertensión portal: estrés por estiramiento de la pared, daño endotelial, vasoconstricción y liberación de factores vasoactivos. Se desarrolla arteriopatía pulmonar proliferativa. La hipertensión portopulmonar progresa inexorablemente y por lo general no es reversible sino mediante trasplante hepático. De hecho, la hipertensión portopulmonar grave es un factor de riesgo de muerte transoperatoria debida a insuficiencia cardíaca aguda y representa una contraindicación para el trasplante hepático.

El **hidrotórax hepático** indica la presencia de derrame pleural secundario a hipertensión portal. La mayor parte del derrame se produce en el tórax del lado derecho y es resultado del desplazamiento transdiafragmático del líquido proveniente del abdomen. Normalmente, el líquido comparte las características (contenido protéico) con el líquido de ascitis y, al igual que la ascitis, puede dar lugar a una infección espontánea.

Hepatitis virales

La hepatitis viral es una infección de los hepatocitos que produce necrosis e inflamación del hígado. Esta enfermedad ha sido denominada "ictericia epidémica" durante miles de años. En el mundo hay más de 500 millones de personas infectadas por virus hepatotrópicos y constituyen un riesgo considerable de carcinoma hepatocelular. Muchos virus y otros agentes infecciosos pueden producir hepatitis e ictericia (tabla 14-2), pero en los países industrializados más del 95% de los casos de hepatitis viral incluyen un número limitado de virus hepatotrópicos denominados de la A a la G. La hepatitis por el virus F parece ser una variante de la hepatitis B. El virus de la hepatitis G es un 25% homólogo del virus de la hepatitis C, pero no produce hepatitis aguda o crónica.

En la siguiente descripción se hace hincapié en la enfermedad conocida comúnmente como **hepatitis viral**. Se refiere al lector al capítulo 9 para conocer otros agentes.

Tabla 14-2

Agentes infecciosos que causan hepatitis

Virus de la hepatitis A (VHA)	Virus del herpes simple
Virus de la hepatitis B (VHB)	Citomegalovirus
Virus de la hepatitis C (VHC)	Enterovirus y otros VHA
Virus de la hepatitis E	
Virus de la fiebre amarilla	Leptospiras (leptospirosis)
Virus de Epstein-Bar (mononucleosis infecciosa)	Entamoeba histolytica (hepatitis amebiana)
Virus de Lassa, Marburg y Ébola	

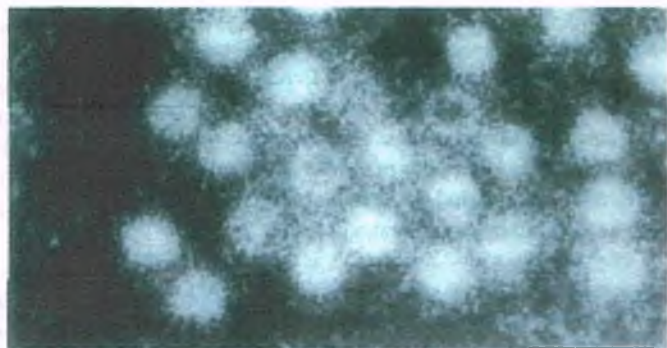


Figura 14-20. Microfotografía electrónica del virus de la hepatitis A (VHA). Muestra fecal tratada con suero convaleciente que contenía anticuerpos anti-VHA.

El virus de la hepatitis A es la causa más común de hepatitis aguda

El virus de la hepatitis A (VHA) es un pequeño enterovirus que contiene ARN del grupo del picornavirus (que incluye al virus de la polio) (fig. 14-20). Este virus se replica principalmente en los hepatocitos, aunque también puede infectar otras células epiteliales gastrointestinales. La descendencia del virus infeccioso se establece en la bilis y puede encontrarse en las heces. El VHA no tiene un efecto citopático directo y el daño hepático se atribuye a la reacción inmunitaria a los hepatocitos infectados por los virus.



EPIDEMIOLOGÍA: El único reservorio del VHA es la persona infectada en forma aguda, de manera que la transmisión depende principalmente de la transmisión en serie de persona a persona por vía fecal-oral. Las epidemias de hepatitis A se presentan en situaciones de hacinamiento y poca higiene como la que existe en orfanatos o por la contaminación fecal de agua y alimentos. Los mariscos provenientes de aguas contaminadas concentran el virus y pueden transmitir la infección si no son adecuadamente cocinados.

En los países industrializados, con baja frecuencia de infección, la mayoría de los casos de hepatitis A se presentan en niños mayores y adultos. Por el contrario, en países subdesarrollados, donde la enfermedad es endémica, la mayor parte de la población se infecta antes de los 10 años.

En Estados Unidos cerca del 10% de la población menor de 20 años presenta pruebas serológicas de infección previa por VHA. *Esta observación indica que la mayoría de las infecciones por VHA son anictéricas.* La hepatitis A es común en guarderías, viajes internacionales y hombres que tienen sexo con otros hombres. Sin embargo, no hay una fuente identificada en cerca de la mitad de los casos. La vacunación contra la hepatitis A confiere protección a largo plazo contra la enfermedad. Los programas de vacunación universal han disminuido de manera significativa los casos de infección aguda por hepatitis A en Estados Unidos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Después de un período de incubación de 3 a 6 semanas (media de alrededor de 4 semanas), el paciente infectado por VHA desarrolla síntomas inespecíficos entre los que se encuentran fiebre, malestar general y anorexia. De manera concomitante, el daño hepático se muestra mediante el aumento de las aminotransferasas en suero (fig. 14-21). Conforme las aminotransferasas comienzan a disminuir, por lo general entre los 5 y los 10 días, empieza a aparecer ictericia. Ésta persiste durante una media de 10 días pero puede durar más de 1 mes. Las concentraciones de aminotransferasa suelen volver a la normalidad al

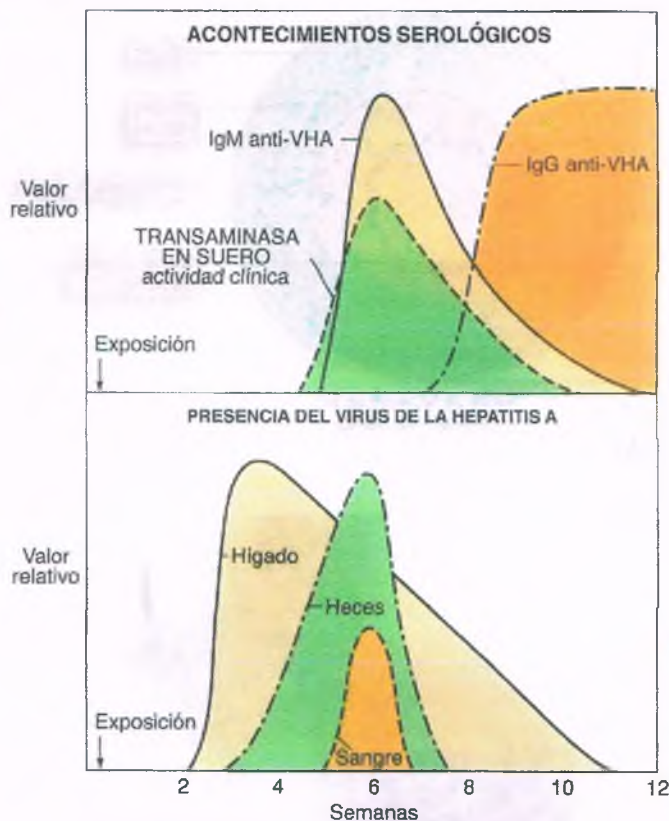


Figura 14-21. Acontecimientos serológicos típicos relacionados con la infección por el virus de la hepatitis A (VHA).

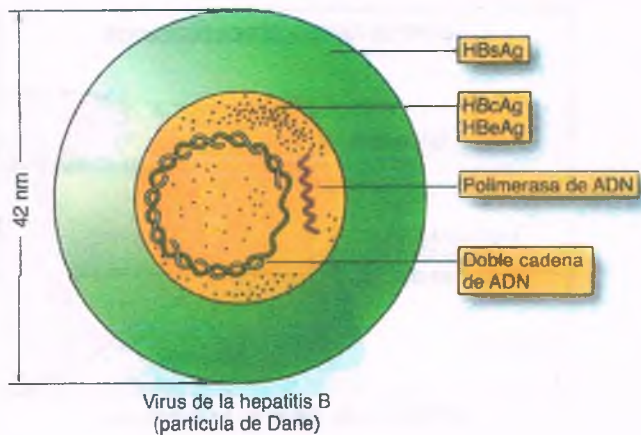
tiempo que la ictericia desaparece. *La hepatitis A nunca se vuelve crónica. No hay estado de portador y la infección confiere inmunidad de por vida.* Rara vez produce hepatitis fulminante y prácticamente todos los pacientes se recuperan sin complicaciones.

El VHA es detectable en el hígado alrededor de 2 semanas después de la infección, alcanzando su máximo en otras 2 semanas para desaparecer poco después (fig. 14-21). La diseminación fecal del VHA sigue a su aparición en el hígado tras alrededor de 1 semana y dura apenas un período muy breve. El período de epidemia es también corto y se produce al inicio de la enfermedad.

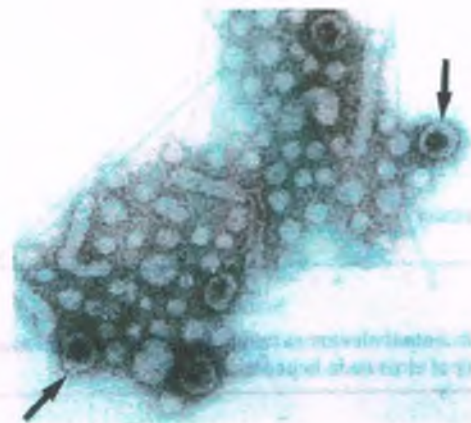
La IgM anti-VHA es la primera respuesta inmunitaria detectable y aparece en sangre durante la enfermedad aguda. La concentración de anticuerpos comienza a disminuir al cabo de pocas semanas y por lo general desaparece a los 3 o 5 meses. La IgG anti-VHA aparece conforme los pacientes se recuperan y persiste durante toda la vida. El hallazgo de anticuerpos IgM anti-VHA en el suero de un paciente con hepatitis aguda confirma que la causa es el VHA.

El virus de la hepatitis B es la principal causa de hepatopatía aguda y crónica

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus hepatótrofo de ADN que fue el primero en ser incluido en el grupo de los llamados hepadnavirus. El genoma de los hepadnavirus se encuentra entre los más pequeños de todos los virus conocidos. El genoma del VHB consiste en ADN de cadena doble de predominio circular que contiene todo el genoma y una tira complementaria corta que varía del 50 al 85% de la longitud de la cadena de mayor longitud (fig. 14-22). La partícula viral es una esfera de 42 nm (*partícula de Dane*) que contiene ADN viral. El genoma del VHB contiene cuatro genes:



A



B

Figura 14-22. Virus de la hepatitis B. A. Representación esquemática del virus de la hepatitis B (VHB) y de las partículas en suero relacionadas con la infección con VHB (los antígenos [Ag] para la hepatitis B están señalados por las letras: c, núcleo, e y s, superficie.) B. Microfotografía electrónica de las partículas de suero centrifugado en caso de hepatitis. Son evidentes las partículas en forma de bastón y esféricas que contienen HBsAg. El virión completo, compuesto por el núcleo viral y la cobertura, está representado por las partículas de Dane (flechas).

- **Gen central (C):** El núcleo del virus contiene el **antígeno central (HBcAg)** y el **antígeno e (HBeAg)**, ambos productos del gen C. El gen C incluye dos ventanas de lectura abiertas consecutivas, las regiones prenuclear y nuclear. La transcripción de la ventana nuclear sola depende del HBcAg, en tanto que el HBeAg se deriva de la proteólisis del producto traducido por todo el gen C.
- **Gen de superficie:** La capa externa del VHB contiene el **antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)**. El HBsAg es sintetizado por los hepatocitos infectados independientemente del núcleo viral, y es secretado en gran cantidad hacia el torrente sanguíneo. Este material es observable mediante microscopía electrónica de suero centrifugado como dos partículas distintas (fig. 14-22), una corresponde a esferas de 22 nm y otra a estructuras tubulares de 22 nm de diámetro y de 40 nm a 400 nm de longitud. Estas partículas son inmunógenas pero no infecciosas.
- **Gen polimerasa:** El gen P codifica para la polimerasa del ADN viral.
- **Gen X:** La pequeña proteína X activa la transcripción viral y quizá juegue un papel en la patogenia del carcinoma hepatocelular asociado a infección por VHB crónica.

El ciclo de replicación del VHB comienza con la unión a los hepatocitos del huésped, seguido de la entrada del virus, la pérdida de la capa que lo recubre y la entrada al núcleo. Dentro del núcleo del hepatocito, el genoma viral se convierte en ADN circular cerrado covalente (ADNccc), que sirve como una plantilla para la transcripción del ARN mensajero viral (ARNm). La presencia persistente de ADNccc al parecer inhibe la eliminación del VHB del huésped, aun con la administración de medicamentos antivirales potentes.

Hay seis serotipos distintos (de la A a la F) de VHB. Las mutaciones son comunes, tanto en la infección nativa como bajo la influencia de los fármacos. *El mutante prenuclear de VHB es resultado de que el virus no expresa HBeAg, pero independientemente del origen de esta mutación sus implicaciones para el pronóstico son desconocidas.* El tratamiento antiviral selecciona mutaciones de VHB a velocidades cercanas al 50% después de 4 años de tratamiento. La aparición de nuevos análogos de los nucleósidos y nucleótidos se relaciona con una menor tasa de mutación VHB.



EPIDEMIOLOGÍA: Se calcula que hay más de 350 millones de portadores crónicos de VHB en el mundo, lo que constituye un enorme reservorio de la infección (fig. 14-23).

Dependiendo de la incidencia de la infección primaria por VHB, la tasa de portadores de infección crónica varía desde el 0.3% (en Estados Unidos y Europa Occidental) hasta el 20% (en el Sureste Asiático, el África Subsahariana, Oceanía y regiones del Pacífico y el Amazonas). En regiones endémicas, la alta tasa de portadores se mantiene por transmisión vertical del virus de la madre al recién nacido.

En Estados Unidos, entre 500 000 y 1.5 millones de individuos se consideran crónicamente infectados como portadores de VHB, y aparecen entre 200 000 y 300 000 nuevos casos diagnosticados por año. La disponibilidad de una vacuna protectora ha disminuido la incidencia del VHB en Estados Unidos de 10.7/100 000 en 1983 a 1.6/100 000 en 2006. Sólo una cuarta parte de los nuevos casos presentan ictericia. La hepatitis B fulminante causa de 250 a 300 muertes al año en Estados Unidos. En un momento dado, los portadores crónicos de VHB eran fuentes habituales de hepatitis posterior a transfusión, pero los estudios de rutina para antígenos de hepatitis B han eliminado este riesgo.

La incidencia de la infección crónica por VHB es inversamente proporcional a la edad de adquisición del virus. En países con alta frecuencia endémica, la mayor tasa de cronicidad es resultado de una transmisión vertical y del uso de inyecciones sin la adecuada higiene. En regiones con menor frecuencia endémica como Estados Unidos, la transmisión del VHB es con mayor frecuencia horizontal. Aunque no más del 10% de los adultos infectados por VHB se vuelven portadores, la hepatitis neonatal B puede llevar a infección persistente en la mayoría de los casos. Los hombres se vuelven portadores con mayor frecuencia que las mujeres. En Estados Unidos los portadores crónicos de VHB son más frecuentes entre varones homosexuales y consumidores de drogas intravenosas.

Los seres humanos son el único reservorio de importancia para el VHB. A diferencia de la hepatitis A, el VHB no se transmite por vía fecal-oral, y no contamina los alimentos ni el agua. *Aunque el HBsAg se encuentra en la mayor parte de las secreciones, el virus infeccioso sólo se ha constatado en la sangre, la saliva y el semen.* A pesar de que la transferencia de productos sanguíneos mediante transfusión o por compartir agujas contaminadas era la principal vía de transmisión, en la actualidad la mayoría de los casos de transmisión de la hepatitis B se deben a contacto sexual. Esta forma de transmisión por contacto quizá involucre la transferencia directa del virus a través de pequeñas heridas de la piel o de las mucosas. A este respecto, cabe señalar que el contacto sexual anal es una fuente importante de transmisión.

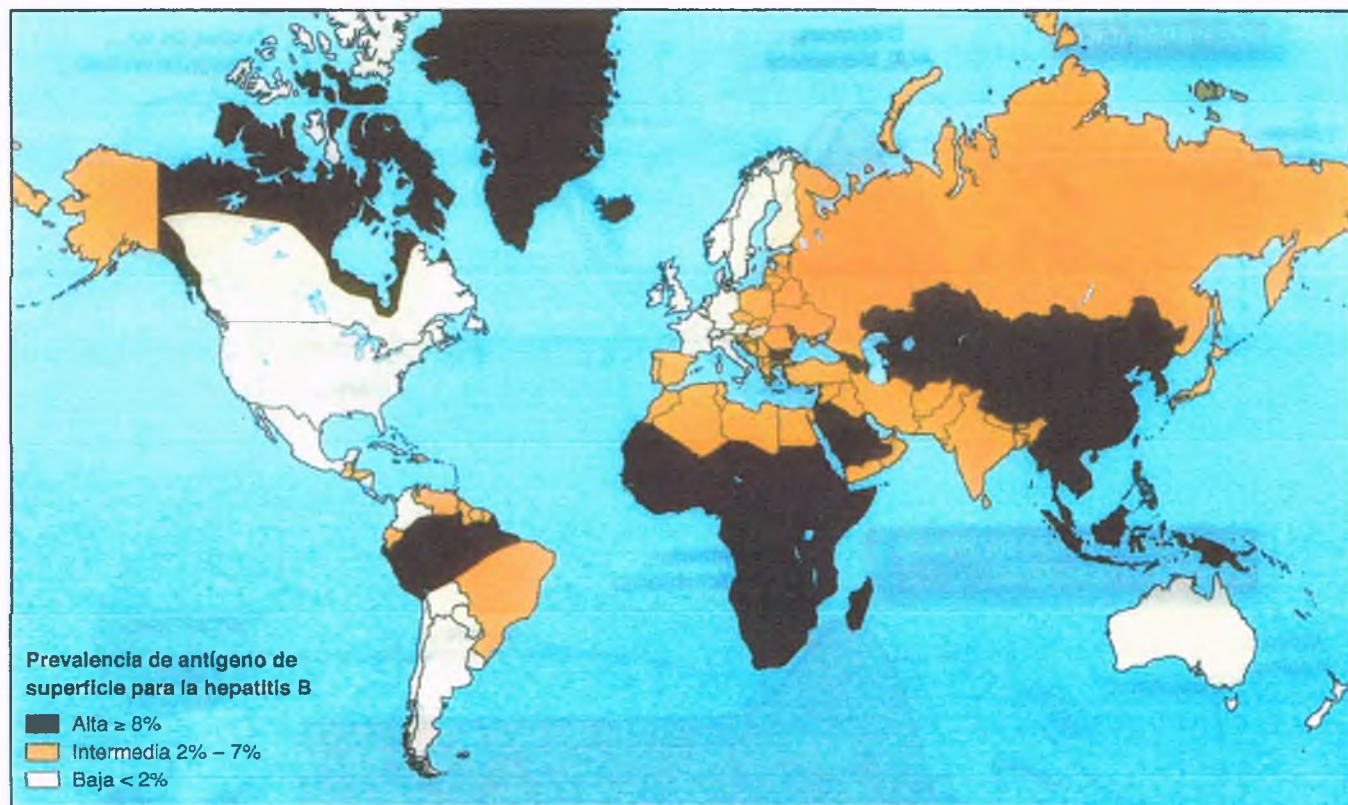


Figura 14-23. Prevalencia por regiones de la infección por hepatitis B.

Las vacunas sintéticas contra la hepatitis B, compuestas por HBsAg recombinante o sus epitopos inmunógenos, son altamente efectivas y confieren inmunidad de por vida. En algunas regiones donde la hepatitis B es endémica, la vacunación ha logrado disminuir significativamente la prevalencia de la enfermedad. En la actualidad la vacuna se administra de forma rutinaria en Estados Unidos. La vacunación de los niños es común en la mayoría de los países (en la actualidad se practica en 177 de 193 países miembros de la ONU).

progresiva, después de lo cual producen varios antígenos virales. De esta manera, a pesar de que disminuye la infecciosidad de la sangre, la hepatitis crónica tiende a persistir.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Hay tres patrones de evolución clínica bien identificados en relación con la infección por VHB (fig. 14-24):

- Hepatitis aguda
- Hepatitis fulminante
- Hepatitis crónica

HEPATITIS B AGUDA: La mayoría de los pacientes adultos, presentan hepatitis aguda autolimitada similar a la producida por el VHA que por lo general se recupera por completo y confiere inmunidad de por vida. Los síntomas de la hepatitis B son en la mayoría de los casos similares a los de la hepatitis A, aunque la hepatitis B aguda tiende a ser un poco más grave y el período de incubación es considerablemente más largo. Característicamente, los síntomas aparecen de 2 a 3 meses después de la exposición, pero el período de incubación puede variar desde 6 semanas hasta 6 meses. Al igual que en la hepatitis A, muchos casos, incluyendo prácticamente todos los casos de infección en lactantes y niños de mayor edad, son anictéricos y por lo tanto sin pruebas clínicas de su existencia.

El HBsAg es el primer marcador que aparece en el suero de pacientes con hepatitis B aguda. Se detecta de 1 semana a 2 meses después de la exposición (fig. 14-24) y desaparece de la sangre durante la fase de convalecencia en los pacientes que se recuperan con rapidez. Al mismo tiempo, o poco después, de la desaparición del HBsAg, aparece el anticuerpo en suero HBsAg (anti-HBs), cuya aparición confirma la completa recuperación y cuya presencia confiere inmunidad de por vida.

PATOGENIA MOLECULAR: El VHB no es citopático de forma directa, como se puede concluir del hecho de que los portadores crónicos asintomáticos mantienen una gran carga viral en el hígado durante años sin pruebas funcionales o bioquímicas de daño a los hepatocitos. Los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ tienen como blanco múltiples epitopos de VHB que causan la mayor parte de la destrucción de los hepatocitos y las manifestaciones clínicas de insuficiencia hepática. Junto con las moléculas de los antígenos de leucocitos humanos (HLA) de clase I, los antígenos virales diana se expresan en la superficie de los hepatocitos infectados. En esta localización, son reconocidos por los linfocitos T CD8⁺, los cuales de hecho destruyen los hepatocitos infectados.

La infecciosidad de la sangre de los pacientes con hepatitis B crónica tiende a disminuir conforme aumenta la duración de la enfermedad. Esto se debe en gran parte a la disminución de la replicación episómica (extracromosómica) de los viriones infecciosos. El genoma viral intacto no se integra en el ADN del huésped, pero los fragmentos genómicos son integrados de manera

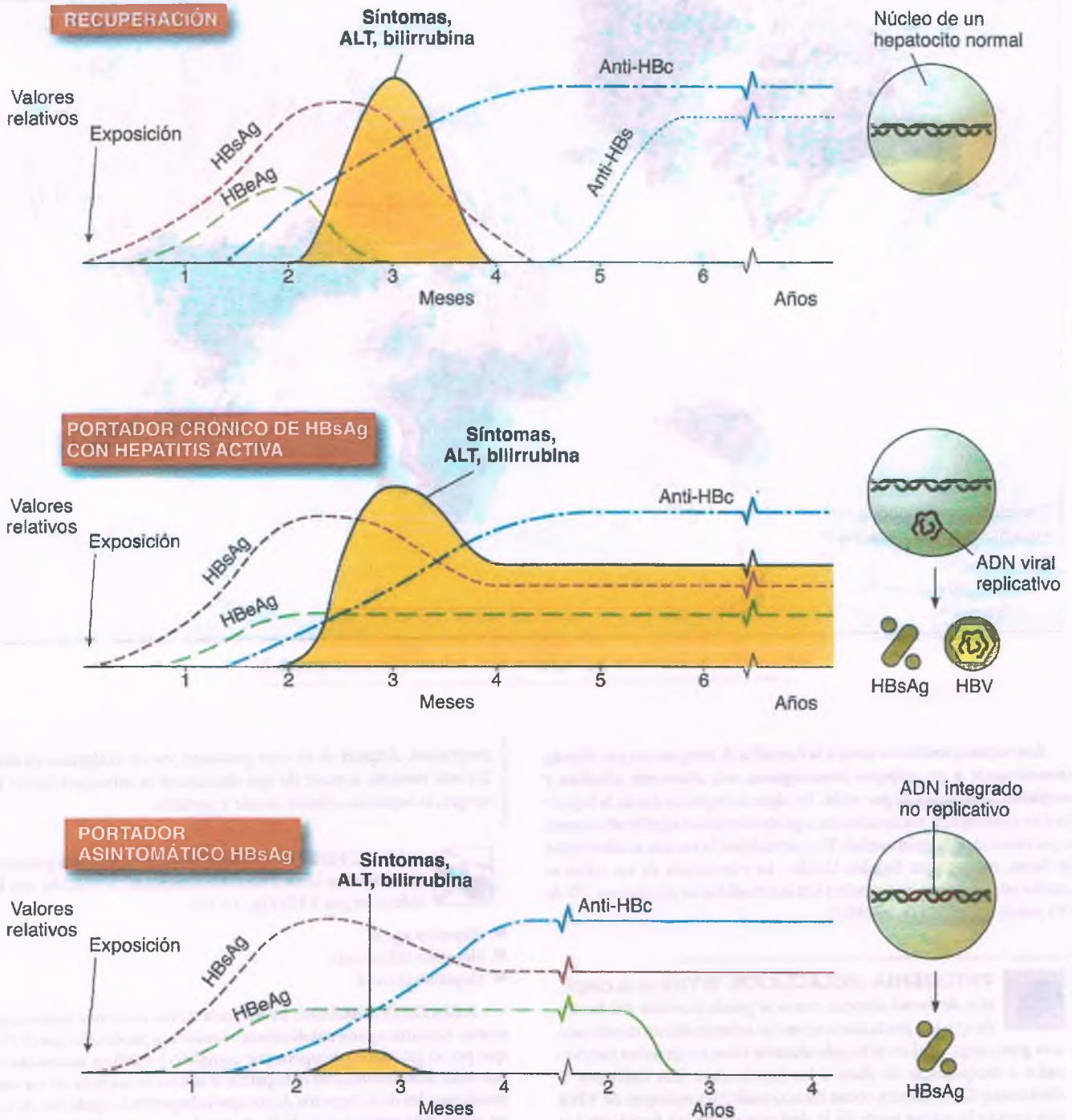


Figura 14-24. Acontecimientos serológicos característicos de las tres formas de evolución de la hepatitis B. **Arriba.** En la mayoría de los casos, la aparición del anticuerpo para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg; anti-HBs) es la confirmación de la completa recuperación. El ADN viral desaparece del núcleo de los hepatocitos. **En medio.** En cerca del 10% de los casos de hepatitis B, la presencia de antígenos HBs se mantiene durante un período de hasta 6 meses debido a la ausencia de HBe. Los pacientes en los que la replicación viral se mantiene activa, evidenciada por la presencia de concentraciones constantemente elevadas de HBeAg en sangre, desarrollan hepatitis aguda. En estos casos el genoma viral persiste en el núcleo, pero no se integra al ADN del huésped. **Abajo.** Los pacientes en los que la replicación viral activa es concluida o atenuada, lo cual se refleja en la desaparición del HBeAg de la sangre, se vuelven portadores asintomáticos. En estos individuos, los fragmentos del virus de la hepatitis B (VHB) se integran en el ADN del huésped, pero el ADN episómico está ausente.

El HBCAg (antígeno del núcleo) no circula en el suero de las personas con hepatitis B aguda, pero el anticuerpo contra HBCAg (anti-HBc) aparece poco después del HBsAg. Los anticuerpos contra HBCAg no eliminan el virus ni protegen contra la reinfección, aunque constituyen un marcador de infección previa de VHB.

El HBeAg, el segundo antígeno circulante que aparece en la hepatitis B, se observa antes del inicio de las manifestaciones clínicas y después de la aparición del HBsAg. Por lo general desaparece al cabo de 2 semanas, en tanto que el HBsAg está todavía presente. La presencia de HBeAg en el suero se relaciona con un período de intensa replicación viral y, por lo tanto, de máxima capacidad de infectiosidad por el paciente. El anti-HBe aparece poco después de la desaparición del antígeno y es detectable durante hasta 2 años o más después de que se ha resuelto la hepatitis. Un grupo reducido de pacientes con seroconversión al anticuerpo anti-HBe y presencia en suero de HBeAg tienen replicación persistente del VHB. Los virus de la hepatitis B en estos casos son capaces de replicarse pero no producen HBeAg debido a las mutaciones tanto en la región pre-nuclear ("mutantes pre-nucleares") como en la región promotora básica del núcleo del genoma del VHB.

HEPATITIS B FULMINANTE: Con mayor frecuencia que con la hepatitis A aun así rara vez, la hepatitis B aguda puede dar lugar a una enfermedad fulminante, con necrosis masiva de hepatocitos, insuficiencia hepática y elevada mortalidad. Los análogos de los nucleósidos y nucleótidos mejoran la evolución de los pacientes con hepatitis B fulminante en comparación con lo que sucedía anteriormente. Los individuos con hepatitis B aguda fulminante pueden descompensarse con rapidez y llegar a la muerte a causa principalmente de un edema cerebral, una insuficiencia cardiopulmonar o sepsis. El trasplante hepático, cuando está disponible, ofrece excelentes resultados para la supervivencia de los pacientes.

HEPATITIS B CRÓNICA: La hepatitis crónica es seguida de necrosis e inflamación del hígado durante más de 6 meses. Los individuos con infección crónica por VHB tienen mayor riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Los hombres tienen asimismo mayor riesgo que las mujeres. Otros factores de riesgo incluyen tener más de 40 años de edad, concentraciones elevadas de viremia por VHB y ciertos determinantes, tales como los genotipos C y F o mutaciones promotoras pre-nucleares.



PATOGENIA MOLECULAR: Las tres fases de la infección crónica por VHB más aceptadas son: 1) fase de tolerancia inmunitaria; 2) fase inmunitaria activa, y 3) fase inactiva. Hay una cuarta fase de recuperación que no es universalmente aceptada. Las personas con infección crónica por VHB evolucionan con frecuencia temporalmente hacia las tres fases pero pueden regresar del mismo modo hacia alguna de ellas.

- Fase de tolerancia inmunitaria:** Los pacientes en la fase de tolerancia inmunitaria a VHB son positivos para HBeAg, con muy altas concentraciones de ADN del VHB (>20 000 UI/ml) y poca inflamación hepatocelular o necrosis, lo cual se confirma por la concentración normal de aminotransferasas en suero. Esta fase puede persistir durante décadas y se observa por lo general en aquellas personas con infección por VHB adquirida verticalmente. Dado que el VHB se integra en el ADN del hepatocito, incluso los pacientes en la fase de tolerancia inmunitaria tienen mayor riesgo de carcinoma hepatocelular.
- Fase inmunitaria activa:** Esta fase se caracteriza por viremia de VHB y necrosis de célula hepáticas (es decir, se acompaña de un aumento de aminotransferasas en suero). Se observan cambios inflamatorios en los espacios portales y necrosis de hepatocitos.

Los pacientes infectados con HBe detectables tienden a presentar mayores niveles de viremia que los que no tienen HBe o tienen anti-HBe. En esta fase inmunitaria activa hay mayor riesgo de daño hepático significativo y de aparición de cirrosis o de carcinoma hepatocelular. Esta fase es más frecuente al inicio del tratamiento farmacológico antiviral.

- Fase inactiva:** En esta fase inactiva de infección crónica por VHB, hay anti-HBe en sangre pero no HBeAg, las aminotransferasas en suero son normales y el ADN del VHB en la circulación (<2 000 UI/ml) es bajo. Este grupo, en algunas ocasiones definido como de "portadores sanos", parece tener muy bajo riesgo de evolución a cirrosis o carcinoma hepatocelular. Sin embargo, puede regresar a la fase activa inmunitaria, por lo que es necesario el seguimiento a largo plazo.

En algunos portadores crónicos de VHB, hay complejos circulantes de HBsAg-anti-HBs en sangre. Aunque estos pacientes producen anticuerpos, no son capaces de eliminar el virus de la circulación. Estos complejos inmunitarios pueden producir diferentes expresiones **extrahepáticas**, incluyendo síndrome de enfermedad del suero (fiebre, eritema, urticaria, artritis aguda), panarteritis, glomerulonefritis y crioglobulinemia. De hecho, entre un tercio y la mitad de los pacientes con panarteritis nodosa son portadores de VHB. Como se explica con detalle en el apartado sobre carcinoma hepatocelular, la hepatitis B crónica se relaciona con un riesgo significativo de cáncer hepático. *En las figuras 14-24 y 14-25 se describen las posibles formas de evolución de la infección por VHB.*

El virus de la hepatitis D es un virus de ARN defectuoso

El ensamblaje del virus de la hepatitis D (VHD) en el hígado requiere de la presencia del HBsAg. Por lo tanto, la infección por VHD está restringida a las personas que también están infectadas por el VHB. Los dos tipos de infección pueden presentarse simultáneamente (coinfec-

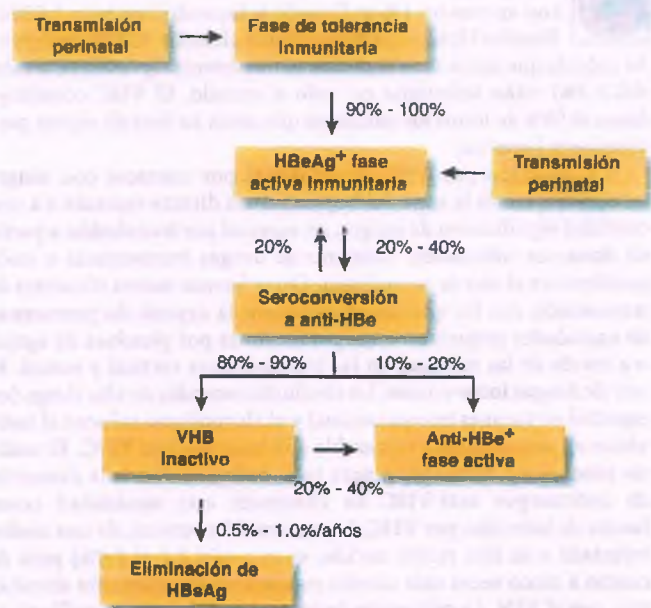


Figura 14-25. Posibles formas de evolución de la infección con el virus de la hepatitis B (VHB).

ción) o bien la infección por VHD aparece después de la infección por VHB (sobreinfección). El VHD y el HBsAg se eliminan conjuntamente y la evolución clínica es por lo general similar a la de la hepatitis B aguda común. Sin embargo, en algunos pacientes, la coinfección con el VHD conduce a hepatitis grave, fulminante y en ocasiones mortal, en especial en consumidores de drogas intravenosas. **La sobreinfección en un portador de VHB con VHD típica aumenta la gravedad de la hepatitis crónica existente.** De hecho, del 70 al 80% de los portadores de HBsAg sobreinfectados con VHD desarrollan hepatitis crónica. Dado que el descubrimiento del VHD tuvo lugar en Turín, Italia, en 1979, la identificación de la historia natural ha llevado a una disminución significativa de la transmisión del VHD. El virus sigue siendo un problema clínico especialmente en los países en desarrollo en lo que el VHB es endémico.

El virus de la hepatitis C es una causa común de hepatitis crónica y cirrosis

El virus de la hepatitis C (VHC) es un flavivirus con envoltura. Se trata de un virus cuyo genoma es una sola tira de ARN de alrededor de 9 600 pares de bases que codifica un solo ARNm. Este ARNm es traducido a la poliproteína de cerca de 3 000 aminoácidos, que es dividida en tres proteínas estructurales (una central y dos proteínas de envoltura) y seis proteínas no estructurales. Las regiones cortas no traducidas en el extremo del genoma son necesarias para la replicación.

El virus es genéticamente inestable, lo cual produce múltiples genotipos y subtipos. Se han identificado seis genotipos diferentes pero relacionados de VHC. Los tipos 1, 2 y 3 son los más comunes (presentes en alrededor del 75% de los casos de Estados Unidos y Europa Occidental). Los genotipos 2 y 3 responden mejor al tratamiento antiviral que el tipo 1. En un solo paciente pueden aparecer muchas cepas mutadas de VHC, lo que quizás se deba a varias características de la infección, incluyendo 1) la incapacidad de los anticuerpos anti-VHC de tipo IgG para eliminar la infección; 2) la persistencia y recidivas de la infección en la fase crónica de la hepatitis, y 3) la falta de avances en el desarrollo de una vacuna.



EPIDEMIOLOGÍA: La prevalencia del VHC es variable, con apenas un 1% en Canadá y Escandinavia y un 1.8% en Estados Unidos, pero llegando a alcanzar el 22% en Egipto. Se calcula que cerca de 170 millones de personas (prevalencia total del 2.2%) están infectadas en todo el mundo. El VHC constituye hasta el 50% de todos los pacientes que están en lista de espera para trasplante hepático.

La infección por VHC se transmite por contacto con sangre infectada a través la exposición percutánea directa repetida o a una cantidad significativa de sangre, en especial por transfusión a partir de donantes infectados, consumo de drogas intravenosas o mala profilaxis en el uso de inyecciones. Otras formas menos eficientes de transmisión son las que tienen lugar por la exposición percutánea de cantidades pequeñas de sangre (lesiones por picadura de aguja) o a través de las mucosas en las transmisiones vertical y sexual. El uso de drogas intravenosas, las conductas sexuales de alto riesgo (en especial en varones homosexuales) y el alcoholismo colocan al individuo en una situación vulnerable a la infección por VHC. El análisis sistemático de la sangre para transfusión mediante la detección de anticuerpos anti-VHC ha eliminado esta modalidad como fuente de infección por VHC. La transmisión vertical, de una madre infectada a su hijo recién nacido, es rara (del 2.7 al 8.4%) pero de cuatro a cinco veces más común en mujeres con infección simultánea con el VIH. La aplicación de inyecciones con mala profilaxis es una causa significativa de transmisión del VHC en algunos países. Una minoría de casos se presentan en ausencia de factores de riesgo conocidos.

PATOGENIA MOLECULAR: El VHC no tiene efecto citopático directo, y muchos portadores crónicos de VHC no presentan pruebas de daño a los hepatocitos. A pesar de la respuesta inmunitaria humoral y celular activa contra todas las proteínas virales, la mayoría de los pacientes muestran viremia persistente. **El daño a los hepatocitos se atribuye a una respuesta citotóxica de células T contra los hepatocitos infectados por el virus.** El mecanismo por el cual el VHC perdura es desconocido. Para explicar este fenómeno, se han descrito anomalías en la inmunidad celular específica contra VHC, además del fenómeno de escape mutacional.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El período de incubación de la hepatitis C es similar al de la hepatitis B y las aminotransferasas en suero (fig. 14-26) por lo general aumentan entre 4 y 12 semanas después de la exposición (rango de 2 a 26 semanas). El ARN de VHC puede ser detectado en el suero mediante reacción en cadena con polimerasa (PCR) después de 1 a 3 semanas de la infección. Los anticuerpos anti-VHC aparecen por lo general de 7 a 8 semanas después de la infección por VHC y persisten durante la fase crónica de la infección. La hepatitis C aguda es sorprendentemente leve o asintomática y en la gran mayoría de los individuos infectados sólo del 10 al 20% desarrollan ictericia. Alrededor del 20% de estos casos eliminan el virus espontáneamente. La persistencia de la viremia es

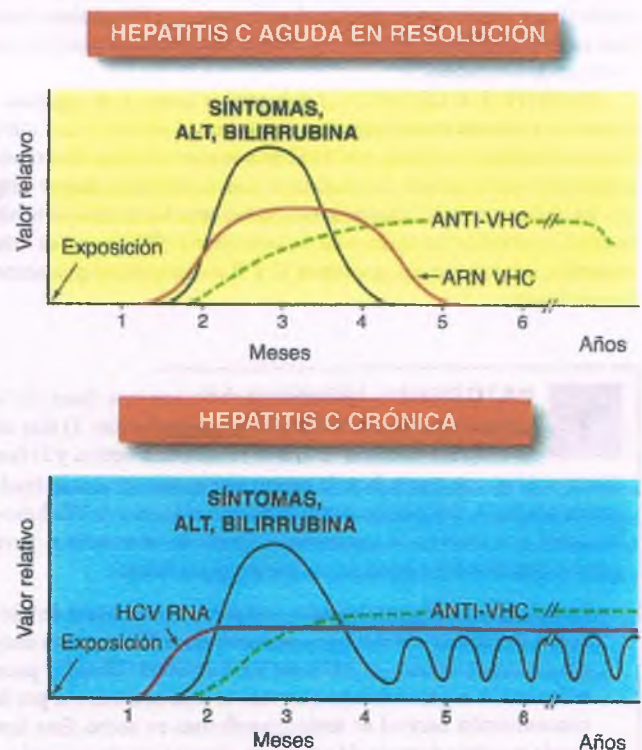


Figura 14-26. Evolución clínica de la hepatitis C. Los acontecimientos serológicos característicos se producen en dos modalidades. **Arriba.** Alrededor del 20% de los pacientes con hepatitis C aguda tienen una infección autolimitada que se resuelve en pocos meses. Los anti-VHC aparecen al final del episodio clínico y persisten. **Abajo.** El resto de los pacientes con hepatitis C desarrollan la enfermedad crónica, con exacerbaciones y remisiones de los síntomas clínicos. La aparición de anti-VHC no afecta a la evolución clínica. La hepatitis crónica con frecuencia evoluciona a cirrosis. ALT = alanina aminotransferasa.

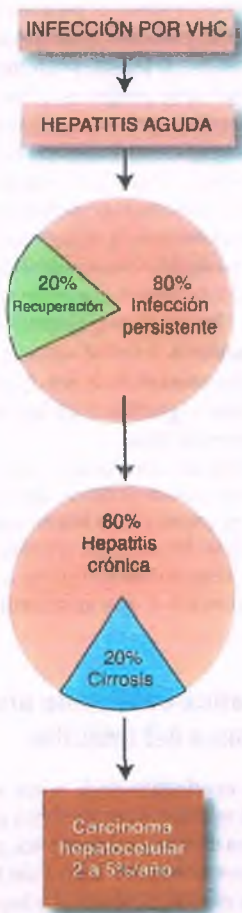


Figura 14-27. Possible outcomes of infection with the hepatitis C virus (HCV).

poco frecuente en los pacientes que presentan ictericia y mayor en aquellos que adquieren el virus como resultado del consumo de drogas intravenosas. La hepatitis fulminante, si es que llega a producirse, es rara.

Las consecuencias más importantes de la infección con el VHC se relacionan con la enfermedad crónica. A pesar de la recuperación por completo de la enfermedad hepática aguda en términos clínicos y bioquímicos, al menos un 80% o más de los pacientes desarrollan la enfermedad crónica (fig. 14-27). La cirrosis se presenta en el 15 al 20% de los pacientes con infección crónica por VHC después de 10 a 30 años. El riesgo de cirrosis es mayor en los hombres, en ancianos, en alcohólicos y en aquellos que también están infectados por el VIH o el VHB. Incluso en ausencia de aumento de aminotransferasas o factores de riesgo significativos para el avance de la enfermedad, los pacientes pueden presentar una importante fibrosis e incluso cirrosis. La biopsia de hígado sigue siendo una técnica importante para calcular el riesgo de progresión clínica.

La hepatitis crónica afecta a entre el 50 y el 80% de todas las personas infectadas. La enfermedad en la mayoría de los casos es leve durante al menos 10 años y en muchos individuos durante 20 años o más. de manera destacada, cerca del 20% de los casos con hepatitis C crónica pueden desarrollar cirrosis. **En pacientes con cirrosis claramente establecida, hasta el 5% desarrollan un carcinoma hepatocelular primario por año.**

Tabla 14-3

Comparación de las características de las formas comunes de hepatitis viral

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C
Genoma	ARN	ADN	RNA
Período de incubación	3-6 semanas	6 semanas-6 meses	7-8 semanas
Transmisión	Oral	Parenteral	Parenteral
Sangre	No	Sí	Sí
Heces	Sí	No	No
Vertical	No	Yes	5%
Fulminante	Muy rara vez	Sí	Rara vez necrosis hepática
Hepatitis crónica	No	10%	80%
Estado de portador	No	Sí	Sí
Cáncer hepático	No	Sí	Sí

La enfermedad hepática en pacientes con infección crónica por VHC tiende a presentar un cuadro más grave cuando se acompaña de hepatitis B, hepatopatía alcohólica, hemocromatosis o deficiencia de α -antitripsina. Alrededor del 25% de los casos con hepatopatía alcohólica avanzada poseen anticuerpos anti-VHC aunque la tasa varía en diferentes regiones. La relación no está explicada y es posible que el VHC sea el responsable de una parte de los casos que antes eran clasificados como cirrosis alcohólicas.

Las **manifestaciones extrahepáticas** de la hepatitis C son bien reconocidas. Hay una estrecha relación con la crioglobulinemia mixta, una vasculitis sistémica ocasionada por el depósito de complejos inmunitarios circulantes en los capilares. Los órganos que pueden estar afectados por la crioglobulinemia incluyen la piel (vasculitis leucocitoclásica), las glándulas salivales (síndrome seco), el sistema nervioso (mononeuritis múltiple) y el riñón (glomerulonefritis membranoproliferativa). Los linfomas no Hodgkin de células B son más frecuentes en pacientes con hepatitis C crónica.

Debido a que es por lo general asintomática, la hepatitis C aguda frecuentemente no recibe atención médica. Los pacientes tratados por VHC agudo tienen una tasa de éxito mayor que en los casos crónicos. La hepatitis C crónica se trata por lo general con una combinación de interferón α inyectado y ribavirina oral. Mediante el uso de este esquema, del 40 al 50% de los pacientes con el genotipo 1 y del 75 al 80% de los casos con los genotipos 2 o 3 logran eliminar de forma sostenida la viremia por VHC.

En la tabla 14-3 se comparan las principales características de las formas más comunes de hepatitis viral.

El virus de la hepatitis E es la principal causa de hepatitis epidémica en países pobres

La hepatitis E es una variante autolimitada, aguda y acompañada de ictericia similar a la hepatitis A. El virus de la hepatitis E (VHE) es un virus entérico de ARN de la familia de los Hepeviridae, del cual se conocen cuatro genotipos. El VHE está presente en más de la mitad de los casos de hepatitis viral aguda en personas jóvenes o adultos en regiones pobres de todo el mundo. Se han comunicado grandes brotes en la India, Nepal, Myanmar, Paquistán, la ex Unión soviética, África y México. La mayoría de estas epidemias han aparecido después de períodos de lluvias intensas en regiones con drenaje inadecuado. La infección por VHE puede transmitirse por diferentes vías. A través del agua, por zoonosis (en especial por consumo de carne infectada de animales sal-

vajes como jabalís, cerdos o venados, cruda o mal cocida) y por transmisión parenteral o vertical. El VHE se asemeja al virus porcino, lo que indica que este último puede ser un reservorio de la infección.

El período medio de incubación para VHE es de 35 a 40 días. Son frecuentes la ictericia, la hepatomegalia, la fiebre y las artralgias y por lo general se resuelve al cabo de 6 semanas. La mortalidad varía del 1 al 12%. Al igual que en la hepatitis A, las manifestaciones clínicas de hepatitis E son mucho más comunes en los adultos que en los niños, lo que indica que la infección tardía es por lo general subclínica. La enfermedad es especialmente peligrosa en embarazadas, en las que se ha comunicado una mortalidad que alcanza del 20 al 40%. No se han identificado casos de infección crónica o de estado de portador en pacientes inmunocompetentes, pero la hepatitis crónica se ha observado en receptores de trasplantes de órganos sólidos. Se está desarrollando una vacuna eficaz contra la infección por VHE y se está probando en Nepal, pero aún no ha sido autorizada para su uso en Estados Unidos.

Patología de las hepatitis virales

Todas las formas de hepatitis viral aguda tienen características histopatológicas similares

La característica fundamental de la hepatitis viral aguda es la muerte de hepatocitos (fig. 14-28). Dentro del lóbulo hepático, se observan zonas de necrosis de células únicas o pequeños cúmulos de hepatocitos. Pueden observarse algunas células hepáticas apoptóticas como cuerpos pequeños, con eosinofilia intensa (**cuerpos de Councilman o acidófilos**) y en algunas ocasiones núcleos picnóticos (células apoptóticas). Aunque los cuerpos acidófilos son característicos de la hepatitis viral, también se observan en muchas otras enfermedades hepáticas. En la hepatitis viral aguda, muchas células hepáticas muestran diversos grados de edema hidrópico y diferencias en tamaño, forma y características de tinción. De manera concomitante, también se ven células hepáticas en regeneración que muestran grandes núcleos y abundante citoplasma basófilo. Las placas resultantes de células hepáticas irregulares adoptan un patrón descrito como **desorganización lobulillar**.

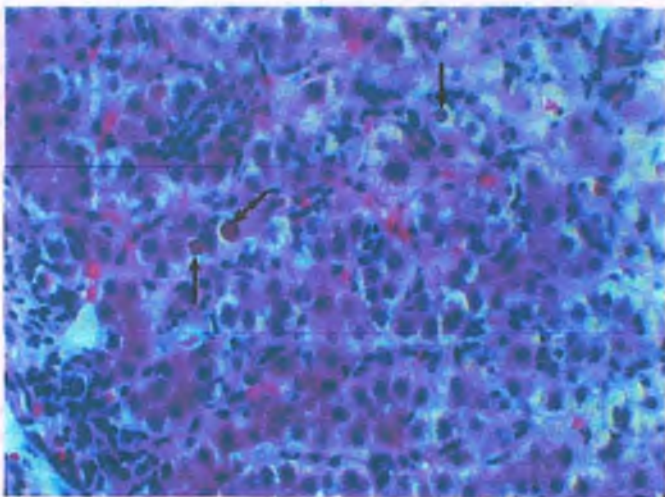


Figura 14-28. Hepatitis viral aguda. Microfotografía en la que se observa el desarreglo en las placas de células hepáticas, hepatocitos edematosos (en forma de balón) e infiltrado de linfocitos y células inflamatorias mononucleares. Los hepatocitos necróticos restantes se encuentran ocupando los sinusoides, donde aparecen como cuerpos acidófilos o de Councilman (flechas).

Las células inflamatorias crónicas, principalmente linfocitos, infiltran los lóbulos difusamente, rodeando los hepatocitos necróticos individuales, y se acumulan en regiones de necrosis localizada. Los macrófagos pueden ser muy evidentes y los eosinófilos y los leucocitos polimorfonucleares no son raros. Es un rasgo característico que los linfocitos infiltran el espacio situado entre la pared de la vena central y las placas de hepatocitos, lo que proporciona un aspecto conocido como **flebitis central**. Con frecuencia se observa inflamación y proliferación de las células endoteliales de la vena central (**endoflebitis**). Las células de Kupffer se encuentran aumentadas de tamaño, se proyectan hacia la luz del sinusoides y contienen pigmento de lipofusina y restos celulares fagocitados. Es frecuente la colestasis y cuando es grave se denomina **hepatitis colestásica**. En estos casos, muchos hepatocitos se encuentran distribuidos alrededor de la luz, proporcionando al conjunto un aspecto acinoso o glandular. La luz de estos "ácinos" puede contener grandes tapones de bilis.

Las células inflamatorias crónicas se acumulan dentro de los espacios portales. Las células linfocíticas dentro de los espacios portales pueden formar folículos, en especial con la hepatitis C. La placa limitante de hepatocitos alrededor de los espacios portales se mantiene por lo general intacta. Los cambios histopatológicos desaparecen gradualmente durante la recuperación y la arquitectura hepática normal se recupera por completo.

La necrosis hepática confluyente afecta a todas las regiones del lobulillo

La **necrosis hepática confluyente** alude a una forma particularmente grave de hepatitis viral aguda que se caracteriza por la muerte de numerosos hepatocitos en una distribución geográfica, y en casos extremos, por la muerte de prácticamente todas las células del hígado (**necrosis hepática masiva**). La causa viral más común es la hepatitis B aguda; rara vez la necrosis hepática confluyente es resultado de la infección por otros virus hepatotropos. Cabe destacar que las lesiones no se limitan a la hepatitis viral porque también pueden ser encontradas después de la exposición a diversos agentes hepatotóxicos y en la hepatitis autoinmunitaria (v. a continuación). A diferencia de las formas comunes de hepatitis viral aguda, en las que la necrosis de células hepáticas se presenta aleatoriamente y en parches, en la necrosis hepática confluyente se ven afectadas característicamente todas las lesiones del lobulillo. Las lesiones por necrosis hepática confluyente, en orden de gravedad creciente, son la necrosis en puentes, la necrosis submasiva y la necrosis masiva.

NECROSIS EN PUENTES: Como la forma más leve dentro del espectro de las lesiones que constituyen la necrosis hepática confluyente se encuentran las bandas de necrosis (necrosis en puentes) que aparecen entre los espacios portales, entre las venas centrales adyacentes y entre los espacios portales y las venas centrales (fig. 14-29). La necrosis de hepatocitos de las placas adyacentes da como resultado la insuficiencia del estroma de colágeno para formar bandas de tejido conjuntivo, la cual se observa mejor con tinción de reticulina. Cuando estas bandas rodean una zona de hepatocitos viables, aparece un patrón nodular, similar al observado en la cirrosis.

NECROSIS HEPÁTICA SUBMASIVA: Esta forma de hepatitis aguda constituye una forma más grave de daño por necrosis de todos los lóbulos o de grupos de lobulillos adyacentes. Desde el punto de vista clínico, estos pacientes presentan hepatitis grave, que puede evolucionar con rapidez a insuficiencia hepática, en cuyo caso la enfermedad es clasificada desde el punto de vista clínico como **hepatitis fulminante**.

NECROSIS HEPÁTICA MASIVA (ATROFIA AGUDA AMARILLA): La necrosis hepática masiva, la variante más peligrosa de la hepatitis viral aguda, es por fortuna rara. Es una forma de hepatitis fulminante que casi siempre lleva a la muerte. Desde el punto de vista macroscópico, el hígado se observa reducido a un tamaño de 500 g (una



Figura 14-29. Necrosis hepática confluyente. Zonas hemorrágicas de puentes de necrosis adyacentes a las venas centrales y espacios portales (necrosis en puentes).

tercera parte de su peso normal). La cápsula se aprecia arrugada y el parénquima tiene aspecto moteado, con manchas rojas y es de consistencia suave y flácida. Prácticamente todos los hepatocitos se encuentran necróticos (fig. 14-30) y los lobulillos hepáticos están representados sólo por una trama de colágeno, que en muchas regiones ha sido afectada. Los macrófagos, eritrocitos y restos necróticos ocupan los sinusoides. Por razones desconocidas, la necrosis masiva no desencadena una respuesta inflamatoria intensa ni en el parénquima ni en los espacios portales. El trasplante hepático es la piedra angular del tratamiento.

La hepatitis crónica puede ser una complicación de las hepatitis B y C, así como de diversas enfermedades metabólicas e inmunitarias

El espectro morfológico de la hepatitis crónica varía desde un estadio leve, inflamación portal con pocas o ninguna prueba de necrosis de hepatocitos (fig. 14-31), hasta inflamación generalizada, con necrosis y fibrosis que con frecuencia desembocan en cirrosis (fig. 14-32).

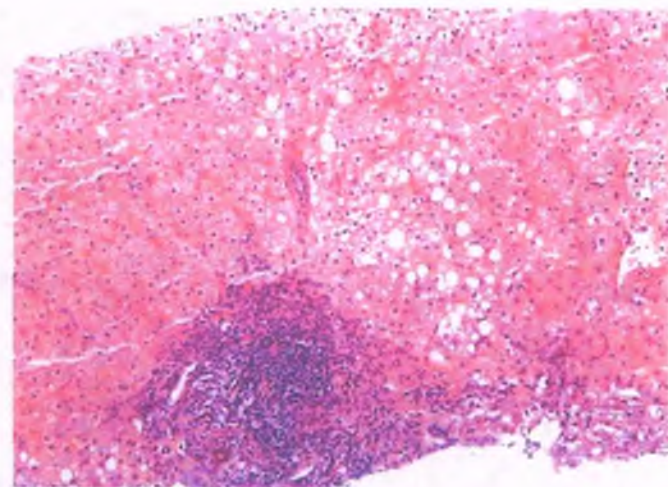


Figura 14-31. Hepatitis crónica leve. Microfotografía en la que se observa un espacio portal infiltrado por células inflamatorias mononucleares. El parénquima lobulillar está intacto. Con frecuencia hay cambios esteatósicos leves acompañando a la hepatitis C.

LESIONES DEL ESPACIO PORTAL: En la hepatitis crónica los espacios portales tienen un grado variable de infiltración por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos (figs. 14-31 y 14-32). Estos espacios portales expandidos presentan con frecuencia proliferación de leve a intensa de conductillos biliares, los cuales son una respuesta inespecífica ante el daño hepático crónico. En caso de hepatitis C crónica, aparecen grupos de conglomerados linfoides o folículos con centro reactivo.

NECROSIS FRAGMENTARIA: Este término indica la destrucción inflamatoria localizada de las placas limitantes de los hepatocitos. El infiltrado inflamatorio crónico periportal produce un borde irregular entre los espacios portales y el parénquima lobulillar (fig. 14-32 A).

LESIONES INTRALOBULILLARES: La necrosis localizada y la inflamación dentro del parénquima son características de la hepatitis crónica. Es frecuente la presencia de cuerpos acidófilos dispersos y células de Kupffer aumentadas de tamaño dentro de los sinusoides (fig. 14-28). En la hepatitis crónica B, los hepatocitos pueden presentar citoplasma granular abundante con HBsAg (hepatocitos en vidrio esmerilado) (fig. 14-33).

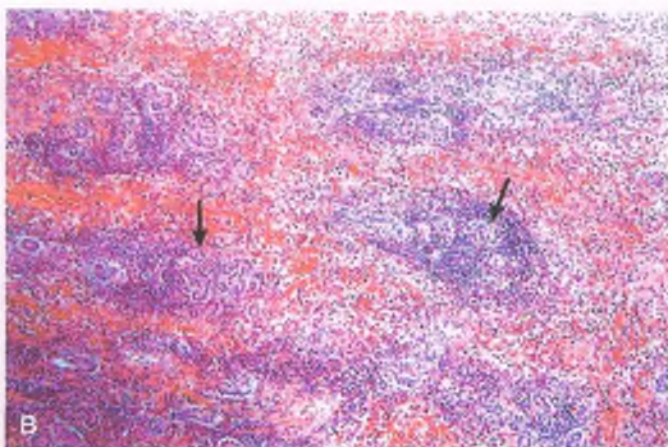


Figura 14-30. Necrosis hepática masiva. **A.** El hígado tiene una consistencia suave y un tamaño reducido además de un aspecto moteado, amarillento en la superficie ("atrofia aguda amarilla"). **B.** Microfotografía en la que se observa ausencia total de hepatocitos. La estructura reticular del lobulillo está rota. Los espacios portales (flechas) están expandidos y contienen conductos biliares en proliferación.

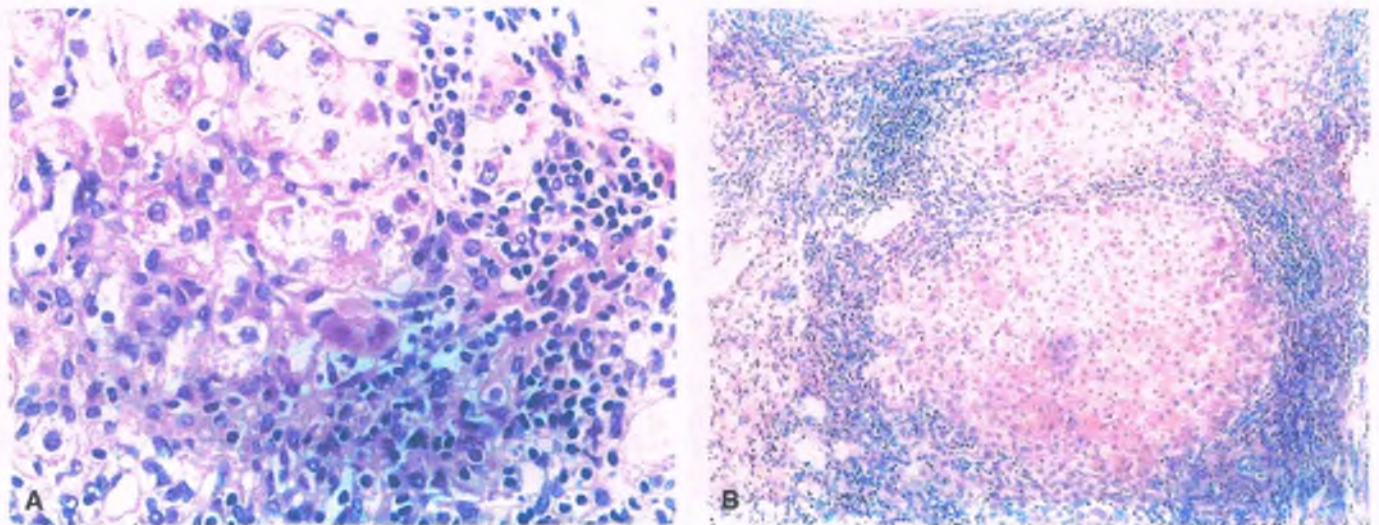


Figura 14-32. Hepatitis crónica grave. **A.** Microfotografía en la que se observa infiltrado inflamatorio mononuclear en un espacio portal dilatado (*abajo a la derecha*). La inflamación afecta a la placa limitante y a grupos que rodean a los hepatocitos en el borde del espacio portal. **B.** **Hepatitis crónica con cirrosis.** Microfotografía de una biopsia hepática de un paciente con hepatitis C crónica de larga evolución en la que se observa fibrosis en puentes y transformación nodular.

FIBROSIS PERIORTAL: Pérdida progresiva de los hepatocitos periportales por necrosis fragmentaria que produce un depósito de colágeno, que da a los espacios portales un aspecto en forma de estrella. Con el tiempo, se presenta una fibrosis en la que establece un puente entre los espacios portales adyacentes o dentro del lobulillo mismo hacia la vena central, lo cual produce finalmente cirrosis (fig. 14-32 B).

Hepatitis autoinmunitaria

La hepatitis autoinmunitaria es una forma grave de hepatitis crónica de causa desconocida que se relaciona con autoanticuerpos en la circulación y elevada concentración de inmunoglobulinas en suero. El trastorno puede aparecer a cualquier edad pero es más común en mujeres jóvenes. Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes son hombres.

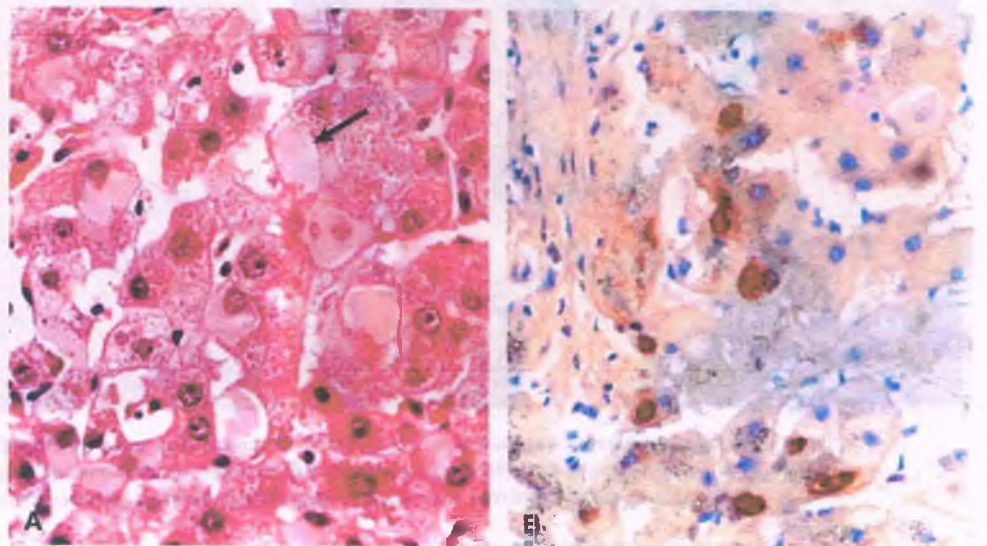
En Estados Unidos, la hepatitis autoinmunitaria se manifiesta hasta en 200 000 personas y constituye el 6% de todas las indicaciones de trasplante de hígado.



PATOGENIA MOLECULAR: Se han identificado dos tipos de hepatitis autoinmunitaria:

- La hepatitis autoinmunitaria **tipo I** es la forma más común (el 80% de los casos) y se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-nucleares y anti-músculo liso. Cerca del 70% de los casos se presentan en mujeres jóvenes menores de 40 años de edad, de entre las cuales un tercio presentan otras enfermedades autoinmunitarias, incluyendo tiroiditis, artritis reumatoide y colitis ulcerativa. Cabe destacar que una cuarta parte de los pacientes con hepatitis auto-

Figura 14-33. Hepatocitos en "vidrio esmerilado". **A.** Microfotografía del hígado de un paciente con hepatitis B crónica en la que se observan hepatocitos dispersos (*flechas*) con abundante citoplasma granular que contiene antígenos de superficie contra hepatitis B (HBsAg). **B.** La misma muestra teñida para identificar HBsAg mediante la técnica de inmunoperoxidasa. Es evidente la presencia de abundante HBsAg citoplasmático de color café.



inmunitaria tipo I presentan cirrosis, lo que indica que la enfermedad ha tenido por lo general una etapa asintomática prolongada. Se han identificado múltiples anticuerpos contra enzimas citosólicas, pero el receptor de asialoglicoproteína de la membrana de los hepatocitos es el blanco más probable de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos. La susceptibilidad a la hepatitis autoinmunitaria tipo I se ubica principalmente dentro del gen HLA-DRB1. Una pequeña parte de los pacientes presentan un "síndrome de superposición" mal caracterizado que consiste en una mezcla de rasgos clínicos e histológicos de hepatitis autoinmunitaria y cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria.

- La hepatitis autoinmunitaria tipo II se presenta principalmente en niños de 2 a 14 años de edad y se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra los microsomas hepáticos y renales (anti-LKM). Sin embargo, el blanco de los autoantígenos es la enzima metabolizadora de fármacos tipo P450 (CYP 2D6). Los pacientes presentan con frecuencia otras enfermedades autoinmunitarias, en especial diabetes tipo I y tiroiditis. El fundamento genético de la hepatitis autoinmunitaria tipo II está menos definido que en el tipo I.



PATOLOGÍA: La hepatitis autoinmunitaria se asemeja esencialmente al aspecto histológico de la hepatitis aguda y crónica viral, aunque la inflamación lobulillar y la necrosis tienden a ser más acentuadas. Una característica diagnóstica importante es la presencia de abundante infiltrado inflamatorio rico en células plasmáticas. En casos agudos graves puede observarse necrosis hepática confluyente.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La hepatitis autoinmunitaria es más común en mujeres y puede desarrollarse lentamente, con frecuencia se pueden identificar antecedentes personales o familiares de autoinmunidad. Es habitual que se sienta fatiga y malestar leve en el cuadrante superior derecho del abdomen. En algunos casos, puede haber un aumento importante de la concentración de aminotransferasa en suero (p. ej., aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT]), que en ocasiones supera las 1 000 UI/ml. Es característica una hiperglobulinemia pronunciada. En casos graves, puede haber ictericia, alteración en la función de síntesis del hígado e incluso insuficiencia hepática. En algunas ocasiones puede presentarse una variante fulminante. Si el síndrome no recibe tratamiento, la hepatitis autoinmunitaria con frecuencia evoluciona a cirrosis.

Las hepatitis autoinmunitaria suele responder al tratamiento con corticoesteroides, en especial cuando se combina con medicamentos inmunodepresores, por lo general azatioprina. El trasplante hepático es una opción en los pacientes en los que la enfermedad evoluciona a cirrosis terminal. La enfermedad recidiva hasta en el 20% de los casos después de trasplante hepático. La hepatitis autoinmunitaria de novo se presenta rara vez en pacientes que han sido sometidos a trasplante hepático por otras indicaciones.

Hepatopatía alcohólica

Los efectos dañinos del consumo excesivo de alcohol (etanol, alcohol etílico) han sido identificados desde los primeros días de la historia. Ya el profeta Isaías advertía, "¡Ay de aquellos valientes que se atreven a tomar vino!". Aunque los primeros investigadores confundían el daño hepático por alcohol con los efectos de la desnutrición, el etanol por sí mismo es una hepatotóxica que actúa tanto de forma directa como indirecta.



EPIDEMIOLOGÍA: La cirrosis es más prevalente en los países con mayor consumo per cápita de alcohol, independientemente de la bebida de elección (p. ej., vino en Francia, cerveza en Australia, destilados en Escandinavia). Aunque sólo una minoría de los alcohólicos crónicos desarrollan cirrosis, la relación dosis-respuesta entre la dosis consumida de alcohol durante la vida (duración de la exposición y consumo diario de alcohol) y la aparición de cirrosis está bien establecida.

Alrededor del 10% de la población adulta en Estados Unidos consume alcohol en exceso. En otros países, esta cantidad es considerablemente mayor. Cerca del 15% de los alcohólicos desarrollan cirrosis, y muchos de estos pacientes mueren por insuficiencia hepática o por complicaciones extrahepáticas de la cirrosis. De hecho, en muchas zonas urbanas de Estados Unidos con alta prevalencia de alcoholismo, la cirrosis hepática es la tercera o cuarta causa de muerte en hombres menores de 45 años de edad.

La cantidad de alcohol necesaria para producir daño hepático crónico depende del volumen corporal, la edad, el género y el origen étnico, pero el rango más bajo parece ser de alrededor de 20g/día (aproximadamente dos onzas [60 ml] de un whisky de 43 grados [86 proof], dos vasos de vino o dos botellas de cerveza de 350 ml por día) para mujeres y 40g/día en hombres; en general, más de 10 años de consumo de alcohol con esta concentración es suficiente para producir cirrosis, aunque algunos pocos pacientes cirróticos refieren períodos más cortos de consumo intensivo de alcohol.

Las mujeres tienen predisposición a los efectos dañinos del alcohol. Las razones de la mayor sensibilidad en las mujeres se desconocen pero quizá tienen relación con la diferente velocidad de metabolización del etanol en relación con los hombres y con un índice de masa corporal inferior. La epidemiología de la hepatopatía alcohólica se ha complicado en fecha reciente por el descubrimiento de su asociación con los virus hepatotropos. La prevalencia de marcadores de VHB en suero es de dos a cuatro veces mayor en los alcohólicos que en la población de control.

La prevalencia de anticuerpos del VHC es de hasta el 10% entre los alcohólicos y es considerablemente mayor entre los alcohólicos con hepatopatía crónica. Como se ha señalado anteriormente, los pacientes que consumen alcohol y padecen hepatitis C tienen mayor probabilidad de desarrollar enfermedad hepática que sus contrapartes no infectadas con hepatitis C.

El etanol se metaboliza principalmente por el hígado

El etanol es absorbido con rapidez en el estómago y se distribuye a todo el compartimento hídrico del cuerpo. Entre el 5 y el 10% se excreta sin cambios, principalmente por la orina y el aire espirado. El resto, casi el 90% de lo que se ha consumido, es metabolizado por el hígado a acetaldehído y acetato, principalmente por acción de la enzima citoplasmática alcohol deshidrogenasa (ADH). El sistema de oxidación del etanol en los microsomas, presente en el retículo endoplasmático liso, que es una oxidasa de función mixta, supone una vía metabólica menor para el alcohol. A diferencia de la mayoría de los medicamentos, la eliminación del alcohol del cuerpo tiene un patrón lineal, es decir, una cantidad fija es metabolizada por unidad de tiempo. En términos generales, para un individuo medio del sexo masculino, se eliminan de 7 a 10 g de alcohol por hora. Sin embargo, conforme la vía de metabolismo microsomático del etanol alcanza la sobrerregulación en alcohólicos crónicos, estos individuos metabolizan el etanol con mayor rapidez, siempre y cuando no tengan insuficiencia hepática activa.

El consumo de alcohol ocasiona un espectro de enfermedades hepáticas

La hepatopatía alcohólica se manifiesta con tres patrones morfológicos y clínicos: esteatosis hepática, hepatitis alcohólica aguda y cirrosis. Aun-

que estas lesiones por lo general se presentan secuencialmente, pueden coexistir en cualquier combinación, y en la actualidad se las considera entidades independientes.

Esteatosis hepática

PATOGENIA MOLECULAR: Prácticamente todos los alcohólicos crónicos, independientemente de su hábito de consumo de alcohol, acumulan grasa en los hepatocitos (**esteatosis**). La patogenia del hígado graso no es del todo conocida; se supone que contribuyen en diferente grado diversos mecanismos dependiendo de la cantidad de alcohol ingerido, la cantidad de grasas en la dieta, las reservas corporales de grasas, el estado hormonal y otras variables. *De cualquier manera, la acumulación de grasa depende con toda claridad de la ingesta de alcohol, ya que desaparece por completo y rápidamente al suspender el consumo de alcohol.*

La grasa de la dieta, en forma de quilomicrones y ácidos grasos libres, es transportada al hígado, donde es absorbida por los hepatocitos. Los triglicéridos son entonces hidrolizados hacia ácidos grasos libres. Éstos, de hecho, favorecen la β -oxidación en las mitocondrias o se convierten en triglicéridos en el retículo endoplasmático. Los triglicéridos recién sintetizados son secretados como lipoproteínas o son conservados para su almacenamiento.

La mayoría de la grasa depositada en el hígado después del consumo crónico de alcohol se deriva de la dieta. El etanol aumenta la lipólisis y por lo tanto la liberación de los ácidos grasos libres hacia el hígado. Dentro de los hepatocitos, el etanol 1) aumenta la síntesis de ácidos grasos; 2) disminuye la oxidación mitocondrial de ácidos grasos; 3) aumenta la producción de triglicéridos, y 4) impide la liberación de lipoproteínas. En conjunto, estos efectos metabólicos favorecen la presencia de un hígado graso.



PATOLOGÍA: En el caso de un consumo elevado de alcohol, el hígado adquiere un color amarillento y aumenta de volumen, en algunas ocasiones de forma masiva, hasta tres veces su peso normal. El aumento en el peso no es reflejo de la acumulación de grasa solamente ya que también hay aumento de proteínas y agua. En el análisis microscópico, la magnitud de la acumulación de grasa visible varía desde diminutas gotas dispersas en el citoplasma de unos cuantos hepatocitos hasta la presencia de células con el citoplasma distendido por la confluencia de gotas de grasa (fig. 14-34). En este último caso, los hepatocitos son difíciles de identificar y adquieren el aspecto de adipocitos con su citoplasma ocupado por un área de color más claro y su núcleo aplanado y desplazado hacia la periferia de la célula.

El aspecto ultraestructural de los hepatocitos en el hígado graso a causa del alcohol es reflejo de la citotoxicidad del etanol más que un efecto de la grasa en sí mismo. Las mitocondrias están aumentadas de tamaño y en ocasiones adquieren formas bizarras y alcanzan un gran volumen. El retículo endoplasmático liso es hiperplásico y se asemeja al producido por otros inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos microsómicos (v. cap. 1).

Los cambios estructurales en las mitocondrias y el retículo endoplasmático producidos por la ingestión crónica de etanol van aparejados a alteraciones funcionales. Las mitocondrias hepáticas muestran disminución en la velocidad de oxidación de sustratos (p. ej., de ácidos grasos) e imposibilidad de formación de adenosina trifosfato (ATP). La hiperplasia del retículo endoplasmático liso se acompaña de aumento de la actividad del sistema de oxidasas mixtas dependientes del citocromo P450. No solamente se induce el sistema microsómico de oxidación del etanol sino el metabolismo de diversas sustancias. *El aumento*

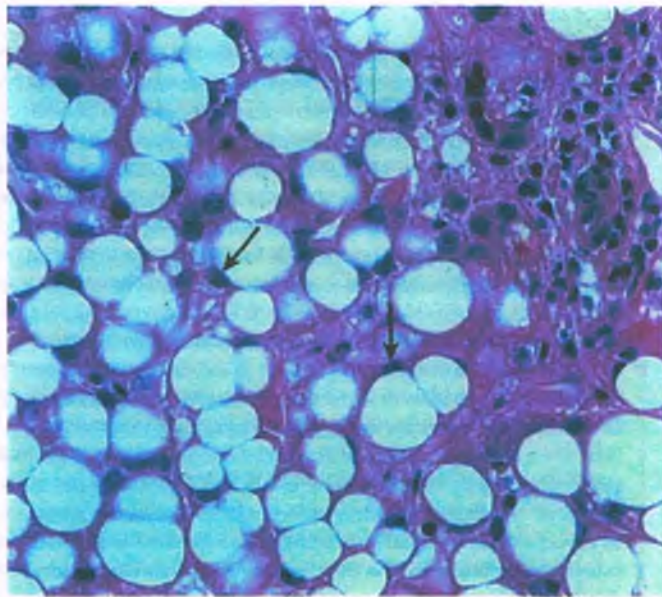


Figura 14-34. Hígado graso alcohólico. Microfotografía en la que se observa el citoplasma de casi todos los hepatocitos distendido por la presencia de grasa que desplaza el núcleo hacia la periferia (flechas).

de la función microsómica también incrementa el metabolismo de toxinas hepáticas, con lo cual exagera el daño que estas sustancias pueden producir como es el caso del paracetamol. En contraste con el consumo crónico de alcohol, que favorece la función microsómica, la presencia de etanol después de la ingestión aguda de alcohol inhibe las oxidasas de función mixta y disminuye agudamente la velocidad de eliminación de sustancias del organismo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con esteatosis hepática no complicada tienen de manera sorprendente escasos síntomas de hepatopatía. A pesar de los importantes cambios morfológicos en el hígado, el hígado graso por alcohol es completamente reversible y no conlleva por sí mismo el riesgo de otras enfermedades más graves. El mejor tratamiento para la esteatosis hepática por alcohol es la abstinencia. El hígado graso es característico del alcoholismo pero no se restringe a él. También existe el hígado graso no alcohólico (v. a continuación), debido a hepatitis C, después de la administración de ciertos medicamentos y en muchas otras enfermedades.

Hepatitis alcohólica

La hepatitis alcohólica se caracteriza por 1) necrosis de hepatocitos, sobre todo de la zona central; 2) inclusiones citoplasmáticas hialinas dentro de los hepatocitos (cuerpos de Mallory); 3) un infiltrado inflamatorio de neutrófilos en los lobulillos, y 4) fibrosis perivenular (fig. 14-35). **La patogenia de la hepatitis alcohólica es desconocida.** Los alcohólicos pueden tener hígado graso leve durante muchos años y, sin que haya ningún cambio en los hábitos de consumo de alcohol, se desarrolla súbitamente hepatitis alcohólica aguda. Puede tener larga duración, y la hepatitis alcohólica subclínica puede anteceder a la aparición de manifestaciones clínicas de hepatitis propiamente dicha. De cualquier manera, el inicio por lo general súbito de la hepatitis alcohólica indica que podría estar involucrado algún cofactor ambiental o fisiológico, aunque ninguno ha sido identificado hasta el momento.



PATOLOGÍA: De manera característica, la arquitectura hepática está intacta, de manera que los espacios portales están en situación normal en relación con las vénulas centra-

les. Los hepatocitos muestran edema hidrópico variable, lo cual les da un aspecto heterogéneo. Pueden observarse hepatocitos necróticos aislados o cúmulos que tienen el núcleo picnótico y cariorrhexis. Algunos hepatocitos dispersos contienen **cuerpos de Mallory (alcohólico hialino)** (fig. 14-35). Estas inclusiones citoplasmáticas son más comunes en los hepatocitos con daño evidente e inflamados y se presentan como espículas irregulares de material eosinófilo o como masas eosinófilas sólidas, por lo general de distribución perinuclear. Desde el punto de vista estructural, son conglomerados de filamentos intermedios (citoqueratina) (fig. 14-35 C). Los hepatocitos dilatados con daño, particularmente aquéllos con cuerpos de Mallory, están rodeados por neutrófilos y presentan un infiltrado inflamatorio intralobulillar más difuso. Hay presencia de colestasis leve a grave en hasta una tercera parte de los casos. La hepatitis alcohólica suele superponerse a la esteatosis hepática previa aunque la acumulación de grasa predisponga o contribuya a la aparición de hepatitis alcohólica.

El depósito de colágeno está siempre presente en la hepatitis alcohólica, en especial alrededor de las venas centrales (vénuclas hepáticas terminales). La exposición crónica al alcohol activa a las células estrelladas en el hígado (células de Ito) que depositan colágeno intrasinusoidal. En casos graves, los sinusoides perivenulares y venulares están obstruidos y rodeados por tejido fibroso denso que ocasiona la llamada esclerosis hialina central (figs. 14-35 y 14-36). La **esclerosis hialina central** con frecuencia se relaciona con hipertensión portal no cirrótica.

Los espacios portales en la hepatitis alcohólica son altamente variables. Algunos son prácticamente normales, en tanto que otros se encuentran aumentados de tamaño y contienen infiltrado mononuclear y proliferación de conductillos biliares. Los espacios portales deformados muestran con frecuencia brotes de tejido fibroso dentro de los lobulillos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con hepatitis alcohólica presentan malestar general y anorexia, fiebre, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho e ictericia. Es habitual la leucocitosis. Hay un aumento moderado en la concentración de aminotransferasas en suero, en particular AST, pero no en el grado observado en la hepatitis viral. En concordancia, la AST por lo general se mantiene por debajo de 400; la relación AST:ALT es por lo general 2:1. Es habitual el aumento en la fosfatasa alcalina en suero. En casos graves, hay alargamiento del tiempo de protrombina, lo cual se relaciona con un mal pronóstico.

El pronóstico en los pacientes con hepatitis alcohólica es reflejo de la gravedad del daño a los hepatocitos. En algunos pacientes, la enfermedad evoluciona con rapidez hacia una insuficiencia hepática y la muerte. La mortalidad en la etapa aguda de la hepatitis alcohólica es de alrededor del 10%. La mayor parte de los que dejan de consumir alcohol después de recuperarse de hepatitis alcohólica aguda se mantienen asintomáticos. Sin embargo, hasta el 70% de aquellos que continúan bebiendo desarrollan finalmente cirrosis.

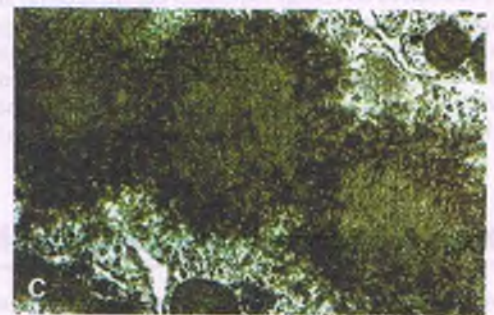
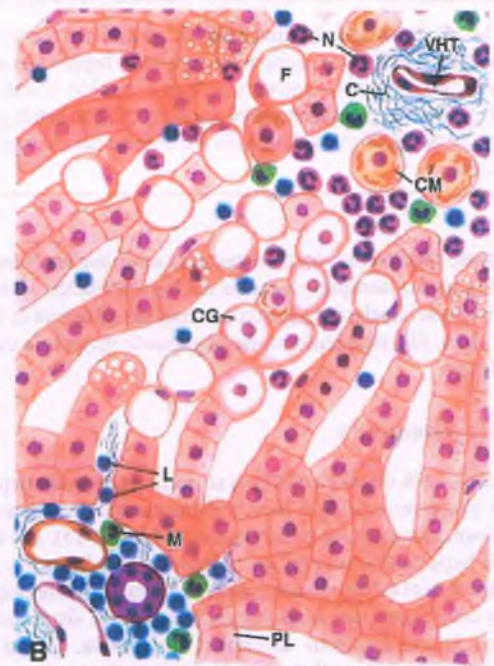
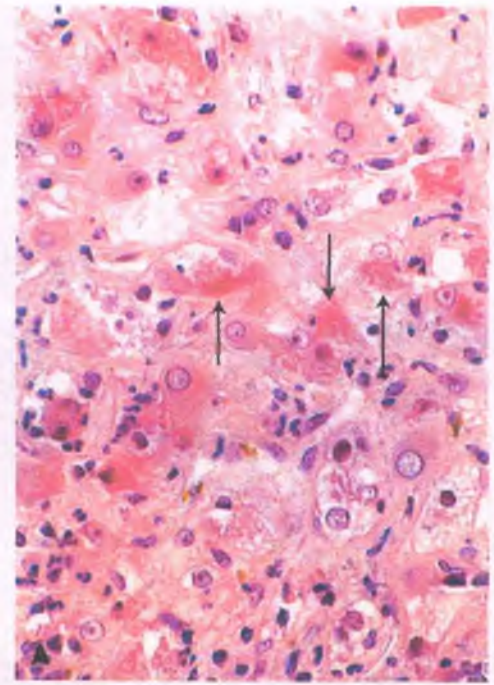


Figura 14-35. Hepatitis alcohólica. A. Microfotografía en la que se observan necrosis y degeneración de hepatocitos, cuerpos de Mallory (inclusiones eosinófilas) en el citoplasma de los hepatocitos dañados (flechas) e infiltración por neutrófilos. **B. Representación esquemática de las principales características patológicas de la hepatitis alcohólica.** Predominan las lesiones centrolobulillares e incluyen necrosis y pérdida de hepatocitos, células en forma de globo (CG) y cuerpos de Mallory (CM) en el citoplasma de los hepatocitos dañados. El infiltrado inflamatorio está constituido principalmente por neutrófilos (N), aunque pueden estar presentes algunos linfocitos (L) y macrófagos (M). La vena central, o la vénucla hepática terminal (VHT), se encuentra rodeada de tejido conjuntivo (C) (esclerosis central; fig. 14-36). Los hepatocitos repletos de grasa (G) son evidentes en el lobulillo. El espacio portal muestra inflamación crónica moderada y la placa limitante (PL) presenta rotura local. **C. Ultraestructura de los cuerpos de Mallory.** En el citoplasma de los hepatocitos se observan haces densos de filamentos de citoqueratina.

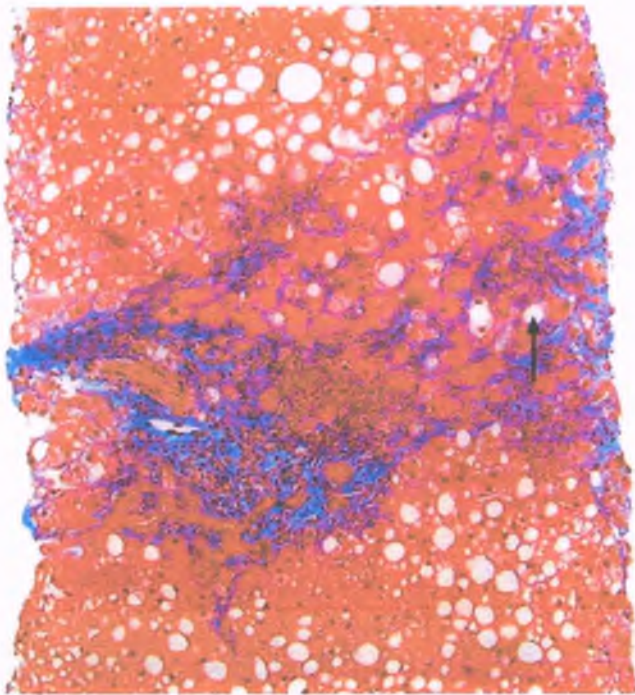


Figura 14-36. Esclerosis hialina central. En esta microfotografía (tinción tricrómica) del hígado de un paciente con esteatosis hepática no alcohólica se observa la vénula terminal central obstruida por tejido fibroso (azul). A la izquierda se observa un espacio portal expandido. Obsérvese la grasa macrovesicular (flecha). Esta lesión se asemeja a la observada en la esteatosis hepática alcohólica.

Se suele administrar corticoesteroides a los pacientes con hepatitis alcohólica grave, siempre y cuando no haya infección o insuficiencia renal, ya que se ha relacionado con una mejoría en la tasa de mortalidad a corto plazo. El tratamiento nutricional puede mejorar la evolución de los pacientes.

Cirrosis alcohólica

En cerca del 15% de los alcohólicos se presenta necrosis hepatocelular, fibrosis y regeneración que lleva a la formación de tabiques fibrosos que rodean a los nódulos hepatocelulares (fig. 14-13). Las otras lesiones por hepatopatía alcohólica (hígado graso, hepatitis alcohólica persistente) se observan con frecuencia conjuntamente con cirrosis, y algunos consideran que la evolución a la cirrosis alcohólica requiere al menos de una hepatitis alcohólica subclínica. Se ha propuesto que la activación de las células estrelladas hepáticas como productoras de colágeno intrasinusoidal puede contribuir a la patogenia de la cirrosis. El pronóstico en caso de cirrosis alcohólica establecida es considerablemente mejor en aquellos que dejan de consumir alcohol. Independientemente de ello, muchos pacientes evolucionan a enfermedad hepática terminal y la hepatopatía alcohólica es una indicación común para el trasplante hepático.

Esteatosis hepática de causa no alcohólica

La esteatosis hepática no alcohólica se denomina así por su estrecha similitud con la hepatopatía alcohólica. Es parte del espectro del daño hepático que comienza con esteatosis simple, con o sin hepatitis asociada (esteatohepatitis no alcohólica) y que evoluciona a fibrosis en puentes y cirrosis. Los factores de riesgo para esteatosis hepática no

alcohólica incluyen obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemia (v. cap. 22). Cerca de la mitad de los pacientes con obesidad grave y diabetes presentan esteatohepatitis no alcohólica y hasta en una quinta parte de esta población se desarrolla cirrosis.

Las características histológicas de la esteatosis hepática no alcohólica se superponen a las de la hepatopatía alcohólica e incluyen esteatosis, inflamación portal y lobulillar, necrosis hepáticas, cuerpos de Mallory y fibrosis. Igual que en la enfermedad hepática por alcoholismo, la fibrosis centrolobulillar es habitual (fig. 14-36). Con la aparición de cirrosis, la esteatosis a menudo desaparece. **Por tanto, la esteatosis hepática no alcohólica quizás sea la causa de muchos casos de la llamada cirrosis criptógena.**

La esteatosis hepática no alcohólica puede ser resultado de daño oxidativo al hígado. A este respecto, la patogenia de la esteatosis hepática no alcohólica y de la esteatohepatitis no alcohólica puede superponerse a la hepatitis alcohólica. La resistencia a la insulina suele relacionarse con aumento de la oxidación mitocondrial hepática de ácidos grasos libres, aumento del estrés oxidativo y peroxidación lipídica y al parecer es uno de los principales factores de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica. La evolución a cirrosis en el hígado alcohólico es por lo general lenta y muchos pacientes permanecen asintomáticos, presentando sólo un aumento moderado en las enzimas hepáticas en suero.

La disminución del peso, incluyendo cirugía bariátrica, tiende a mejorar la esteatosis hepática no alcohólica y la esteatohepatitis no alcohólica, pero aún no se cuenta con un tratamiento definitivo. Hay varios medicamentos utilizados para tratar el componente inflamatorio de la esteatohepatitis no alcohólica, incluyendo antioxidantes y fármacos empleados para tratar la resistencia a la insulina (p. ej., metformina, tiazolidinedionas) que pueden dar lugar a fibrosis. Sin embargo, no hay un tratamiento de rutina para la esteatohepatitis no alcohólica.

Cirrosis biliar primaria

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática colestásica progresiva crónica de origen inmunitario caracterizada por la destrucción de los conductos biliares intrahepáticos (**colangitis destructiva no supurativa**). La pérdida de los conductos biliares conduce a incapacidad para la secreción de bilis, colestasis y daño hepático. La CBP se presenta principalmente en mujeres adultas (predominio en mujeres respecto a hombres de 10:1). El término cirrosis en este contexto puede resultar en algunas ocasiones confuso: la cirrosis es en la actualidad una complicación tardía de la enfermedad.

La CBP constituye hasta el 2% de todas las muertes por cirrosis. Los casos son esporádicos, aunque hay agrupación familiar de la enfermedad en algunos. La prevalencia en familias de pacientes con CBP es considerablemente mayor que en la población general, lo cual indica una predisposición hereditaria.

PATOGENIA MOLECULAR: La CBP se relaciona con diversas alteraciones inmunitarias y por lo tanto se considera una enfermedad autoinmunitaria. La mayoría de los pacientes (85%) tienen al menos una enfermedad inmunitaria y casi la mitad (40%) tienen dos o más de estas enfermedades. Entre otros trastornos se pueden mencionar la tiroiditis crónica, la artritis reumatoide, la esclerodermia, el síndrome de Sjögren y el lupus eritematoso sistémico. Se ha señalado la similitud molecular con ciertas bacterias o factores ambientales como un mecanismo desencadenante de la autoinmunidad en la CBP, pero aún no se tienen pruebas convincentes.

La familia DRB1*008 de los genes que codifican para el complejo principal de histocompatibilidad se relaciona con CBP, en tanto que la enfermedad es menos común en personas portadoras de las fami-

lias DRB1*11 y DRB1*13. Se han detectado polimorfismos de genes claves para la regulación inmunitaria, como aquellos que codifican para el factor de necrosis tumoral y el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos en pacientes con diversas enfermedades autoinmunitarias, incluyendo la CBP. La mayor frecuencia de monosomía del cromosoma X podría explicar el importante predominio en mujeres del CBP.

Tanto la inmunidad humoral como la celular parecen estar alteradas. La concentración de inmunoglobulinas en suero está aumentada, en especial la IgM. *Aproximadamente el 95% de los pacientes presentan anticuerpos antimitocondriales circulantes, un signo comúnmente utilizado para el diagnóstico de CBP.* Los autoanticuerpos se fijan a los epítomos relacionados con el complejo de piruvato deshidrogenasa mitocondrial. A pesar de su especificidad, los anticuerpos antimitocondriales no afectan a la función mitocondrial y al parecer no tienen ningún papel en la patogenia o la evolución de la enfermedad. Otros autoanticuerpos circulantes son los antinucleares, antitiroideos, antiplaquetarios, contra el receptor de acetilcolina y antirribonucleoproteínas. El sistema de complemento está activado de forma crónica.

Las células que rodean e infiltran las áreas de lesión de los conductos biliares son predominantemente linfocitos inhibidores/citotóxicos (CD8⁺), lo cual indica que podrían estar involucrados en la destrucción del epitelio de los conductos.



PATOLOGÍA: Las etapas patológicas de la CBP incluyen lesiones ductales, cicatrices y cirrosis.

ETAPA I: LESIÓN DE CONDUCTO: La característica temprana de la CBP es una lesión única, una **colangitis destructiva crónica** que sólo afecta a los conductos biliares intrahepáticos de tamaño menor o medio (fig. 14-37). La lesión de los conductos biliares es segmentaria y aparece como localizada en los cortes histológicos. Los conductos biliares están rodeados en su mayor parte por linfocitos, pero pueden observarse células plasmáticas y macrófagos. El epitelio de los conductos biliares es irregular e hiperplásico, estratificado y con algunos crecimientos papilares internos de células epiteliales. Con frecuencia aparecen granulomas epitelioides pequeños en los espacios portales y pueden alcanzar los conductos biliares. En la CBP etapa I, el parénquima lobular tiende a ser normal.

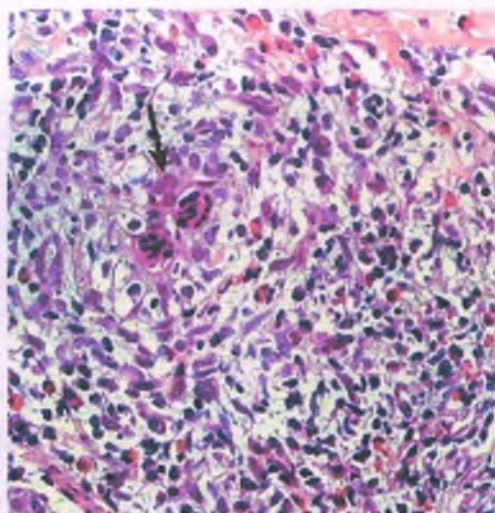


Figura 14-37. Cirrosis biliar primaria (CBP), etapa I. Microfotografía en la que se observa un espacio portal dilatado con infiltrado inflamatorio formado por linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos. Un conducto biliar (flecha) se ve dañado por la inflamación.

ETAPA II: CICATRIZACIÓN: Como resultado de la inflamación destructiva en la etapa I de la CBP, los conductos biliares más pequeños prácticamente desaparecen, y en cambio se observan lesiones cicatriciales en los conductos biliares de tamaño intermedio. La proliferación de los conductillos biliares dentro de los espacios portales es habitual y por lo general abundante. Las paredes de colágeno se extienden hacia los espacios portales dentro del parénquima lobulillar y comienzan a rodear algunos lóbulos. La colestasis, cuando está presente, puede ser grave y está localizada en la periferia de los espacios portales.

ETAPA III: CIRROSIS: La etapa final de la CBP es la cirrosis, caracterizada por un color verde oscuro de tipo biliar en el hígado que muestra un aspecto nodular fino. En el análisis microscópico, los conductos biliares de pequeño calibre son escasos y los de tamaño mediano mucho menos. Hay poca inflamación dentro del tabique fibroso o de los nódulos parenquimatosos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: *Entre el 90 y el 95% de los pacientes con CBP son mujeres, por lo general de 30 a 65 años de edad.* Los síntomas iniciales más comunes son fatiga y prurito, pero muchos pacientes no tienen síntoma alguno en la primera etapa de la CBP. Algunos continúan asintomáticos y al parecer tienen un excelente pronóstico; otros desarrollan finalmente cirrosis avanzada con todas sus complicaciones. El diagnóstico de CBP se confirma cuando un paciente cumple con dos o tres de los criterios aceptados internacionalmente: 1) concentración de anticuerpos antimitocondriales mayor o igual a 1:40; 2) pruebas bioquímicas de colestasis, como el aumento de la fosfatasa alcalina en suero al menos durante 6 meses, y 3) patrón histopatológico característico en el hígado. El diagnóstico poco frecuente de la denominada CBP negativa para anticuerpos antimitocondriales se basa en las características histopatológicas y las manifestaciones clínicas (criterios 2 y 3).

De manera característica, en la CBP la fosfatasa alcalina en suero se encuentra aumentada pero la bilirrubina es normal o está sólo ligeramente aumentada. Los pacientes pueden presentar prurito intenso. Conforme la enfermedad avanza, la bilirrubina en suero aumenta progresivamente en la mayoría de los casos. La AST y la ALT en suero presentan un aumento moderado. La concentración de colesterol en suero aumenta de manera importante y hay presencia de una lipoproteína anormal (lipoproteína X) en muchas formas de colestasis crónica. Los macrófagos repletos de colesterol se acumulan en los tejidos subcutáneos, donde forman lesiones localizadas denominadas **xantomas**. La interrupción de la excreción de bilis dentro del intestino con frecuencia produce **esteatorrea** grave, debido a malabsorción de grasas. Como resultado de la malabsorción asociada de vitamina D y calcio, se pueden presentar como complicaciones importantes de CBP la **osteomalacia** y la **osteoporosis**. *Alrededor de un tercio de los pacientes presentan cálculos biliares.* Los sujetos que desarrollan cirrosis pueden morir por insuficiencia hepática o complicaciones de la hipertensión portal. La CBP se trata con ácido ursodesoxicólico. Esta sustancia aumenta la supervivencia libre de trasplante y produce la remisión bioquímica en cerca del 40% de los pacientes. La CBP suele evolucionar lentamente y puede durar hasta 20 y 30 años. El trasplante de hígado es muy efectivo en la CBP en etapa terminal.

Colangitis esclerosante primaria

La **colangitis esclerosante primaria (CEP)** es una enfermedad hepática colestásica de causa desconocida en la que la inflamación y la fibrosis estrechan y en algunos casos obstruyen los conductos biliares intra y extrahepáticos. Hasta el 70% de los pacientes son hombres con una edad media de 40 años y una prevalencia de 14 casos por cada 100 000 habitantes. La obstrucción biliar progresiva se caracteriza por producir ictericia obstructiva persistente y en algunos casos cirrosis biliar secundaria.



PATOGENIA MOLECULAR: Aunque la causa de la CEP es desconocida, dos tercios de los pacientes presentan colitis ulcerativa. Pocos casos han sido descritos en pacientes con enfermedad de Crohn en el colon. También hay informes de su asociación con fibrosis retroperitoneal, linfoma y la variante fibrosante de tiroiditis crónica (estruma de Riedel). En una cuarta parte de los casos no hay ninguna otra enfermedad asociada. Una de las posibles fuentes de antígenos para la CEP es el aumento de la permeabilidad colónica a las bacterias relacionadas con la colitis ulcerativa, pero esta hipótesis aún no ha sido demostrada.

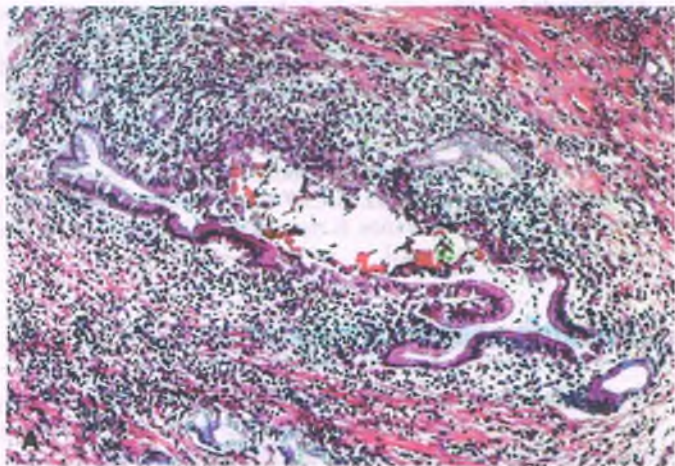
Hay factores genéticos e inmunitarios que quizá contribuyan a la patogenia de la CEP. La enfermedad se puede presentar en el ámbito familiar y se relaciona con ciertos haplotipos HLA, incluyendo el HLA B8. Es habitual la hipergammaglobulinemia, así como los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (perinucleares o P-ANCA), los complejos inmunitarios circulantes y la activación de la vía clásica del complemento. Los espacios portales muestran aumento en el número de células T.



PATOLOGÍA: La histopatología de la CEP hepática puede dividirse en tres etapas:

- **Etapa I:** En un principio hay inflamación periductal y fibrosis de los espacios portales (fig. 14-38 A).
- **Etapa II:** Muchos conductos biliares se obstruyen (fig. 14-38 B) y aparecen paredes fibrosas que se extienden dentro del parénquima.
- **Etapa III:** Puede desarrollarse cirrosis biliar secundaria (fig. 14-38 B).

Pueden observarse cambios inflamatorios y fibróticos similares en los grandes conductos biliares tanto intra como extrahepáticos, en cuyo caso puede haber obstrucción. Debido a que la enfermedad tiende a ser segmentaria, en la radiografía de contraste se aprecia un aspecto característico del árbol biliar intrahepático en cuentas que, tomando en cuenta los datos clínicos, es diagnóstico. El mismo proceso inflamatorio afecta a la pared de la vesícula biliar. Algunos pacientes con características clínicas típicas de CEP tienen conductos biliares de aspecto normal en la colangiografía, en cuyo caso se denomina "CEP de pequeños conductos".



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La supervivencia media en pacientes asintomáticos con CEP es de 8 a 9 años. Los pacientes asintomáticos tienen un mejor pronóstico. El cuadro clínico de la CEP varía desde el hallazgo de una elevación asintomática de enzimas hepáticas relacionadas con colestasis hasta síntomas de obstrucción biliar y pruebas de enfermedad hepática terminal. La infección puede culminar en la formación de un absceso. **Hasta en un 20% de los casos de CEP se desarrolla colangiocarcinoma.** El trasplante hepático es curativo, pero la recidiva de la CEP no es rara.

Síndromes por sobrecarga de hierro

Hay diferentes enfermedades caracterizadas por acumulación excesiva de hierro en el cuerpo (siderosis). Los síndromes por sobrecarga de hierro se dividen en dos tipos principales de acuerdo a su causa. La **hemocromatosis hereditaria (HH)** está causada por una alteración genética común en el control de la absorción intestinal de hierro. La **sobrecarga secundaria de hierro** 1) es una complicación de ciertas enfermedades sanguíneas; 2) se produce por sobrecarga parenteral de hierro, en la que el elemento se obtiene por múltiples transfusiones sanguíneas o la administración parenteral de hierro aisladamente, o 3) está causada por un consumo exagerado de hierro a través de la dieta. La sobrecarga secundaria de hierro rara vez causa enfermedad hepática.

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad común del metabolismo del hierro

En la HH hay una absorción exagerada de hierro que provoca su acumulación tóxica en las células parenquimatosas, en especial las del hígado, el corazón y el páncreas. En esta enfermedad, se pueden acumular de 20 a 40 g de hierro. El exceso de hierro en la HH sólo se acumula en los compartimentos de almacenamiento del organismo. **Las principales características clínicas de la HH avanzada son la cirrosis, la diabetes, la pigmentación de la piel y la insuficiencia cardíaca** (fig. 14-39). La enfermedad se manifiesta con frecuencia desde el punto de vista clínico en pacientes de 40 a 60 años de edad. Los hombres presentan la enfermedad 10 veces con más frecuencia que las mujeres, quizá debido al aumento en la pérdida de hierro en las mujeres a través de la menstruación. Sin embargo, las mujeres en la posmenopausia también

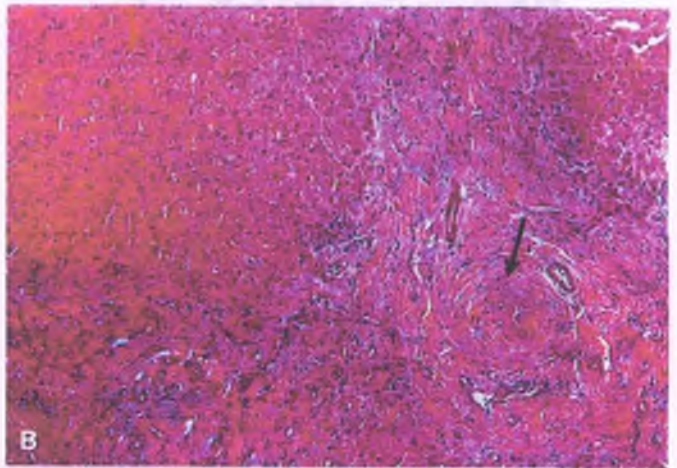


Figura 14-38. Colangitis esclerosante primaria (CEP). A. Microfotografía del hígado extraído de un trasplante hepático en el que se observa el espacio portal edematoso fibrótico inflamado. Hay restos inflamatorios dentro de la luz del conducto biliar. B. En otro paciente con CEP hay fibrosis en puentes. Los conductos biliares se encuentran destruidos (flecha).

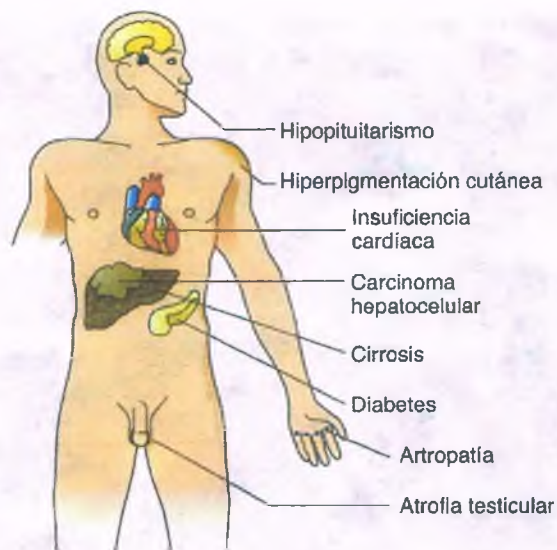


Figura 14-39. Complicaciones de la hemocromatosis.

pueden presentar la enfermedad. Debido a que la absorción máxima de hierro por día es de alrededor de 4 mg, la hemocromatosis se desarrolla después de muchos años.

PATOGENIA MOLECULAR: La HH tiene un patrón de herencia **autosómico recesivo**. Los familiares de los pacientes con esta enfermedad suelen presentar **acumulación de hierro en menor grado**. Como se mencionó en el capítulo 1, el hierro es un elemento clave en el daño celular mediado por radicales de oxígeno. El exceso de hierro celular quizás desencadena que los pacientes con HH sean más susceptibles al daño oxidativo.

Metabolismo normal del hierro

En el cuerpo de un hombre sano de 70 kg hay aproximadamente de 3 g a 5 g de hierro, dos terceras partes en forma de hemoglobina, mioglobina y enzimas que contienen hierro. Los eritrocitos contienen 2 500 mg, 1 000 mg se encuentran almacenados en el hígado, 300 mg forman parte de mioglobina y enzimas respiratorias y cerca de 4 mg están unidos a proteínas de transferencia (p. ej., transferrina) en el plasma. La pérdida obligatoria diaria de hierro en orina y las células descamativas del intestino y la piel constituye cerca de 1 mg en los hombres. En las mujeres la pérdida es mayor durante la menstruación y el embarazo. El uso diario de hierro es de alrededor de 20 mg, principalmente para la eritropoyesis. La mayor parte de éste proviene de hierro reutilizado a partir de eritrocitos muertos. De esta manera, el requerimiento normal en la dieta es de sólo 1 a 2 mg de hierro.

El contenido total de hierro del organismo está controlado por la absorción intestinal y la utilización del que está almacenado, no su excreción. La absorción diaria de hierro varía desde menos de 0.5 mg en personas con un balance de hierro normal hasta 4 mg en aquellos con deficiencia. Si las reservas del organismo son adecuadas, la absorción de hierro se mantiene relativamente constante.

El hierro de la dieta es digerido por el ácido gástrico y absorbido principalmente en el duodeno. Esto se hace mediante un proceso activo que está muy bien regulado. El ascorbato de la dieta es un factor importante para la absorción de hierro debido a que el hierro

férrico de la dieta es reducido por el ácido ascórbico a hierro ferroso, el cual es mejor absorbido por el intestino delgado. Sin vitamina C en la dieta, es mucho menor la cantidad de hierro absorbido. Por lo tanto, los enterocitos absorben el hierro ferroso. Este proceso requiere un transportador metálico divalente (DMT-1) en la superficie luminal de las células mucosas del duodeno, las cuales fijan el hierro ferroso de la dieta y lo transfieren al compartimento intracelular, desde donde se absorbe hacia la circulación sanguínea. El transporte celular del hierro es facilitado por la **ferroportina**. El transporte fuera de la célula requiere una proteína transportadora, **hefastina**, la cual también oxida el hierro ferroso a hierro férrico, lo que genera un complejo en el suero llamado **transferrina**.

La mayor parte del hierro en suero está unido a transferrina. Hasta su unión con las células que poseen el receptor de transferrina (TfR1), la transferrina lo libera dentro de las células, las cuales lo internalizan. El hierro es de esta manera transferido a todas las demás células del organismo a través del TfR1 y, en menor cantidad, mediante obtención de hierro no unido a transferrina. Las células hepáticas expresan un segundo receptor de transferrina, TfR2. Alrededor de 20 mg de hierro son fagocitados, a través de eritrocitos senescentes, formando un complejo con la **ferritina**. El transporte de salida de las células fagocíticas está regulado por la acción de la ferroportina y la hepcidina, entre otras proteínas (v. a continuación).

La **ferritina**, la principal proteína de almacenamiento del hierro, está presente en el citoplasma de todas las células y, en pequeñas cantidades, en la circulación. La **hemosiderina** es un producto de la degradación de la ferritina. En el microscopio óptico con la tinción de azul de Prusia se observan como gránulos de color amarillo dorado. El hígado y la médula ósea son los principales lugares de almacenamiento de hierro en el organismo.

El regulador más importante del hierro en el plasma es la **hepcidina**, una hormona peptídica producida en el hígado y que controla la concentración de hierro que se une a la ferroportina. Esta última es una proteína de membrana de los enterocitos duodenales, los hepatocitos y los macrófagos. La **ferroportina** transporta el hierro desde las células hacia el líquido extracelular. Una vez unida a la hepcidina, la ferroportina (y de esta manera el hierro que se encuentra unido a la misma) es retenida dentro de las células. La concentración de hepcidina aumenta conforme lo hace la de hierro y en estado inflamatorio, en tanto que disminuye cuando hay deficiencia de hierro y en caso de hipoxia. La síntesis de hepcidina está controlada por el TfR2, la hemojuvelina (HJV) y HFE, el producto del gen de la hemocromatosis. Casi todas las HH se deben a efectos de mutaciones en las proteínas para la producción de la hepcidina.

Metabolismo del hierro en la hemocromatosis hereditaria

El gen involucrado en casi todas las formas de HH, HFE, se localiza en el brazo corto del cromosoma 6. Codifica para la síntesis de una proteína transmembrana que tiene similitud con las moléculas clase I del MHC. Las mutaciones en otros genes que controlan el metabolismo de hierro producen con menor frecuencia sobrecarga del mineral y síndromes similares a hemocromatosis. La forma más común de HH, presente en el 90% de los casos, es debida a homocigosidad para la mutación (C282Y) en el gen **HFE**. Una mutación menos frecuente de HFE es la H63D. Entre los europeos, el 10% son heterocigotos para C282Y y 1 de cada 200 a 400 personas son homocigotos. Es interesante señalar que algunos homocigotos no desarrollan HH o sobrecarga de hierro. De esta manera, sólo 1 de cada 400 personas desarrollan manifestaciones clínicas de hemocromatosis. Una forma rara de hemocromatosis del adulto es la ocasionada por mutaciones en el TfR2.

La proteína HFE regula la entrada de hierro al citoplasma, muy probablemente al unirse al Tfr1 y controlando su interacción con transferrina. La HFE está presente en la mayoría de los tejidos, incluyendo el intestino, y se une a las células de las criptas duodenales con una alta afinidad. *Una hipótesis actual sostiene que la proteína mutante HFE, incluyendo la presente en los enterocitos duodenales, es incapaz de favorecer la entrada de hierro. Como resultado, las células de las criptas duodenales dan lugar a una deficiencia de hierro y una sobreexpresión de DMT-1 y expresión de ferroporfina, lo cual incrementa la absorción del hierro de la dieta.* La transferencia acelerada de hierro a través de las células de la mucosa propicia un aumento de la concentración de hierro no unido a transferrina en la sangre y por lo tanto a su acumulación en el parénquima de los órganos.

Otra hipótesis plantea que la proteína hepcidina tiene un papel destacado en la regulación a la baja de la liberación de hierro por los enterocitos y macrófagos. La concentración de hepcidina está disminuida en personas con la enfermedad relacionada con HFE y en ratones con el gen HFE inactivado. En esta hipótesis, la HFE regula la concentración de hierro circulante. Para sostener esta hipótesis, se toma en cuenta el hallazgo de la hemocromatosis juvenil relacionada con mutaciones en el gen de la hepcidina *HAMP*. Sin embargo, la relación entre la actividad HFE y la expresión de hepcidina, así como el papel específico de la hepcidina en la HH, aún no está del todo clara.

En la **hemocromatosis juvenil** hay una mutación en *HJV* que causa una evolución rápida y daño grave de los tejidos afectados. La información más reciente indica que la *HJV* se une a la proteína morfógena (BMP) que desencadena una señal para la producción de hepcidina. En concordancia con esto, la producción de hepcidina está disminuida en pacientes con mutaciones de *HJV*. Otras mutaciones relacionadas con la hemocromatosis juvenil incluyen al gen *HAMP*, el cual codifica para la síntesis de la hepcidina. **En resumen, la hepcidina parece tener un papel central en muchas formas de hemocromatosis, incluyendo las causadas por mutaciones HFE, la hepcidina por sí misma (*HAMP*), *HJV* y *TFR2*.**

Las causas de la sobrecarga de hierro se enumeran en el cuadro 14-4.



PATOLOGÍA: En la HH se acumula gran cantidad de hierro en las células parenquimatosas de diferentes órganos y tejidos.

Tabla 14-4

Causas de sobrecarga de hierro

Aumento en la absorción de hierro

Hemocromatosis hereditaria

Asociada a HFE: homocigotos para C282Y y H63D así como heterocigotos para C282/H63D

Hemocromatosis asociada con mutaciones en el receptor 2 de transferrina (*TFR2*) y la ferroporfina

Hemocromatosis juvenil: mutaciones en la hemojuvelina y la hepcidina

Hepatopatía crónica (p. ej., hepatopatía alcohólica)

Anemias por sobrecarga de hierro

Porfiria cutánea tardía

Exceso de hierro en la dieta; exceso de hierro medicinal

Sobrecarga parenteral de hierro

Múltiples transfusiones sanguíneas

Hierro medicinal inyectable

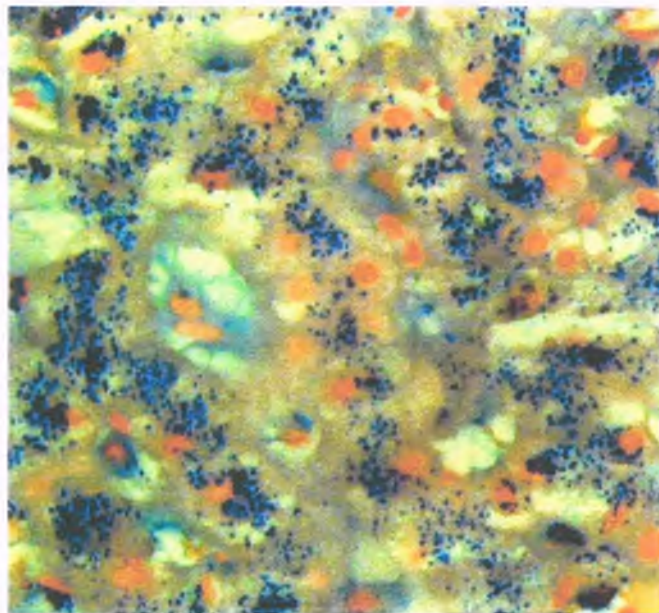


Figura 14-40. Hemocromatosis. Mediante la tinción de azul de Prusia se hace evidente gran cantidad de hierro en los hepatocitos.

HÍGADO: En la HH el hígado está siempre afectado y posee más de 0,5 g de hierro por cada 100 g de peso húmedo en etapas tardías. El órgano está aumentado de tamaño y es de color café rojizo, con cirrosis micronodular. Los hepatocitos y el epitelio de los conductos biliares se encuentran ocupados por gránulos de hierro (fig. 14-40). El exceso de hierro en las células se almacena principalmente en lisosomas como hierro en forma férrica. En una etapa tardía de la enfermedad, los depósitos de hierro son notables en las células de Kupffer, como resultado de la fagocitosis de hepatocitos necróticos. Dentro de la pared fibrosa, el hierro es prominente en los conductillos biliares proliferados y macrófagos. En algunas ocasiones, como sucede con otras formas de cirrosis micronodular, puede aparecer cirrosis macronodular.

PIEL: La piel de los pacientes con HH está pigmentada de forma característica, pero los depósitos de hierro de la piel sólo están presentes en la mitad de los pacientes. En la mayoría se presenta aumento de melanina en los melanocitos basales.

PÁNCREAS: La diabetes es una complicación común de la HH y es resultado del depósito de hierro en el páncreas. En el análisis macroscópico, el órgano tiene un color semejante al óxido y se aprecia fibrótico. Las células exocrinas y endocrinas contienen hierro en exceso y hay pérdida tanto de células acinosas como de isletos de Langerhans. La combinación de pigmentación cutánea e intolerancia a la glucosa en pacientes con HH se denomina **diabetes bronceada**.

CORAZÓN: La insuficiencia cardíaca congestiva es una causa común de muerte en pacientes con HH. Las fibras del miocardio contienen pigmento férrico, que en ocasiones es más abundante en los ventrículos que en las aurículas. Son frecuentes la necrosis de miocitos cardíacos y la fibrosis intersticial que la acompaña.

SISTEMA ENDOCRINO: Numerosas glándulas endocrinas están afectadas en la HH, incluyendo la hipófisis, la suprarrenal, la tiroides y la paratiroides. Sin embargo, el tejido dañado no es una característica habitual en estos órganos, excepto por la hipófisis, en la cual impide la liberación de gonadotropina. Como resultado, en una cuarta parte de los pacientes varones se presenta atrofia testicular, aun sin depósito de hierro en estos órganos. La alteración del eje hipófisis-gonadal se caracteriza por pérdida de la libido, amenorrea en mujeres, impotencia y disminución del vello corporal en los hombres.

ARTICULACIONES: Cerca de la mitad de los pacientes con HH presentan artropatía, más grave en los dedos y en las manos. La artritis por HH afecta a las grandes articulaciones, como la rodilla, hasta el punto de que puede resultar incapacitante.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La HH por lo general produce síntomas en la edad madura. La enfermedad hepática generalmente es de evolución lenta y prolongada, pero sin tratamiento; una cuarta parte de los pacientes pueden llegar a morir por coma hepático o hemorragia gastrointestinal. La cirrosis en la HH puede ocasionar carcinoma hepatocelular y en estos casos la probabilidad acumulada a 10 años de presentar cáncer hepático alcanza el 30%. Por el contrario, los pacientes no cirróticos con HH tienen un riesgo mucho menor de tumores hepáticos.

El hierro plasmático normal varía de 80 a 100 g/dl y la transferrina por lo general está saturada en una tercera parte. Los pacientes con HH presentan una concentración de hierro en suero más de dos veces superior a lo normal, con saturación del 100% con transferrina. La ferritina sanguínea, que establece un paralelismo con la cantidad de hierro almacenado, está aumentada en la HH.

El tratamiento de la HH consiste en eliminar el hierro del organismo, lo cual se hace de manera más efectiva mediante múltiples flebotomías. La realización de flebotomías semanales durante 2 o 3 años permite eliminar de 20 g a 40 g de hierro, después de lo cual las flebotomías se deben realizar cada 2 o 3 meses para mantener el equilibrio en el hierro. El efecto beneficioso de las flebotomías de repetición es muy notable. En los pacientes homocigotos sin cirrosis o diabetes, la eliminación de hierro permite aumentar la expectativa de vida hasta equipararla con la población general. Sin tratamiento, la supervivencia a 10 años con HH es del 6%.

La sobrecarga secundaria de hierro se presenta en personas sin mutaciones para hemocromatosis hereditaria



FACTORES ETIOLÓGICOS: Dentro de ciertos límites, la cantidad de hierro absorbido está en función de la cantidad ingerida. Por ejemplo, es poco probable el desarrollo de hemocromatosis en personas con una dieta baja en hierro. Muchos pacientes con sobrecarga de hierro secundaria (hasta el 40%) tienen antecedentes de abuso prolongado en el consumo de alcohol; se considera que el alcohol favorece tanto la acumulación de hierro como el daño que la acompaña.

La acumulación de hierro en personas de raza negra en el África Subsahariana es llamada comúnmente "siderosis bantú" y es un ejemplo de sobrecarga de hierro secundaria. Esto se produce debido a que la población consume grandes cantidades de bebidas alcohólicas ricas en hierro. Conforme estas bebidas "caseras" (bajas en alcohol, ricas en hierro) han sido reemplazadas por destilados más comunes en países occidentales (alta concentración de alcohol, bajo contenido de hierro), la siderosis se ha vuelto menos frecuente en tanto que la cirrosis alcohólica ha aumentado.

La sobrecarga masiva de hierro se presenta en pacientes con ciertas anemias hemolíticas, tales como la anemia de células falciformes, la talasemia mayor y otras anemias en las que hay fallo en la eritropoyesis. El exceso de hierro puede ser debido a la dieta del paciente o a transfusiones sanguíneas. El aumento en la absorción de hierro se presenta a pesar de la saturación de la transferrina, la liberación de hierro por hemólisis intravascular es otra posible causa de sobrecarga del mineral. Los pacientes con talasemia desarrollan con frecuencia sobrecarga de hierro secundaria hayan o no recibido transfusiones sanguíneas. Por otro lado, los antecedentes de múltiples transfusiones es por sí mismo insuficiente en general para producir sobrecarga de hierro secundaria, aun en pacientes con anemia hipoplásica a los que se les ha transfundido en múltiples ocasiones (250 mg de hierro/500 ml por unidad de sangre). En estos pacientes, el hierro está concentrado principalmente en los fagocitos mononucleares y la cirrosis es rara.



PATOLOGÍA: La siderosis por transfusión y otros tipos se caracterizan por el depósito de hierro en las células de Kupffer, que puede extenderse hacia los hepatocitos. La cirrosis asociada a la sobrecarga secundaria de hierro se caracteriza por diferentes grados de acumulación de hierro, pero el depósito hepático es por lo general menor que en la HH y suele estar limitado a la periferia de los nódulos.

Trastornos hereditarios relacionados con cirrosis

La enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular) es una enfermedad rara del metabolismo del cobre

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo en el que hay un exceso de cobre que se deposita en el hígado y cerebro. 1 de cada 150 a 180 personas es portadora y las manifestaciones clínicas se presentan en 1 de cada 30 000 niños.



PATOGENIA MOLECULAR: El cobre ingerido en la dieta por lo general excede los requerimientos del organismo, de manera que los excedentes son excretados por el hígado a través de la bilis. Además de en la secreción biliar, el cobre se encuentra unido en condiciones normales a la ceruloplasmina de los hepatocitos y el complejo es secretado hacia la sangre. El gen para la enfermedad de Wilson, denominado ATP7B y situado en el cromosoma 13, codifica para un canal catiónico transmembrana dependiente de ATP que transporta el cobre hacia el interior de los hepatocitos antes de ser excretado. *Las mutaciones ATP7B impiden el transporte de cobre y tanto la excreción biliar como la incorporación hacia la ceruloplasmina son deficientes.* Se conocen cerca de 200 mutaciones diferentes en el gen de la enfermedad de Wilson. En poblaciones europeas y norteamericanas, una sola mutación, H1069Q, está involucrada en el 70% de los casos de enfermedad de Wilson, pero esta mutación es rara en la India y otras zonas de Asia. La mayoría de los pacientes son heterocigotos y poseen dos alelos mutantes diferentes.

En la enfermedad de Wilson la concentración de ceruloplasmina en suero es muy baja, pero esta deficiencia se considera debida a una sobrecarga de cobre en el hígado. El exceso de cobre causa la muerte de los hepatocitos, lo cual origina que el oligoelemento sea liberado hacia el torrente sanguíneo para depositarse posteriormente en los tejidos extrahepáticos. El papel central del hígado como origen de la enfermedad de Wilson queda corroborado por la curación que se consigue con el trasplante hepático.

El mecanismo por el cual el exceso de cobre daña las células es desconocido. Al igual que el hierro, el cobre cataliza la formación de potentes radicales oxidativos a partir de los aniones superóxido y los productos del peróxido de hidrógeno provenientes del metabolismo normal del oxígeno. El cobre puede reemplazar al hierro en la reacción de Fenton, por la cual el peróxido de hidrógeno se convierte en radical hidroxilo (v. cap. 1).



PATOLOGÍA: *En la enfermedad de Wilson, el hígado evoluciona de una hepatitis leve a una crónica grave. La cirrosis puede desarrollarse rápidamente aún en la niñez (fig. 14-41).* Pueden observarse características de daño grave a los hepatocitos (p. ej., cambios hidrópicos graves). Los hepatocitos periportales con frecuencia contienen cuerpos de Mallory y es frecuente la colestasis. En un principio, la cirrosis es micronodular, pero con el tiempo, se torna macronodular. La concentración de cobre, medido en tejido hepático sin fijar de pacientes con enfermedad de Wilson, es superior a 250 µg por gramo de peso seco.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Cerca de la mitad de los pacientes con enfermedad de Wilson presentan algunos síntomas en la adolescencia. El resto presentan la enfermedad

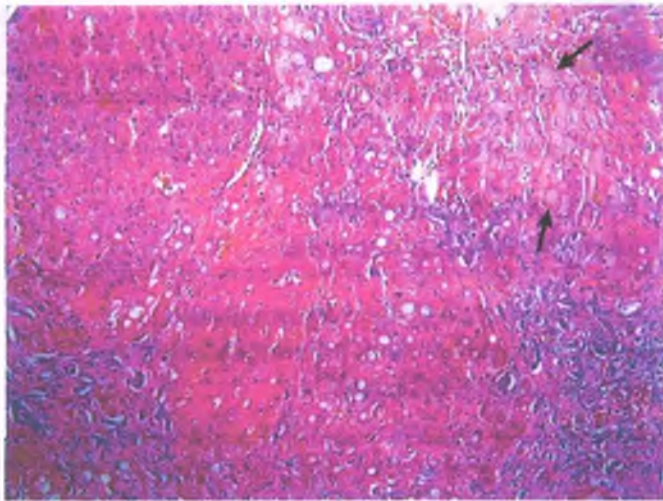


Figura 14-41. Enfermedad de Wilson. Corte de hígado que presenta cirrosis. Se observa daño grave de los hepatocitos con cambios hidrópicos (flechas).

hasta el inicio de la edad adulta, pero puede aparecer incluso en una etapa más tardía. Los síntomas iniciales son resultado del daño hepático crónico presente en alrededor de la mitad de los casos; una tercera parte presentan en un principio síntomas neurológicos; en una décima parte se observan manifestaciones psiquiátricas.

HÍGADO: Los síntomas relacionados con daño hepático son inespecíficos en un principio y evolucionan hacia insuficiencia hepática crónica indistinguible de otras formas de hepatitis crónica. En algunos casos, la hepatitis crónica y la cirrosis pueden producir ictericia, hipertensión portal e insuficiencia hepática. La enfermedad de Wilson puede producir en casos raros insuficiencia hepática aguda. A diferencia de la hemocromatosis, no se observa aumento en el riesgo de cáncer hepático.

CEREBRO: Las manifestaciones neurológicas comienzan con incoordinación leve y temblor. En pacientes sin tratamiento, pueden aparecer disartria y disfagia, y posteriormente, distonía incapacitante y espasticidad.

OJO: Las manifestaciones oftalmológicas acompañan invariablemente a las de tipo neurológico. Los **anillos de Kayser-Fleischer** son zonas de color café-dorado bilaterales en la córnea, que rodean la periferia del iris y oscurecen su patrón muscular (fig. 14-42). Son resultado del depósito de cobre en la membrana de Descemet. En algunos pacien-



Figura 14-42. Anillo de Kayser-Fleischer. El depósito de cobre en la membrana de Descemet produce un anillo de color pardo alrededor del iris, que obstruye la visión a través del mismo.

tes, los anillos de Kayser-Fleischer están acompañados por "cataratas en girasol", que son discos de color verde secundarios a depósitos de cobre en la cápsula anterior del cristalino.

HUESOS: Las lesiones esqueléticas son frecuentes e incluyen osteomalacia, osteoporosis, fracturas espontáneas y diversas artropatías.

RIÑONES: En la enfermedad de Wilson son habituales la disfunción glomerular y tubular renales que se manifiestan con proteinuria, disminución de la filtración glomerular, aminoaciduria y fosfatúria; estas anomalías se deben al depósito de cobre en los túbulos renales.

SANGRE: En aproximadamente el 15% de los pacientes con enfermedad de Wilson se presentan episodios transitorios de hemólisis aguda, quizás debida a liberación súbita de cobre libre por el hígado.

El tratamiento de la enfermedad de Wilson no sólo previene la acumulación de cobre en los tejidos sino que también extrae el oligoelemento de los lugares en los que se ha depositado. La trientina y la D-penicilamina, agentes quelantes de cobre, aumentan la excreción de cobre a través de la orina. Tanto los síntomas del SNC como los de insuficiencia hepática desaparecen con frecuencia con el tratamiento. En pacientes que aún no presentan síntomas, el tratamiento de mantenimiento con cinc es útil porque impide la absorción intestinal de cobre. El trasplante hepático es curativo en la enfermedad de Wilson.

La fibrosis quística puede causar obstrucción biliar

El gen mutado del regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR; cap. 6) se expresa en las células epiteliales biliares y produce obstrucción biliar por la acumulación de tapones de moco espeso en el árbol biliar intrahepático. Esto puede hacerse evidente en las primeras semanas de vida. La lesión hepática más común en la fibrosis quística es la cirrosis biliar localizada o difusa. Algunos lactantes mueren por insuficiencia hepática. En pacientes que sobreviven hasta la adolescencia, el daño hepático produce manifestaciones clínicas en alrededor del 15% de los casos. La cirrosis biliar secundaria se presenta en el 10% de los pacientes que sobreviven más allá de los 25 años. La enfermedad hepática constituye el 2,5% de las muertes por fibrosis quística, lo que la hace la causa más común de muerte por causas distintas a las pulmonares debidas a esta enfermedad. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico mejora las pruebas de funcionamiento hepático y sus características histológicas, pero no la supervivencia.

La deficiencia de α_1 -antitripsina produce cirrosis

La deficiencia de α_1 -antitripsina (α_1 -AT) es una enfermedad autosómica recesiva que fue descrita en un principio como causa de enfisema (v. cap. 12). Posteriormente, se comunicaron casos de insuficiencia hepática sin daño pulmonar, lo que permitió que se identificara la existencia de la enfermedad en ambos órganos. Es la causa genética más común de insuficiencia hepática y la enfermedad genética más frecuente tratada con trasplante hepático. Aunque la deficiencia de α_1 -AT se presenta en 1 de cada 2 000 nacidos vivos, sólo del 10 al 15% de los que la presentan desarrollan insuficiencia hepática.

PATOGENIA MOLECULAR: La α_1 -AT es una proteasa de serina inhibidora (serpina) producida principalmente por el hígado que desactiva la elastasa de los neutrófilos. Tanto la variedad pulmonar como la hepática son resultado de una anomalía en la secreción de una variante mutada por el hígado. El locus del gen α_1 -AT se denomina *Pi*; se conocen más de 75 isoformas. El *PiZ* es la mutación más común de la proteína α_1 -AT, en la que hay sustitución de lisina por glutamato en la posición 342 (el 95% de todos los casos). La proteína mutada es conservada dentro de la luz del retículo endoplasmático, donde se pliega anormalmente y forma un agregado proteínico insoluble que produce daño celular.

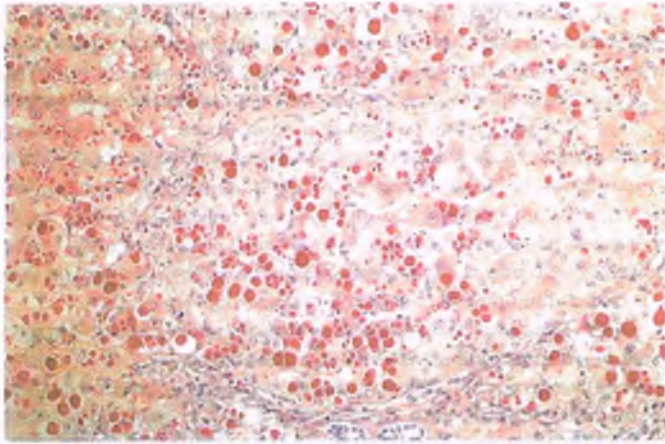


Figura 14-43. Deficiencia de α_1 -antitripsina. Microfotografía de un corte de hígado cirrótico teñido con ácido peryódico de Schiff (PAS) con digestión con diastasa para eliminar el glucógeno en la que se observan numerosos glóbulos citoplasmáticos dentro de los hepatocitos.



PATOLOGÍA: Los hepatocitos de los pacientes con deficiencia de α_1 -AT contienen gotas citoplasmáticas eosinófilas positivas para la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) (fig. 14-43), los cuales, en la microscopia electrónica muestran la presencia de material amorfo dentro de cisternas de retículo endoplasmático dilatadas. Con frecuencia la enfermedad se presenta con hepatitis crónica, la cual evoluciona finalmente a cirrosis.

La deficiencia de α_1 -AT es causa de hepatitis en el recién nacido (v. a continuación). En estos niños se desarrolla cirrosis micronodular a la edad de 2 o 3 años, que evoluciona hacia la variedad macronodular.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La enfermedad hepática en la deficiencia de α_1 -AT es muy variable. Varía desde una hepatitis neonatal mortal de evolución rápida hasta la ausencia de cualquier manifestación de disfunción hepática. *Entre los recién nacidos con genotipo ZZ (esto es, aquellos que son susceptibles a desarrollar manifestaciones clínicas), el 10% desarrollan ictericia colestásica neonatal (hiperbilirrubinemia conjugada).* La deficiencia de α_1 -AT constituye hasta el 30% de los casos de hiperbilirrubinemia conjunta neonatal. La mayoría de los recién nacidos se recuperan a los 6 meses, pero del 10 al 20% desarrollan daño hepático permanente. Los niños con cirrosis mueren por lo general antes de la edad de 10 años por insuficiencia hepática u otras complicaciones de la enfermedad. Sin embargo, el trasplante hepático permite la curación.

Algunos pacientes son asintomáticos hasta la edad adulta temprana, momento en el cual presentan síntomas de cirrosis como primera manifestación. *La cirrosis secundaria a deficiencia de α_1 -AT se complica por una elevada incidencia de carcinoma hepatocelular.*

Las enfermedades congénitas del metabolismo de los carbohidratos afectan al hígado

Enfermedades por depósito de glucógeno

El fundamento bioquímico de las enfermedades por depósito de glucógeno se menciona en el capítulo 6. *Sólo la glucogenosis tipo IV (deficiencia de enzima desramificante, enfermedad de Andersen) suele tener como complicación cirrosis.* En la glucogenosis tipo III puede presentarse cirrosis de evolución lenta (deficiencia de enzima desramificante de glucógeno, enfermedad de Cori) pero no es inevitable. La glucogenosis tipo I (deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, enfermedad de Von Gierke) se relaciona con una importante hepatomegalia en tanto

que la tipo II (deficiencia de ácido-glucosidasa, enfermedad de Pompe) se caracteriza por hepatomegalia leve. Ni la tipo I ni la tipo II presentan como complicación cirrosis.

GLUCOGENOSIS TIPO I: Los hepatocitos se ven distendidos por contener gran cantidad de glucógeno, el cual se puede identificar por su color pálido en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina y por el rojo con la tinción de PAS. La acumulación de grasa varía desde leve hasta grave, pero por lo general la fibrosis está ausente. Con frecuencia se desarrollan adenomas hepáticos en los adolescentes aunque desaparecen con tratamiento dietético.

GLUCOGENOSIS TIPO III: Los recién nacidos con enfermedad de Cori presentan una hepatomegalia importante y el hígado tiene un aspecto morfológico semejante al presente en la tipo I. La grasa es menos abundante, pero hay presencia de fibrosis y puede evolucionar a cirrosis.

GLUCOGENOSIS TIPO IV: Los niños presentan hepatomegalia importante y por lo general mueren de cirrosis a la edad de 4 años. Se observan inclusiones muy bien delimitadas positivas para PAS dentro de los hepatocitos ensanchados. Mediante microscopia electrónica, se aprecia que estas inclusiones están formadas por material fibrilar que representa glucógeno anormal. Los depósitos de glucógeno mutado también se encuentran en corazón, el músculo esquelético y el cerebro. El trasplante hepático permite curar la glucogenosis tipo IV.

Galactosemia

La galactosemia es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva en la que hay ausencia de la galactosa 1-fosfato uridiltransferasa. Esta enzima cataliza el segundo paso en la transformación de galactosa a glucosa. Como resultado, la galactosa y sus metabolitos se acumulan en el hígado y otros órganos. Los recién nacidos con esta enfermedad que son alimentados con leche desarrollan con rapidez hepatoesplenomegalia, ictericia e hipoglucemia. Son habituales la presencia de cataratas y retraso mental.

Tras 2 semanas desde el nacimiento, el hígado muestra una importante y uniforme acumulación de grasa y proliferación de conductillos biliares dentro y alrededor de los espacios portales. Es frecuente la presencia de colestasis en los conductillos biliares. Muchos de estos pseudoácinos se encuentran obstruidos por tapones de bilis. Alrededor de las 6 semanas de edad aparece fibrosis que se extiende desde los espacios portales hacia los lóbulos y evoluciona posteriormente a cirrosis alrededor de los 6 meses de edad. El inicio de una dieta libre de galactosa mejora la enfermedad y puede revertir muchas de las alteraciones morfológicas.

Intolerancia hereditaria a la fructosa

La intolerancia hereditaria a la fructosa es una enfermedad autosómica recesiva originada por deficiencia de fructosa 1-fosfato aldolasa. La administración de fructosa en la dieta en la niñez temprana produce hepatomegalia, ictericia y ascitis. Sin embargo, si la exposición inicial a fructosa tiene lugar después de los 6 meses, la enfermedad suele ser mucho menos grave, y una de sus únicas manifestaciones puede ser la presencia de hipoglucemia espontánea. Los lactantes con daño hepático presentan muchos cambios de hepatitis neonatal. La acumulación de grasa puede ser notable, en cuyo caso el aspecto se asemeja al de la galactosemia. La fibrosis progresiva evoluciona a cirrosis.

Tirosinemia

La tirosinemia es una enfermedad autosómica recesiva en la que el catabolismo de la tirosina hacia fumarato y acetoacetato está interrumpido. La enzima ausente es la fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH), de la cual se han identificado hasta 30 mutaciones diferentes en el gen de la FAH. La acumulación de succinil acetona y succinil acetoacetato, ambos potentes electrófilos que pueden reaccionar con los grupos sulfhidrido del glutatión y las proteínas, daña el hígado y los riñones.

La **tirosinemia aguda** comienza pocas semanas o meses después del nacimiento y se caracteriza por hepatoesplenomegalia con insuficiencia hepática y muerte, por lo general antes del año de edad. El aspecto del hígado es muy semejante al de la galactosemia, incluyendo la presencia de cirrosis.

La **tirosinemia crónica** comienza en el primer año de vida, con retraso del crecimiento e insuficiencia renal y hepática. La muerte suele presentarse antes de los 10 años de edad: *La incidencia de carcinoma hepatocelular en la tirosinemia crónica es extraordinariamente elevada*. La tirosinemia se trata mediante trasplante hepático.

Diversas causas hereditarias de cirrosis

Existen varias enfermedades congénitas del metabolismo que se relacionan con cirrosis entre las cuales se encuentran enfermedades por depósito tales como la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick, mucopolisacaridosis, adrenoleucodistrofia neonatal, enfermedad de Wolman y síndrome de Zellweger.

Cirrosis infantil india

La cirrosis infantil india es una enfermedad mortal que se presenta principalmente en preescolares en la India. Se han descrito casos similares en otras regiones. La cirrosis infantil india afecta principalmente a niños de 1 a 4 años de edad. El hígado presenta cirrosis micronodular y abundantes cuerpos de Mallory, similar a la hepatopatía alcohólica.

La etiología y patogenia de la cirrosis infantil india no se conoce del todo. Se han comunicado casos familiares, pero no se ha podido establecer un patrón hereditario. Es interesante señalar que los niños con esta enfermedad presentan un notable aumento de la concentración de cobre y proteína fijadora de cobre en el hígado, pero el significado de este signo es desconocido.

Daño hepático por medicamentos

El daño hepático inducido por medicamentos puede asemejarse a prácticamente cualquier tipo de enfermedad del hígado y su gravedad varía desde una elevación asintomática de transaminasas hasta una insuficiencia hepática aguda. *De hecho, los medicamentos son la principal causa de insuficiencia hepática aguda en Estados Unidos*. En el capítulo 1 se incluye una descripción de los posibles mecanismos por los cuales las toxinas pueden ocasionar necrosis hepática. Véase el capítulo 4 para una revisión sobre los mecanismos de daño de tipo inmunitario.

Por lo general, los medicamentos producen un daño que puede ser predecible o no predecible. El primer caso se incluye en los medicamentos que ocasionan daño hepático siguiendo un patrón dependiente de la dosis (p. ej., tetracloruro de carbono, la toxina de los hongos faloidina, el analgésico paracetamol), mientras que entre los segundos se puede mencionar el daño que se presenta con mayor frecuencia, independientemente de la dosis y sin ningún factor predisponente previo (**reacción idiosincrásica**).

Las características del daño hepático por medicamentos predecible son las siguientes:

- El medicamento, en dosis suficientemente altas, produce siempre daño a las células hepáticas.
- La magnitud del daño al hígado es dependiente de la dosis.
- Las mismas lesiones se presentan en diferentes especies animales.
- La necrosis del hígado se distribuye por lo general, pero no exclusivamente, con un patrón zonal centrolobulillar.
- El tiempo transcurrido entre la exposición y la aparición de la necrosis hepática es breve.

Casi todas las reacciones medicamentosas son impredecibles y se deben en su mayor parte a una reacción idiosincrásica. Este tipo de hepatotoxicidad se presenta en personas con predisposición metabólica o genética y el daño por lo general se debe a una sensibilidad exagerada a un efecto adverso relacionado con la dosis. Es decir, los individuos pueden tener una predisposición a la reacción idiosincrásica debido a que las vías metabólicas difieren de las presentes en la población general (**idiosincrasia metabólica**) o porque poseen variantes genéticas en el sistema de biotransformación o desintoxicación de los metabolitos reactivos. Aún más, algunos medicamentos pueden desencadenar una reacción inmunitaria en el hígado (hepatitis autoinmunitaria).

No hay una prueba diagnóstica específica para predecir o diagnosticar hepatotoxicidad secundaria a medicamentos. De esta manera, debe obtenerse una detallada información sobre antecedentes de ingesta de medicamentos, drogas y suplementos dietéticos que puedan haber ocasionado aumento de las enzimas hepáticas o ictericia. Se deben descartar otras enfermedades hepáticas (p. ej., hepatitis viral, enfermedades genéticas, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis alcohólica). La biopsia de hígado con frecuencia tiene poco valor para el diagnóstico de daño por medicamento, ya que el patrón histológico de la enfermedad hepática inducida por medicamentos, tanto en forma aguda como crónica se superpone a enfermedades que no tienen relación con los fármacos.

Los patrones histológicos de la hepatopatía por medicamentos son extraordinariamente diversos

Los medicamentos pueden ocasionar un amplio rango de patrones histopatológicos presentes en enfermedades hepáticas distintas a las ocasionadas por medicamentos. Sin embargo, algunos medicamentos pueden dar lugar a patrones característicos de hepatotoxicidad.

Necrosis zonal hepatocelular

La dosis tóxica de paracetamol puede causar necrosis centrolobulillar predecible (fig. 14-44 A), pero a muy altas dosis puede ocasionar necrosis panlobulillar (cap. 1). La naturaleza zonal de este tipo de lesión quizás se debe a la mayor actividad de las enzimas que metabolizan el medicamento en la zona central. Los medicamentos que producen este tipo de lesión de forma característica son el tetracloruro de carbono y la toxina del hongo *Amanita phalloides*. En las zonas dañadas, los hepatocitos presentan necrosis coagulativa, inflamación edematosa y cantidades variables de grasas. La inflamación tiende a estar dispersa. Los pacientes pueden morir por insuficiencia hepática aguda o recuperarse sin complicaciones. *La hepatotoxicidad inducida por paracetamol es la causa más común de insuficiencia hepática en Estados Unidos y se utiliza con frecuencia con fines suicidas*. Los pacientes suelen solicitar atención inmediatamente después de la ingestión.

La exposición crónica a algunas sustancias hepatotóxicas que causan necrosis zonal (p. ej., tetracloruro de carbono) produce cirrosis experimental. Sin embargo, éste no suele ser un problema habitual en los seres humanos; una vez que se identifica el daño tóxico agudo, la nueva exposición al agente desencadenante es rara.

Colestasis

El daño a los conductos biliares intra e interlobulillares se debe con frecuencia a una reacción medicamentosa impredecible. Cuando esto se produce, la bilis se acumula en los hepatocitos y conductillos. Cuando no hay inflamación lobulillar, esto se denomina "colestasis pura" (fig. 14-8). Los medicamentos que causan colestasis pura incluyen los estrógenos y diferentes antibióticos (p. ej., sulfametoxazol). Si la colestasis se acompaña de inflamación, se denomina entonces **hepatitis colestásica**.

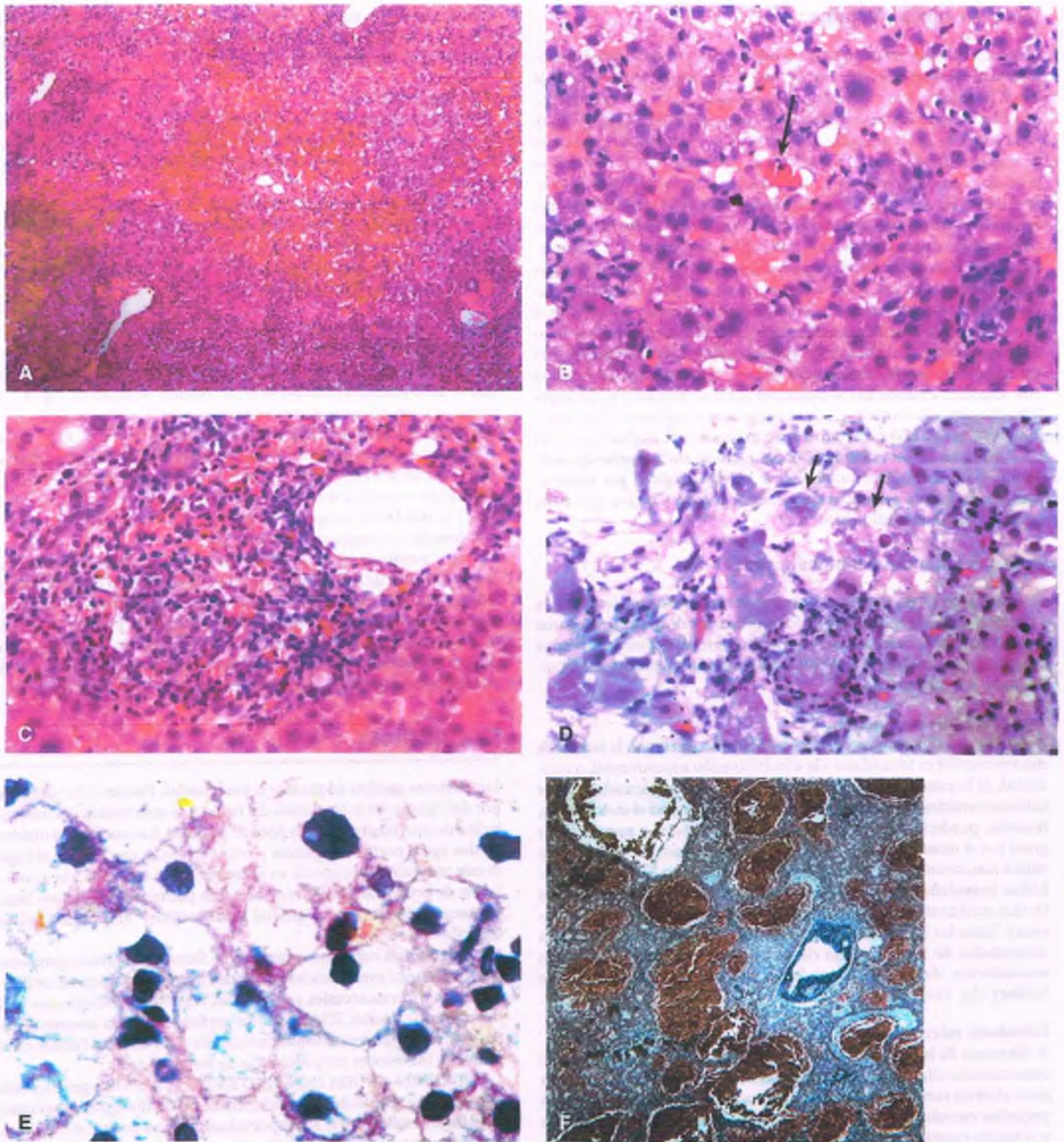


Figura 14-44. Hepatotoxicidad inducida por medicamentos. **A. Necrosis tóxica centrolobulillar.** Muestra de biopsia hepática obtenida de un paciente de 20 años de edad que presentó intento de suicidio por sobredosis de paracetamol. Se aprecia necrosis hemorrágica centrolobulillar; obsérvese que los hepatocitos supervivientes están notoriamente edematosos. **B. Hepatitis aguda.** El paciente inició tratamiento con isoniazida por tuberculosis. Después de 3 semanas, se observó elevación de las enzimas aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). En la biopsia hepática se observan las características de hepatitis aguda incluyendo desarreglo lobulillar, inflamación, cuerpos acidófilos (flecha) y necrosis localizada. **C. Infiltrado inflamatorio eosinófilo portal.** Mujer de 33 años de edad que presentaba fatiga 2 semanas después de iniciar el tratamiento con un medicamento antiinflamatorio no esteroideo. La AST era de 250 U/l. Los espacios portales muestran expansión por inflamación aguda y crónica con eosinófilos. **D. Fosfolipidosis.** Biopsia hepática de un paciente tratado con amiodarona. Los hepatocitos se encuentran edematosos y presentan gran cantidad de cuerpos de Mallory (flechas). **E. Síndrome de Reye.** Biopsia de hígado en la que se observan pequeñas gotas de grasa en los hepatocitos y núcleos de localización central. **F. Peliosis hepática.** Paciente de 44 años de edad que realizaba levantamiento de pesas y utilizaba esteroides anabolizantes. El hígado contiene numerosos espacios de gran tamaño, irregulares, ocupados por restos hemáticos.

Hepatitis aguda y crónica

Las reacciones inflamatorias son comunes en muchos tipos de hepatotoxicidad medicamentosa impredecible. Todas las características de la hepatitis viral aguda pueden presentarse después de la exposición a una amplia variedad de medicamentos (p. ej., isoniazida, antibióticos). Las causas de la inflamación son diversas, y por lo general hay una respuesta caracterizada por daño celular y necrosis, similar a la que se produce con otras etiologías (p. ej., hepatitis viral y hepatitis autoinmunitaria) (fig. 14-44 B). *Puede encontrarse todo el rango de lesiones por daño hepático agudo desde la hepatitis anictérica hasta la necrosis hepática masiva que conduce con rapidez a la muerte.* Es característico que la hepatitis inducida por medicamentos y el aumento en las enzimas hepáticas asociado a ella desaparezcan cuando la administración del medicamento desencadenante se suspende. Si la exposición al mismo continúa, puede desarrollarse hepatitis crónica e incluso cirrosis. Algunas veces, la inflamación puede ser resultado de una **hepatitis autoinmunitaria por medicamentos** (p. ej., nitrofurantoina) así como una respuesta inmunitaria al medicamento o un mecanismo de hepatitis autoinmunitaria clásica. La presencia de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio indica la posibilidad de reacción farmacológica (fig. 14-44 C). *La presencia de un infiltrado inflamatorio, sin importar su composición, no es un signo específico de hepatotoxicidad por medicamentos.* La hepatitis granulomatosa es otra reacción rara que tiene lugar con algunos medicamentos.

Esteatosis hepática o hígado graso

La acumulación de triglicéridos dentro de los hepatocitos (es decir, la esteatosis hepática o hígado graso) se produce por lo general de una manera predecible. Aunque hay una importante superposición, los dos patrones morfológicos son identificables (es decir, esteatosis macrovesicular y microvesicular).

Esteatosis macrovesicular

Además de su asociación con la ingesta crónica de etanol, la esteatosis macrovesicular es secundaria a la administración experimental, o accidental, de hepatotoxinas directas como el tetracloruro de carbono. Los corticosteroides y algunos antimetabolitos, tales como el metotrexato, también pueden causar esteatosis macrovesicular. La presencia de grasa por sí misma no daña los hepatocitos. Una variante de esteatosis tóxica macrovesicular, de difícil diagnóstico similar a la hepatitis alcohólica (esteatohepatitis) se presenta después de la administración de ciertos medicamentos (p. ej., el medicamento antiarrítmico amiodarona). Tanto los hepatocitos como las células de Kupffer se encuentran aumentados de tamaño y con citoplasma espumoso secundario a la *acumulación de fosfolípidos. Presentan abundantes cuerpos de Mallory* (fig. 14-44 D).

Esteatosis microvesicular

A diferencia de la esteatosis macrovesicular, que por sí misma no tiene consecuencias clínicas, la esteatosis hepática microvesicular se relaciona generalmente con hepatopatía grave y en ocasiones mortal. Se observan pequeñas vacuolas de grasa dispersas en el citoplasma de los hepatocitos y el núcleo mantiene su posición central (fig. 14-44 E). La grasa microvesicular es importante no por sí misma, sino como manifestación de daño metabólico de las estructuras subcelulares, en especial las mitocondrias.

SÍNDROME DE REYE: Esta enfermedad aguda rara de los niños se caracteriza por esteatosis microvesicular, insuficiencia hepática y encefalopatía. En el cerebro se pueden identificar edema y acumulación de lípidos. Los síntomas por lo general comienzan después de un episodio de fiebre, por lo general secundario a gripe o varicela y relacionado con la administración de ácido acetilsalicílico. Sin embargo, la dosis de ácido acetilsalicílico es muy baja para explicar el daño hepático y el síndrome de Reye es más complejo que la simple toxicidad por el

medicamento. En cualquier caso, el uso de ácido acetilsalicílico y la incidencia de gripe han disminuido en la niñez, por lo que el síndrome de Reye afortunadamente es en la actualidad raro.

Lesiones vasculares

La obstrucción de las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari; fig. 14-18) puede aparecer después del uso de anticonceptivos orales, quizás como resultado de hipercoagulabilidad asociada con el uso de estos esteroides.

La **peliosis hepática** es una lesión hepática peculiar, caracterizada por cavidades quísticas ocupadas por sangre que no están recubiertas por células endoteliales (fig. 14-44 F). En algunas ocasiones este tipo de lesión es producida por esteroides anabolizantes, anticonceptivos esteroideos y el antiestrógeno tamoxifeno.

Masas y alteraciones de la morfología hepática

Los **adenomas hepáticos**, inducidos por esteroides exógenos (estrógenos y esteroides anabolizantes), y el **angiosarcoma hepático**, causado por la administración intravenosa de dióxido de torio (v. cap. 8), se encuentran en los pocos ejemplos de masa ocasionada por medicamentos. El torio es un radioisótopo fagocitado por las células de Kupffer que se mantiene dentro de las células de manera indefinida, emite energía radiactiva local y por lo tanto produce transformación neoplásica. La exposición crónica al arsénico inorgánico, por lo general en insecticidas, y la inhalación ocupacional de cloruro de vinilo también se han relacionado con angiosarcomas hepáticos.

La **hiperplasia nodular regenerativa** se presenta después de la administración de antimetabolitos (p. ej., 6-tioguanina), utilizada anteriormente como tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, así como la azatioprina. El hígado presenta aspecto nodular en el análisis macroscópico y nodularidad al microscopio. No hay fibrosis. Los pacientes presentan hipertensión portal secundaria a modificación de la arquitectura que impide el flujo de la sangre portal hacia el hígado.

Las porfirias

Las porfirias pueden adquiridas o hereditarias. Pueden estar causadas por deficiencias en la biosíntesis del hemo y se caracterizan por acumulación de intermediarios de la porfiria (cap. 20). Las porfirias se dividen en dos tipos: porfirias hepáticas y eritropoyéticas, con base en el lugar donde se localiza la anomalía en el metabolismo del hemo y la acumulación de porfirinas y sus precursores. Las porfirias genéticas son heterogéneas debidas por lo general a mutaciones únicas en familias específicas.

Las porfirias hepáticas se heredan en forma autosómica dominante y por lo general son desencadenadas por la administración de medicamentos, hormonas sexuales, por el ayuno, hepatitis C, infección por VIH y consumo de alcohol. El hígado en las porfirias hepáticas presenta diversos grados de esteatosis, hemosiderosis, fibrosis y cirrosis. Pueden estar presentes inclusiones citoplasmáticas en forma de aguja.

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE: Es la porfiria genética más común y es resultado de una deficiencia de porfobilinógeno desaminasa en el hígado. Sólo el 10% de los portadores del gen presentan síntomas, que afectan por lo general a adultos jóvenes. Predominan el dolor abdominal de tipo cólico y síntomas neuropsiquiátricos.

PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA: Esta porfiria hepática crónica es la más frecuente y puede ser adquirida o hereditaria como un rasgo autosómico dominante. Hay deficiencia de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa en el hígado. Los pacientes suelen ser adultos de mediana edad o ancianos, y presentan fotosensibilidad cutánea y hepatopatía con sobrecarga de hierro hepático.

Otras porfirias hereditarias, denominadas **porfirias eritropoyéticas** y **porfirias eritropoyéticas congénitas**, son causadas por deficiencias enzimáticas en las células de estirpe eritrocítica. Se caracterizan por fotosensibilidad cutánea y en ocasiones insuficiencia hepática.

Enfermedades vasculares

La insuficiencia cardíaca congestiva es la principal causa de congestión hepática

Congestión pasiva aguda

En la autopsia, el hígado se observa con frecuencia congestionado en forma aguda, debido en parte a una insuficiencia cardíaca terminal (v. cap. 7). Al corte, el hígado muestra presencia difusa de espículas con pequeños focos de color rojo, los cuales representan zonas centrolobulillares con dilatación y sinusoides congestionados y vénulas terminales. Esos cambios no tienen importancia clínica.

Congestión pasiva crónica

En la insuficiencia cardíaca congestiva persistente, la presión en la circulación venosa periférica aumenta, por lo cual hay obstrucción del flujo venoso de salida del hígado y se produce congestión hepática pasiva crónica. El hígado con congestión crónica tiene con frecuencia menor tamaño y muestra un patrón lobulillar acentuado, en el que se alternan zonas de color claro y oscuro (fig. 14-45 A), denominado **hígado en nuez moscada**. En casos graves, las vénulas terminales centrolobulillares y los sinusoides adyacentes se encuentran notablemente dilatados y ocupados con eritrocitos (fig. 14-45 B), y las placas de células hepáticas en esta zona se encuentran adelgazadas a causa de la atrofia por presión.

Si la **insuficiencia cardíaca derecha** es grave y de larga evolución (p. ej., valvulopatía tricuspídea o pericarditis constrictiva), la congestión pasiva crónica puede evolucionar a fibrosis hepática (fig. 14-45 C). Varias tiras fibrosas delicadas envuelven las vénulas terminales y los tabiques se irradian a partir de las zonas centrolobulillares. Las paredes fibrosas pueden unirse a las venas centrales adyacentes, produciendo "lobulación inversa". La atrofia por presión de los hepatocitos centrolobulillares es prominente. No es "cirrosis cardíaca", ya que los tabiques completos y los nódulos regenerativos, presentes en la cirrosis verdadera, rara vez aparecen aquí.

La congestión pasiva crónica del hígado tiene por lo general poco efecto en el funcionamiento hepático. Rara vez se desarrollan alteraciones presentes en la hipertensión portal tales como la esplenomegalia y la ascitis.

El choque produce una disminución de la perfusión del hígado

El choque de cualquier causa puede ocasionar necrosis isquémica de hepatocitos centrolobulillares. La región centrolobulillar, zona 3 de acuerdo al concepto funcional de ácidos hepáticos (fig. 14-2), es la más alejada de la circulación sanguínea que se origina en los espacios portales, por lo que es la más vulnerable al daño isquémico, que produce necrosis coagulativa de los hepatocitos centrolobulillares y hemorragia evidente.

El infarto hepático es raro debido a su doble aporte sanguíneo y la estructura anastomótica de los sinusoides hepáticos

La obstrucción aguda de la arteria hepática o sus ramas puede producirse, rara vez, como resultado de tromboembolia, panarteritis nudosa o ligadura accidental durante un procedimiento quirúrgico. En estas circunstancias, aparecen zonas pálidas irregulares, con frecuencia rodeadas por zonas hiperémicas, resultado de la necrosis isquémica subyacente.

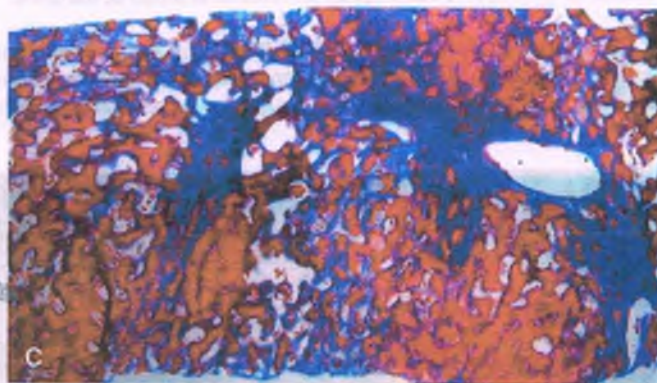
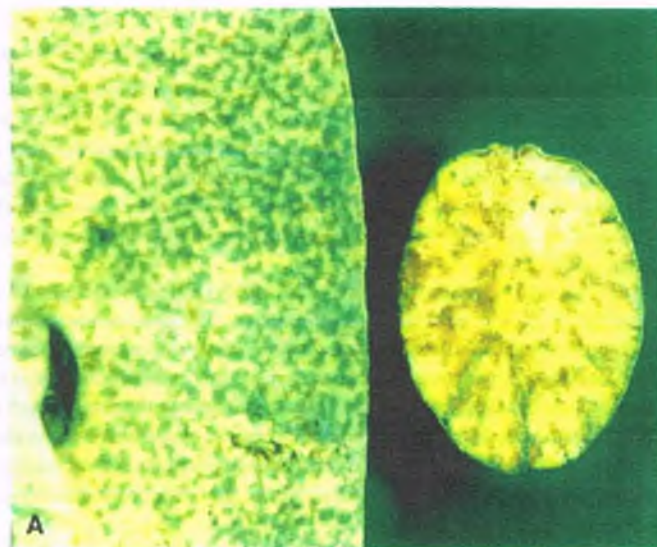


Figura 14-45. Congestión pasiva crónica del hígado. A. La superficie de este corte hepático fijado muestra un importante patrón lobulillar, con un aspecto semejante a la nuez moscada (*derecha*). B. Se observa congestión y ensanchamiento de los sinusoides centrales. C. Con la tinción tricrómica de Masson se observa fibrosis (*azul*) originadas en las venas centrales.

La obstrucción aguda de las venas intrahepáticas de la vena portal, por lo general en caso de aumento de la presión venosa hepática, produce de manera característica el infarto de Zahn, caracterizado por una zona de color rojo oscuro, de forma triangular con su base en la superficie del hígado. Al microscopio sólo se observa dilatación y congestión sinusoidal. Por eso, el término "infarto" es considerado en la actualidad equivocado.

Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas son causas poco comunes de daño hepático en los países industrializados y son con mayor frecuencia complicaciones de infección en otros lugares. Las principales reacciones en el hígado son granulomas, abscesos e inflamación difusa. Las infecciones asociadas con inflamación granulomatosa en otros lugares (p. ej., tuberculosis, tularemia, brucelosis) también pueden causar hepatitis granulomatosa.

El **absceso hepático piógeno** es producido por estafilococos, estreptococos y enterobacterias gramnegativas. Los anaerobios intestinales, en especial las especies de *Bacteroides* y los estreptococos microaerófilos, provocan con frecuencia abscesos hepáticos. Éstos se asemejan a los abscesos de otras zonas y los microorganismos llegan al hígado a través de la circulación arterial o portal o a través de las vías biliares. En casos de septicemia, el hígado es ocupado por microorganismos provenientes de lugares distantes a través de la circulación arterial.

Los **abscesos piflebiticos** (fig. 14-46) son resultado de su curación intraabdominal, como en la peritonitis o diverticulitis, con microorganismos que son transmitidos hacia el hígado a través de la circulación portal. La piflebitis fue en el pasado una de las causas más comunes de absceso hepático, pero con el advenimiento del control con antibióticos de la sepsis abdominal se ha vuelto una fuente poco frecuente de infección.

En la actualidad, los **abscesos colangíticos** son el tipo más común de abscesos hepáticos en los países occidentales. La obstrucción biliar por cualquier causa se complica con frecuencia con una infección bacteriana del árbol biliar, denominada **colangitis ascendente**. La diseminación retrógrada biliar de microorganismos (por lo general *E. coli*) conduce a abscesos colangíticos.

Los abscesos hepáticos se presentan con mayor frecuencia en el lóbulo derecho del hígado. La inflamación difusa del hígado por infección bacteriana es rara en la actualidad pero puede estar presente en caso de septicemia, en especial en pacientes inmunodeprimidos. La fuente de infección es desconocida en cerca de la mitad de los casos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con absceso hepático presentan como rasgos característicos fiebre elevada, pérdida rápida de peso, dolor en el cuadrante abdo-



Figura 14-46. Absceso piflebitico del hígado. Corte del hígado en el que se observan grandes cavidades confluentes e irregulares por abscesos.

nal superior derecho y hepatomegalia. La ictericia aparece en una cuarta parte de los casos; la fosfatasa alcalina en suero está casi siempre elevada. Los abscesos solitarios se tratan con drenaje percutáneo o quirúrgico y antibióticos, pero si son múltiples, el tratamiento es más complejo. Las principales complicaciones de los abscesos hepáticos son la rotura y la diseminación directa de la infección. Pueden producirse fistulas pleuropulmonares por rotura de un absceso a través del diafragma, y peritonitis, por fuga hacia la cavidad abdominal. La diseminación de microorganismos al torrente sanguíneo puede dar lugar a septicemia y abscesos metastásicos en otras regiones del organismo. La mortalidad por abscesos hepáticos, aun con tratamiento, es elevada, pues oscila entre el 40 y el 80%.

Infestaciones parasitarias

Las infestaciones parasitarias del hígado son un grave problema de salud pública en el mundo pero son raras en los países industrializados. Estas enfermedades se han descrito en el capítulo 9. A continuación se analizan las principales enfermedades parasitarias que involucran al hígado.

Las parasitosis por protozoarios con frecuencia involucran al hígado

AMEBIASIS: En Estados Unidos, el estado de portador para *Entamoeba histolytica* es quizás menor del 5%, pero la prevalencia es de hasta el 35% en varones homosexuales. La amebiasis del hígado, la complicación extraintestinal más común, puede originar abscesos amebianos, que en cerca de la mitad de los casos son múltiples (fig. 14-47).

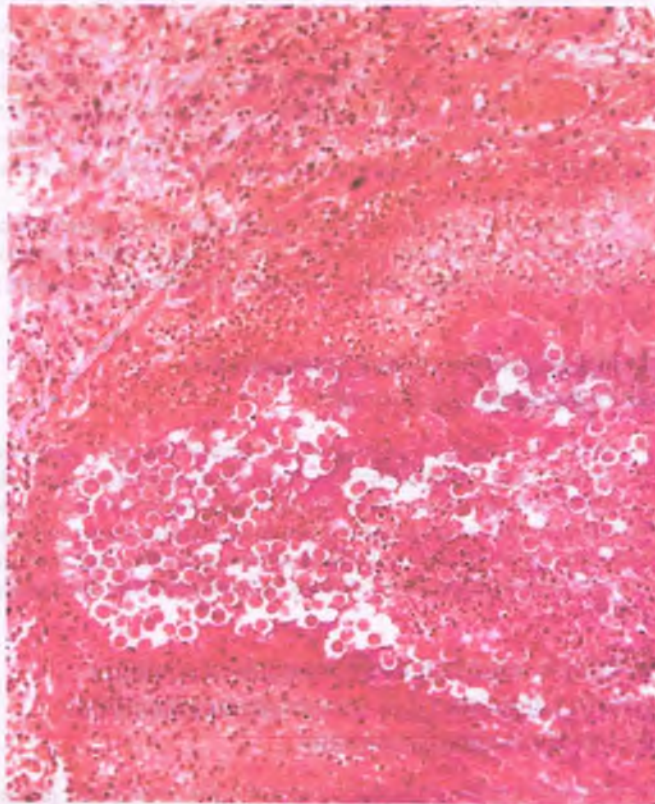


Figura 14-47. Absceso amebiano del hígado. Microfotografía del borde de un absceso amebiano en el que se observa proliferación de fibroblastos alrededor de la cavidad y trofozoitos amebianos dentro de la luz.

En el análisis macroscópico, el absceso amebiano mide un diámetro de 8 a 12 cm, está bien circunscrito y ocupado por material espeso, de color oscuro y consistencia pastosa. Los trofozoítos pueden verse habitualmente en el borde de los restos necróticos.

Los síntomas que acompañan al absceso amebiano son similares a los abscesos piógenos. Con un tratamiento adecuado (amebicidas hísticos), los abscesos pueden curarse dejando tan sólo una cicatriz residual. Es importante en abscesos de gran tamaño el drenaje percutáneo o quirúrgico. Si el absceso amebiano continúa creciendo, puede romperse dentro del peritoneo y ocasionar peritonitis, lo que implica una mortalidad elevada, de hasta el 40%. Las amebas también pueden invadir el torrente sanguíneo y causar abscesos cerebrales y pulmonares.

PALUDISMO: La presencia de paludismo en el hígado es una causa frecuente de hepatomegalia en zonas endémicas. Es resultado de la hipertrofia e hiperplasia de las células de Kupffer secundaria a la fagocitosis de restos por la rotura de eritrocitos parasitados. No afecta al funcionamiento hepático.

LEISHMANIOSIS VISCERAL (KALA-AZAR): Como el paludismo, la leishmaniosis visceral crónica causa hiperplasia de fagocitos mononucleares en el hígado. A diferencia del paludismo, las células de Kupffer ingieren los microorganismos parasitarios completos, lo cual da lugar a los cuerpos de Donovan. Desde el punto de vista clínico, hay pocas pruebas de disfunción hepática.

Las enfermedades por helmintos son más comunes en países subdesarrollados

Las enfermedades causadas por helmintos se han descrito en el capítulo 9 y la esquistosomiasis hepática se ha descrito anteriormente en el contexto de la hipertensión portal.

ASCARIASIS: A partir del duodeno, las lombrices de *Ascaris lumbricoides* entran en el árbol biliar, donde pueden provocar un cólico biliar agudo. Los helmintos residen en los trayectos biliares intrahepáticos, donde su desintegración libera innumerables huevos, que ocasionan colangitis supurativa grave. El absceso colangítico resultante puede romperse dentro de la cavidad peritoneal o el espacio pleural. La dissemination de la infección dentro del hígado o las venas portales causa pyleflebitis, una complicación muy peligrosa. El hígado aumenta de tamaño y presenta numerosas cavidades irregulares que contienen un material fétido en el que se localizan los restos de los parásitos en fase degenerativa.

TREMATODOS HEPÁTICOS: Los principales trematodos parasitarios del hígado en el ser humano son *Clonorchis sinensis* y *Fasciola hepatica*. Los seres humanos son el huésped definitivo para *C. sinensis*, pero las ovejas y el ganado vacuno lo son para *F. hepatica*. Ambos parásitos habitan el árbol biliar intrahepático, donde ocasionan hiperplasia del epitelio biliar, que es especialmente grave en la clonorchiosis (fig. 14-48). En caso de infestación muy intensa con *C. sinensis*, la acumulación del material derivado de los parásitos en fase degenerativa, de sus huevos y de un moco muy viscoso (secretado por las células caliciformes metaplásicas en el epitelio biliar) obstruye el flujo biliar intrahepático y produce cálculos intrahepáticos de pigmento. La infección secundaria de la bilis con *E. coli* causa colangitis y abscesos colangíticos, los cuales son causa común de urgencia quirúrgica en algunos países asiáticos. **La infestación biliar por *C. sinensis* se relaciona con la aparición de colangiocarcinoma.**

EQUINOCOCOSIS (QUISTE HIDATÍDICO): La infección con tenias del género *Echinococcus*, en especial *Echinococcus granulosus*, es una importante zoonosis del hígado en seres humanos. Los quistes equinocócicos se expanden lentamente y producen síntomas sólo después de muchos años. Dentro del hígado, los quistes se comportan como masas que ocupan todo el espacio. Las manifestaciones sistémicas se deben a la reacción tóxica o alérgica después de la absorción de los componentes de los organismos.

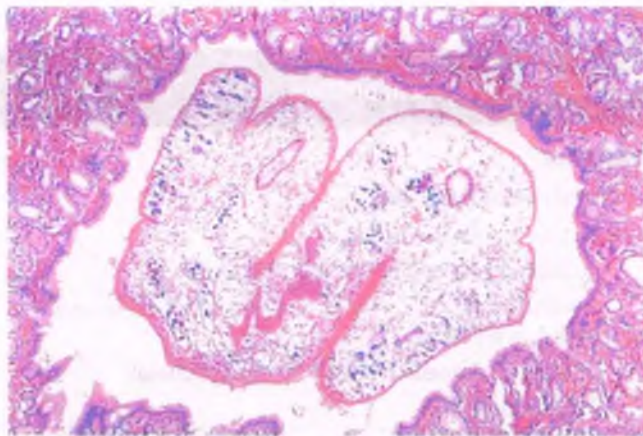


Figura 14-48. Infección hepática por *Clonorchis sinensis*. La luz del conducto biliar contiene un parásito hepático adulto y la mucosa se aprecia hiperplásica.

La leptospirosis (enfermedad de Weil) es una infección accidental que tiene lugar en diversas zoonosis

Las espiroquetas de *Leptospira* producen infección en muchas especies animales. A pesar de que el reservorio de la leptospira son los animales, menos de una quinta parte de los pacientes que contraen la infección tienen el antecedente de contacto directo con los mismos. El **síndrome de Weil** indica la presencia de leptospirosis complicada con fiebre prolongada e ictericia y en casos graves por insuficiencia renal, hemorragias y alteración de la conciencia. El síndrome de Weil se presenta en sólo el 1 al 6% de todos los casos de leptospirosis. Los signos patológicos en el hígado de casos de muerte son inespecíficos: necrosis localizada, aumento de volumen de células de Kupffer y colestasis centrolobulillar. Los microorganismos por lo general no pueden ser identificados en el hígado.

Las lesiones hepáticas pueden ser una complicación de sífilis congénita o sífilis terciaria

La **sífilis congénita** causa hepatitis neonatal, con fibrosis difusa en los espacios portales y alrededor de células hepáticas individuales o grupos de hepatocitos. La **sífilis terciaria** se caracteriza por las llamadas gomas hepáticas (es decir, lesiones localizadas que semejan granulomas), los cuales al curarse dejan cicatrices densas. La retracción de las mismas produce hendiduras profundas y la pseudoablación del hígado, conocida como **hepar lobatum**, una situación que no debe ser confundida con cirrosis.

Síndromes colestásicos de la infancia

La colestasis prolongada con ictericia en niños pequeños puede deberse tanto a enfermedades primarias que afectan a los hepatocitos como a obstrucción biliar.

La hepatitis neonatal es una enfermedad con múltiples causas

La hepatitis neonatal se caracteriza por colestasis prolongada, prueba morfológica de daño a hepatocitos e inflamación.

Tabla 14-5

Causas de hepatitis neonatal

Idiopática

- Hepatitis neonatal idiopática
- Colestasis intrahepática prolongada
 - Displasia arteriohepática (síndrome de Alagille)
 - Disminución de conductos biliares intrahepáticos sin relación con síndromes específicos
 - Síndrome de Zellweger (síndrome cerebrohepatorrenal)
 - Enfermedad de Byler

Obstrucción mecánica de conductos biliares intrahepáticos

- Fibrosis hepática congénita
- Enfermedad de Caroli (dilatación quística de conductos intrahepáticos)

Enfermedades metabólicas

- Anomalías en el metabolismo de los carbohidratos
 - Galactosemia
 - Intolerancia hereditaria a la fructosa
 - Glucogenosis tipo IV
- Anomalías en el metabolismo de los lípidos
 - Enfermedad de Gaucher
 - Enfermedad de Niemann-Pick
 - Enfermedad de Wolman
- Tirosinemia (anomalía en el metabolismo de los aminoácidos)
- Deficiencia de α_1 -antitripsina
- Fibrosis quística
- Nutrición parenteral

Hepatitis

- Hepatitis B
- Componentes del TORCH (toxoplasmosis, "otras", rubéola, citomegalovirus y herpes simple)
- Varicela
- Sífilis
- Virus ECHO (virus huérfano citopático entérico)
- Sepsis neonatal

Alteraciones cromosómicas

- Síndrome de Down
- Trisomía 18
- Obstrucción biliar extrahepática

FACTORES ETIOLÓGICOS: En cerca de la mitad de los casos de hepatitis neonatal, la causa es conocida (tabla 14-5). Cerca del 30% se deben a deficiencia de α_1 -antitripsina. Casi todos los demás casos de causa conocida se deben a infecciones congénitas, entre las que destacan la hepatitis B, la toxoplasmosis, la rubéola, el citomegalovirus, el virus del herpes simple y otros agentes. El daño hepático causado por anomalías metabólicas (p. ej., galactosemia o intolerancia a la fructosa) explica algunos casos y algunos más se deben a síndrome de Down y otras alteraciones cromosómicas. El resto de los casos de hepatitis neonatal no suele tener una causa identificada.

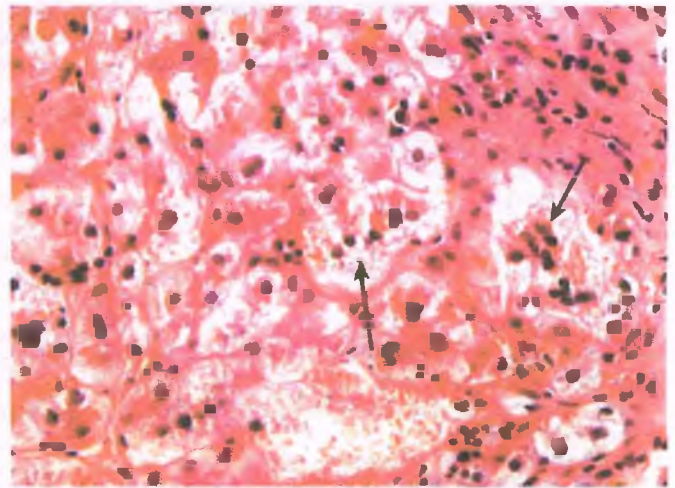


Figura 14-49. Hepatitis neonatal. Microfotografía en la que se observa un importante edema de los hepatocitos (cambio hidrópico), hepatocitos gigantes multinucleados (flechas), infiltrado inflamatorio crónico leve y fibrosis (arriba a la derecha).



PATOLOGÍA: La lesión característica de la hepatitis neonatal es la transformación a células gigantes de los hepatocitos, de ahí la expresión utilizada anteriormente: **hepatitis de células gigantes** (fig. 14-49). Estas células gigantes contienen alrededor de 40 núcleos y pueden aparecer desprendidas unas de otras en la placa hepática. Son pálidas, con citoplasma distendido que contiene gran cantidad de glucógeno y hierro. Numerosas células mueren con el tiempo y son raras en los niños mayores de 1 año de edad. Es frecuente que el pigmento biliar sea muy evidente dentro de los conductillos y hepatocitos. Los hepatocitos globosos, la transformación acinosa de los hepatocitos y los cuerpos acidófilos son también típicos de la hepatitis neonatal. La hematopoyesis extramedular es con frecuencia importante. Los infiltrados inflamatorios crónicos se encuentran en los espacios portales así como en el parénquima lobulillar. La fibrosis pericelular alrededor de los hepatocitos degenerativos, aislada o en grupos, es habitual, y la pared de tejido fibroso se extiende hasta los espacios portales.

La atresia biliar señala una falta de desarrollo de la luz de los conductos del árbol biliar

Las atresias biliares tanto extrahepáticas como intrahepáticas se relacionan con frecuencia con cambios morfológicos de hepatitis neonatal.

Atresia biliar extrahepática

La atresia biliar extrahepática es una enfermedad colestásica con obstrucción inflamatoria de la luz de la totalidad o una parte del árbol biliar fuera del hígado que no se debe a cálculos, tumores o rotura. La atresia biliar extrahepática es rara, con una incidencia calculada de 1 por cada 5 000 a 19 000 nacidos vivos, cuya mayor frecuencia se observa en el Este de Asia. La atresia biliar es la indicación más común de trasplante hepático en niños. Se considera que la atresia biliar extrahepática representa la fase final de situaciones heterogéneas durante el desarrollo gestacional y perinatal. Otros órganos, incluyendo el corazón, el intestino y el bazo presentan anomalías en el 20% de los casos. Otras asociaciones incluyen causas conocidas de hepatitis neonatal tales como alteraciones cromosómicas (en particular trisomías 18 y 21) y diversas infecciones virales. Los colangiogramas en la atresia biliar

extrahepática muestran ausencia de flujo de bilis en el duodeno o el hígado, dependiendo de la localización del segmento involucrado de los conductos biliares.



PATOLOGÍA: La atresia biliar extrahepática puede afectar a todos los conductos biliares extrahepáticos o estar limitada a porciones del árbol biliar proximal o distal. Es frecuente que la vesícula biliar se encuentre atrésica. En un extremo, la inflamación aguda y crónica periluminal es notoria, con necrosis epitelial y restos celulares dentro de la luz obstruida o estenosada. En el otro extremo, la luz original es reemplazada por completo por tejido conjuntivo maduro y no se observa tejido inflamatorio o este es mínimo. Desde el punto de vista histológico, la colestasis y la proliferación de los conductillos biliares periportales en el hígado es evidente. Algunos casos presentan hepatocitos gigantes multinucleados, similares a los que se observan en la hepatitis neonatal. Aunque los conductos biliares intrahepáticos pueden tener al principio un aspecto normal, gradualmente se obstruyen al persistir la colestasis. En algunos casos, puede parecer cirrosis biliar secundaria.

Atresia biliar intrahepática

En la atresia biliar intrahepática hay escasez de conductos biliares en el hígado. Esto sucede por tres circunstancias diferentes:

- Debido a causas conocidas de hepatitis neonatal (p. ej., deficiencia de α 1-AT y enfermedades metabólicas)
- El **síndrome de Alagille** (síndrome de hipoplasia de conductos biliares) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por malformaciones congénitas del corazón, ojos, huesos, riñones y sistema nervioso central que se origina por diversas mutaciones en la vía de señalización del receptor Notch
- Sin asociación con otras enfermedades (idiopáticas)

Muchas observaciones sustentan el concepto de que la hepatitis neonatal, la atresia biliar intrahepática, la atresia biliar extrahepática y tal vez el quiste del colédoco son todos resultado de un proceso inflamatorio común ("colangiopatía obstructiva infantil").



PATOLOGÍA: En la atresia biliar intrahepática hay escasos conductos biliares en el hígado. Es común la transformación de células gigantes, la colestasis y la proliferación de conductillos biliares; la cirrosis es rara.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los pacientes con hepatitis neonatal no complicada se recuperan sin secuelas. La atresia biliar intrahepática se relaciona con la hepatitis neonatal por tener mal pronóstico y muchos de estos niños evolucionan a cirrosis biliar. Por el contrario, el pronóstico general del síndrome de Alagille es bueno. Sin corrección, la atresia biliar extrahepática evoluciona en todos los casos a cirrosis biliar secundaria y es incompatible con la vida. La corrección quirúrgica puede curarla en algunos casos anatómicamente favorables, pero el trasplante es el mejor tratamiento para la atresia biliar tanto extra como intrahepática.

Tumores benignos y lesiones aspecto de tumor

Los adenomas hepáticos son tumores benignos que se presentan sobre todo en las mujeres

Aunque raros, estos tumores se han vuelto más comunes con el advenimiento de los anticonceptivos orales. El uso de nuevas combinaciones de estrógenos y progesterona han disminuido la incidencia de adenomas hepáticos.



PATOLOGÍA: Los adenomas hepáticos suelen ser solitarios, bien delimitados, con aspecto de masa de hasta 40 cm de diámetro y 3 kg de peso (fig. 14-50 A). En una cuarta parte de los casos, pueden haber múltiples adenomas de menor tamaño. Estos tumores están encapsulados y se aprecian de color más pálido que el parénquima hepático circundante. Los **hepatocitos neoplásicos se asemejan a sus contrapartes normales, excepto porque no siguen la distribución normal de los lobulillos**. Los espacios portales y las venas centrales están ausentes (fig. 14-50 B). Las células del adenoma

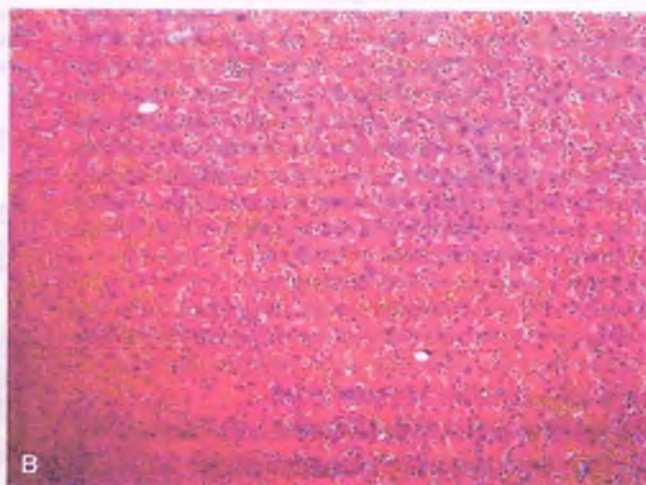


Figura 14-50. Adenoma hepático. **A.** Fragmento de hígado extirpado quirúrgicamente en el que se observa una masa lobulillada de color café oscuro debajo de la cápsula del hígado. El tumor está roto, lo cual da como resultado hemorragia intraparenquimatosa e intraperitoneal. La paciente era una mujer que había tomado píldoras anticonceptivas durante varios años y presentó hemorragia intraperitoneal súbita. **B.** Al microscopio, los hepatocitos adenomatosos no difieren de los hepatocitos normales y se encuentran distribuidos sin una estructura lobulillar identificable. Obsérvese la ausencia de espacios portales.

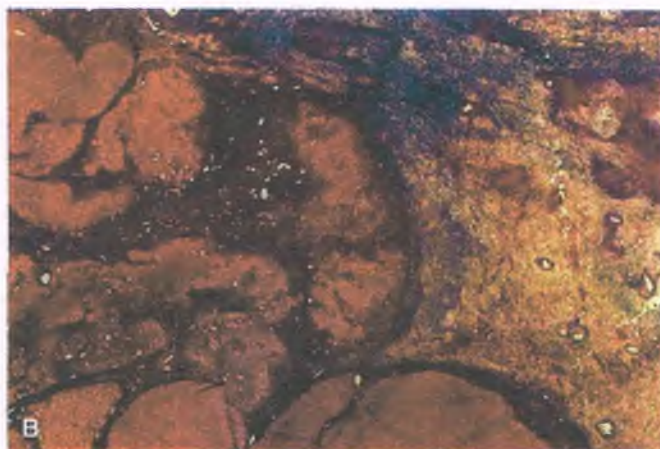
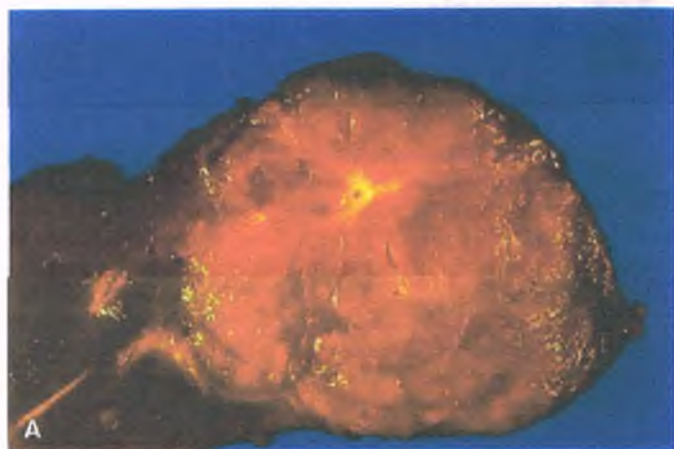


Figura 14-51. Hiperplasia nodular localizada. A. Masa extirpada en la que se observan nódulos con cicatrización central. B. Microfotografía de una masa hepática extirpada quirúrgicamente en la que se observa una cicatriz central vascularizada y una pared fibrosa irregular que diseca el parénquima hepático, lo que le da un aspecto similar a la cirrosis.

pueden ser de gran tamaño, ser eosinófilas o estar repletas de glucógeno, lo cual hace que el citoplasma sea pálido. La presencia de arteriolas dentro del parénquima puede ser una clave para diferenciar el adenoma del parénquima normal.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En cerca de un tercio de los pacientes con adenomas hepáticos (en particular mujeres embarazadas que han utilizado anticonceptivos orales), los tumores sangran en la cavidad peritoneal y requieren tratamiento quirúrgico inmediato. Incluso adenomas de gran tamaño pueden desaparecer al suspender la administración de anticonceptivos orales. Se han comunicado algunos, aunque pocos, casos de adenomas en hombres que utilizaban esteroides anabolizantes.

La hiperplasia nodular localizada es un tipo de lesión nodular que se asemeja a la cirrosis

La hiperplasia nodular localizada se caracteriza por múltiples tabiques fibrosos y nódulos regenerativos (fig. 14-51 A). Mide hasta 15 cm de diámetro y pesa hasta 700 g. En ocasiones, la hiperplasia nodular localizada sobresale de la superficie del hígado, e incluso éste puede estar pediculado. Al corte, la superficie presenta una cicatriz central desde la cual se irradian múltiples paredes fibrosas. Los nódulos hepáticos están delimitados por el tabique fibroso (fig. 14-51 B), con múltiples conductillos biliares tortuosos y células inflamatorias mononucleares. Dentro de los nódulos la arquitectura lobulillar está ausente. En los tabiques se observan arterias y venas pero escasa hemorragia.

La hiperplasia nodular localizada se presenta en ambos sexos y en todas las edades pero es más frecuente en mujeres jóvenes. No se trata de una neoplasia ni se relaciona con el uso de anticonceptivos orales.

La hiperplasia nodular regenerativa (transformación nodular del hígado, transformación nodular parcial) causa hipertensión portal

La hiperplasia nodular regenerativa se caracteriza por nódulos hiperplásicos pequeños sin fibrosis en un hígado por lo demás normal. La lesión puede ser parcial y localizada principalmente en la periferia o ser difusa y estar distribuida en todo el hígado. Los nódulos están compuestos por hepatocitos en placas de dos y tres células de grosor, que comprimen el parénquima circundante.

La hiperplasia degenerativa nodular se relaciona con hipertensión portal, por lo que solía denominarse **hipertensión portal no cirrótica**. Se desconoce su etiología, pero se relaciona con el uso de anticonceptivos orales o esteroides anabolizantes, infecciones extrahepáticas, neoplasias y enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias crónicas. La hiperplasia nodular regenerativa no es preneoplásica.

Los hemangiomas son los tumores más comunes en hígado

Los hemangiomas benignos del hígado se presentan en todas las edades y ambos sexos y en hasta el 7% de muestras de autopsias (fig. 14-52). Por lo general, son pequeños y asintomáticos, aunque los tumores de mayor tamaño pueden ocasionar síntomas abdominales e incluso hemorragia dentro de la cavidad peritoneal. En el análisis macroscópico, el tumor es por lo general solitario y menor de 5 cm de diámetro, pero se han constatado hemangiomas múltiples y formas gigantes. Al microscopio, el tumor es similar a los hemangiomas cavernosos que se localizan en otros sitios.

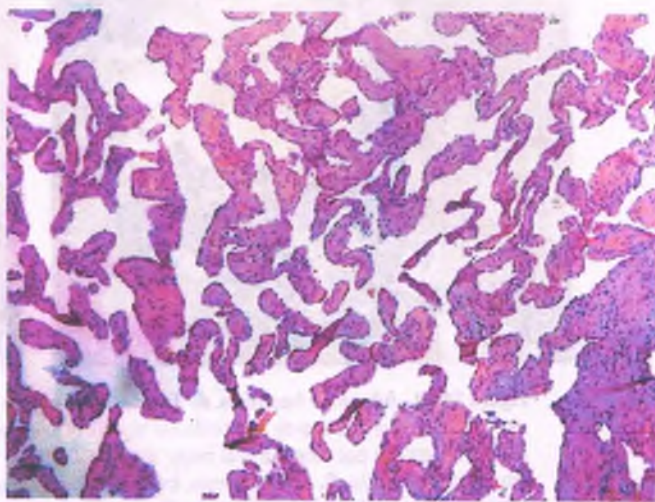


Figura 14-52. Hemangioma cavernoso.

La enfermedad quística del hígado es parte de un espectro de lesiones

MICROHAMARTOMAS DE CONDUCTOS BILIARES (COMPLEJOS DE VON MEYENBURG): Estas lesiones, que por lo general no tienen manifestaciones clínicas, están constituidas por conductos biliares quísticos de pequeño calibre dentro de un estroma fibroso. Generalmente, son múltiples y varían desde focos de color blanco grisáceo muy visibles hasta nódulos de 1 cm de diámetro. Los quistes se encuentran recubiertos por epitelio de los conductos biliares y en ocasiones por bilis de consistencia espesa.

QUISTES SIMPLES, SOLITARIOS Y MÚLTIPLES: Los quistes hepáticos simples se encuentran recubiertos por epitelio cuboidal y columnar y pueden estar relacionados con poliquistosis renal del adulto (v. cap. 16). Es frecuente identificarlos en hígados que contienen complejos de Von Meyenburg.

FIBROSIS HEPÁTICA CONGÉNITA: Esta enfermedad de herencia recesiva se caracteriza por dilatación de los espacios portaes con extensa fibrosis y numerosos conductillos biliares. Se observa principalmente en niños y adolescentes. Los conductillos biliares también pueden estar dilatados y simular microquistes, pero aun en estos casos mantienen la comunicación con el resto del sistema biliar. Los nódulos regenerativos están ausentes, lo que permite distinguirla de la cirrosis. El origen de esta lesión es desconocido, pero se piensa que quizás es resultado de una diferenciación anormal de estructuras tubulares primitivas. La principal complicación de la fibrosis hepática congénita es la hipertensión portal grave con sangrado recurrente de várices esofágicas. La enfermedad poliquistica infantil del hígado se asemeja a la fibrosis hepática congénita y también se hereda como una enfermedad autosómica recesiva.

Tumores malignos del hígado

El carcinoma hepatocelular es un tumor maligno de los hepatocitos o de sus precursores

EPIDEMIOLOGÍA: El carcinoma hepatocelular (CHC) es quizás el cáncer humano más común. Se presenta en todas las regiones del mundo pero tiene una importante variabilidad geográfica. En los países industrializados occidentales el CHC es raro, pero su incidencia se ha duplicado en los últimos 20 años. En el África Subsahariana, el Sureste Asiático y Japón, la incidencia de CHC es hasta 50 veces mayor. Por ejemplo, en Mozambique, parece tener la incidencia más alta de todo el planeta, de manera que dos tercios de todos los cánceres en hombres y un tercio en mujeres corresponden al CHC. La incidencia de CHC en Estados Unidos ha aumentado debido al incremento en la prevalencia de la infección por VHC.



PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:

HEPATITIS B: El VHB y el CHC están estrechamente relacionados. Más del 85% de los casos de CHC se presentan en países con una alta prevalencia de infección crónica con VHB. La mayoría de los pacientes presentan hepatitis B crónica durante años y la enfermedad es con frecuencia transmitida de la madre que presenta la infección al recién nacido. La infección persistente por VHB

es por lo tanto peligrosa y conlleva un riesgo hasta 200 veces mayor de desarrollar CHC. Una cuarta parte de los casos de hepatitis B crónica adquirida o transmitida en el momento del nacimiento desarrollan CHC. El riesgo de CHC en hombres con HBsAg y HBeAg es de alrededor de cuatro veces el valor de los que sólo tienen HBsAg. La mayoría de los casos (>80%) de CHC asociado a infección por VHB se presentan en pacientes con cirrosis, aunque en numerosas ocasiones se presentan en hepatitis B crónica no cirrótica.

Aunque la cirrosis se ha relacionado con la emergencia del CHC en hígados infectados por VHB, el hecho es que muchos casos de CHC asociados a VHB se presentan en pacientes sin cirrosis. Es más probable que la integración del genoma del VHB en el ADN celular y la expresión de los genes de VHB sean los factores claves. Así, el gen X codifica para una proteína viral (HBxAg) que inactiva las proteínas antitumorales y transactiva ciertos oncogenes. Se tiene la expectativa de que la vacunación para prevenir el VHB podría disminuir significativamente la frecuencia de CHC asociado a VHB.

HEPATITIS C: El VHC es menos frecuente que el VHB en el mundo, pero la mayoría de los casos de CHC en Europa y Norteamérica se relacionan con hepatitis C. En Estados Unidos, la infección por VHC está presente en alrededor del 50% de los casos de CHC. Como sucede en el CHC relacionado con hepatitis B, la mayoría de los pacientes con VHC que desarrollan CHC presentan cirrosis, y la frecuencia acumulada de CHC en cirrosis inducida por VHC alcanza el 70% después de 15 años.

La infección simultánea con VHB y VHC aumenta el riesgo de cáncer hepático tres veces más que la infección con cualquiera de los virus aisladamente. Se sabe poco acerca de la carcinogenicidad por el VHC, pero la interacción de la proteína central del VHC con una variedad de proteínas celulares es considerada crucial por algunos expertos.

OTRAS CAUSAS DE CARCINOMA HEPATOCELULAR: La cirrosis alcohólica predispone al CHC, pero el riesgo no es muy elevado y el mecanismo se desconoce. Debido a que muchos alcohólicos están infectados con VHB y VHC, el papel individual del alcohol en el CHC es difícil de precisar. Los alcohólicos con hepatitis C crónica tienen el doble de riesgo para CHC en comparación con los que presentan sólo infección por VHC.

La hemocromatosis y la deficiencia de α_1 -AT tienen un riesgo importante de CHC: alrededor del 10% de los pacientes con hemocromatosis desarrollan el tumor. Por otro lado, el CHC no es más frecuente en pacientes con hepatitis crónica "autoinmunitaria", cirrosis, enfermedad de Wilson y CBP. *Esta información, como la mencionada antes respecto al CHC por VHB sin presencia de cirrosis, indica que la cirrosis no produce cáncer de hígado por sí misma.*

La aflatoxina B₁ es un hongo contaminante de muchos alimentos, sobre todo en países subdesarrollados, que causa CHC en diversas especies de mamíferos. La incidencia de cáncer de hígado en seres humanos se ha relacionado con la cantidad de aflatoxina en la dieta. La presencia de metabolitos urinarios de aflatoxina B₁ se ha vinculado a un aumento de hasta tres veces en el riesgo de CHC. La aflatoxina y la infección por el VHB son sinérgicas: la exposición combinada aumenta el riesgo de CHC hasta en 60 veces.

La mitad de las muestras de ADN de CHC que se obtienen en zonas endémicas por aflatoxina presentan mutaciones en el gen p53. Casi todas estas mutaciones consisten en sustituciones de G a T en un codón particular (249), un cambio que se sabe es producido experimentalmente por la aflatoxina B₁.

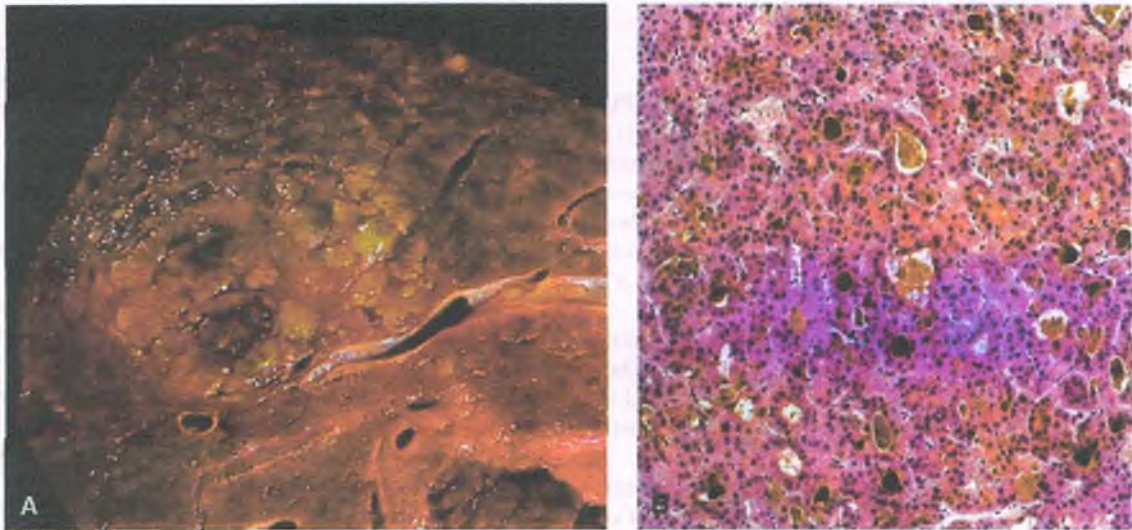


Figura 14-53. Carcinoma hepatocelular. A. Corte de un hígado cirrótico en el que se observan lesiones nodulares mal delimitadas de color amarillento y carcinoma hepatocelular parcialmente hemorrágico. B. En este tumor moderadamente diferenciado, las células del carcinoma hepatocelular están distribuidas siguiendo un patrón acinoso y están rodeadas de cúmulos de bilis espesa.



PATOLOGÍA: El CHC puede presentarse como una masa de color café, aspecto hemorrágico, solitaria o múltiple de consistencia suave (fig. 14-53 A). En ocasiones, la presencia de un color verde indica la existencia de bilis. La aparición de múltiples lesiones puede indicar varios orígenes, pero las metástasis intrahepáticas de un CHC no pueden ser rescatadas. El CHC tiende a crecer en las venas portal y hepática. Los tumores pueden extenderse desde esta última hasta la vena cava e incluso hasta la aurícula derecha. El tumor puede diseminarse con amplitud, pero las metástasis se dan principalmente en los pulmones y los ganglios linfáticos portales.

El CHC varía desde tumores bien diferenciados, difíciles de distinguir del hígado normal, hasta variedades anaplásicas o no diferenciadas. En la mayoría de los CHC las células tumorales se encuentran distribuidas en trabéculas o placas similares al hígado normal ("patrón trabecular"). Las placas están separadas por sinusoides recubiertos de endotelio. En el patrón "seudoglandular (adenoide, acinoso)", los hepatocitos malignos se encuentran distribuidos alrededor de la luz, que puede contener bilis (fig. 14-53 B). A pesar de su parecido a las glándulas, en realidad no lo son y la lesión no debe ser confundida con un adenocarcinoma. Ningún patrón histológico implica un riesgo particular de importancia para el pronóstico.

El CHC **fibrolaminar** es una variante rara, con características histológicas particulares. Se origina en el hígado de apariencia normal, sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes. El tumor está constituido por hepatocitos neoplásicos de gran tamaño, eosinófilos, distribuidos en grupos y rodeados por fibras delgadas de colágeno (fig. 14-54). El CHC fibrolaminar se consideraba que tenía un mejor pronóstico que otras formas de tumor, pero la información más reciente ha puesto en duda esta conclusión.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El CHC se caracteriza por la presencia de una masa dolorosa y de tamaño creciente. Si se identifica en una etapa avanzada, el pronóstico es malo y los pacientes mueren por caquexia, rotura del tumor por hemorragia masiva en la cavidad peritoneal o complicaciones de cirrosis.

El CHC puede causar diferentes manifestaciones paraneoplásicas (p. ej., policitemia, hipoglucemia, hipercalcemia) debido a la producción de hormonas por el tumor. La concentración de α -fetoproteína

(AFP) está con frecuencia elevada (al igual que en otros tumores malignos y benignos y algunas enfermedades extrahepáticas).

Si un tumor pequeño se encuentra en un lóbulo hepático, la extirpación del segmento permite lograr una adecuada supervivencia libre de tumor. Los tratamientos ablativos (p. ej., inyección de alcohol absoluto, ablación por radiofrecuencia, crioterapia y embolización transarterial) pueden retrasar la evolución del tumor. En pacientes con cirrosis y escasa carga tumoral, el trasplante hepático es el que da la mejor tasa de supervivencia libre de tumor.

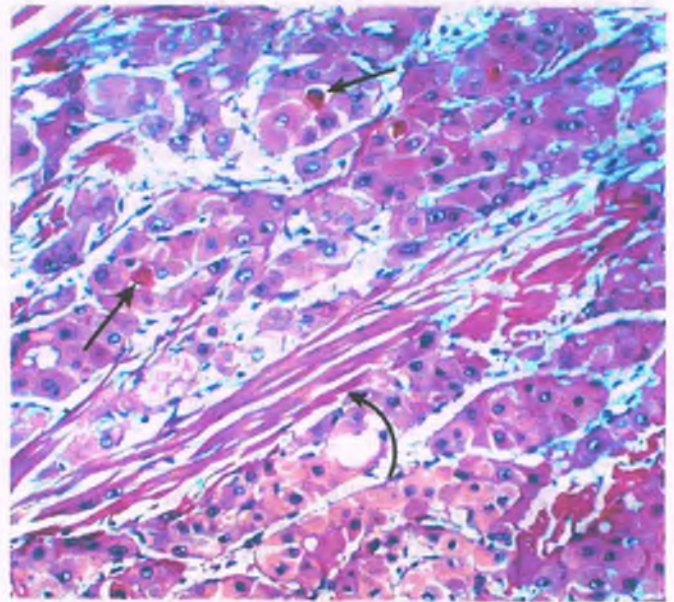


Figura 14-54. Carcinoma hepatocelular fibrolaminar. Células tumorales eosinófilas con un patrón laminar. Obsérvese la banda fibrosa (flecha curva) que atraviesa el tumor. En los ácinos neoplásicos se observan cilindros biliares (flechas rectas).

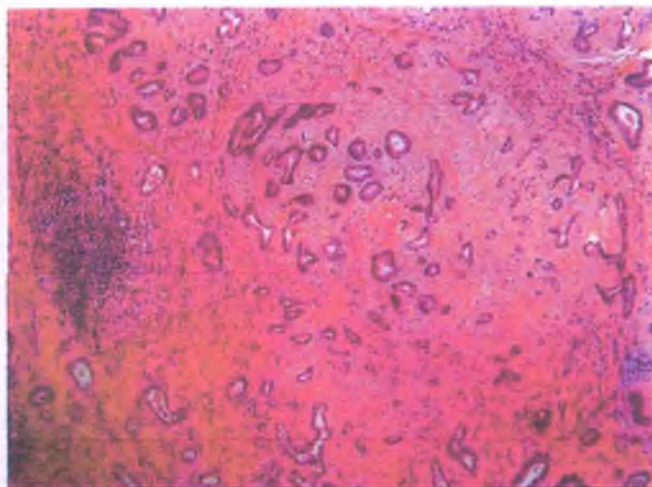


Figura 14-55. Colangioma. Glándulas neoplásicas bien diferenciadas rodeadas de estroma fibroso denso.

El colangioma (carcinoma de conductos biliares) se origina en el epitelio biliar

El colangioma se origina en cualquier parte del árbol biliar, desde los grandes conductos biliares intrahepáticos dentro de la portal hepática hasta los conductillos biliares más pequeños en la periferia de los lóbulos hepáticos. Se presenta principalmente en personas mayores de ambos sexos, con una edad media de 60 años. Este cáncer es particularmente común en ciertas partes de Asia en donde la fasciolosis hepática (*C. sinensis*) es endémica, pero el tumor se puede presentar en cualquier lugar del mundo. La colangitis esclerosante primaria es un factor muy importante para el colangioma. Una cuarta parte de los hígados con CEP extirpados para trasplante presentan colangioma. Otros factores de riesgo son los quistes del cólecoco y la enfermedad de Caroli (v. a continuación).

PATOLOGÍA: Los tumores periféricos contienen células cuboides pequeñas que siguen un patrón en conductos o glandular (fig. 14-55). Con frecuencia presentan una importante fibrosis y pueden ser confundidas con metástasis de carcinomas de mama o páncreas en la biopsia hepática. La combinación de CHC y colangioma periférico se conoce como carcinoma colangiohepatocelular.

Los colangiomas hiliares son tumores extrahepáticos que se originan en la convergencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo. Se presentan como 1) pequeños tumores esclerosantes que obstruyen el conducto; 2) tumores que se extienden dentro de la pared del conducto, y 3) una variante intraductal papilar rara. Todos producen síntomas de obstrucción biliar extrahepática.

Los colangiomas invaden las venas portal y hepática con menor frecuencia que el CHC. Producen metástasis en todo el cuerpo, en especial en ganglios linfáticos portales. El trasplante hepático rara vez da resultado para erradicar el tumor. Los colangiomas en los hígados extraídos para trasplante por CEP implican un mal pronóstico.

El hepatoblastoma es un tumor raro de los niños

El hepatoblastoma suele ser descubierto al nacimiento o antes de cumplir los 3 años de edad.

PATOLOGÍA: Los hepatoblastomas son masas bien delimitadas de hasta 25 cm que se presentan parcialmente necróticas y hemorrágicas, con células de aspecto epitelial y mesenquimatoso. En ocasiones, estas últimas no se pueden identificar. Las primeras se asemejan a células embrionarias y fetales. Las células “embrionarias” son pequeñas y fusiformes y se encuentran distribuidas en listones o en roseta. Las células “fetales” se parecen a los hepatocitos, contienen glucógeno y grasa y se encuentran distribuidas en trabéculas que penetran en los sinusoides. En algunas ocasiones se observan focos de epitelio escamoso. Los componentes mesenquimatosos contienen tejido conjuntivo y osteoide.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El crecimiento abdominal, vómito y detención del crecimiento son síntomas comunes. La α -fetoproteína en suero está casi siempre elevada y en ocasiones la secreción gonadotropina ectópica produce desarrollo sexual precoz. Puede haber malformaciones congénitas incluyendo de tipo cardíaco y renal, hemihipertrofia y macroglosia. Sin tratamiento, estos tumores llevan a la muerte, pero el trasplante hepático o la hepatectomía parcial con frecuencia son curativos.

El hemangiosarcoma puede ser resultado de la exposición a sustancias químicas

El hemangiosarcoma es el único sarcoma de importancia en el hígado. Con frecuencia es resultado de la exposición de dióxido de torio, cloruro de vinilo o arsénico inorgánico. En la actualidad es particularmente raro.

PATOLOGÍA: Es un tumor que se caracteriza por ser multicéntrico, originado a partir de múltiples nódulos hemorrágicos que pueden confluir. Los sinusoides se encuentran recubiertos por células endoteliales en forma de huso, y carácter neoplásico y que comprimen a las placas de células hepáticas (Fig. 14-56). Los espacios sanguíneos cavernosos y masas sólidas de células neoplásicas son comunes. Es habitual la presencia de metástasis diseminadas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Estos pacientes presentan hepatomegalia, ictericia y ascitis. Pueden presentarse alteraciones hematológicas incluyendo pancitopenia y anemia hemolítica, que en ocasiones son notorias y en muchos casos es reflejo

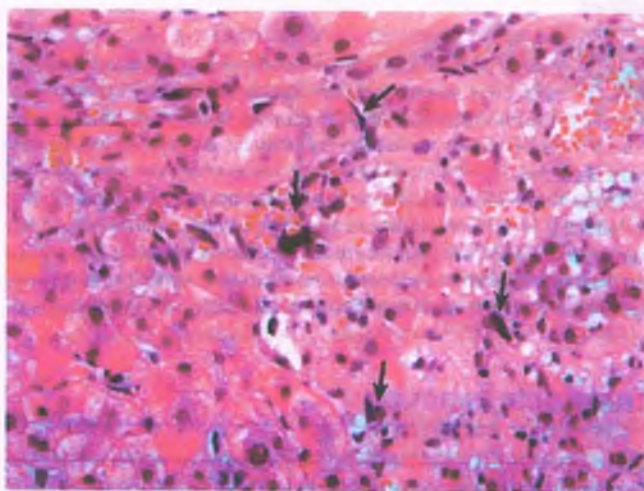


Figura 14-56. Angiosarcoma. Núcleos de aspecto extraño que corresponden a angiosarcoma recubriendo los sinusoides (flechas).



Figura 14-57. Carcinoma metastásico del hígado. Superficie de corte del hígado en la que se muestran masas firmes de color pálido que corresponden a cáncer metastásico de colon.

de esplenomegalia por hipertensión portal no cirrótica. Es común la rotura del tumor con importante hemorragia intra abdominal. El pronóstico es malo.

El cáncer metastásico es el tumor maligno más común del hígado

Una tercera parte de todos los cánceres metastásicos afectan al hígado, incluyendo la mitad de los cánceres del aparato digestivo, mama y pulmón. El carcinoma pancreático, el melanoma maligno y los tumores sanguíneos con frecuencia involucran al hígado, pero podría ser cualquier otro tipo de tumor.



PATOLOGÍA: El hígado puede presentar un sólo nódulo metastásico o estar prácticamente sustituido por metástasis (fig. 14-57) y pesar 5 kg o más. *Las metástasis hepáticas son la causa más común de hepatomegalia masiva.* Los carcinomas metastásicos pueden presentarse en la superficie del hígado como masas umbilicadas. Las metástasis hepáticas tienden a tener la misma histología que el tumor primario, pero pueden estar poco diferenciadas en comparación con éste, de manera que no puede ser identificado con facilidad.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Es frecuente la pérdida de peso en caso de metástasis al hígado. Pueden observarse otras manifestaciones clínicas tales como hipertensión portal con esplenomegalia, ascitis y hemorragia gastrointestinal. La obstrucción de los conductos biliares principales o el reemplazo de casi todo el parénquima del hígado conduce a la aparición de ictericia. Si el paciente vive lo suficiente, puede desarrollar insuficiencia hepática. Por lo general, la primera indicación de un tumor metastásico es un aumento sin explicación en la fosfatasa alcalina en suero. La mayoría de los pacientes mueren 1 año después del diagnóstico, pero la extirpación quirúrgica de una metástasis solitaria es suficiente para la curación.

Trasplante hepático

El uso creciente del trasplante hepático y los problemas que lo acompañan debido a reacción contra aloinjerto ha llevado a establecer una serie de criterios morfológicos para el pronóstico que puedan ayudar a la evaluación y las recomendaciones terapéuticas. A pesar del tratamiento inmunodepresor, algunos pacientes sometidos a trasplante hepático desarrollan rechazo al mismo.

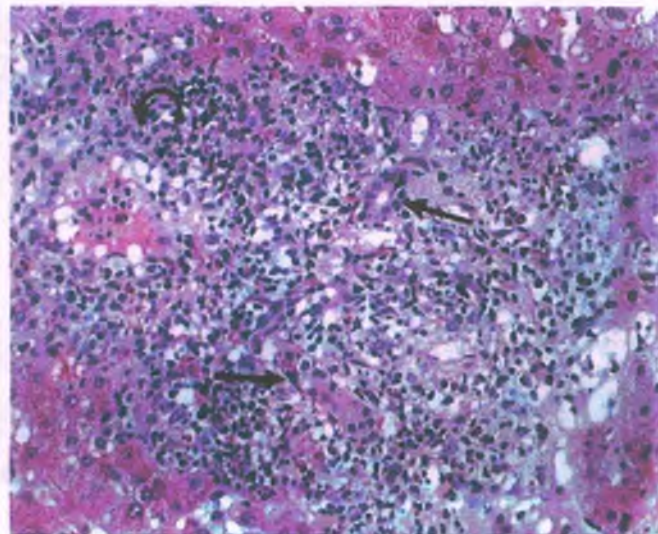


Figura 14-58. Rechazo agudo de trasplante hepático. Un espacio portal dilatado con infiltrado inflamatorio polimórfico constituido por linfocitos grandes y pequeños, células plasmáticas, macrófagos y neutrófilos. Los conductos biliares (flechas) se encuentran dañados. Se observa una vena (flecha curva) inflamada (endoflebitis).



PATOLOGÍA: En el rechazo agudo, los conductos biliares se encuentran distorsionados por la inflamación portal, que puede involucrar al epitelio del conducto en sí mismo. Se pueden observar cambios atípicos en el epitelio (fig. 14-58). Los linfocitos con frecuencia se adhieren al endotelio de las vénulas terminales y pequeñas ramas de la vena porta con o sin inflamación endotelial (endotelitis).

En el rechazo a aloinjerto que dura más de dos meses hay daño de los conductos biliares interlobulillares. Los conductos biliares pequeños son destruidos progresivamente, lo que produce colestasis persistente, que en la etapa terminal se denomina **rechazo ductopénico crónico o síndrome de desaparición de conductos biliares** (fig. 14-59). Las células espumosas debajo de la íntima, la esclerosis de la íntima y la hiperplasia de la capa muscular de la íntima pueden ocasionar estrechamiento u obstrucción arterial (fig. 14-60).

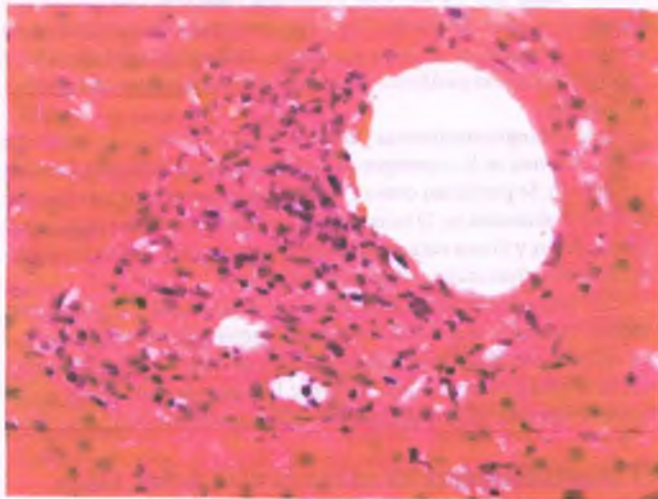


Figura 14-59. Rechazo ductopénico crónico (síndrome de desaparición de conductos biliares). Espacio portal en el que se observa inflamación crónica leve y ausencia de conductos biliares.

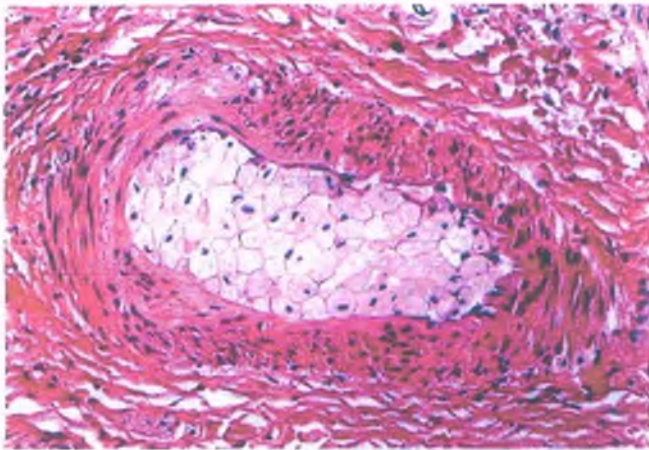


Figura 14-60. Lesiones arteriales en el rechazo crónico de trasplante hepático. Células espumosas debajo de la capa íntima, esclerosis de la íntima e hiperplasia de la capa muscular de la íntima que prácticamente obstruyen la luz de la arteria hepática.

LA VESÍCULA Y LOS CONDUCTOS BILIARES EXTRAHEPÁTICOS

Anatomía

La vesícula biliar se origina a partir del mismo divertículo del intestino anterior embrionario que da lugar al hígado. Es un delgado saco alargado de aproximadamente 8 cm de longitud y un volumen de 50 ml que ocupa la fosa de la cara inferior del hígado entre los lóbulos derecho y cuadrado. Su principal función es el almacenamiento, concentración y liberación de la bilis. El conducto quístico es de alrededor de 3 cm de longitud y drena la vesícula dentro del conducto hepático. Transporta la bilis diluida desde el conducto hepático hacia la vesícula biliar, donde se concentra y posteriormente es liberada hacia el conducto biliar común.

La pared de la vesícula biliar está formada por una membrana mucosa, una muscular y la adventicia. Está cubierta por una capa de peritoneo visceral. La mucosa se encuentra plegada y está constituida por epitelio columnar y lámina propia de tejido conjuntivo laxo. Las hendiduras dentro de la pared de la vesícula biliar son divertículos mucosos (senos de Rokitansky-Aschoff).

Anomalías congénitas

Las alteraciones del desarrollo de la vesícula biliar son raras y de poca importancia clínica excepto para los cirujanos. Las malformaciones del conducto biliar incluyen **uplicación** y **conductos biliares accesorios**. La dilatación congénita del conducto biliar se denomina **quistes del colédoco** (el 85% de todos los casos), **divertículos del colédoco** o **coledococelos** (fig. 14-61). Pueden presentarse múltiples quistes como dilataciones segmentarias en cualquier parte del árbol biliar extrahepático. Estas mismas dilataciones múltiples en la porción intrahepática del árbol biliar, denominadas **enfermedad de Caroli** predisponen a la presencia de colangitis bacteriana. Se considera que los quistes del colédoco forman parte del mismo complejo que da lugar a la hepatitis neonatal y la atresia biliar.

Colelitiasis

En la colelitiasis hay cálculos dentro de la luz de la vesícula biliar o en los conductos biliares extrahepáticos. Tres cuartas partes de los cálculos

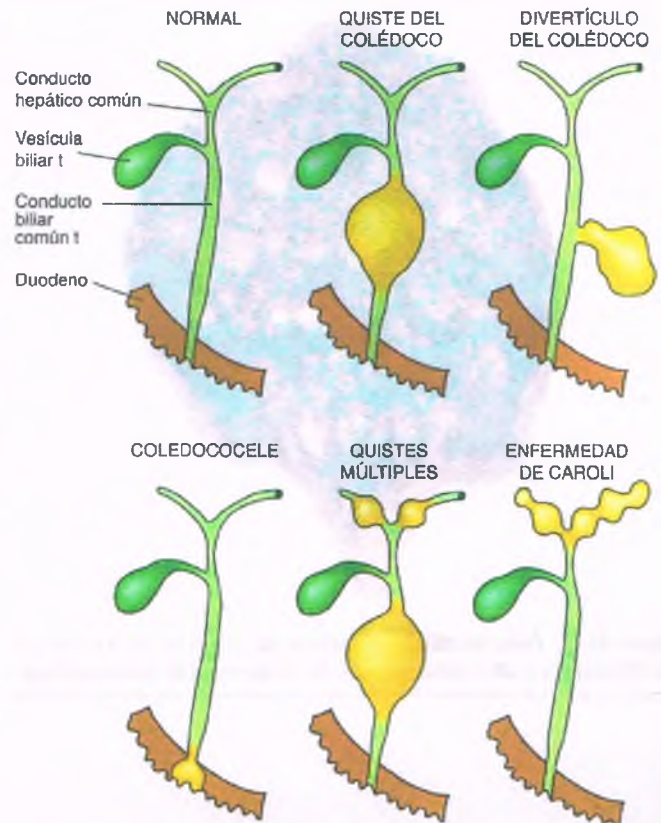


Figura 14-61. Dilataciones congénitas de los conductos biliares.

biliares en países industrializados están constituidos por **colesterol**; el resto están formados por **bilirruginato de calcio** y **otras sales de calcio** (cálculos de pigmento biliar). Sin embargo, los cálculos de pigmento biliar predominan en las regiones tropicales y Asia. La mayoría de los cálculos biliares no son radioopacos pero pueden ser fácilmente detectados mediante ecografía. Los cálculos biliares con frecuencia son asintomáticos, pero pueden causar dolor de leve a intenso (**cólico biliar**) cuando se forman dentro del conducto quístico o biliar.

Los cálculos de colesterol son los más comunes en la vesícula biliar

Los cálculos de colesterol miden hasta 4 cm y pueden tener una forma redondeada o facetada, de color amarillento a café oscuro y ser únicas o múltiples (fig. 14-62). Están constituidos en un 50% por colesterol y el resto por sales de calcio y mucina.



EPIDEMIOLOGÍA: En estudios en autopsia en Estados Unidos, alrededor del 20% de los hombres y el 35% de las mujeres mayores de 75 años presentan cálculos biliares. *Sin embargo, las mujeres en edad productiva desarrollan cálculos de colesterol con tres veces más frecuencia que los hombres, una incidencia que es mayor en usuarias de anticonceptivos orales y en múltiples.* Los cálculos de colesterol son muy comunes en mujeres indígenas pima, en el suroeste de Estados Unidos: el 75% a los 25 años y el 90% a los 60 años de edad.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La formación de cálculos de colesterol es resultado de las características fisicoquímicas de la bilis y factores locales en la vesícula biliar misma (fig. 14-63):

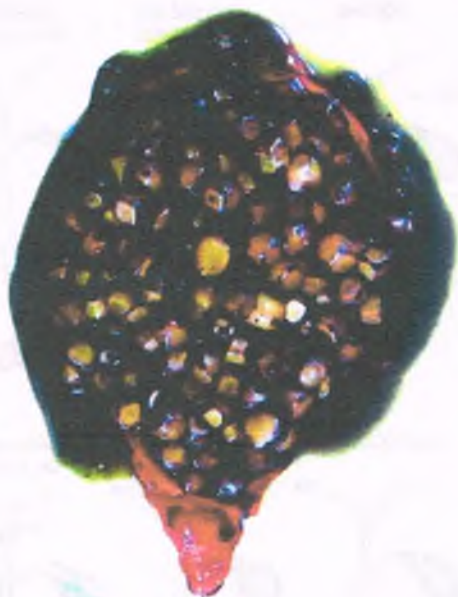


Figura 14-62. Cálculos biliares de colesterol. La vesícula biliar se encuentra abierta para mostrar numerosos cálculos de colesterol de color amarillento.

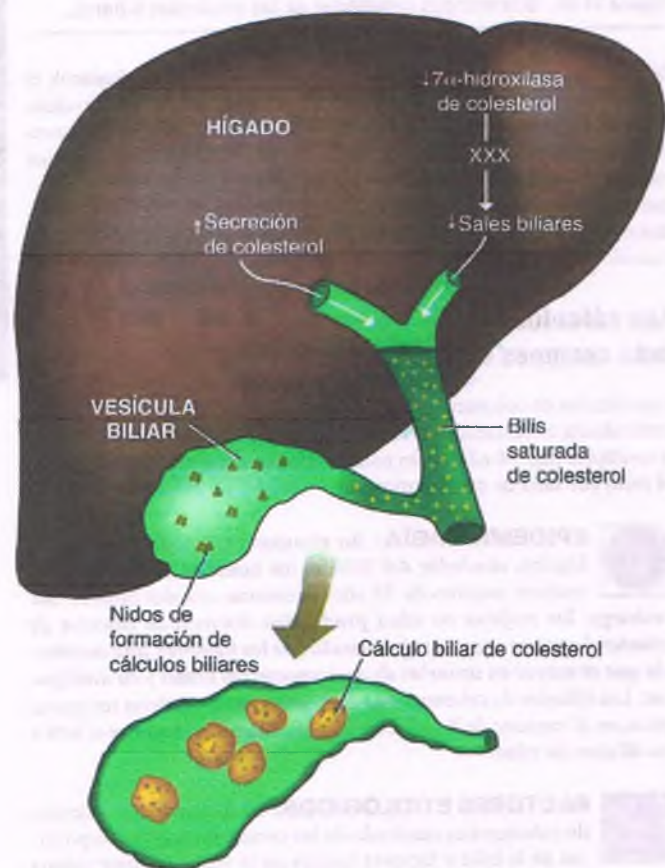


Figura 14-63. Patogenia de los cálculos biliares de colesterol.

- **Formación de bilis en el hígado:** El colesterol no es hidrosoluble. Después de ser secretado por los hepatocitos hacia la bilis, se mantiene en solución mediante la acción combinada de los ácidos biliares y la lecitina y es transportada en forma de micelas mezcladas con lípidos. Si la bilis contiene mucho colesterol o es deficiente en ácidos biliares, se sobresatura de colesterol. La bilis de personas con cálculos biliares de colesterol contiene más colesterol y menos sales biliares conforme deja el hígado en comparación con la bilis de los individuos sanos. El colesterol sobresaturado se precipita en forma de *crisales sólidos que forman los cálculos (bilis litógena)*. La obesidad aumenta la secreción de colesterol por el hígado, lo que en la práctica aumenta la sobresaturación de la bilis con colesterol.
- **Factores locales para la formación de cálculos biliares:** La bilis en la vesícula biliar en de los pacientes con cálculos biliares se cristaliza con más facilidad de lo normal. Las proteínas biliares pronucleantes y la hipersecreción de moco por la vesícula biliar aceleran la precipitación del colesterol a partir de la bilis.
- **Motilidad de la vesícula biliar:** Las alteraciones en la función de motilidad de la vesícula biliar conducen a estasis biliar y permiten el espesamiento biliar que da lugar al llamado lodo biliar. Este lodo evoluciona hasta cálculos macroscópicos.

Los estrógenos aumentan la secreción hepática de colesterol y disminuyen la de los ácidos biliares, lo que quizá explica la mayor susceptibilidad de las mujeres a la formación de cálculos biliares de colesterol. El embarazo amplifica estos efectos. La progesterona, la principal hormona presente en el embarazo, inhibe la liberación de bilis por la vesícula biliar. De esta manera, la vesícula biliar se vacía más lentamente, lo cual ocasiona estancamiento y aumento del riesgo de precipitación de cristales de colesterol. Este mecanismo también puede explicar el aumento de los cálculos biliares secundarios a anticonceptivos orales.

Otros factores de riesgo importantes para cálculos biliares de colesterol son el aumento en la secreción de colesterol biliar, la disminución en la secreción de sales biliares y lecitina o una combinación de esto.

Los factores relacionados con el aumento en la secreción biliar de colesterol incluyen:

- Aumento de la edad
- Obesidad
- Origen étnico (p. ej., mujeres chilenas, algunos grupos del norte de Europa)
- Predisposición familiar
- Dieta alta en calorías y colesterol
- Ciertas enfermedades metabólicas asociadas con alta concentración de colesterol en sangre (p. ej., diabetes, algunas hiperlipoproteinemias genéticas y CBP)

El riesgo de cálculos biliares sintomáticos está en relación directa con el peso corporal. En individuos obesos, el riesgo relativo de cálculos biliares es hasta cinco veces mayor que en los no obesos. La síntesis de colesterol por el hígado es estimulada por la insulina y el hiperinsulinismo que acompaña al aumento de grasa en la sangre puede explicar el incremento en la excreción biliar de colesterol que acompaña a la obesidad.

La disminución de la secreción de sales biliares y lecitina se presenta en personas de raza caucásica sin obesidad que desarrollan cálculos biliares. Las enfermedades que interfieren con la circulación enterohepática de ácidos biliares (p. ej., insuficiencia pancreática en la fibrosis quística o enfermedad de Crohn) también disminuyen la secreción de ácidos biliares y favorecen la formación de cálculos biliares.

La síntesis de colesterol se encuentra por encima de lo normal, en tanto que las sales biliares y la lecitina están disminuidos en los indígenas americanos pima y en individuos que toman ciertos medicamentos (p. ej., clofibrato). El consumo moderado de alcohol disminuye el riesgo de cálculos biliares quizás porque reduce la concentración biliar de colesterol.

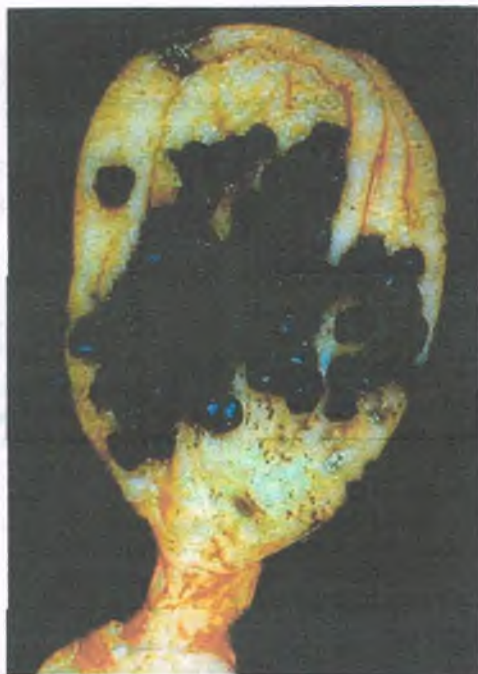


Figura 14-64. Cálculos de pigmento biliar. Vesícula biliar abierta para mostrar numerosos cálculos pequeños de color oscuro compuestos por bilirrubinato cálcico.

Los cálculos de pigmento biliar se clasifican en negros o de color café

Cálculos negros de pigmento biliares

Los cálculos negros de pigmento biliares miden menos de 1 cm, son irregulares y de aspecto vídrio (fig. 14-64). Contienen bilirrubinato de calcio, polímeros de bilirrubina, sales de calcio y mucina.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Los cálculos negros se presentan con mayor frecuencia en ancianos o individuos desnutridos de ambos sexos y de todas las razas. La hemólisis crónica, como en la anemia de células falciformes o la talasemia, predispone al desarrollo de cálculos pigmentarios de color negro. La cirrosis, tanto la debida al aumento de hemólisis como la debida a disminución de los hepatocitos se relaciona con una alta incidencia de cálculos de color negro. Sin embargo, por lo general no hay una causa evidente para la formación de cálculos de este tipo.

La bilirrubina no es soluble en la bilis y por lo general está presente en cantidades mínimas. Cuando aumenta la cantidad secretada por los hepatocitos, la bilirrubina no conjugada se precipita en forma de bilirrubinato de calcio, probablemente alrededor de nidos de glucoproteínas mucinosas. Por razones desconocidas, los pacientes sin factores predisponentes conocidos que desarrollan cálculos negros tienen mayor concentración de bilirrubina no conjugada en la bilis.

Cálculos de pigmento café

Los cálculos de pigmento café son esponjosos, laminados y contienen principalmente bilirrubinato de calcio mezclado con colesterol y derivados jabonosos de calcio con ácidos grasos. A diferencia de otros tipos de cálculos biliares, éstos son más comunes en los conductos tanto intra como extrahepáticos que en la vesícula biliar.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Los cálculos biliares de color café están casi siempre relacionados con colangitis bacteriana, de entre las que destaca *E. coli* como principal causa. Son raros en países occidentales pero habituales en Asia, donde casi toda la población se encuentra infestada con *A. lumbricoides* o *C. sinensis*, helmintos que invaden los conductos biliares. Los casos más raros en países occidentales se presentan en pacientes con obstrucción mecánica crónica del flujo biliar, como sucede en la colangitis esclerosante o por la presencia de un catéter en el conducto biliar común después de cirugía del mismo.

La β -glucuronidasa bacteriana u otras enzimas hidrolíticas desdoblan la bilirrubina conjugada hacia la forma no conjugada. El aumento de la bilirrubina no conjugada propicia la formación de cálculos de pigmento café.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los cálculos de la vesícula biliar pueden mantenerse "silenciosos" durante varios años y pocos pacientes mueren exclusivamente por coledocolitis. La probabilidad acumulada a 15 años de que los cálculos asintomáticos den lugar a dolor u otras complicaciones es menor del 20%. La colecistectomía colestásica es el tratamiento de elección.

La mayoría de las complicaciones de la coledocolitis se relacionan con obstrucción de los conductos biliares cístico o común por los cálculos. El paso de un cálculo dentro del conducto cístico ocasiona con frecuencia, aunque no siempre, un intenso cólico biliar y puede provocar colecistitis aguda. Los episodios repetidos de colecistitis aguda dan lugar a colecistitis crónica. Esta última situación también puede ser resultado de la presencia de un solo cálculo. Los cálculos pueden entrar en el conducto biliar común (coledocolitis) y ocasionar ictericia obstructiva, colangitis y pancreatitis. Los cálculos biliares son la causa más común de pancreatitis aguda en individuos que no ingieren alcohol. El paso de cálculos biliares de gran tamaño hacia el intestino delgado puede ocasionar obstrucción intestinal, una situación conocida como íleo por cálculos biliares o íleo biliar. En la obstrucción del conducto cístico, con o sin colecistitis aguda, la bilis de la vesícula biliar es reabsorbida y reemplazada por un líquido mucinoso de color claro secretado por el epitelio de la vesícula. La hidropesía de la vesícula biliar (mucocele) (fig. 14-65) consiste en una distensión de la vesícula biliar palpable, que se infecta de forma secundaria.

Colecistitis aguda

La colecistitis aguda es una inflamación difusa de la vesícula biliar, por lo general secundaria a obstrucción del flujo de salida de la vesícula biliar.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Casi el 90% de los casos de colecistitis aguda se presentan en personas con cálculos biliares. El resto de los casos (colecistitis acalculosa) se relacionan con sepsis, traumatismo grave, infección de la vesícula biliar con *Salmonella typhosa* y panarteritis nudosa. La infección bacteriana es por lo general secundaria a obstrucción biliar, más que un episodio primario.

La obstrucción del conducto quístico por los cálculos biliares puede ocasionar liberación de fosfolipasa por el epitelio vesicular. Esta enzima puede hidrolizar la lecitina para liberar lisolecitina, una toxina que actúa sobre las membranas. La capa mucosa del epitelio es dañada, exponiendo a las células mucosas a la acción detergente de las sales biliares concentradas. La sobresaturación de la bilis con colesterol puede ser tóxica para el epitelio.



PATOLOGÍA: En la colecistitis aguda, la cara externa de la vesícula biliar está congestionada y cubierta por un exudado fibrinoso. La pared está engrosada con la presencia de edema



Figura 14-65. Hidropesía de la vesícula biliar. La luz de la vesícula biliar dilatada se encuentra ocupada por moco de color transparente y cálculos de colesterol. Obsérvese el cálculo (flecha) obstruyendo el conducto cístico.

y la mucosa adquiere un color rojo brillante o púrpura. Los cálculos biliares suelen encontrarse en la luz, y al menos uno con frecuencia se observa obstruyendo el conducto cístico. En el empiema de la vesícula biliar rara vez el conducto cístico se encuentra completamente obstruido, lo que permite a las bacterias invadir la vesícula biliar y la cavidad distendida por la presencia de un líquido purulento espumoso.

En la pared de la vesícula biliar, el edema y la hemorragia son muy evidentes y acompañan a la inflamación aguda y crónica (fig. 14-66). La pared de la vesícula biliar puede supurar después de la invasión por bacterias. La mucosa muestra úlceras localizadas o, en casos graves, necrosis diseminada, en cuyo caso se denomina **colecistitis gangrenosa**.

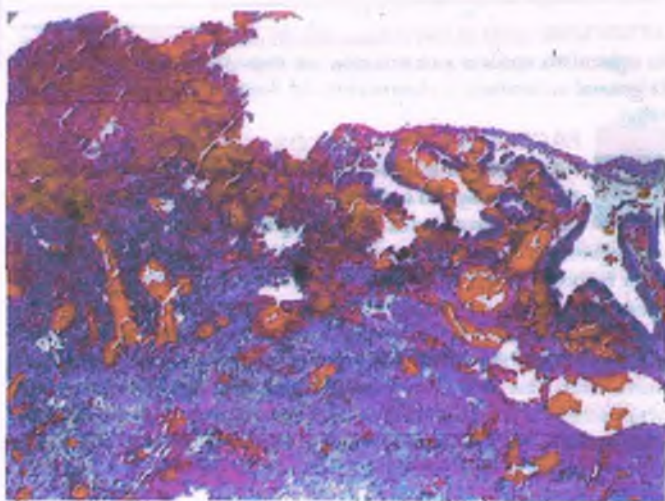


Figura 14-66. Colecistitis aguda. A. Vesícula biliar extirpada a un paciente con colecistitis aguda en el que se observa úlcera de la mucosa (izquierda) e inflamación aguda y crónica.

La perforación de la vesícula biliar es una complicación grave que se presenta después de infección bacteriana secundaria, con mayor frecuencia del fondo. La bilis liberada en la cavidad abdominal produce **peritonitis biliar**. Las adherencias inflamatorias forman **absceso pericolecístico** y limitan la diseminación del contenido de la vesícula biliar después de la perforación. La ulceración de la vesícula biliar liberando su contenido sobre las vísceras puede ocasionar, por ejemplo, **fístula colecistoentérica**.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El síntoma inicial más común es dolor abdominal en el cuadrante superior derecho. Casi todos los pacientes refieren episodios de cólico biliar. En el 20% de los casos se presenta ictericia leve, ocasionada por los cálculos o por edema del conducto biliar común. El cuadro agudo suele presentarse al cabo de 1 semana, pero la presencia de dolor persistente, fiebre, leucocitosis y escalofríos puede acompañar la evolución de la colecistitis aguda y anticipar la necesidad de colecistectomía. Conforme la inflamación desaparece, la pared de la vesícula biliar se torna fibrótica y hay reparación de la mucosa. Sin embargo, la función de la vesícula biliar suele permanecer ausente.

Colecistitis crónica

La colecistitis crónica (es decir, inflamación crónica persistente) es la enfermedad más común de la vesícula biliar. Casi siempre se relaciona con cálculos biliares, pero también puede ser resultado de episodios repetidos de colecistitis aguda. En este último caso, la patogenia probablemente se relaciona con irritación crónica y daño químico del epitelio de la vesícula biliar.



PATOLOGÍA: En la observación, la pared vesicular con inflamación crónica se aprecia engrosada y dura (fig. 14-67 A) y la cara serosa puede presentar adherencias fibrosas que rodean las estructuras como resultado de episodios previos de colecistitis aguda. Los cálculos biliares suelen encontrarse dentro de la luz. Con frecuencia la bilis contiene piedrecillas o lodo (es decir, un precipitado fino de material calculeoso) y presencia de microorganismos coliformes en cerca de la mitad de los casos. La mucosa puede presentar úlceras localizadas y atrofia o estar intacta. La pared fibrótica está inflamada de forma crónica y con frecuencia presenta senos de Rokitansky-Aschoff (fig. 14-67 B). La inflamación prolongada puede ocasionar calcificación (**vesícula biliar de porcelana**).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Muchos pacientes con colecistitis crónica refieren síntomas abdominales inespecíficos, aunque se desconoce si éstos están necesariamente relacionados con enfermedad de la vesícula biliar. Por otro lado, en el hipocondrio derecho el dolor es característico y con frecuencia episódico. El diagnóstico se hace mediante ecografía, en la cual se observan cálculos biliares en una vesícula biliar engrosada y contraída. La colecistectomía es el tratamiento definitivo.

Colesterolosis

La colesterolosis de la vesícula biliar es la acumulación de macrófagos que contienen colesterol dentro de la submucosa. Es resultado de la sobresaturación de bilis y colesterol y por lo general no produce síntomas. La mucosa presenta múltiples manchas de color amarillento y pliegues mucosos inflamados con presencia de macrófagos espumosos de mayor tamaño cuyo pequeño núcleo se encuentra desplazado hacia la periferia.

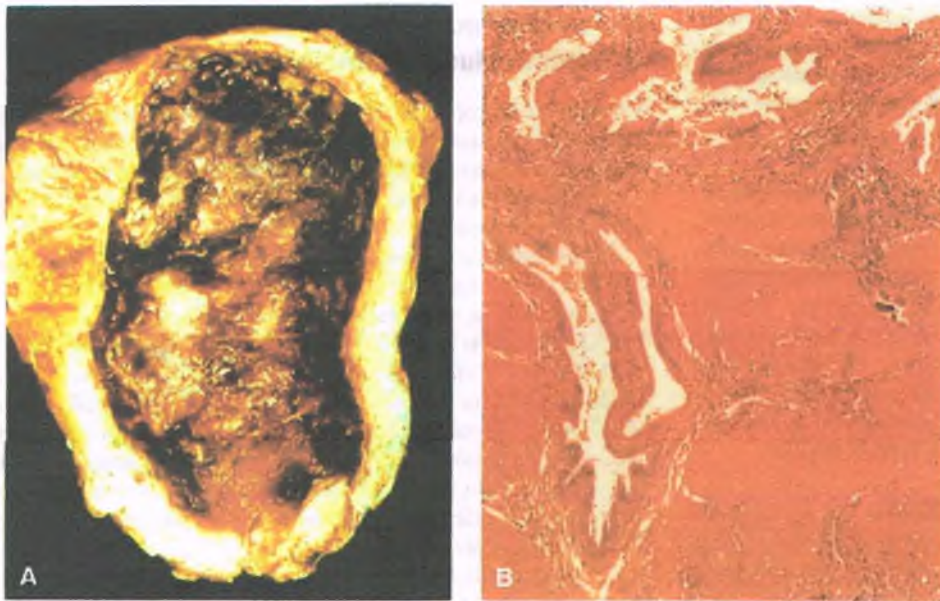


Figura 14-67. Colecistitis crónica. A. La vesícula biliar se encuentra engrosada y fibrótica. La luz contiene varios cálculos biliares. B. Microfotografía de A en la que se observa inflamación crónica de la vesícula biliar y un seno de Rokitsky-Aschoff dentro de la capa muscular.

Tumores

Los tumores benignos de la vesícula biliar y los conductos biliares extrahepáticos son raros

Los **papilomas** son los tumores benignos más comunes de la vesícula biliar y pueden ser aislados o múltiples. Se acompañan con cálculos biliares en el 75% de los casos. Cuando proliferan junto con músculo liso formando un adenoma se denominan **adenomioma**. También se

han identificado casos de fibromiomas, lipomas, leiomiomas y mixomas. Pueden presentarse tumores benignos similares en los conductos biliares, que obstruyen el paso de bilis ocasionando ictericia, que es la primera evidencia clínica.

El adenocarcinoma es el tumor más común de la vesícula biliar

El adenocarcinoma de la vesícula biliar no es raro. Se encuentra accidentalmente en el 2% de los pacientes sometidos a cirugía vesicular. Debido

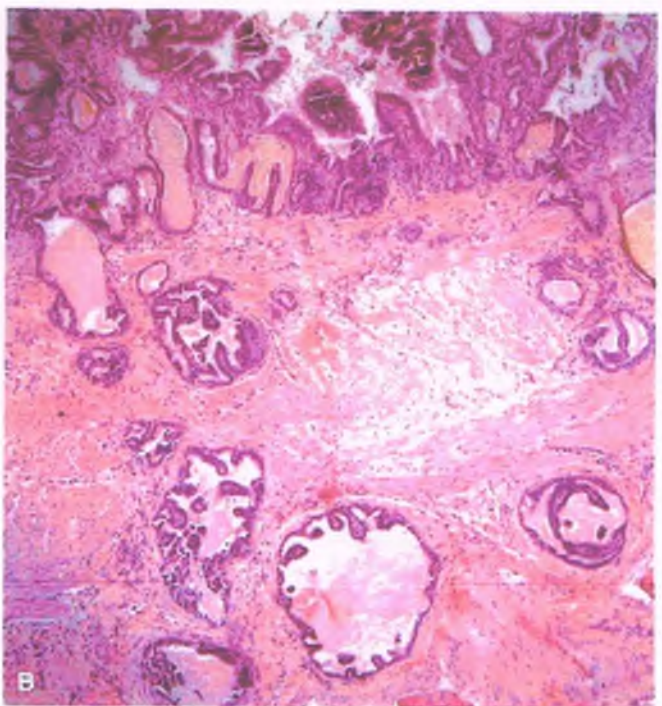
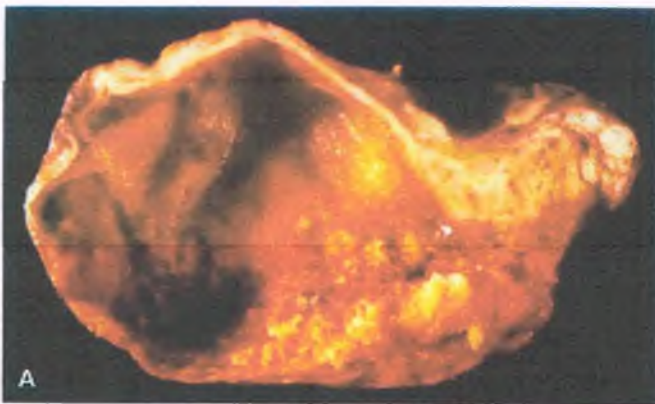


Figura 14-68. Carcinoma de la vesícula biliar. A. Vesícula biliar extirpada y abierta para mostrar cómo sus paredes están engrosadas e infiltradas por adenocarcinoma, que también presenta lesiones exofíticas en su luz. B. Infiltración de la pared vesicular por adenocarcinoma.

a que este cáncer suele estar relacionado con colelitiasis y colecistitis crónica, es mucho más común en mujeres y en poblaciones con elevada incidencia de colelitiasis, tales como los indígenas norteamericanos. La calcificación de la vesícula biliar (porcelana) (v. anteriormente) tiene tendencia a desarrollar cáncer vesicular.



PATOLOGÍA: El carcinoma de la vesícula biliar puede presentarse en cualquier parte del órgano pero al parecer es más frecuente en el fondo. El tumor se caracteriza por ser un adenocarcinoma infiltrante, bien diferenciado. Por lo general es desmoplásico, y de esta manera la pared de la vesícula biliar se engrosa y aumenta su dureza (fig. 14-68). En el carcinoma de vesícula biliar se observan células anaplásicas gigantes y células fusiformes. El abundante drenaje linfático del órgano favorece que sea la vía más común para el esparcimiento de metástasis, pero también pueden tener lugar la diseminación vascular y directa hacia el hígado desde estructuras contiguas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas del carcinoma de vesícula biliar son similares a los de los cálculos. Sin embargo, en el momento en que estos tumores producen síntomas, casi siempre son incurables: la supervivencia a 5 años es menor del 3%. A efectos prácticos, sólo aquellos pacientes en los que el tumor es descubierto de manera incidental durante una colecistectomía tienen la posibilidad de curación.

Los carcinomas del conducto biliar y la ampolla de Vater producen ictericia obstructiva

El cáncer de los conductos biliares extrahepático (colangiocarcinoma extrahepático; v. anteriormente) es casi siempre el adenocarcinoma. Puede presentarse en cualquier parte del conducto biliar, incluyendo la localización donde los conductos hepáticos derecho e izquierdo se unen para formar el conducto hepático común.

Estos tumores son menos habituales que el cáncer de vesícula biliar y afectan a ambos sexos con una frecuencia similar. Los cálculos biliares suelen encontrarse en los pacientes y hay una asociación con la enfermedad inflamatoria del colon. El tumor puede presentarse en los quistes del colédoco y la enfermedad de Caroli. En países asiáticos, el carcinoma de conductos biliares se relaciona con la infestación biliar por el trematodo *C. sinensis*. Como en el carcinoma de vesícula biliar, suele crecer con un patrón endofítico (hacia la luz) o infiltrativo difuso. El pronóstico es malo, pero dado que los síntomas aparecen en una etapa temprana de la enfermedad el pronóstico es un poco mejor que el del carcinoma de vesícula biliar.

El adenocarcinoma de la ampolla de Vater también puede obstruir el flujo biliar. Por lo general produce ictericia obstructiva, pero en ocasiones provoca pancreatitis. El tratamiento quirúrgico del cáncer de la ampolla de Vater tiene una tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente el 35%.



Anatomía y fisiología**Malformaciones congénitas****Pancreatitis aguda****Pancreatitis crónica****Neoplasias pancreáticas exocrinas**

Adenocarcinoma ductal infiltrante

Carcinoma de células acinosas

Pancreatoblastoma

Neoplasia quística serosa

Neoplasia papilar intraductal mucinosa

Neoplasia quística mucinosa

Neoplasia pseudopapilar sólida

El páncreas endocrino

Islotes de Langerhans

Tumores pancreáticos neuroendocrinos

Síndromes *paraneoplásicos***Anatomía y fisiología**

El desarrollo pancreático comienza a las cuatro semanas de gestación, como dos brotes endodérmicos en las porciones dorsal y ventral del conducto duodenal embrionario. La porción ventral del páncreas y el conducto biliar común se desplazan en dirección posterior alrededor del duodeno. El sistema de conductos de las dos estructuras pancreáticas surge a las siete semanas, dando lugar al conducto pancreático principal (**conducto de Wirsung**) formado por el conducto pancreático ventral que se extiende hasta la ampolla de Vater en el duodeno dentro de la porción distal del conducto pancreático dorsal. El remanente proximal del conducto dorsal se convierte en el **conducto de Santorini**, el cual continúa permeable hasta la papila menor en el duodeno, aunque esta conexión suele obstruirse con el desarrollo posterior. El conducto se ramifica progresivamente en porciones de menor calibre que se extienden por todos los lobulillos pancreáticos. Las células acinosas se originan en estos pequeños conductos y adquieren los gránulos característicos de cimógenos. Las secreciones enzimáticas producidas por las células acinosas drenan a los conductos más pequeños entre las células centroacinosas, que establecen un puente entre la luz acinosa y el sistema de conductos. Las células de los islotes también derivan de los conductos y contienen diferentes gránulos secretores pequeños, densos y de diversos tamaños que corresponden a los diferentes péptidos que producen.

El páncreas es una glándula mixta exocrina/endocrina, de 10 cm a 15 cm de longitud y peso de 60 g a 150 g, que se localiza transversalmente en el abdomen superior, situado entre el asa del duodeno y el íleo esplénico. Es una estructura retroperitoneal situada por detrás del saco epiploico menor y el estómago, aunque la cara anterior está cubierta por el peritoneo. Por lo tanto, no es accesible a la exploración física. Se divide en tres regiones anatómicas: 1) la **cabeza** es la concavidad del duodeno y se extiende hacia los vasos mesentéricos superiores, pasando a través de la cavidad inmediatamente por debajo del órgano; 2) el **cuello**, que conecta la cabeza con la porción distal de la glándula, y 3) la **cola**, que constituye los dos tercios distales del páncreas y se extiende hasta el íleo esplénico.

Las secreciones exocrinas del páncreas drenan en los conductos principales de Wirsung y Santorini, los cuales se unen en el conducto biliar común y drenan dentro del duodeno a través de la ampolla de Vater. Estos conductos pancreáticos y biliares entran a una distancia variable (de 1 mm a 5 mm) por debajo de la mucosa duodenal en un

conducto común que es la prototípica ampolla de Vater. En una minoría importante de individuos, estos conductos se mantienen separados por un tabique de tejido y entran en el duodeno de manera independiente. La ampolla está rodeada por un complejo circular de fibras de músculo liso, el **esfínter de Oddi**, que controla el paso del jugo pancreático y la bilis hacia el duodeno.

El tejido exocrino constituye del 80 al 85% del páncreas y consiste en ácinos con una sola capa de células piramidales, cuyo citoplasma basal es basófilo debido a la presencia de abundante retículo endoplasmático rugoso. El citoplasma apical contiene gránulos de cimógeno eosinófilo. Las células acinosas sintetizan más de 20 enzimas digestivas diferentes, la mayoría de las cuales se encuentran en forma de proenzimas inactivas. Hasta la estimulación neural y hormonal, estas enzimas, incluyendo la tripsina, quimotripsina, amilasa, lipasa y elastasa, son secretadas y posteriormente activadas en el duodeno. La amilasa y la lipasa se secretan en su forma activa. La secreción diaria de 1.5 l a 3 l de jugo pancreático es una muestra de la gran capacidad de síntesis y secreción del páncreas exocrino.

El páncreas endocrino se encuentra organizado en los **islotes de Langerhans**. Estos se encuentran presentes en todo el órgano, pero constituyen solamente del 1 al 2% del total de la masa pancreática. La mayoría de los islotes están formados por lobulillos bien delimitados de células derivadas de la porción dorsal del páncreas embrionario. Estos **islotes compactos** contienen diferentes tipos celulares, principalmente células α y β que producen glucagón e insulina, respectivamente; las células deltaproductoras de somatostatina y las células productoras de polipéptido pancreático se encuentran en mucho menor número. Los islotes derivados de la región ventral del páncreas embrionario contienen principalmente células secretoras de polipéptido pancreático y de tipo β . Estos **islotes difusos** se encuentran distribuidos en cordones interpuestos entre las células acinosas. Cada célula de los islotes produce sólo un tipo de hormona peptídica, la cual es secretada directamente al torrente sanguíneo (v. a continuación). La principal enfermedad endocrina del páncreas, la diabetes mellitus, se describe en el capítulo 22.

Malformaciones congénitas

Hay muchas variaciones anatómicas en la configuración de los conductos pancreáticos principales y su relación con el conducto biliar común.

Muchas de estas variantes son consideradas normales y rara vez tienen importancia clínica. Otras variantes tienen consecuencias clínicas y son consideradas defectos del desarrollo.

PÁNCREAS DIVIDIDO: El páncreas dividido, la malformación congénita más común, es resultado de la incapacidad de los dos conductos pancreáticos embrionarios para fusionarse, lo que produce la retención de dos sistemas de conductos separados, cada uno drenando hacia el duodeno a través de las ampollas mayor y menor, respectivamente. Así la porción mayor del páncreas drena por el conducto de Santorini a través de la ampolla menor. Hasta el 25% de las personas con páncreas dividido desarrollan pancreatitis crónica.

PÁNCREAS HETEROTÓPICO: El tejido pancreático que se desarrolla fuera de su localización normal, principalmente en las paredes del duodeno, estómago y yeyuno es un signo incidental en el 2 al 15% de las autopsias. Este tejido heterotópico puede contener todos los componentes del páncreas normal, pero en algunos casos contiene solamente los conductos, mientras que los ácinos e islotes que coexisten en una situación normal no están presentes. En la heterotopia pancreática el músculo liso es por lo general abundante e involucra el aparato gastrointestinal tubular. Pueden surgir tumores pancreáticos en el tejido heterotópico, de los cuales el más frecuente es el adenocarcinoma ductal infiltrante.

PÁNCREAS ANULAR: En esta situación frecuente, la cabeza del páncreas se encuentra rodeada parcial o totalmente por la segunda porción del duodeno. Los lactantes con páncreas anular presentan habitualmente otras malformaciones congénitas incluyendo trisomía 21 (síndrome de Down). Algunos pacientes afectados presentan también atresia duodenal, la cual requiere tratamiento quirúrgico inmediatamente después del nacimiento. Alrededor de la mitad de los pacientes con páncreas anular no presentan síntomas hasta los 60 o 70 años de edad.

QUISTES: Los quistes verdaderos del páncreas se originan por la falta de desarrollo de los conductos pancreáticos. Se relacionan con otras malformaciones anatómicas como displasia tubular renal, malformaciones anorrectales, polidactilia y distrofia torácica.

AGENESIA PARCIAL O TOTAL DEL PÁNCREAS: En casos muy raros se ha comunicado la presencia de mutaciones homocigóticas para el factor de transcripción del homeodominio IPF1 (PDX1).

Pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda se debe a la liberación anormal de enzimas pancreáticas exocrinas. La pancreatitis aguda se debe a la liberación anormal de enzimas pancreáticas exocrinas. No es propiamente una enfermedad inflamatoria, aunque se caracteriza por producir manifestaciones tanto regionales como sistémicas a consecuencia de la liberación de estas enzimas. La devastación que produce la pancreatitis aguda fue descrita con precisión por lord Moynihan en 1925 como "una de las más terribles calamidades que pueden tener lugar en las vísceras abdominales. El inicio súbito, la agonía inevitable que la acompaña y la mortalidad asociada la hacen una enfermedad fuera de lo común". Por razones desconocidas, la incidencia de pancreatitis aguda se ha multiplicado por 10 en las últimas décadas.

La gravedad de la pancreatitis aguda varía mucho de un caso a otro. En un extremo del espectro se presenta como un cuadro leve y autolimitado con inflamación aguda y edema del estroma y con ausencia o presencia de mínima necrosis de células acinosas. Por lo general, no está relacionada con manifestaciones sistémicas. En el otro extremo, produce un cuadro grave, en ocasiones mortal, de pancreatitis hemorrágica aguda con necrosis masiva, en el que se presentan manifestaciones sistémicas como choque, dificultad respiratoria aguda, insuficiencia renal aguda y coagulación intravascular diseminada.

Los episodios repetidos de pancreatitis pueden ocasionar pancreatitis crónica, que se caracteriza por ataques recurrentes de dolor abdominal intenso acompañado de fibrosis progresiva y finalmente insuficiencia pancreática. Sin embargo, en la mitad de los casos de pancreatitis crónica no hay episodios de manifestaciones clínicas agudas evidentes.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La pancreatitis aguda tiene como su principal causa la lesión de células acinosas y la obstrucción de conductos. Estos procesos conllevan la liberación extracelular anormal de enzimas digestivas activadas y en consecuencia la autodigestión pancreática de los tejidos circundantes.

Puede haber cierta predisposición genética para la aparición de pancreatitis aguda; sin embargo, dado que los mecanismos patogénicos moleculares son los mismos que se relacionan con la pancreatitis crónica, se analizarán en esa sección.

ENZIMAS PANCREÁTICAS ACTIVADAS: La activación anormal de las proenzimas pancreáticas se presenta en todas las formas de pancreatitis. Las células acinosas se encuentran protegidas de la acción destructiva de estas enzimas digestivas (proteasas, nucleasas, amilasa, lipasa y fosfolipasa A) mediante tres mecanismos:

1. E. Enzimas que están físicamente aisladas del citoplasma mediante un intrincado sistema de trabéculas intracelulares constituido por el retículo endoplasmático, el complejo de Golgi y membranas de los gránulos de zimógeno.
2. Muchas enzimas digestivas son sintetizadas en forma inactiva (p. ej., quimotripsinógeno, proelastasa, profosfolipasa y tripsinógeno).
3. Mediante inhibidores enzimáticos específicos que protegen al páncreas.

Los inhibidores de las enzimas proteolíticas protegen contra la activación inapropiada de las proenzimas pancreáticas y están presentes en muchos líquidos y tejidos corporales. Los inhibidores de la proteasa plasmática son la α_1 -antitripsina, α_2 -macroglobulina, el inhibidor de C1 esterasa y el inhibidor de la tripsina secretora pancreática. Diversos inhibidores de la tripsina han sido descritos en diferentes compartimentos del organismo, pero protegen sólo de forma incompleta de la activación de esta enzima. La tripsina no ocasiona necrosis celular. Sin embargo, puede activar otras proenzimas pancreáticas tales como la profosfolipasa A2 y la proelastasa, y de esta manera resulta central para la patogenia de la pancreatitis aguda.

SECRECIÓN EN COMPARACIÓN CON OBSTRUCCIÓN E INSUFICIENCIA DE LOS CONDUCTOS: Casi todas las enzimas secretadas por las células acinosas son liberadas hacia el sistema de conductos y entran hasta el duodeno. Una pequeña cantidad se difunde de manera retrógrada hacia el líquido extracelular periductal y finalmente hacia el plasma. Se piensa que esto ocasiona la activación inadecuada de las proenzimas digestivas. Una comida abundante favorece la liberación de secretagogos pancreáticos y de esta manera aumenta la producción de enzimas pancreáticas.

Los cálculos biliares obstruyen en ocasiones los conductos pancreáticos y el 45% de los pacientes con pancreatitis aguda presentan también colelitiasis. Por el contrario, el riesgo de pancreatitis aguda en pacientes con cálculos biliares es 25 veces mayor que en la población general, y cerca del 5% de los pacientes con cálculos biliares desarrollan pancreatitis aguda. Además, si los cálculos no son eliminados después de un episodio agudo, la pancreatitis recidiva en la mitad de los casos. La razón por la cual se asocian la pancreatitis y la colelitiasis aún no está bien definida, ya que menos del 5% de los pacientes con pancreatitis aguda presentan taponamiento por cálculos de la ampolla de Vater. Ni la ligadura del conducto pancreático ni la oclusión por un tumor producen pancreatitis aguda grave en la mayoría de los casos. Es probable que exista un reflujo de contenido biliar o duodenal hacia el conducto pancreático y esto a su vez sea la causa de pancreatitis, pero aún son escasas las pruebas que sustentan dicha teoría.

La **anomalías anatómicas** (p. ej., páncreas dividido) y las neoplasias (tumores ampollosos y pancreáticos, incluyendo aquéllos localizados dentro del conducto) también pueden ocasionar pancreatitis aguda por insuficiencia u obstrucción del conducto, respectivamente.

ETANOL: el consumo crónico de alcohol explica hasta una tercera parte de los casos de pancreatitis aguda, aunque sólo del 5 al 10% de los alcohólicos crónicos desarrollen esta complicación. La patogenia de la pancreatitis inducida por alcohol (aguda y crónica) no está del todo explicada (v. a continuación). El etanol no causa daño significativo de las células acinosas o de los conductos.

El consumo de alcohol puede ocasionar un espasmo o edema agudo del esfínter de Oddi, especialmente después de un consumo exagerado de alcohol. También estimula la secreción por el intestino delgado, lo cual desencadena la actividad exocrina del páncreas produciendo jugo pancreático.

OTRAS CAUSAS DE PANCREATITIS AGUDA: otras causas raras de pancreatitis aguda son:

- **Virus**, tales como el de parotiditis, el de Coxsackie y citomegalovirus. La incidencia de pancreatitis aguda es particularmente alta en pacientes con SIDA, a consecuencia del propio VIH-1 o con mayor frecuencia por infección por citomegalovirus.
- **Medicamentos** que pueden ocasionar pancreatitis aguda. Entre éstos se pueden mencionar fármacos inmunodepresores (p. ej., azatioprina), antineoplásicos, estrógenos, sulfonamidas y diuréticos. Se desconocen los mecanismos de lesión pancreática de estos compuestos.
- **Traumatismo romo** de la porción superior del abdomen por lesión contusa del páncreas y liberación de enzimas digestivas en la región, que afecta los tejidos peripancreáticos. Los pacientes sometidos a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, biopsia por aspiración con aguja fina y manipulación quirúrgica desarrollan en ocasiones pancreatitis aguda.
- **Isquemia aguda** secundaria a choque, vasculitis y trombosis, que también puede producir pancreatitis aguda.
- **Hiperlipidemia.** La hidrólisis de triglicéridos en el espacio extracelular por liberación anormal de lipasa pancreática también puede ocasionar pancreatitis aguda. La salida de ácidos grasos libres que son citotóxicos es otro componente adicional.
- **Hipercalcemia;** independientemente de su causa, se asocia con pancreatitis aguda.
- **Obesidad.** Las personas obesas tienen mayor riesgo de pancreatitis grave. El aumento de la grasa peripancreática puede predisponer a una necrosis grasa después de la liberación local de lipasa pancreática.
- **Pancreatitis idiopática,** que es la tercera causa más común de la enfermedad, presente en el 10% al 20% del total de casos.
- **Parasitosis** Parasitosis (p. ej., ascariosis), infecciones bacterianas (p. ej., especies de *Mycoplasma*) y embarazo son algunas causas poco frecuentes de pancreatitis aguda.

Los factores implicados en la pancreatitis hemorrágica aguda se muestran en la figura 15-1.



PATOLOGÍA: En la pancreatitis hemorrágica aguda, el páncreas se encuentra inicialmente edematoso e hiperémico. Después de un día, aparece un foco grisáceo pálido que rápidamente se transforma en tejido hemorrágico frágil (fig. 15-2 A). En casos graves, este foco aumenta de tamaño hasta ocupar prácticamente la totalidad del páncreas, de manera que lo convierte en un gran hematoma retroperitoneal, en el que el tejido pancreático es difícilmente reconocible. Pueden aparecer zonas amarillo-blanquecinas de necrosis grasa alrededor del páncreas, incluyendo el mesenterio adyacente (fig. 15-2 B). Estos nódulos de grasa necrótica tienen una consistencia pastosa que se torna cada vez más dura y con aspecto calcáreo a medida que se producen derivados jabonosos con calcio y magnesio. Este proceso de saponificación refleja la interacción de los cationes con los ácidos grasos libres producidos por la acción de la lipasa activada

sobre los triglicéridos de los adipocitos. Como resultado, hay una disminución del calcio en sangre hasta el punto de provocar irritabilidad neuromuscular.

El signo microscópico más importante de la pancreatitis aguda es la necrosis de células acinosas y grasa, con frecuencia asociada con cierto grado de inflamación aguda (fig. 15-3). La necrosis tiene por lo general un patrón en parches y rara vez involucra a toda la glándula. Puede haber fibrosis irregular del páncreas y en ocasiones calcificación (es decir, pancreatitis crónica) como resultado de un episodio de pancreatitis aguda previamente resuelta.

SEUDOQUISTE PANCREÁTICO: Cerca de la mitad de los pacientes que sobreviven a la pancreatitis aguda pueden desarrollar pseudoquistes pancreáticos (fig. 15-4). Éstos se encuentran delimitados por tejido conjuntivo y contienen sangre degradada, células inflamatorias, restos celulares y líquido rico en enzimas pancreáticas. Los pseudoquistes pueden crecer hasta comprimir e incluso obstruir el duodeno u otras estructuras. Pueden infectarse secundariamente y formar abscesos. La rotura es una complicación rara que puede ocasionar peritonitis química, séptica, o ambas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con pancreatitis aguda presentan dolor epigástrico intenso, localizado en la porción superior de la espalda, náusea y vómito. Al cabo de unas horas, se observa insuficiencia vascular periférica catastrófica y finalmente choque. Conforme evoluciona puede presentarse un choque profundo, **síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia renal aguda** dentro de la primera semana. Al inicio de la enfermedad, las enzimas digestivas pancreáticas producidas por las células acinosas dañadas entran en el torrente sanguíneo y en la región retroperitoneal. **La elevación de la amilasa y lipasa en suero entre las 24 h y 72 h es un criterio diagnóstico de pancreatitis aguda.** La infección del páncreas por bacterias gramnegativas provenientes del aparato digestivo aumenta considerablemente la mortalidad.

Pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica se produce por la destrucción progresiva del parénquima pancreático y su reemplazo con tejido fibrótico. Desde su primera descripción y posterior asociación con cálculos hace dos siglos, la patogenia, evolución clínica y tratamiento de la pancreatitis crónica continúa siendo un enigma. Entre sus síntomas se encuentran el dolor abdominal recurrente o persistente o la simple evidencia de actividad insuficiente del páncreas exocrino o endocrino.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Casi todos los factores que causan pancreatitis aguda también producen la forma crónica. El hecho de que la pancreatitis crónica se caracterice con frecuencia por ataques intermitentes "agudos" con períodos de latencia indica que puede ser ocasionada por episodios repetidos de pancreatitis aguda con procesos de cicatrización. Sin embargo, la mitad de los pacientes no tienen antecedentes de pancreatitis aguda.

- **El alcoholismo crónico** es la principal causa de pancreatitis crónica, pues explica cerca del 80% de los casos en adultos. Aun entre alcohólicos sin síntomas de pancreatitis crónica, en la autopsia se pueden encontrar pruebas de la enfermedad hasta en la mitad de los casos. Una proporción similar de alcohólicos asintomáticos muestran resultados anormales en las pruebas de funcionamiento pancreático exocrino. La participación del alcohol está fuera de discusión, pero el mecanismo por el cual ocasiona pancreatitis crónica está aún en proceso de debate.

La relación entre alcohol y pancreatitis se sustenta en el hecho de que el alcohol es un secretagogo pancreático. La hipersecreción de enzimas por las células acinosas sin aumento en la cantidad de líquido conlleva la precipitación de "tapones de proteína" en los pequeños conductos pancreáticos. Dichos depósitos obstruyen los

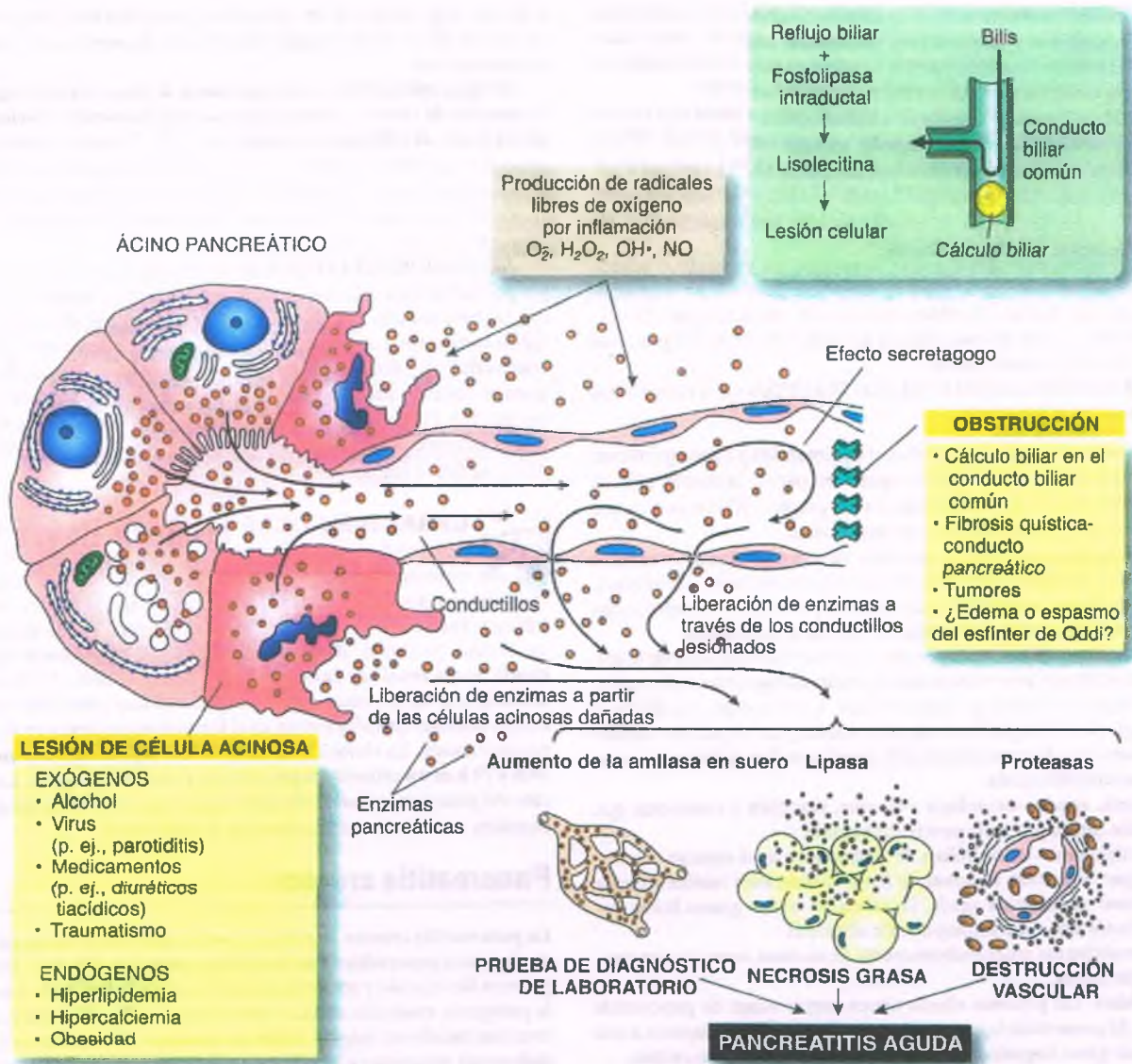


Figura 15-1. Patogenia de la pancreatitis aguda. La lesión de los conductillos o de las células acinosas favorece la liberación de enzimas pancreáticas. Las lipasas y proteasas destruyen los tejidos, desencadenando la pancreatitis aguda. La liberación de amilasa es la base para realizar el diagnóstico de laboratorio de pancreatitis aguda. H_2O_2 = peróxido de hidrógeno; NO^{\cdot} = ácido nítrico; $O_2^{\cdot-}$ = ion superóxido; OH^{\cdot} = radical.

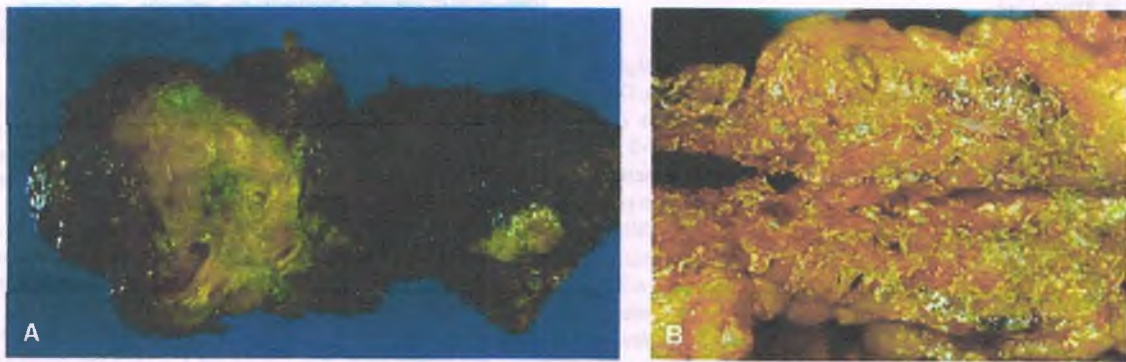


Figura 15-2. Pancreatitis hemorrágica aguda. **A** Se observan amplias zonas del páncreas con hemorragia intensa. **B.** Al corte de la superficie del páncreas se observa un caso con pancreatitis aguda menos grave y en una etapa más tardía respecto a (A), en la que se observan numerosos focos amarillo-blanquecinos que corresponden a necrosis grasa.

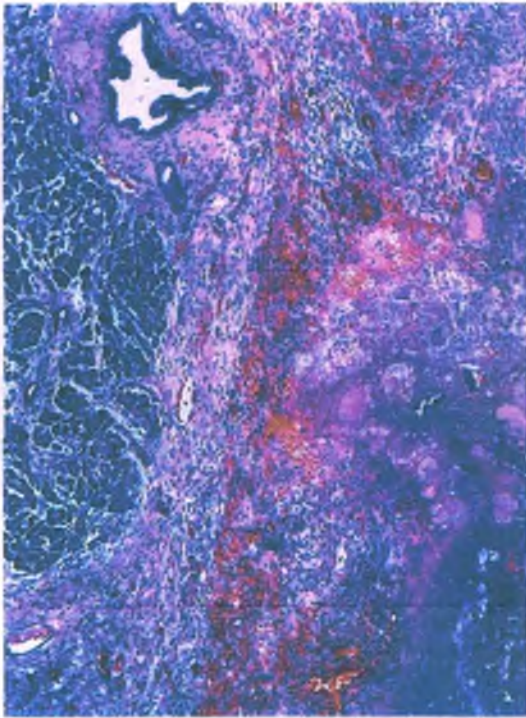


Figura 15-3. Pancreatitis hemorrágica aguda. Microfotografía del páncreas en la que se observan zonas de necrosis de células acinosas, hemorragia y necrosis grasa (abajo, a la derecha). En la parte izquierda se observa un lobulillo intacto.

pequeños conductos, propiciando en un principio una pancreatitis aguda leve. La resolución mediante fibrosis facilita el desarrollo de mayores taponamientos (que crecen e implican la formación de cálculos de carbonato de calcio), lo que propicia un círculo vicioso que aumenta el riesgo de desarrollo de cuadros cada vez más intensos y frecuentes de pancreatitis aguda. Debido a que sólo una minoría de alcohólicos graves desarrollan pancreatitis crónica con manifestaciones clínicas, se piensa que hay otros factores involucrados en la enfermedad. Las malformaciones (p. ej., páncreas dividido) o mutaciones (p. ej., en el gen de la FQ) pueden predisponer algunos alcohólicos al desarrollo de pancreatitis crónica.

- **Obstrucción o insuficiencia del conducto pancreático** que en ocasiones puede llevar a pancreatitis crónica. Sin embargo, la obstrucción aguda por cálculos biliares puede ocasionar pancreatitis aguda pero no la evolución hacia pancreatitis crónica.



Figura 15-4. Seudoquiste pancreático. Presencia de cavidad quística en la cabeza del páncreas.

La **pancreatitis del surco o paraduodenal** es una forma particular de pancreatitis crónica que se desarrolla dentro del “surco” entre la cabeza del páncreas, el conducto biliar común y el duodeno. Su etiología no es del todo conocida; sin embargo, la enfermedad suele presentarse en alcohólicos y algunos autores sugieren que hay ciertas variaciones anatómicas en la región de la papila menor que predisponen a estas personas a padecer esta variante de la enfermedad. Dada su localización, los pacientes suelen desarrollar ictericia (secundaria a obstrucción del conducto biliar) u obstrucción duodenal. Son también comunes los cambios quísticos. Así, los pacientes suelen ser candidatos a que se les practique cirugía por la posibilidad de adenocarcinoma u otra neoplasia del conducto pancreático.

- La **lesión crónica de las células acinosas** (p. ej., en la hemocromatosis) se relaciona con fibrosis y atrofia pancreáticas.
- La **insuficiencia renal crónica** aumenta la incidencia de pancreatitis aguda y crónica.
- La **pancreatitis crónica autoinmunitaria (pancreatitis esclerosante linfoplasmática, pancreatitis crónica con destrucción del conducto, etc.)** se relaciona con frecuencia con otras enfermedades esclerosantes o autoinmunitarias (p. ej., sialoadenitis esclerosante crónica y fibrosis retroperitoneal). Este trastorno afecta ambos sexos, por lo general, en la edad adulta temprana. Los síntomas varían desde dolor abdominal hasta ictericia sin dolor. En los estudios de imagen puede observarse una imagen que sugiere una lesión similar a una masa (que puede confundirse con carcinoma) o sangrado irregular de los conductos pancreático o biliar.

PATOGENIA MOLECULAR: La patogenia de la pancreatitis autoinmunitaria se desconoce y hay múltiples formas de la enfermedad. La inmunoglobulina IgG4 se encuentra frecuentemente elevada y hay presencia de células plasmáticas positivas para IgG4 en el parénquima. También hay descripción de depósitos de inmunoglobulina en la membrana basal. La presencia de hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos, incluyendo anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, antilactoferrina y anhidrasa anticarbónica, indican una posible etiología autoinmunitaria.

- La **fibrosis quística (FQ; v. cap. 6)** puede tener por manifestación una pancreatitis crónica. En pacientes con FQ, las secreciones en el interior del conducto tienen una viscosidad anormal, que explica el nombre que tenía con anterioridad este padecimiento, mucoviscidosis. La presencia de taponamientos con moco espeso que obstruye quísticamente distiende los conductos pancreáticos, lo que produce pancreatitis crónica y en algunos casos insuficiencia pancreática exocrina. En etapas avanzadas de la FQ, todo el órgano es reemplazado por tejido adiposo. La malabsorción es común en la FQ, que ocasiona presencia de evacuaciones abundantes y con grasa (esteatorrea). Sin embargo, la causa más frecuente de muerte en la FQ es por complicaciones pulmonares.
- La **pancreatitis hereditaria** es una enfermedad autosómica dominante rara con una penetrancia del 80%. Se caracteriza por dolor abdominal intenso recurrente que se suele manifestar desde la infancia.

PATOGENIA MOLECULAR: La mayor parte de la enfermedad se desarrolla por mutaciones puntuales que aumentan la concentración de tripsina en el páncreas, debido principalmente a la autoactivación de tripsinógeno. Las mutaciones puntuales en el gen catiónico de tripsinógeno (proteasa de serina 1, PRSS1; cromosoma 7q) y del gen inhibidor de la proteasa de serina (SPINK 1) están relacionados con la enfermedad y la mayoría de las formas hereditarias de pancreatitis son ocasionadas por una de tres posibles mutaciones puntuales en el gen de **tripsinógeno catiónico**.

La pancreatitis hereditaria se acompaña en ocasiones por aminoaciduria, aunque ambas enfermedades no están necesariamente relacionadas desde el punto de vista etiológico. Algunos pacientes muestran hipercalcemia secundaria a hiperplasia paratiroidea o adenomas. **Cerca del 40% de los pacientes con pancreatitis hereditaria desarrollan más adelante carcinoma del conducto pancreático.** Desde el punto de vista clínico y patológico, las características de la pancreatitis hereditaria no se pueden diferenciar de aquéllas de otras formas de pancreatitis crónica, incluyendo los cálculos del conducto y las complicaciones tardías.

- La pancreatitis crónica idiopática tiene una distribución bimodal: una forma juvenil presente a una edad media de 25 años y una segunda forma en pacientes de mayor edad con un pico a los 60 años.



PATOGENIA MOLECULAR: Las mutaciones en el gen regulador de la conducción transmembrana (CFTR) de la FQ se presenta en el 10 al 30% de los pacientes con pancreatitis crónica idiopática. Las mutaciones somáticas en el gen del inhibidor de tripsina secretora pancreática (SPINK1) también se relacionan con pancreatitis crónica. Así, muchos casos de pancreatitis crónica idiopática pueden estar relacionados con FQ o pancreatitis hereditaria, pero carecen de otros signos clínicos de la enfermedad.



PATOLOGÍA: Con el tiempo la pancreatitis crónica se torna evidente desde el punto de vista clínico, por lo general cuando se encuentra ya en una fase avanzada. La patología puede variar en alguna medida de acuerdo con su etiología. La pancreatitis crónica calcificante es el tipo más común de la enfermedad y se relaciona con el alcoholismo crónico en más del 90% de los casos.

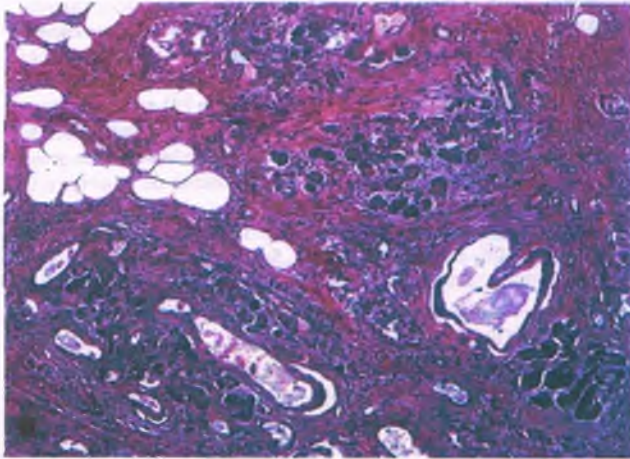


Figura 15-5. Pancreatitis crónica calcificante. A. El páncreas se encuentra encogido y fibrótico, y el conducto dilatado contiene numerosos cálculos (flechas). B. Los lobulillos atróficos de células acinosas están rodeados de tejido fibroso denso infiltrado por linfocitos. Los conductos pancreáticos se encuentran dilatados y contienen material proteínico de consistencia espesa.

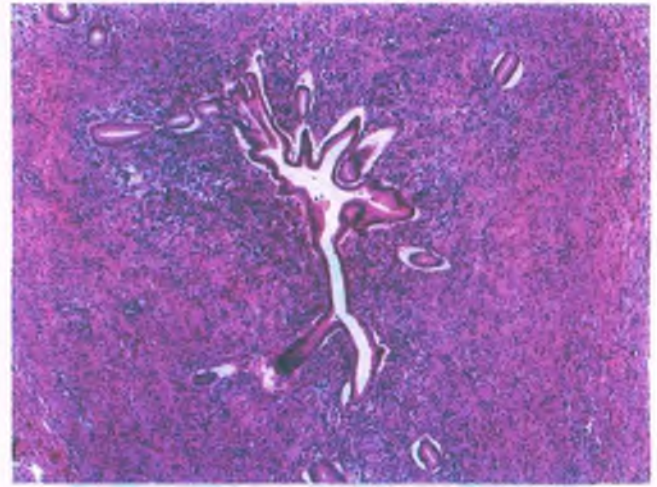


Figura 15-6. Pancreatitis autoinmunitaria. Se observa pérdida de tejido acinoso y el conducto pancreático está rodeado por un denso infiltrado linfoplasmático inflamatorio.

El páncreas puede verse afectado de manera localizada, segmentaria o difusa. El parénquima es firme y la superficie de corte carece del aspecto lobulillar habitual (fig. 15-5 A). El principal conducto pancreático y sus ramas se encuentran por lo general dilatados, lo cual lleva a la obstrucción por gruesos tapones de material proteínico, cálculos intraductales o estenosis de los mismos. Es habitual la formación de pseudoquistes o abscesos.

Al microscopio, grandes regiones de la glándula presentan zonas irregulares de fibrosis con pérdida del parénquima acinoso y en ocasiones cantidades variables de material proteínico calcificado, un signo más comúnmente asociado con el alcoholismo. El epitelio del conducto puede estar atrofiado o ser hiperplásico y puede presentar metaplasia escamosa. Los conductos pancreáticos de todos los tamaños contienen cantidades variables de material proteínico calcificado, un signo más comúnmente asociado con el alcoholismo. El epitelio del conducto puede estar atrofiado o ser hiperplásico y puede presentar metaplasia escamosa.

En la pancreatitis autoinmunitaria puede observarse un denso infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico y fibrosis alrededor del epitelio del conducto (fig. 15-6). La inflamación aguda intraepitelial y la venulitis obliterante pueden también observarse en algunas variantes de la enfermedad.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En la mitad de los pacientes con pancreatitis crónica se pueden observar episodios de pancreatitis aguda de repetición. En una tercera parte de los casos se observa un inicio gradual o continuo o dolor intermitente sin evidencia de episodios de agudización (fig. 15-7). En algunos casos, la pancreatitis crónica es indolora en un principio, pero se presenta junto con diabetes o malabsorción. Una vez que se observan calcificaciones pancreáticas en los estudios radiológicos, la mayoría de los pacientes ya presentan diabetes, malabsorción o ambas. La pérdida de peso sin una causa aparente es común así como el dolor epigástrico, con irradiación hacia la espalda y que causa incapacitación. La mortalidad es del 3 al 4% por año y se acerca al 50% al cabo de 20 a 25 años. Una quinta parte de los pacientes mueren por complicaciones relacionadas con los episodios de pancreatitis aguda. Las demás muertes se relacionan con otras causas, en especial aquéllas relacionadas con el alcohol.

Neoplasias pancreáticas exocrinas

Casi todos los tumores (~85%) en los adultos son adenocarcinomas infiltrantes del conducto

Debido a su preponderancia, el adenocarcinoma pancreático es considerado con frecuencia sinónimo de "cáncer pancreático". En Estados

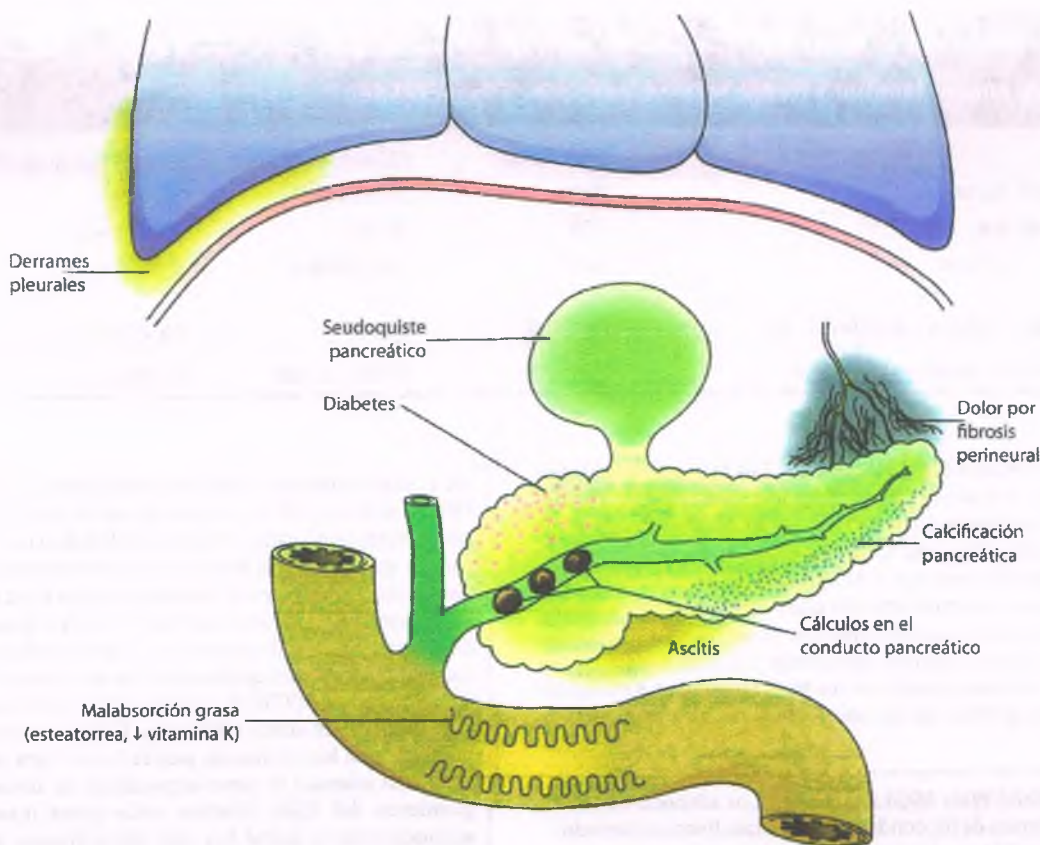


Figura 15-7. Complicaciones de la pancreatitis crónica.

Unidos es la cuarta causa de muerte por cáncer en hombres y la quinta en mujeres. El pronóstico es sombrío: la supervivencia a cinco años es menor del 5%. El cáncer pancreático está aumentando su frecuencia en muchos países y prácticamente se ha triplicado en Estados Unidos en los últimos 50 años.



EPIDEMIOLOGÍA: El cáncer pancreático se presenta en *todo el mundo*. La mayor incidencia (dos veces más que en Estados Unidos) se observa entre los hombres maoris, aborígenes polinesios de Nueva Zelanda y mujeres nativas de Hawái. Alrededor de 32 000 nuevos casos se presentan cada año en Estados Unidos, donde el 50% es más común entre los indígenas norteamericanos y afroamericanos que en los caucásicos. El cáncer pancreático es una enfermedad de una etapa tardía en la vida, con una incidencia máxima en personas mayores de 60 años de edad, aunque puede presentarse en edades tan tempranas como la tercera década de la vida. Muestra una clara preponderancia por el sexo masculino (hasta 3:1) en grupos de edad más jóvenes pero tiene prácticamente la misma distribución por sexo en edades más tardías.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La patogenia del cáncer pancreático se desconoce. Los estudios epidemiológicos parecen implicar factores relacionados con el huésped y el medio ambiente.

TABAQUISMO: Aproximadamente el 25% de los cánceres pancreáticos se atribuyen al tabaquismo; el consumo de cigarrillos aumenta de dos a tres veces el riesgo de cáncer pancreático, y se establece una correlación con el número de cigarrillos consumidos por día. Los fumadores pueden presentar lesiones proliferativas de los conductos pancreáticos en la autopsia. Sin embargo, sólo una pequeña parte de los fumadores desarrolla cáncer pancreático, por lo que se piensa que hay otros factores genéticos y ambientales que están sin duda relacionados con la enfermedad.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y FACTORES DE LA DIETA: Las dietas altas en carnes, grasas y nitratos pueden aumentar el riesgo de cáncer pancreático. Sin embargo, hay factores de confusión tales como el método de preparación de los alimentos (es decir, si son fritos, al vapor o al carbón) que pueden también influir en esta correlación. El aumento en el índice de masa corporal (IMC) incrementa el riesgo de cáncer pancreático. Las dietas ricas en frutas, vegetales, fibra y vitamina C parecen tener un efecto protector contra el cáncer pancreático. No hay una correlación clara con el consumo de café o alcohol.

DIABETES MELLITUS: Los diabéticos tienen mayor riesgo de presentar carcinoma del páncreas. Hasta el 80% de los pacientes con cáncer pancreático ofrecen pruebas de tener diabetes mellitus al momento del diagnóstico del cáncer. En algunos pacientes la diabetes puede ser ocasionada por el cáncer pancreático, antes que lo contrario. Sin embargo, los pacientes con diabetes mellitus desde hace cinco o más años tienen el doble de riesgo de desarrollar cáncer pancreático.

PANCREATITIS CRÓNICA: La pancreatitis crónica es un factor de riesgo para el cáncer pancreático aunque los tipos convencionales (tales como pancreatitis alcohólica) se relacionan sólo en muy pocos casos. La pancreatitis hereditaria y la pancreatitis calcificante tropical están relacionadas más claramente con el cáncer. Dado que la pancreatitis crónica puede ser leve y sin manifestaciones clínicas, su papel en el desarrollo del carcinoma pancreático puede estar subestimado. Por otro lado, los cánceres pancreáticos pueden ocasionar pancreatitis crónica obstructiva debido a la invasión de los conductos pancreáticos y de la porción distal de la glándula. Así, la relación entre pancreatitis y cáncer es en ocasiones difícil de establecer.

OTROS FACTORES: Hay otros factores ambientales que derivan del mayor riesgo asociado a ciertas ocupaciones específicas. Los trabajadores expuestos al gas o a metales de la industria del lavado en seco y tintorería tienen una mayor incidencia de cáncer pancreático.

Tabla 15-1

Síndromes de cáncer familiar y riesgo relativo para cáncer pancreático

Síndrome	Cromosoma	Mutación genética	Riesgo relativo de cáncer pancreático
Síndrome de Peutz-Jegher	19p13	<i>STK11/LKB1</i>	132 veces
Pancreatitis hereditaria	7q35	<i>PRSS1</i>	50- a 80 veces
Síndrome mola y melanoma familiar atípico	9p21	<i>P16 (CDKN2A)</i>	9- a 38 veces
Síndrome de cáncer mamario-ovárico hereditario	13q12-13	<i>BRCA2</i>	3.5- a 10 veces
Síndrome de cáncer no polipósico hereditario	3p21, 2p22	<i>hMLH1, hMSH2</i>	Desconocido

CÁNCER PANCREÁTICO FAMILIAR: Los factores hereditarios juegan su papel en el mayor riesgo de cáncer pancreático y algunas enfermedades hereditarias (cuadro 15-1; v. cap. 5). En estos casos, la anomalía en el gen subyacente influye en el desarrollo de la neoplasia (v. a continuación). Sin embargo, los casos debidos a mutaciones conocidas en alguna línea germinal son sólo una pequeña parte de todos los cánceres pancreáticos, y aun en familias con varios miembros afectados por lo general no hay un síndrome hereditario conocido. El aumento en el riesgo puede estar relacionado con los tipos sanguíneos ABO específicos, pero la base genética de los cánceres pancreáticos familiares aún se desconoce.

PATOGENIA MOLECULAR: Los adenocarcinomas infiltrantes de los conductos muestran diversas alteraciones genéticas, algunas de las cuales se presentan en la mayoría de los casos y otras son poco frecuentes. La presencia de un modelo de progresión genética tumoral se sustenta en los signos morfológicos de lesiones proliferativas preneoplásicas de los conductos, denominadas **neoplasia pancreática intraductal (NPIIn)**, que corresponde a la nomenclatura más reciente para displasias de conductos. La NPIIn se caracteriza por la presencia de epitelio mucinoso que reemplaza el recubrimiento normal de los conductos. La NPIIn se divide en tres grados de acuerdo con el incremento de las anomalías en la arquitectura y la genética celular. En los episodios más tempranos, la NPIIn1, incluye acortamiento del telómero y activación de mutaciones para oncogén KRAS, el cual está mutado en hasta el 95% de los adenocarcinomas de conductos. En una fase más tardía de la secuencia de evolución neoplásica, hay inactivación mutacional o pérdida de los genes inhibidores tumorales, incluyendo p53 (del 50% al 75%), p16/CDKN2A (95%) y MAD4/DPC-4 (ausentes en los cánceres pancreáticos, locus 4; 55%). Es interesante que en el 90% de los cánceres

pancreáticos haya inhibición del cromosoma 18. Aunque el DPC-4 se encuentra en el cromosoma 18, sólo la mitad de todos los cánceres pancreáticos muestran pérdida o inactivación de este gen, lo que indica que hay otros inhibidores tumorales cercanos que quizás contribuyen al desarrollo tumoral en el restante 40%. Se ha descrito la actividad desmesurada o la expresión inadecuada de diversos factores de crecimiento o sus receptores, incluyendo el factor de crecimiento epidérmico y su receptor, el factor- β de crecimiento tumoral (TGF- β), el factor de crecimiento de fibroblastos y su receptor, así como HER2/neu. El BRCA1 está inactivado en hasta el 7% de los carcinomas pancreáticos, y una proporción similar tienen ausencia de genes reparadores de alteraciones del acoplamiento del ADN. Muchos otros genes involucrados en el adenocarcinoma ductal han sido identificados, pero la mayoría están involucrados en sólo una pequeña parte de los casos. El momento en que estas anomalías de los genes más frecuentemente involucrados participan en la evolución del NPIIn hacia carcinoma invasivo se muestra en la figura 15-8.



PATOLOGÍA: El adenocarcinoma ductal puede originarse en cualquier parte del páncreas, pero es más común en la cabeza (del 60 al 70%), después en el cuerpo (10%) y por último en la cola (del 10 al 15%). En algunos casos, el páncreas se encuentra afectado de manera difusa. Los tumores de la cabeza del páncreas pueden causar obstrucción biliar por compresión del conducto biliar común en su porción intrapancreática o de la ampolla de Vater. Normalmente, tanto el conducto biliar como el conducto pancreático se encuentran dilatados. Los carcinomas de la cabeza tienden a ser de menor tamaño en el momento del diagnóstico que los de otras localizaciones, con menor diseminación a ganglios linfáticos regionales o metástasis a distancia.

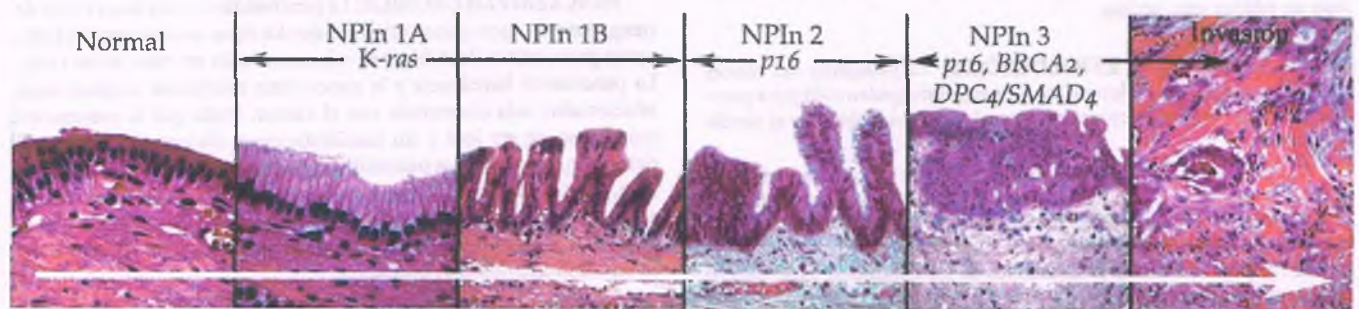


Figura 15-8. Neoplasia pancreática intraepitelial (NPIIn). De izquierda a derecha, presentación histopatológica del epitelio del conducto normal hasta el carcinoma invasivo. Los genes mutados con mayor frecuencia se presentan cuando la mutación está asociada en forma característica al espectro de NPIIn.

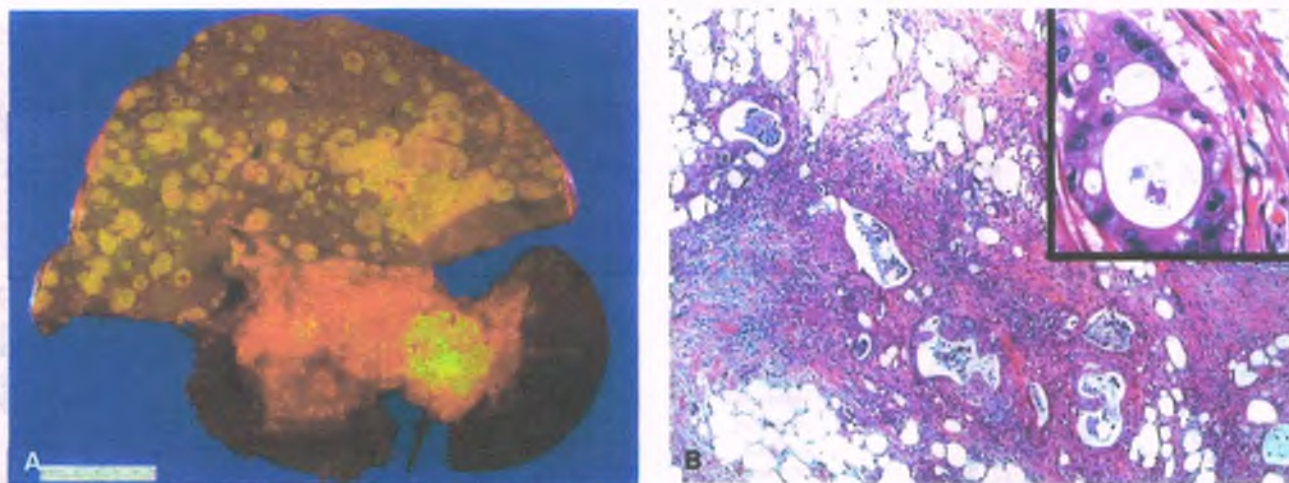


Figura 15-9. Adenocarcinoma infiltrante ductal del páncreas. A. Muestra de autopsia en la que se observa un tumor de gran tamaño en la cola del páncreas (flecha) y metástasis en hígado. B. En el corte del tumor se observan glándulas malignas infiltradas dentro del tejido adiposo rodeadas del estroma fibroso. Recuadro. Imagen de alta resolución de la glándula malignizada.

Al examen macroscópico, el adenocarcinoma ductal se caracteriza por la presencia de una masa mal delimitada, de consistencia dura y color grisáceo (fig. 15-9 A) que puede resultar difícil de distinguir de las regiones circundantes formadas por tejido fibroso secundario a la pancreatitis crónica. Es habitual la invasión de tejido peripancreático y otras estructuras locales. Los tumores de la cabeza del páncreas pueden invadir el conducto biliar común y la pared duodenal. También pueden obstruir el conducto pancreático principal y ocasionar atrofia del cuerpo y la cola del mismo. Los carcinomas de la cola de la glándula pueden extenderse hasta el bazo, el colon transverso o el estómago. Son comunes las metástasis a ganglios linfáticos regionales e hígado. Otros lugares de metástasis frecuentes son el peritoneo, los pulmones, las glándulas suprarrenales y los huesos; la presencia de metástasis a distancia hace que la mayoría de los casos no sean extirpables.

En la observación microscópica, más del 75% de los adenocarcinomas ductales infiltrantes son moderadamente diferenciados (fig. 15-9 B) y se caracterizan por la presencia de glándulas tubulares individuales adecuadamente formadas que contienen células epiteliales productoras de moco. Puede haber una importante presencia de atipia nuclear, pero las glándulas malignas pueden ser tan blandas que resulte difícil distinguirlas de los conductos no neoplásicos. La presencia de una patente desmoplasia alrededor de las glándulas neoplásicas es la regla general. Los tumores son altamente infiltrantes y están pobremente circunscritos. La extensión microscópica más allá de los límites del tumor es muy común. La invasión perineural es otra característica de estos tumores y explica la presencia temprana y persistente de dolor asociada con ellos. En cerca del 25% de los adenocarcinomas del conducto que están pobremente diferenciados, se observan células en capas o individuales. Otras variantes incluyen el carcinoma coloide, el carcinoma medular, el carcinoma adenoescamoso y diferentes carcinomas no diferenciados, entre ellos el carcinoma no diferenciado con células gigantes semejantes a osteoclastos.

Algunos adenocarcinomas ductales y sus variantes se originan junto con neoplasias preinvasivas tales como tumores quísticos mucinosos y neoplasias mucinosas papilares intraductales (v. a continuación).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con cáncer de páncreas presentan anorexia, pérdida de peso sin causa evidente y dolor epigástrico intenso que en ocasiones se irradia hacia la espalda. La presencia de ictericia indolora se observa en cerca de la mitad de todos los pacientes con cáncer de la cabeza del páncreas, pero es raro si se trata de tumores del cuerpo o la cola. Suele

observarse depresión, independientemente de la magnitud o la gravedad del cáncer. Es frecuente el aumento en la concentración del antígeno canceroso 19-9, un antígeno de grupo sanguíneo de Lewis, pero este signo es inespecífico. El diagnóstico temprano del cáncer de páncreas es raro debido a que el tumor no da síntomas sino hasta cuando ya se encuentra en una fase avanzada. La mayoría de los casos tienen metástasis en el momento del diagnóstico y es raro el uso de cirugía curativa. La regla general es el deterioro progresivo con dolor incontrolable, caquexia y muerte. La mitad de los pacientes mueren al cabo de seis meses de ser diagnosticado y la supervivencia total a cinco años es de menos del 5%.

El signo de Courvoisier consiste en dilatación aguda e indolora de la vesícula biliar acompañada de ictericia, debida a obstrucción del conducto biliar común por el tumor. En cerca de una tercera parte de los pacientes puede ser el primer signo de cáncer pancreático, pero no es útil para identificar los tumores que son tratables.

La tromboflebitis migratoria (síndrome de Trousseau, trombosis venosa profunda) se desarrolla en el 10% de los casos con cáncer pancreático, especialmente en aquellos tumores que afectan al cuerpo y la cola del páncreas. No es raro que la tromboflebitis migratoria sea la primera evidencia de un tumor pancreático, aunque también se presenta con otros tipos de cáncer. La presencia de tromboflebitis sin una causa evidente en una persona previamente sana hace necesaria una revisión cuidadosa para descartar algún tumor. Aunque no se conocen del todo los mecanismos subyacentes al estado de hipercoagulabilidad que ocasiona la tromboflebitis migratoria, se proponen los siguientes: 1) puede estar relacionado con una proteasa de serina sintetizada y liberada por las células tumorales malignas que activan directamente el factor X del plasma; 2) las células tumorales liberan membranas vesiculares plasmáticas con actividad procoagulante, y 3) el tejido necrótico tumoral libera tromboplastinas lísticas.

En la figura 15-10 se mencionan las complicaciones del carcinoma del conducto pancreático.

El carcinoma de células acinosas es un tumor raro propio de ancianos

Los carcinomas de células acinosas son raros (del 1% al 2% de los carcinomas pancreáticos) y se caracterizan por la presencia de ácinos pancreáticos normales, incluyendo la producción de enzimas exocrinas por las células tumorales. Estos carcinomas suelen desarrollarse en

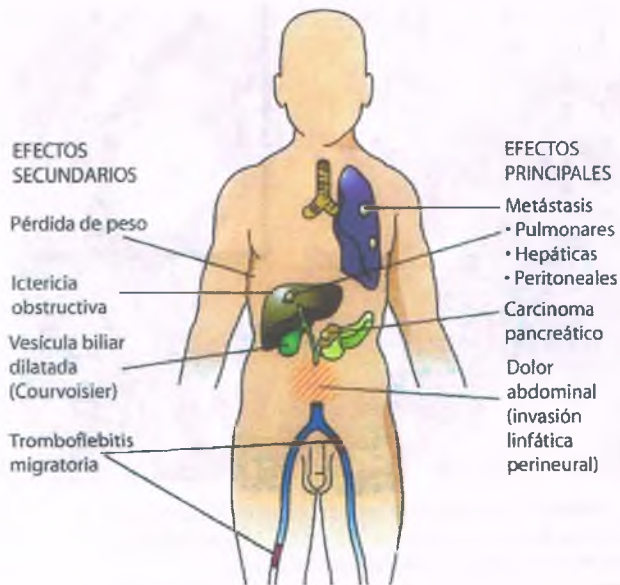


Figura 15-10. Complicaciones del adenocarcinoma ductal pancreático.

la séptima década de vida aunque también pueden presentarse en la infancia. Algunos pacientes muestran un síndrome paraneoplásico característico que incluye la presencia de necrosis rasa subcutánea, poliartalgia y eosinofilia periférica debida a la hipersecreción de cantidades masivas de lipasa en suero. El pronóstico del carcinoma de células acinosas es malo, pero evoluciona hacia la muerte con menor rapidez que el adenocarcinoma ductal. Los carcinomas de células acinosas suelen ser grandes, bien delimitados y carecen del estroma desmoplásico de los cánceres ductales. En la observación microscópica se aprecia que están compuestos por células distribuidas de manera uniforme en pequeños ácinos y nidos (fig. 15-11). En el estudio inmunohistoquímico se puede comprobar la producción de enzimas exocrinas. La patogenia molecular del carcinoma de células acinosas es muy diferente del adenocarcinoma ductal. Algunos casos presentan anomalías en la vía de la catenina- β /poliposis adenomatosa familiar, pero los genes característicamente anómalos de los adenocarcinomas ductales no están alterados.

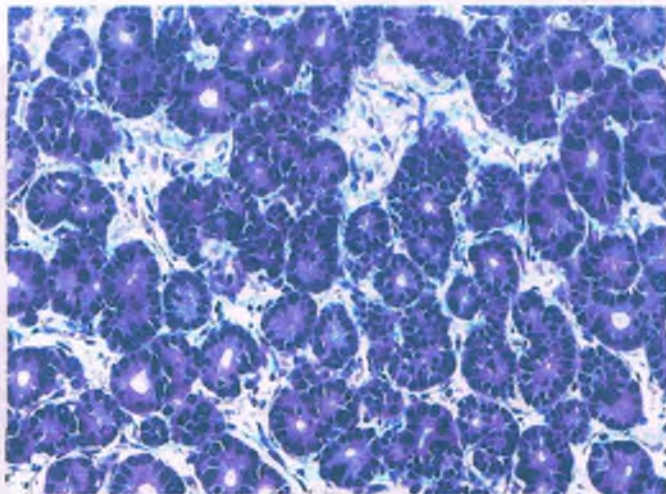


Figura 15-11. Carcinoma de células acinosas. Este tumor maligno se caracteriza por formaciones acinosas que se asemejan al parénquima pancreático normal.

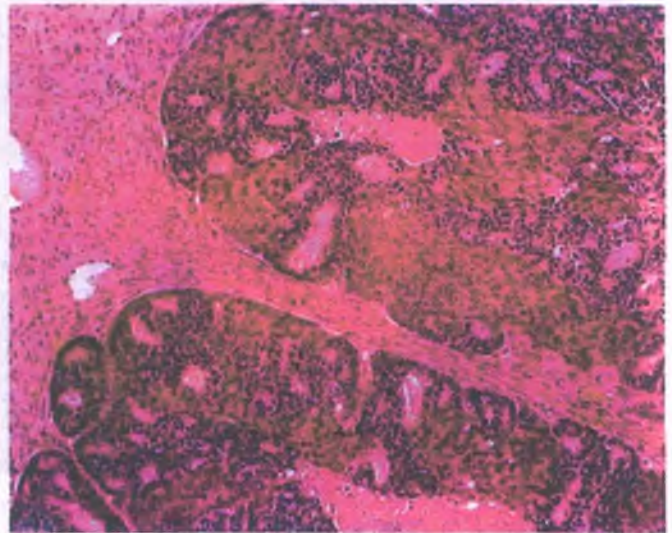


Figura 15-12. Pancreatoblastoma. Presencia de islotos epiteliales que contienen estructuras acinosas y nidos escamoides separados por bandas de células de estroma.

El pancreatoblastoma es un tumor infantil

Estos tumores suelen observarse en la primera década de vida y pueden presentarse como parte del síndrome de Beckwith-Wiedemann. Cursan con aumento en la concentración de α -fetoproteína en suero. En el análisis histopatológico, los tumores presentan células poligonales en islotos sólidos y estructuras acinosas con nidos escamosos entre ellos (fig. 15-12). La diferenciación acinosa con producción de enzimas exocrinas es una característica constante y en algunos casos también hay *diferenciación ductal o endocrina*. En un tercio de los casos hay presencia de metástasis a ganglios linfáticos o hígado, lo que suele estar relacionado con un mal pronóstico. La cirugía y la quimioterapia pueden ser curativas en pacientes que no tengan metástasis.

Las neoplasias quísticas serosas del páncreas son casi siempre benignas

Las neoplasias quísticas serosas están formadas por estructuras quísticas recubiertas de manera uniforme por epitelio cuboideo rico en glucógeno (fig. 15-13). Suele observarse en adultos, en el cuerpo o la cola del páncreas. Hay una relación 3:1 respecto a las mujeres, y los pacientes con síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) tienen mayor riesgo de presentarlos. No es sorprendente, así pues, que los tumores estén frecuentemente relacionados con inactivación del gen VHL. Los cistoadenomas serosos varían de 1 cm a 25 cm de diámetro. La mayoría de los pacientes presentan síntomas inespecíficos relacionados con el efecto de masa, pero en muchos casos la enfermedad es asintomática. Con frecuencia hay una lesión central estrellada en ocasiones acompañada de microcalcificaciones que dan un patrón característico en los estudios de imagen conocido como "destello solar". Estos tumores a veces se pueden extirpar debido a la posibilidad de malignización o a consecuencia de los síntomas.

Los tumores mucinosos papilares intraductales puede estar asociados con carcinoma invasivo

Los tumores papilares intraductales productores de mucina (TPIPM) están formados por conductos pancreáticos dilatados (>1 cm) recubierto por epitelio mucinoso neoplásico y moco en su interior. Numerosas proliferaciones papilares se extienden hacia la luz del conducto

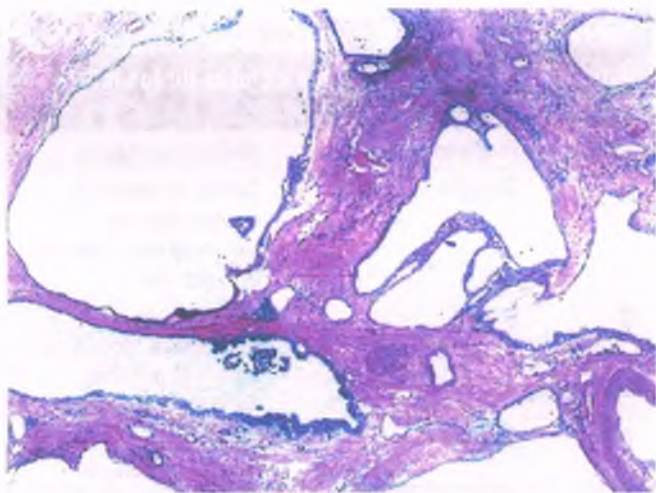


Figura 15-13. Adenoma quístico seroso. Los quistes se encuentran rodeados de estroma fibroso, denso. La capa epitelial está formada por una sola capa de células claras ricas en glucógeno.

(fig. 15-14). Los TPIPM se originan en la cabeza del páncreas y por lo general son diagnosticados en la edad adulta tardía, después de haber sido encontrados en forma incidental o en pacientes con pancreatitis crónica. La afectación del conducto puede ser unifocal, multifocal o difusa. Algunos TPIPM afectan a los conductos pancreáticos principales, mientras que otros se encuentran en los conductos periféricos (ramificaciones) e incluso simulan lesiones quísticas en los estudios de imagen. Los TPIPM muestran diferentes grados de displasia epitelial, que puede ser clasificada como de bajo grado, grado intermedio o grado



Figura 15-14. Neoplasia mucinosa papilar intraductal. Abundante proliferación papilar del epitelio de células altas secretoras de moco que ocupan los conductos pancreáticos.

alto. Se ha encontrado adenocarcinoma invasivo hasta en un tercio de los casos. Debido a que pueden ser el preámbulo de carcinomas invasivos, los tumores de gran tamaño o aquellos con características radiográficas atípicas suelen ser extirpados. La patogenia molecular de muchos de estos tumores es similar a la de los típicos NPIn y al adenocarcinoma ductal pancreático. Sin embargo, algunos se desarrollan por vías moleculares alternativas que quizás expliquen la diversidad de fenotipos de estos tumores en comparación con los NPIn.

Las neoplasias quísticas mucinosas son más frecuentes en la cola del páncreas en mujeres de mediana edad

La neoplasia quística mucinosa es un tipo de tumor quístico unilocular o multilocular recubierto por epitelio secretor de mucina con una capa subyacente de estroma celular (estroma de tipo ovárico) (fig. 15-15). Las neoplasias quísticas mucinosas se presentan casi exclusivamente en mujeres de mediana edad. Los tumores pueden alcanzar los 10 cm de diámetro y no tienen comunicación con el sistema de conductos pancreáticos. Estas neoplasias tienen predilección por el cuerpo y la cola del páncreas. Al igual que los TPIPM, estos tumores poseen diferentes grados de displasia epitelial y en algunas ocasiones se asocian con carcinomas invasivos. El pronóstico de la neoplasia quística mucinosa (no invasiva) es excelente si es completamente extirpado. Los cambios moleculares en la misma son similares a los del NPIn y el adenocarcinoma ductal pancreático invasivo.

Las neoplasiasseudopapilares sólidas son tumores de muy bajo grado de malignidad presentes en niñas y mujeres jóvenes

Las neoplasiasseudopapilares sólidas son tumores sólidos bien delimitados que con frecuencia presentan zonas degenerativas quísticas de gran tamaño ocupadas con sangre y restos de tejido necrótico. Los tumores están compuestos por células monomórficas que forman una capa sólida pero débil y estructurasseudopapilares (fig. 15-16). La mayoría de las neoplasiasseudopapilares sólidas son de evolución muy lenta y curables mediante resección quirúrgica completa. Las metástas-

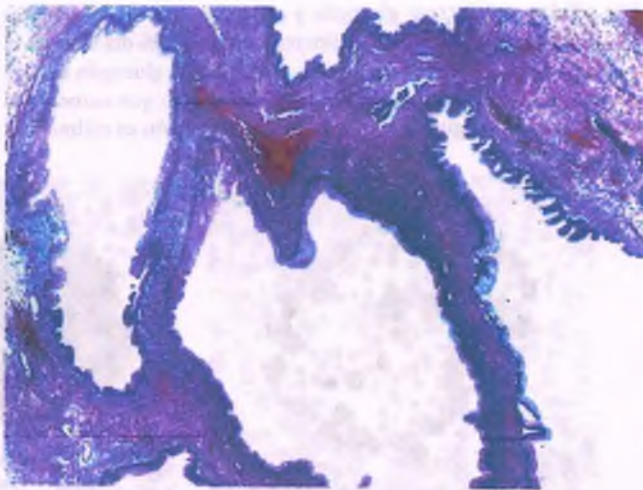


Figura 15-15. Neoplasia mucinosa quística. El epitelio rico en mucina recubre los restos de estas lesiones quísticas en el estroma de tipo ovárico.

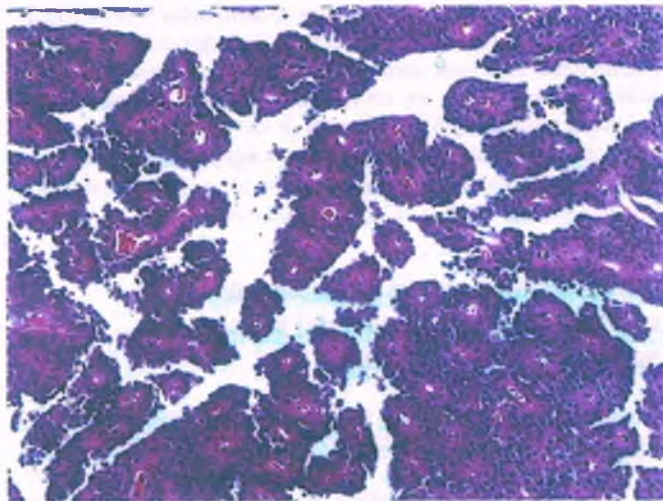


Figura 15-16. Neoplasia pseudopapilar sólida. El tumor está formado por estructuras centrales vasculares pseudopapilares.

sis, generalmente en el hígado, se presentan en cerca del 10% de los casos y aún en estos pacientes pueden permanecer ahí por muchos años, destacando la naturaleza del lento crecimiento de esta neoplasia. El tratamiento de estos tumores es mediante extirpación. Desde el punto de vista clínico pueden simular otros tumores malignos del páncreas. La mayoría de las neoplasias pseudopapilares sólidas tienen mutaciones del gen de la β -catenina.

El páncreas endocrino

Los islotes de Langerhans forman el páncreas endocrino

Estos islotes son estructuras irregulares distribuidas en el páncreas que consisten en conjuntos de células endocrinas ricamente vascularizadas, de forma esférica o lobulillada. Contienen cuatro tipos principales de células, cada una de las cuales produce sólo una hormona peptídica específica (cuadro 15-2).

- Las células α sintetizan glucagón y se encuentran en la periferia de los islotes lobulillares. Constituyen del 15 al 20% del total de la población celular de los islotes (fig. 15-17 A). El glucagón induce *glucogenólisis* y *gluconeogénesis* en el hígado, lo que aumenta la concentración de glucosa en sangre. Esta secreción es estimulada

Tabla 15-2

Productos secretados por las células de los islotes y sus efectos fisiológicos

Célula	Producto secretado	Efectos fisiológicos
α	Glucagón	Catabólico; estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis, aumento de la glucemia
β	Insulina	Anabólico; estimula la glucogénesis, lipogénesis y síntesis de proteínas; disminuye la glucemia
δ	Somatostatina	Inhibe la secreción de α , β , D1 y células acinosas
D1	Polipéptido intestinal vasoactivo (PIV)	Similar al glucagón, también regula el tono y la motilidad del aparato gastrointestinal y activa el 3', 5' adenosín monofosfato cíclico (AMPC) del epitelio intestinal
PP	Polipéptido pancreático humano (PPh)	Estimula la secreción de enzimas gástricas, inhibe la motilidad intestinal y la secreción biliar.

por la hipoglucemia y por la ingestión de una dieta baja en carbohidratos y rica en proteínas. Debido a estos efectos, el glucagón, junto con la insulina, sirven para mantener la homeostasis de la glucosa.

- Las células β constituyen del 60 al 70% de las células de los islotes y producen insulina (fig. 15-17 B). Se encuentran en la porción central de los islotes. A través de microscopía electrónica, se observa que las células β contienen cristales poligonales y romboides característicos dentro de los cuales hay vesículas secretoras. La secreción de insulina es activada cuando la glucosa se une a los receptores de superficie de las células β .
- Las células δ secretan somatostatina. Se encuentran en menor número (del 5 al 10%) y al igual que las células α , tienden a distribuirse en la periferia de los islotes (fig. 15-17C). La somatostatina pancreática inhibe la liberación hipofisaria de la hormona del crecimiento, la secreción por parte de las células α , β y acinosas pancreáticas y ciertas células secretoras de hormonas del aparato digestivo.

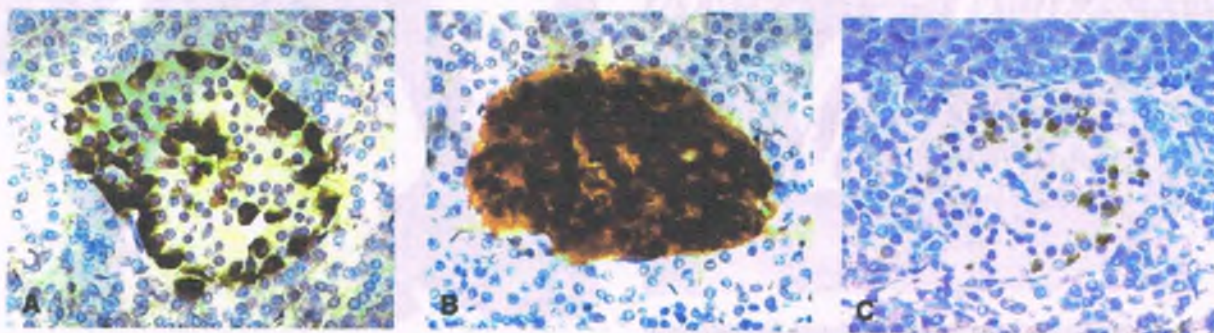


Figura 15-17. Localización de las hormonas de los islotes pancreáticos por anticuerpos específicos. La técnica de inmunoperoxidasa permite observar **A)** glucagón en las células α de los islotes periféricos; **B)** insulina en las células β distribuidas a través de los islotes, y **C)** somatostatina distribuida de manera dispersa en las células δ .

Estas interacciones hormonales sugieren que la somatostatina tiene un papel regulador de la homeostasis de la glucosa.

- Las **células pancreáticas secretoras** de polipéptidos se encuentran principalmente en los islotes de la porción de la cabeza del páncreas y se derivan de la región ventral embrionaria del mismo órgano. Sintetizan un polipéptido que al parecer tiene diferentes funciones, incluyendo la estimulación de la secreción de enzimas por la mucosa gástrica y la inhibición de la contracción del músculo liso en el intestino y la vesícula biliar, la producción de ácido gástrico y la secreción por parte del sistema exocrino pancreático y biliar.

Los tumores neuroendocrinos constituyen el 5% de los tumores pancreáticos

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TnePan) tienen características morfológicas especiales: se asemejan a las células normales de los islotes y otros tumores neuroendocrinos bien diferenciados del cuerpo, tales como los tumores carcinoides. Antes se conocían como “tumores de células de los islotes” y pueden secretar hormonas que causan síndromes paraneoplásicos muy aparentes o no producir alteraciones funcionales evidentes. Entre los TnePan funcionales se encuentran el insulinoma, el glucagonoma, el somatostatina, el gastrinoma, el tumor secretor de polipéptido intestinal vasoactivo, o vipoma (por sus siglas en inglés, vasoactive intestinal polypeptide), y otros tumores más raros. Los TnePan muestran diferentes grados de malignidad clínica; cuando son pequeños, pueden ser curados con facilidad mediante extirpación quirúrgica, pero tratándose de tumores más grandes pueden desarrollarse metástasis incurables. El pronóstico del comportamiento de estos tumores es difícil aunque algunas características tales como el gran tamaño o una actividad proliferativa elevada o la invasión extensiva aumentan la posibilidad de recidiva. Aun en presencia de metástasis a distancia, esos tumores suelen crecer con relativa lentitud, por lo que puede haber supervivencia durante años o incluso décadas. Cuando se trata de TnePan funcionales que no pueden ser extirpados por completo mediante cirugía, los síndromes hormonales que producen pueden ser causa de importantes complicaciones. Es frecuente encontrar de manera incidental pequeños TnePan (<0.5 cm) que se denominan entonces microadenomas endocrinos pancreáticos.

La mayoría de los TnePan son no funcionales, pero entre los funcionales los más comunes son los insulinomas. Los TnePan pueden observarse a cualquier edad pero son más frecuentes entre los 40 y los 60 años, afectando en igual proporción a hombres y mujeres. Los síndromes clínicos característicos más comunes de estos tipos de tumores funcionales se mencionan en la figura 15-18 y se discuten más adelante. Los TnePan no funcionales se detectan accidentalmente mediante estudios de imagen y llaman la atención por los efectos locales o la presencia de metástasis (p. ej., en el hígado).

PATOGENIA MOLECULAR: Los TnePan son parte de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), que también incluyen adenomas hipofisarios y paratiroides y, con menor frecuencia, tumores endocrinos de otros órganos. Los pacientes afectados suelen tener múltiples microadenomas endocrinos pancreáticos y TnePan, de los cuales al menos uno es funcional. Los pacientes con VHL también suelen desarrollar TnePan no funcionales que pueden identificarse desde el punto de vista histológico por tener citoplasma claro.

Los genes involucrados en la MEN1 y el VHL han sido identificados (genes MEN1 y su tumor inhibidor VHL, respectivamente) y muestran una inactivación en ambos alelos en los pacientes con TnePan hereditario. La patogenia molecular de los TnePan esporádicos aún no está bien establecida. La pérdida del locus cromosó-

mico para el gen MEN1, del cromosoma 11q, es habitual, pero el gen MEN1 por sí mismo no está generalmente afectado. Los TnePan no tienen por lo general mutaciones en los genes involucrados en el desarrollo de adenocarcinoma ductal (KRAS, p53, p16/CDKN2A y MAD4/DP-4).

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionales producen síndromes paraneoplásicos con manifestaciones importantes

- Los **insulinomas**, los TnePan funcionales más comunes, secretan suficiente insulina como para producir hipoglucemia. La secreción de insulina por las células tumorales no está regulada por las concentraciones de glucosa en sangre, por lo que estos tumores continúan secretando la hormona. Aunque estos tumores suelen ser pequeños (el 75% son <2 cm), los síntomas pueden ser muy graves e incluir tanto efectos en el sistema nervioso central debido a hipoglucemia como efectos secundarios resultantes de la respuesta catecolaminérgica. Los pacientes refieren sudación, alteraciones de la vista, confusión, nerviosismo y hambre, que pueden evolucionar hasta confusión, letargo e inclusive crisis convulsivas o coma. La presencia de alteraciones de la conducta pueden llevar al diagnóstico erróneo de un trastorno psiquiátrico. Los insulinomas suelen ser un poco más frecuentes en la cola del páncreas (fig. 15-19). Aunque el 30% de los TnePan funcionales en pacientes con MEN1 son insulinomas, sólo el 5% de los mismos se originan en el marco de un MEN1. En comparación con otros TnePan, los insulinomas tienen una evolución clínica benigna debido a que suelen ser muy pequeños para ser detectados. La extirpación quirúrgica, incluso la enucleación, por lo general es suficiente para su curación.
- Los **glucagonomas** están asociados con el síndrome de 1) diabetes leve; 2) un eritema migratorio necrosante; 3) anemia; 4) diarrea, y 5) trombosis venosa profunda. Puede haber también alteraciones psiquiátricas. Los glucagonomas constituyen del 8% al 13% de los TnePan funcionales y se presentan entre los 40 y los 70 años de edad, con un ligero predominio en el sexo femenino. En pacientes con tumores de células α , la concentración de glucagón en plasma puede llegar a ser hasta 30 veces superior al valor normal. Al igual que otros TnePan funcionales (con excepción de los insulinomas) y los TnePan no funcionales, los glucagonomas muestran una conducta maligna en el 50 al 70% de los casos.
- Los **somatostatinos** son raros y producen un síndrome de diabetes leve, cálculos biliares, esteatorrea, hipoclorhidria, anemia y pérdida de peso, debido al efecto inhibitorio de la somatostatina en otras células de los islotes pancreáticos y en las células neuroendocrinas del aparato digestivo. En consecuencia, la concentración de insulina y glucagón en sangre suele ser baja.
- El **gastrinoma pancreático** es un TnePan funcional formado por las células llamadas G, que producen gastrina, un potente estímulo hormonal para la secreción de ácido gástrico. La localización de este tumor en el páncreas es curiosa, porque las células productoras de gastrina no se encuentran normalmente en los islotes. El gastrinoma pancreático produce síndrome de Zollinger-Ellison, una enfermedad caracterizada por 1) hipersecreción gástrica incurable; 2) úlcera péptica grave de duodeno y yeyuno, y 3) aumento de la concentración de gastrina en sangre. Entre los TnePan funcionales, los gastrinomas son los segundos en frecuencia después de los insulinomas y representan el tumor funcional más común en los pacientes con MEN1. Sin embargo, el páncreas es una localización menos frecuente de gastrinomas en comparación con el duodeno, sobre todo en pacientes no asociados con MEN1. Los gastrinomas del páncreas suelen medir más de 2 cm, en tanto que los gastrinomas duodenales miden

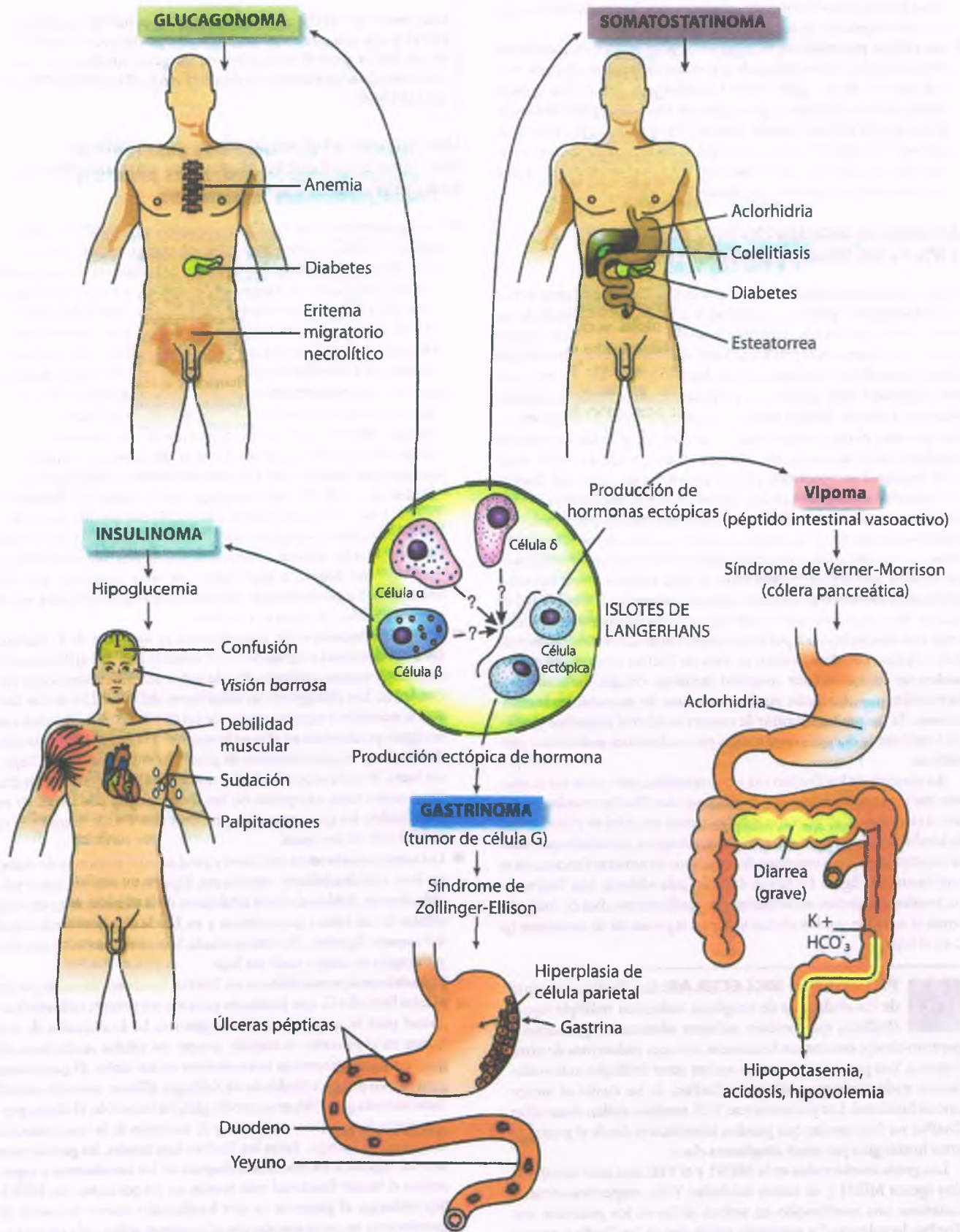


Figura 15-18. Síndromes asociados a los tumores neuroendocrinos pancreáticos.

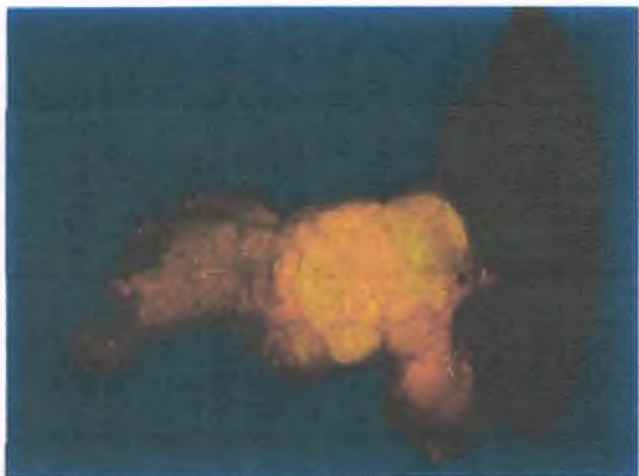


Figura 15-19. Tumor neuroendocrino pancreático. Este tumor bien delimitado, con aspecto nodular, se localiza en la cola del páncreas cerca del bazo.

tan sólo unos milímetros. En ocasiones sólo se identifican metástasis a ganglios linfáticos sin evidencia del gastrinoma primario. Los gastrinomas son más comunes entre los 30 y los 50 años de edad, con un ligero predominio en el sexo masculino. Los gastrinomas pancreáticos son agresivos, aunque aquellos que se originan en el duodeno suelen mantenerse focalizados, aun cuando hay presencia de metástasis a ganglios linfáticos.

- Los tumores secretores del polipéptido intestinal vasoactivo (PIV) o **vipomas** son TnePan funcionales que producen el PIV. Al igual que la gastrina, el PIV no se encuentra en condiciones normales en las células de los islotes neoplásicos, pero es producido en las células ganglionares y fibras nerviosas del páncreas, el intestino y el cerebro. El PIV induce glucogenólisis e hiperglucemia, además de regular la secreción de iones y agua en el epitelio gastrointestinal. Los tumores productores de PIV causan síndrome de Verner-Morrison, caracterizado por diarrea acuosa explosiva y profusa, hipopotasemia y aclorhidria (también es conocido como síndrome WDHA o cólera pancreática). Los tumores productores de PIV son raros (del 3 al 8% de todos los TnePan y el 10% de los TnePan funcionales) y por lo general son grandes y solitarios.
- Los TnePan rara vez secretan otras hormonas que no sean ordinariamente producidas en el páncreas (hormonas ectópicas), inclu-

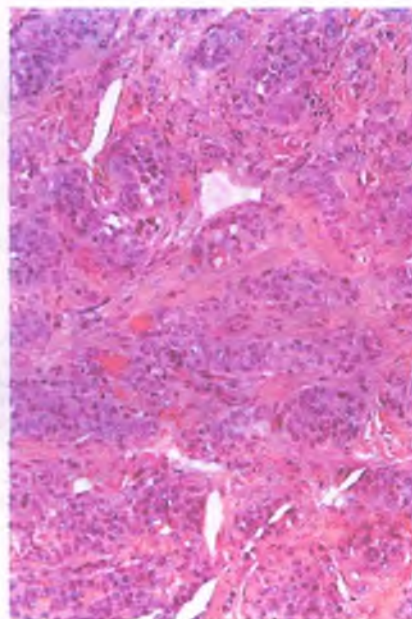


Figura 15-21. Insulinoma. Nidos de células tumorales rodeados por numerosos vasos capilares.

yendo la corticotropina (ACTH), la hormona paratiroidea, la calcitonina y la vasopresina. Estas hormonas ectópicas pueden ser producidas tanto aisladamente como en combinación con otras hormonas pancreáticas producidas normalmente en este órgano. El polipéptido pancreático también puede ser secretado por algunos TnePan denominados "PPomas", pero no hay un síndrome clínico específico atribuible a esta hormona, por lo que técnicamente los PPomas son tumores no funcionales.



PATOLOGÍA: Más allá del pequeño tamaño de los insulinomas, los TnePan funcionales y no funcionales son muy similares. Por lo general son lesiones solitarias, circunscritas, de color rosado a cobrizo y formadas por tejido blando (fig. 15-19). Los tumores de mayor tamaño son multinodulares y presentan zonas hemorrágicas. Puede presentarse degeneración quística y en algunos casos son duros y fibróticos. Al microscopio, los TnePan están formados por células uniformes en un patrón denominado organoide, que incluyen nidos, listones, glándulas y festones (figs. 15-20 y 15-21). Los

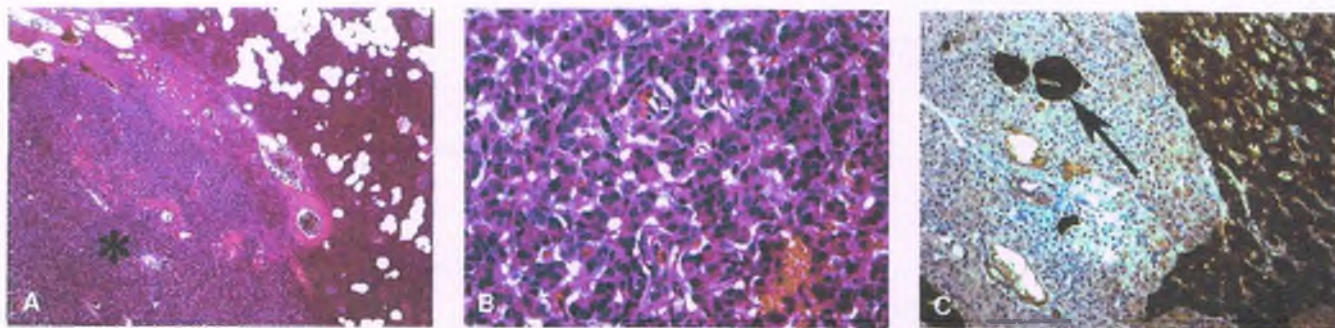


Figura 15-20. Tumor neuroendocrino pancreático. A. La característica de este tumor de estar bien delimitado (*asterisco*) se puede ver claramente en la microfotografía de baja resolución. B. En una imagen de mayor resolución se observa un patrón de células epitelioides neoplásicas uniforme que puede tener una distribución en cordones. C. La tinción inmunohistoquímica con cromogranina, permite destacar las zonas del tumor y los islotes (*flecha*) dentro de las zonas adyacentes del páncreas.

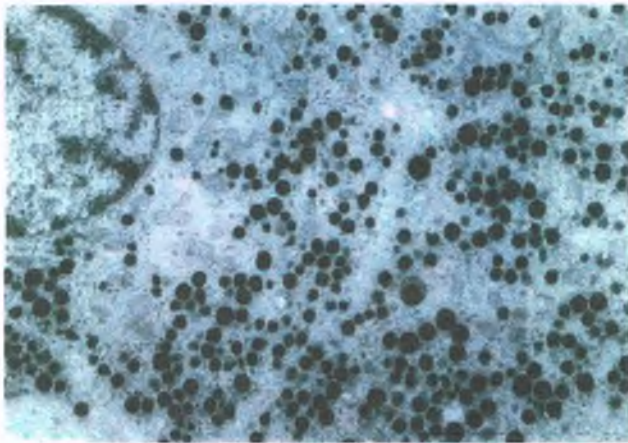


FIGURE 15-22. Células α en un glucagonoma funcional. Los gránulos son indistinguibles de los de las células α normales (microfotografía electrónica).

núcleos son homogéneos, con un patrón punteado grueso y una tasa de proliferación baja. En algunas ocasiones el estroma contiene amiloide o puede estar esclerótico. Ciertos patrones histológicos han sido atribuidos a diversos tipos funcionales de TnePan, pero esta correlación ha caído en desuso, ya que no permite determinar el tipo celular de cada TnePan. La naturaleza endocrina del tumor se demuestra mediante técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos contra cromogranina A (fig. 15-20) y sinaptofisina a. Por lo general, puede demostrarse que los TnePan funcionales producen la hormona responsable del síndrome clínico de que se trate utilizando técnicas de inmunohistoquímica, pero no es raro que produzcan diversas hormonas diferentes en una población menor de células aun en tumores de este tipo no funcionales. En la microscopía electrónica también es posible identificar los gránulos neurosecretorios característicos (fig. 15-22) y en algunos TnePan funcionales la morfología de los gránulos coincide con la de gránulos específicos de su contraparte de las células en los islotes no neoplásicos.



Fig. 15-23. Tumor de células beta. A: Célula con un proceso largo y delgado. B: Células con gránulos de glucagón. C: Células con gránulos de insulina.

J. Charles Jennette

Anatomía

Vasos sanguíneos
 Glomérulo
 Membrana basal glomerular
 Células endoteliales glomerulares
 Podocitos
 Mesangio
 Túbulos
 Aparato yuxtaglomerular
 Intersticio

Anomalías congénitas

Secuencia de Potter
 Agenesia renal
 Hipoplasia renal
 Riñón ectópico
 Riñón en herradura
 Displasia renal
 Enfermedad poliúística renal
 autosómica dominante
 Enfermedad poliúística renal
 autosómica recesiva
 Enfermedad glomeruloúística
 Nefronoptosis y enfermedad quística medular
 Riñón esponjiforme medular

Enfermedad renal quística adquirida

Quistes renales simples
 Enfermedad quística adquirida

Enfermedades glomerulares

Síndrome nefrótico
 Síndrome nefrítico (glomerulonefritis)
 Glomerulopatía con cambio mínimo
 Glomeruloesclerosis segmentaria focal
 Glomerulopatía membranosa
 Glomeruloesclerosis diabética
 Amiloidosis
 Enfermedad de depósito de inmunoglobulina
 monoclonal
 Nefritis hereditaria (síndrome de Alport)
 Nefropatía de membrana basal
 glomerular delgada

Glomerulonefritis aguda postinfecciosa
 Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I
 Enfermedad de depósitos densos
 (glomerulonefritis membranoproliferativa
 de tipo II)
 Glomerulonefritis lúpica
 Nefropatía por IgA (enfermedad de Berger)
 Glomerulonefritis de membrana basal contra
 glomérulos
 Glomerulonefritis por autoanticuerpos
 citoplasmáticos contra neutrófilos

Enfermedades vasculares

Vasculitis renal
 Nefroesclerosis hipertensiva
 (nefroesclerosis benigna)
 Nefropatía hipertensiva maligna
 Hipertensión renovascular
 Ateroembolia renal
 Microangiopatía trombótica
 Preeclampsia
 Nefropatía drepanocítica
 Infartos renales
 Necrosis cortical

Enfermedades de túbulos e intersticio

Necrosis tubular aguda
 Pielonefritis
 Nefropatía por analgésicos
 Nefritis tubulointersticial aguda
 inducida por fármacos (hipersensibilidad)
 Nefropatía por cilindros de cadenas ligeras
 Nefropatía por uratos
 Nefrocalcinosis

Cálculos renales (nefrolitiasis y urolitiasis)**Uropatía obstructiva e hidronefrosis****Trasplante renal****Tumores benignos del riñón****Tumores malignos del riñón**

Tumor de Wilms (nefroblastoma)
 Carcinoma de células renales
 Carcinoma de células transicionales

Anatomía

Los riñones son órganos pares con forma de haba localizados a ambos lados de la columna vertebral, en el espacio retroperitoneal. En el adulto pesan de media 150 g y tienen 11 cm de longitud, 6 cm de ancho y 3 cm de grosor. Cada uno consta de corteza externa y médula interna (fig. 16-1). Cuando se disecciona un riñón, la médula tiene casi 12 pirámides, con sus bases en la unión corticomédular. Una pirámide medular y su corteza suprayacente constituyen un lóbulo renal. Cada pirámide tiene una zona interna y una externa. La interna, o **papila**, se vacía en

una estructura en forma de embudo o cáliz, que conduce la orina al interior de la pelvis renal, la cual se vacía en el uréter.

Vasos sanguíneos

El riñón es uno de los órganos más vascularizados del cuerpo y recibe casi del 20 al 25% del gasto cardíaco. El riego sanguíneo suele provenir de una sola arteria renal principal, aunque el 25% de estos órganos presenta una o más arterias renales accesorias. Antes de entrar al parénquima renal, la arteria renal se divide en las ramas anterior y

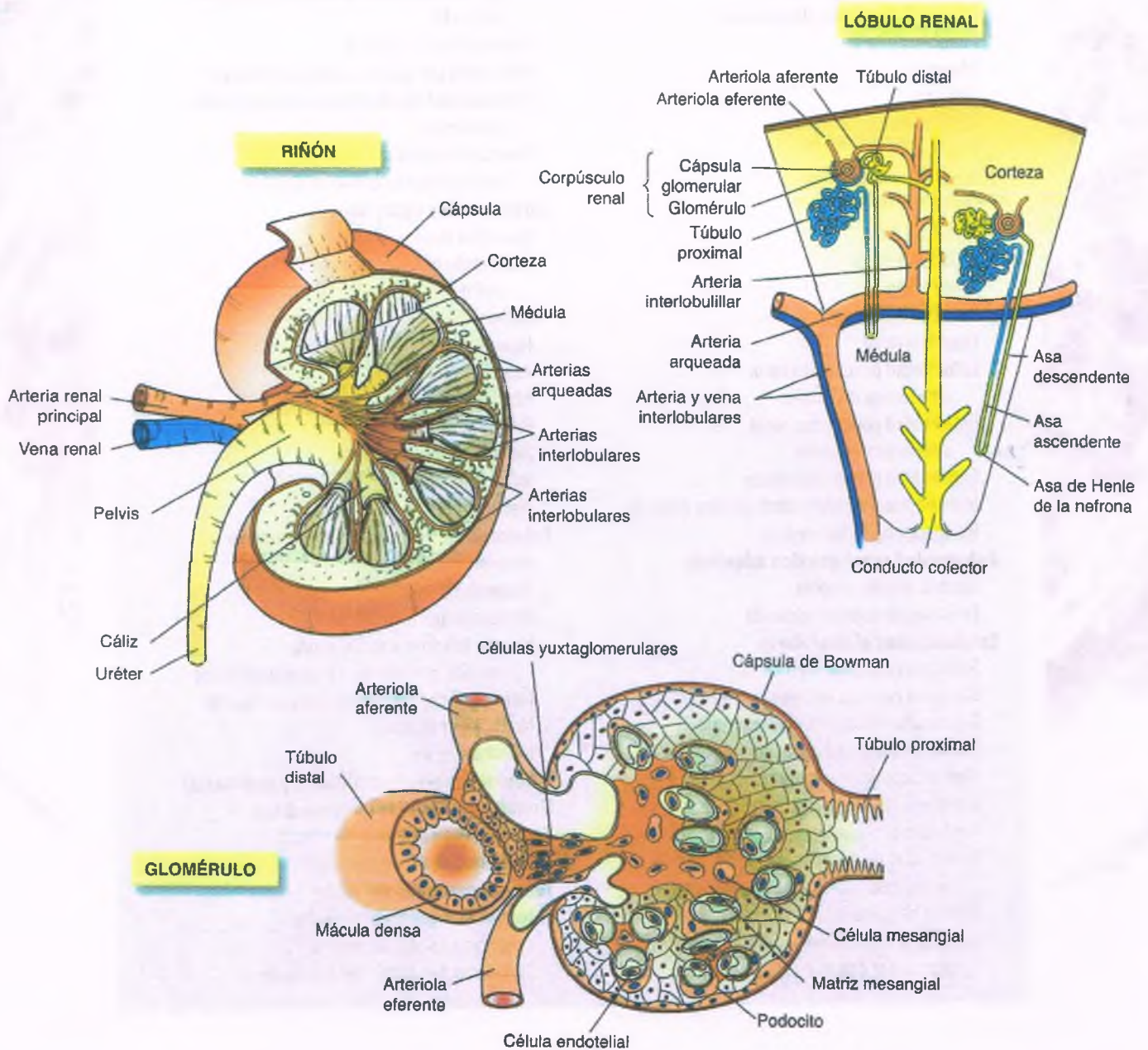


Figura 16-1. Anatomía macroscópica y microscópica del riñón.

posterior, que a su vez originan las arterias interlobulares (fig. 16-1). Estas últimas se ramifican en las arterias arqueadas, que transcurren en forma paralela a la superficie renal, cerca de la unión corticomédular. Las arterias interlobulillares provienen de las arterias arqueadas y se extienden hacia la superficie renal, en cuyo transcurso dan origen a las arteriolas aferentes, cada una de las cuales riega un solo glomérulo. Las arteriolas eferentes drenan los glomérulos y después se ramifican hasta hacerse capilares. Los capilares de la corteza externa dan origen a los que surten de sangre al parénquima cortical y los de la corteza profunda, adyacentes a la médula, proveen vasos que se extienden hacia ésta y se convierten en los vasos peritubulares medulares, denominados vasos rectos.

El glomérulo es el filtro renal

La **nefrona** es la unidad funcional del riñón e incluye al glomérulo y su túbulo, el cual termina en un sistema colector común (fig. 16-1). El glomérulo es una red de capilares especializados cubierta por células epiteliales llamadas **podocitos** y sostenida por células de músculo liso modificadas que se denominan **células mesangiales** (figs. 16-1 a 16-4). A su entrada al glomérulo, la arteriola aferente se ramifica en capilares que forman un penacho glomerular circunvalado, cuyas ramas comienzan a coalescer en un determinado punto para originar la arteriola eferente, que abandona el glomérulo. Los capilares glomerulares están revestidos por células endoteliales fenestradas que yacen sobre una membrana basal. La cara externa de esta membrana basal está cubierta por **podocitos**. El espacio de Bowman yace entre los podocitos y las células epiteliales que revisten la cápsula de Bowman.

Membrana basal glomerular

La membrana basal glomerular (MBG) (figs. 16-3 a 16-5) separa a las células endoteliales de los podocitos en las paredes capilares periféricas y también a los podocitos del mesangio. Puesto que la MBG no rodea por completo cada luz capilar, sino más bien se extiende sobre el mesangio, como MBG paramesangial en potencia, las sustancias que circulan en la sangre pueden entrar al mesangio sin atravesar la MBG.

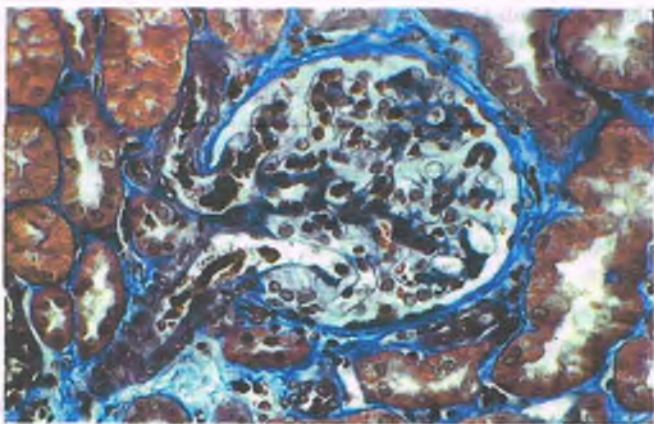


Figura 16-2. Glomérulo normal por microscopia óptica. La tinción tricrómica de Masson muestra un penacho glomerular con membranas basales delgadas de la pared capilar de color azul, pequeñas cantidades de matriz azul que rodean a las células del mesangio, y el hilo a la izquierda. La arteriola aferente entra por abajo y la arteriola eferente desemboca arriba.

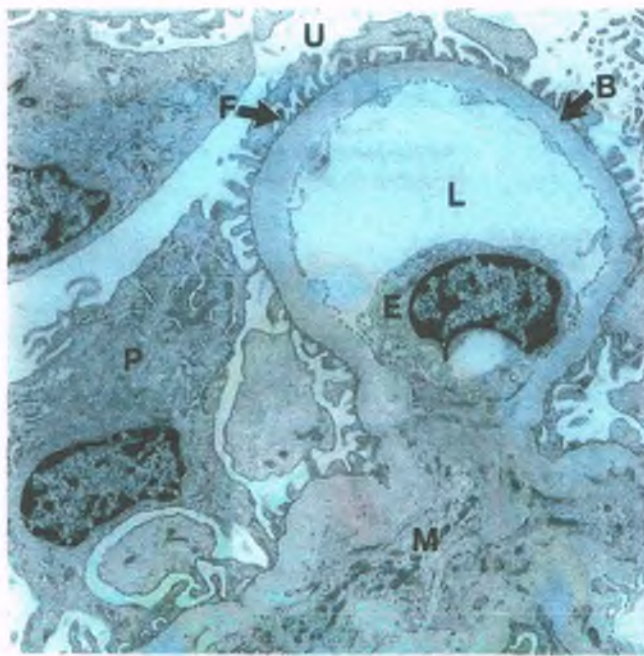


Figura 16-3. Glomérulo normal. En esta micrografía electrónica de un asa capilar aislada y el mesangio adyacente, la cara luminal (L) de la pared capilar está revestida por una capa delgada de citoplasma endotelial fenestrado, que se extiende desde el cuerpo de la célula endotelial (E). El cuerpo de la célula endotelial está en contacto directo con el mesangio, que incluye la célula mesangial (M) y la matriz adyacente. La cara externa de la membrana basal (B) está cubierta por prolongaciones podócicas (F) del podocito (P) que reviste el espacio urinario (U). Compárese esta figura con la 16-4.

Aunque desde el punto de vista morfológico es similar a muchas otras membranas basales, la MBG presenta diferencias funcionales y químicas. Desde el punto de vista ultraestructural, tiene casi 350 nm de grosor y tres capas definibles (fig. 16-5):

- **Lámina densa:** una zona central electrodensa
- **Lámina rara interna:** una zona interna delgada electrotransparente
- **Lámina rara externa:** una zona externa delgada electrotransparente

El principal constituyente de la MBG es el colágeno de tipo IV, que le provee su estructura fundamental. Las anomalías genéticas del colágeno tipo IV y los autoanticuerpos dirigidos contra este producen la enfermedad glomerular. Otros constituyentes son glucosaminoglucanos, laminina, entactina y fibronectina. Los glucosaminoglucanos polianiónicos, ricos en sulfato de heparán, transmiten una fuerte carga negativa a la MBG. Esta propiedad de contar con carga eléctrica le permite efectuar una filtración selectiva de moléculas electrónicamente neutras y catiónicas, y la exclusión relativa de las moléculas de carga negativa, como la albúmina. La MBG también discrimina entre las moléculas según su tamaño.

Células endoteliales glomerulares

La capa de células endoteliales glomerulares tiene 50 nm de grosor y contiene numerosos poros de 60 a 100 nm (fig. 16-5), que no constituyen una barrera importante al filtrado de los constituyentes del plasma. Las proteínas superficiales de la membrana endotelial (por ejemplo, moléculas de adhesión) y sus productos de secreción (por ejemplo, prostaglandinas y óxido nítrico) tienen una participación importante en la patogenia de las enfermedades glomerulares inflamatorias y trombóticas.

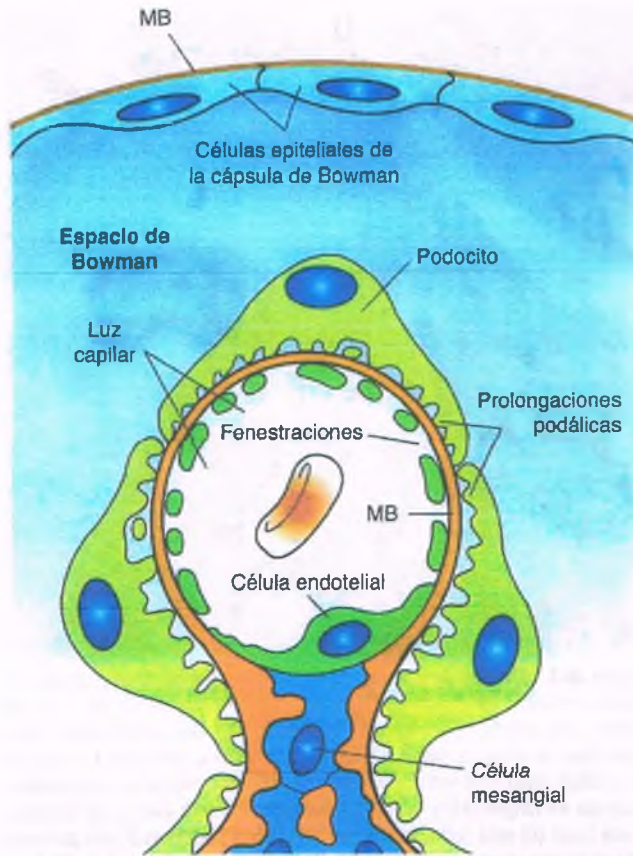


Figura 16-4. Glomérulo normal. Se ilustra la relación de los diferentes tipos de células glomerulares con la membrana basal y la matriz del mesangio utilizando una sola asa glomerular. La cara externa completa de la membrana basal glomerular (MB) (asa y tallo periféricos) está cubierta por las prolongaciones podólicas de una célula epitelial visceral (podocito). Las porciones externas de la célula endotelial fenestrada están en contacto con la cara interna de la membrana basal, en tanto que la porción central está en contacto con una célula del mesangio y la matriz mesangial adyacente. Compárese esta figura con la 16-3.

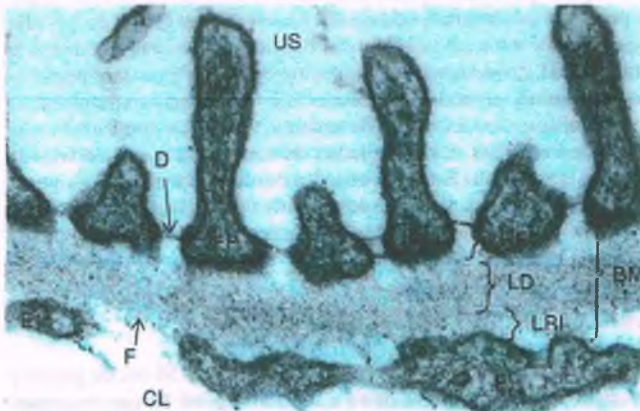


Figura 16-5. El filtro glomerular. En esta micrografía electrónica se ilustran las estructuras del filtro glomerular. Las moléculas que pasan de la luz capilar (CL) al espacio urinario (US) atraviesan las fenestraciones (F) de la célula endotelial (E), la membrana basal trilaminar (MB), (lámina rara interna [LRI], lámina densa [LD] y lámina rara externa [LRE]), y el diafragma de los poros en hendidura (D) que conecta las prolongaciones podólicas de los podocitos (FP).

Podocitos

Los podocitos yacen sobre la cara externa de la MBG y envían unas proyecciones citoplasmáticas, las **prolongaciones podólicas**, hacia la lámina rara externa de la MBG (fig. 16-5). Entre prolongaciones podólicas adyacentes se encuentra una delgada membrana llamada **diafragma de hendidura**, que es una unión adherente modificada. Los podocitos constituyen la principal barrera glomerular contra la pérdida de proteínas en la orina. Las mutaciones de las proteínas de los podocitos y el diafragma de hendidura (por ejemplo, **nefrina**, **podocina**, **α actinina 4** y el **canal 6 del receptor transitorio de cationes potenciales [TRCP-6]**) pueden dar como resultado la pérdida anormal de proteínas en la orina (proteinuria).

Mesangio

El mesangio es una red celular y matricial que sostiene al glomérulo. Las células mesangiales son células de músculo liso modificadas situadas en el centro del penacho glomerular, entre asas de capilares. Son funciones importantes del mesangio:

- El soporte mecánico del glomérulo
- La endocitosis y el procesamiento de las proteínas plasmáticas, como los complejos inmunitarios
- El mantenimiento de los elementos de la membrana basal y la matriz celular
- La regulación de la filtración glomerular por la contractilidad de las células mesangiales
- La generación de mediadores moleculares (por ejemplo, prostaglandinas y citocinas)

Los túbulos constituyen la mayor parte de la nefrona

Los principales segmentos del túbulo que surgen de cada glomérulo son el túbulo proximal, el asa de Henle y el túbulo contorneado distal, que se vacía en el túbulo colector. En el origen del túbulo proximal a partir del glomérulo, el epitelio plano de la cápsula de Bowman se transforma de manera abrupta en las células cilíndricas altas del **túbulo proximal**, que tienen numerosas microvellosidades altas que conforman un borde en cepillo. El segmento inicial es muy tortuoso y se denomina **túbulo contorneado proximal**. Conforme desciende al interior de la médula, el túbulo proximal se endereza para formar la **rama gruesa descendente del asa de Henle**. En un sitio más interno de la médula, la rama gruesa descendente se adelgaza hasta convertirse en la **rama delgada del asa de Henle**, que en un momento dado se encorva de retorno a la corteza y forma un asa. Al acercarse a la corteza, la rama delgada se convierte en la **rama gruesa ascendente**, que hace protrusión en el glomérulo del que surgió, contribuye a conformar el aparato yuxtaglomerular del glomérulo correspondiente y después se convierte en el **túbulo contorneado distal**. Varios túbulos distales se unen para formar un **conducto colector**, que acaba por vaciarse en los conductos de Bellini, los cuales descargan la orina a través de las papilas hacia los cálices.

El aparato yuxtaglomerular secreta hormonas

El aparato yuxtaglomerular se encuentra en el hilio del glomérulo y consta de:

- **Mácula densa**, una región de la rama gruesa ascendente del asa de Henle que contiene núcleos dispuestos en forma muy estrecha
- **Células mesangiales extraglomerulares**, entre la mácula densa y las arteriolas hiliares
- **Arteriolas aferente terminal y eferente proximal**

La pared de la arteriola aferente contiene células granulosas características que intervienen en la síntesis y secreción de renina y angiotensina.

El intersticio ofrece soporte estructural

El intersticio renal está constituido por células que se parecen a los fibroblastos y matriz colagenosa circundante. El intersticio ocupa sólo un 10% del volumen cortical, pero constituye del 20 al 30% del correspondiente medular. Además de proporcionar soporte estructural, algunas células intersticiales corticales secretan eritropoyetina y algunas células medulares elaboran prostaglandinas.

Anomalías congénitas

La secuencia de Potter es resultado de la insuficiencia de líquido amniótico

La secuencia de Potter (secuencia de oligohidramnios) corresponde al síndrome de anomalías patológicas que se derivan de la disminución notable en la producción de orina intrauterina (v. cap. 6). La disminución en la producción de orina da como resultado una menor cantidad de líquido amniótico (oligohidramnios). De manera habitual, el líquido amniótico brinda amortiguación al feto. En presencia de menos líquido, el útero comprime al feto, lo que determina la implantación baja de los pabellones auriculares, un mentón pequeño dirigido hacia atrás, una nariz a manera de pico y extremidades inferiores en flexión anormal. Frente a la secuencia de Potter, el componente más peligroso para la vida es la hipoplasia pulmonar, que resulta de la falta de un estímulo adecuado del líquido amniótico para la maduración y de la compresión de la pared torácica por el útero. Debido a que incluso los neonatos pueden ser objeto de diálisis, la insuficiencia respiratoria secundaria a la secuencia de Potter (más que la insuficiencia renal) puede ser la causa de muerte en los lactantes con anomalías congénitas renales graves.

La agenesia renal es la ausencia completa de tejidos del riñón

La mayoría de los lactantes con agenesia renal bilateral nace sin vida y presenta la secuencia de Potter. A menudo, la agenesia renal bilateral se vincula con otras anomalías, en especial en otros sitios del aparato urinario o en las extremidades inferiores. La agenesia renal unilateral no es grave si no conlleva anomalías vinculadas, ya que el riñón contralateral se hipertrofia lo suficiente para mantener una función renal normal. En etapas posteriores de la vida, sin embargo, hay un mayor riesgo de aparición de la esclerosis glomerular progresiva (glomeruloesclerosis segmentaria focal secundaria [GESF]) por sobrecarga de trabajo de las nefronas.

Por hipoplasia renal se entiende una disminución congénita de la masa del riñón

El riñón es histopatológicamente normal y está constituido por seis o menos lóbulos (pirámides medulares con la corteza que las cubre). La hipoplasia renal debe diferenciarse de la presencia de riñones pequeños secundarios a atrofia o cicatrización. Una variante frecuente de la hipoplasia se caracteriza por el crecimiento de los muy escasos glomérulos y, por lo tanto, se denomina oligomeganefronia.

La ectopia renal corresponde a un riñón normal con localización anormal

El riñón ubicado en un sitio erróneo suele localizarse en la pelvis, debido a su falta de migración fetal de la pelvis al flanco. Uno o ambos



Figura 16-6. Riñón en herradura. Los riñones se fusionaron por su polo inferior.

riñones pueden estar afectados. En la **ectopia simple**, los uréteres drenan hacia el sitio apropiado de la vejiga. En la **ectopia cruzada**, el riñón fuera de sitio está en el mismo lado que su contraparte normal; el uréter ectópico cruza la línea media y se vierte en el lado contralateral de la vejiga.

El riñón en herradura es un órgano impar grande que se localiza en la línea media

Por lo general, los riñones se funden en los polos inferiores (fig. 16-6). Esta anomalía aumenta el riesgo de obstrucción e infecciones renales (pielonefritis) porque los uréteres deben cruzar sobre la unión entre los dos riñones cuando los órganos se funden en el polo inferior.

La displasia renal es un trastorno del desarrollo

Se caracteriza por la presencia de estructuras tubulares indiferenciadas rodeadas por mesénquima primitivo, a veces con tejido heterotópico, como el cartílago. A menudo se forman quistes a partir de los túbulos anormales.

PATOGENIA MOLECULAR: La displasia renal es resultado de la diferenciación anormal del metanefros y tiene múltiples causas genéticas y somáticas. Algunas formas familiares de displasia resultan quizá de señales de diferenciación anormales que afectan las interacciones inductivas entre la yema ureteral y el blastema metanéfrico. Muchas formas de displasia se acompañan de otras anomalías del aparato urinario, en especial aquellas que causan obstrucción del flujo urinario. Esta relación sugiere que la obstrucción al flujo de orina dentro del útero puede causar una displasia. Las anomalías frecuentes vinculadas incluyen:

- Agenesia ureteral
- Atresia ureteral
- Obstrucción de la unión ureteropélvica
- Estenosis ureterovesical o válvulas uretrales posteriores

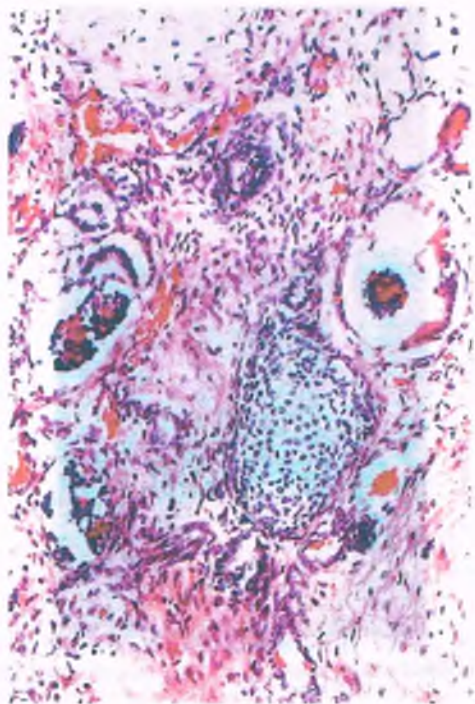


Figura 16-7. Displasia renal. Los glomérulos, túbulos y cartílagos inmaduros están rodeados por tejido mesenquimatoso laxo indiferenciado.



PATOLOGÍA: El sello histopatológico de la displasia renal corresponde a los túbulos indiferenciados y los conductos revestidos por epitelio cúbico o cilíndrico. Mantos de mesénquima indiferenciado que pueden contener músculo liso e islas de cartilago (fig. 16-7) rodean a estas estructuras. Se pueden observar glomérulos rudimentarios y tal vez túbulos y conductos quísticos dilatados. La displasia renal puede ser unilateral o bilateral y el riñón afectado puede ser bastante grande o muy pequeño.

- La **displasia renal aplásica** da lugar a riñones displásicos muy pequeños y deformes, que pueden ser difíciles de identificar a simple vista.
- La **displasia renal multiquistica** suele ser unilateral y se caracteriza por aumento del volumen renal ante el desarrollo de múltiples quistes, que van desde los microscópicos hasta los de varios centímetros de diámetro. El riñón pierde su forma usual, y es más bien una masa irregular constituida por quistes (fig. 16-8).
- En la **displasia renal quística difusa** se presentan quistes de tamaño más uniforme y se conserva la forma del riñón.
- La **displasia renal obstructiva**, focal o difusa, unilateral o bilateral, es causada por la obstrucción intrauterina del flujo de orina, como sucede ante la presencia de válvulas uretrales posteriores o la estenosis de la unión ureteropélvica.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En la mayoría de los pacientes con displasia renal multiquistica se descubre una masa palpable en el flanco poco después del nacimiento, si bien los riñones multiquisticos pequeños tal vez no sean aparentes hasta años después. *La displasia renal multiquistica unilateral es la causa más frecuente de un tumor abdominal en los recién nacidos*, y se trata de manera adecuada con la exéresis del riñón afectado. Las displasias renales aplásica bilateral y quística difusa causan oligohidramnios y la secuencia de Potter resultante,

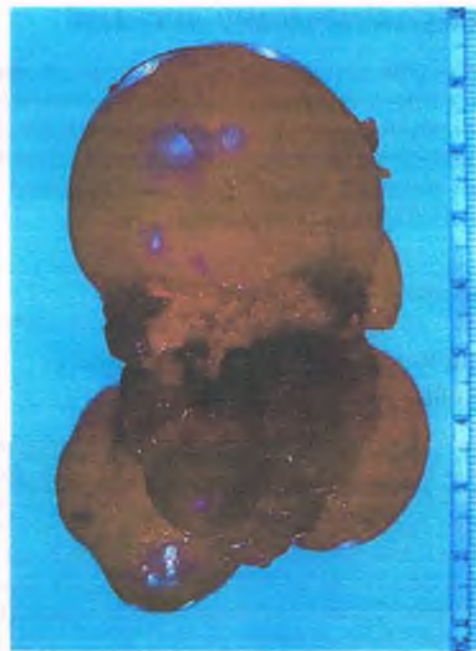


Figura 16-8. Displasia renal multiquistica. Una masa irregular de quistes de tamaño variable que no tiene forma de riñón.

con hipoplasia pulmonar que pone en riesgo la vida. Las displasias renales aplásica y quística difusa son más a menudo hereditarias que la displasia multiquistica, en especial si se vinculan con anomalías múltiples en otros órganos, como en el síndrome de Meckel-Gruber.

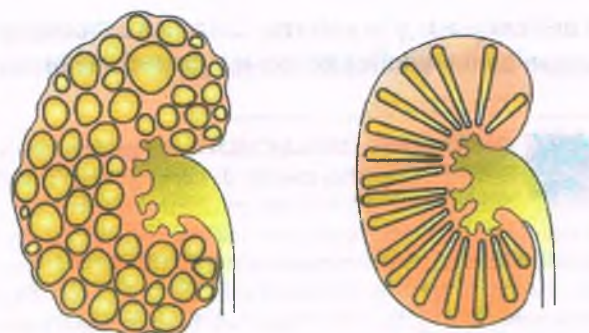
En la enfermedad renal poliquística autosómica dominante, los riñones están crecidos y presentan quistes múltiples

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD) es la más frecuente de un grupo de enfermedades congénitas que se caracteriza por la presencia de numerosos quistes en el parénquima renal (fig. 16-9). Afecta de 1:400 a 1:1 000 personas en Estados Unidos; en un momento determinado, la mitad de esos pacientes presenta insuficiencia renal terminal. La ERPAD es causa del 5% de los casos de enfermedad renal que requiere diálisis o trasplante. Sólo la diabetes y la hipertensión causan más nefropatías terminales que la ERPAD.



PATOGENIA MOLECULAR: Casi el 85% de los casos de ERPAD es producto de mutaciones en el gen 1 del riñón poliquístico (PKD-1), y el 15% de mutaciones en el PKD-2. Los productos de esos genes, poliquistina 1 y poliquistina 2, se encuentran en los cilios primarios de las células epiteliales tubulares y en complejos de adherencia intercelular que detectan el ambiente extracelular, incluido el flujo de orina, y su consecuencia es la regulación del calcio intracelular y de la proliferación del epitelio tubular y la apoptosis. Los defectos en estas proteínas alteran la señalización del calcio desde los cilios, que por lo regular inhiben el crecimiento tubular renal.

Aunque sigue sin definirse la patogenia precisa de la ERPAD, se asegura que los quistes surgen en segmentos de los túbulos renales



Enfermedad poliquística autosómica dominante

Enfermedad poliquística autosómica recesiva



Riñón en esponja medular



Enfermedad quística medular



Quiste simple

Figura 16-9. Enfermedades quísticas del riñón.

a partir de unas cuantas células que proliferan de forma anormal. La pared tubular se cubre de células indiferenciadas con una relación alta entre el núcleo y el citoplasma y sólo unas cuantas microvellosidades. Al mismo tiempo, una membrana basal defectuosa en el mismo sitio del epitelio anormal permite la dilatación de la porción tubular afectada. De manera inicial, el líquido del quiste proviene del filtrado glomerular, pero en un momento dado, la mayor parte de los quistes pierde conexión con los túbulos, en cuyo caso el líquido se acumula por secreción transepitelial. Aunque la nefropatía de etapa terminal de la ERPAD se atribuyó a la presión que ejercen los quistes dilatados sobre el parénquima normal circundante, hoy se sabe que los quistes se originan en menos del 2% de las nefronas y que factores diferentes al apiñamiento de los tejidos normales a raíz de la expansión quística contribuyen en alguna medida a la pérdida de funcionamiento del tejido renal. Se ha imputado la destrucción de la masa renal normal a la pérdida apoptótica de túbulos renales y a la acumulación de mediadores de la inflamación.



Figura 16-10. Enfermedad poliquística renal del adulto. Los riñones se ven agrandados y el parénquima fue sustituido casi por completo por quistes de tamaño variable.

PATOLOGÍA: En la ERPAD, los riñones muestran un notable crecimiento a ambos lados, con un peso de hasta 4 500 g (fig. 16-10). La presencia de numerosos quistes, tan grandes como de 5 cm de diámetro, llenos con un líquido de color pardo, distorsiona el contorno de los riñones. Al microscopio, estos quistes están revestidos por epitelio cúbico y cilíndrico. Los quistes surgen de cualquier punto de la nefrona, como pueden ser los glomerulos, los túbulos proximales, los túbulos distales y los conductos colectores. Las zonas de parénquima renal normal situadas entre los quistes sufren atrofia y fibrosis progresiva conforme la enfermedad avanza con la edad.

Un tercio de los pacientes con ERPAD también presenta quistes hepáticos, cuyo revestimiento simula al epitelio de los conductos biliares. Se presentan quistes en el bazo (10% de los pacientes) y el páncreas (5%). Una quinta parte de los pacientes presenta aneurismas cerebrales, y la hemorragia intracraneal es la causa de la muerte en el 15% de los pacientes con ERPAD. Es interesante señalar que muchos pacientes con ERPAD también desarrollan divertículos en el colon.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los pacientes con ERPAD no tiene manifestaciones clínicas hasta el cuarto decenio de la vida, por lo que el trastorno alguna vez se llamó enfermedad renal poliquística del adulto. Una minoría de los pacientes presenta síntomas durante la niñez y rara vez hay manifestaciones al nacer. Los síntomas incluyen una sensación de pesadez en la región lumbar, dolor abdominal de flancos bilateral, así como la presencia de tumores. La hipertensión es una de las manifestaciones más tempranas y comunes. En cierto momento, aparecen hematuria, proteinuria leve e insuficiencia renal progresiva.

En los lactantes se produce enfermedad renal poliquística autosómica recesiva

La enfermedad poliquística renal autosómica recesiva (ERPAR) se caracteriza por la transformación quística de los conductos colectores. Es rara, en comparación con la ERPAD, pues se presenta casi en 1 de cada 6 000 a 40 000 nacidos vivos. El 25% de esos lactantes muere en el período neonatal, a menudo por hipoplasia pulmonar secundaria al oligohidramnios (secuencia de Potter) y porque el gran tamaño de los riñones altera el desarrollo y las funciones pulmonares. Los niños que sobreviven al período neonatal tienen un inicio y una tasa variables de avance hacia la insuficiencia renal así como a la fibrosis hepática con hipertensión portal.

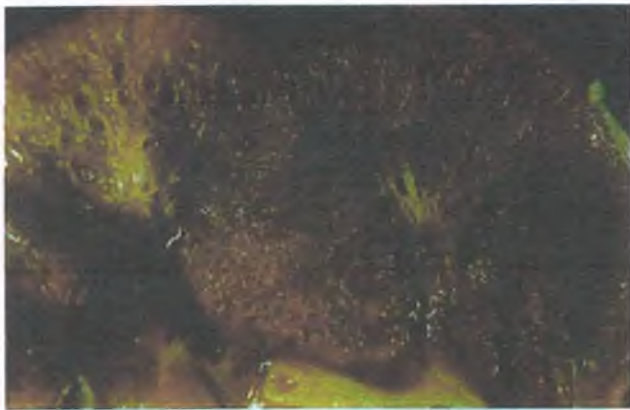


Figura 16-11. Enfermedad poliquística renal infantil. Los túbulos colectores medulares y corticales dilatados se disponen en forma radial y la superficie externa es lisa.

PATOGENIA MOLECULAR: Diversas mutaciones en el gen *PKHD-1* causan la ERPAR. El producto del gen, la **fibroquistina**, se encuentra en los cilios primarios de los **conductos colectores del riñón, los conductos biliares del hígado y los conductos del páncreas exocrino**, y parece participar en la regulación de la diferenciación, proliferación y adherencia celulares. Las mutaciones del *PKHD-1* también causan quistes pancreáticos, disgenesia y fibrosis biliar hepáticas.



PATOLOGÍA: A diferencia de la ERPAD, la cara externa del riñón en la ERPAR es lisa. La enfermedad es siempre bilateral. A menudo, los riñones son tan grandes que impiden el parto. Los quistes son dilataciones fusiformes de los conductos colectores corticales y medulares, y tienen una disposición radial llamativa, perpendicular a la cápsula renal (fig. 16-11). Son frecuentes la fibrosis intersticial y la atrofia tubular, en particular en los niños en quienes la enfermedad se presenta más tarde. Como en la ERPAD, el sistema calicinal es normal. El hígado suele afectarse por una **fibrosis hepática congénita**, con expansión fibrosa de las vías portales y proliferación de los conductos biliares (v. cap. 14).

En la enfermedad glomerulocística, la cápsula de Bowman está dilatada en muchos glomérulos

La enfermedad tiene lugar como un trastorno aislado o como componente de otra enfermedad quística, como la ERPAD, del complejo de nefronoptosis-enfermedad quística medular y de la displasia quística difusa. Así, hay múltiples causas de enfermedad glomerulocística. Una forma es autosómica dominante, causada por mutaciones en el gen del factor nuclear $\beta 1$ de los hepatocitos (*HNF-1\beta*).



PATOLOGÍA: Los riñones pueden ser grandes o pequeños. La superficie de corte revela numerosos quistes redondos pequeños, rara vez de más de 1 cm de diámetro. La microscopía óptica muestra dilatación de la cápsula de Bowman en muchos glomérulos. El penacho glomerular residual a menudo está distorsionado o parece inmaduro.

La nefronoptosis y la enfermedad quística medular causan lesión tubulointersticial y quistes medulares



PATOGENIA MOLECULAR: La nefronoptosis y la enfermedad quística medular dan lugar a una enfermedad tubulointersticial medular progresiva, similar desde el punto de vista histopatológico, pero tienen causas genéticas y hereditarias diferentes. La nefronoptosis es autosómica recesiva, con inicio durante la lactancia, infancia o adolescencia. Es causada por mutaciones de los genes *NPHP* (hasta la fecha se han identificado de *NPHP-1* a *9*), cuyos productos, las nefroquistinas, se localizan en los cilios primarios, que los vinculan con la localización en los cilios primarios de los productos de los genes *PKD* y *PKHD*. La enfermedad quística medular es autosómica dominante, con inicio en la adolescencia e insuficiencia renal en la edad adulta, causada por defectos en los genes *MCKD-1* o *2*.



PATOLOGÍA: Los riñones son pequeños y, al corte, a menudo muestran quistes múltiples de tamaño variable (hasta de 1 cm) en la unión corticomedular (fig. 16-9). Estos quistes surgen de las porciones distales de la nefrona. Son características histológicas tempranas de la enfermedad los túbulos atroficos con membranas basales notablemente engrosadas y laminadas y la pérdida de túbulos desproporcionada con respecto a la pérdida glomerular. Al final, pueden aparecer quistes corticomedulares en tanto que el resto del parénquima presenta cada vez más atrofia. La esclerosis glomerular secundaria, la fibrosis intersticial y los infiltrados inflamatorios inespecíficos predominan en la imagen histológica tardía.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: De manera inicial, los pacientes acuden al médico con la función tubular en proceso de deterioro, como la alteración en la capacidad de concentración y eliminación de sodio, que se manifiesta como poliuria, polidipsia y enuresis. La azoemia progresiva y la insuficiencia renal aparecen después. Se observa nefronoptosis en tres variantes clínicas: infantil, juvenil y del adolescente. La forma juvenil es la más frecuente y supone con un 5 a un 10% de los casos de enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en los niños. Los síntomas se inician entre los 4 y 6 años de edad y la ERET suele aparecer en los 10 años siguientes. El inicio y el avance de la nefronoptosis del adolescente a ERET se superponen con los de la forma juvenil, pero la nefronoptosis del adolescente es resultado de defectos en el gen *NEPH-3* y más a menudo causa ERET a los 10 y 20 años de edad. Los defectos en el gen *NPHP-2* son más frecuentes en la forma infantil, que avanza a la ERET antes de los 2 años de edad. En todos los pacientes con nefronoptosis, la mutación del gen *NEPH-1* es la más frecuente.

La enfermedad quística medular se caracteriza por el inicio de la insuficiencia renal después del cuarto decenio de la vida y suele manifestarse con poliuria. La hiperuricemia y la gota pueden ser alteraciones acompañantes.

El riñón en esponja medular se distingue por la presencia de quistes en las papilas

Los quistes papilares son múltiples y pequeños (<5 mm de diámetro) (fig. 16-9), surgen de los conductos colectores en las papilas renales y están revestidos por epitelio cúbico o cilíndrico. La enfermedad es bilateral en el 75% de los pacientes. Se han descrito unos cuantos casos familiares.

El riñón en esponja medular es asintomático en los adultos jóvenes. Aquellos pacientes con síntomas suelen descubrirse entre los 30 y 60 años de edad con dolor de flanco, disuria, hematuria o presencia de "grava" en la orina, debido a la formación de cálculos en los quistes. Aunque la enfermedad en sí no constituye un riesgo para la salud, los quistes pueden predisponer a una pielonefritis secundaria.

Enfermedad renal quística adquirida

Se observan quistes renales simples en la mitad de las personas mayores de 50 años de edad

Los quistes simples suelen ser signos incidentales de necropsia y rara vez producen síntomas clínicos, a menos que sean muy grandes. Pueden ser solitarios o múltiples y suelen encontrarse en la corteza externa, donde protruyen en la cápsula. Los quistes simples son menos frecuentes en la médula. Al microscopio, están revestidos por epitelio plano.

La diálisis de largo plazo lleva a la enfermedad quística adquirida

Se pueden formar múltiples quistes corticales y medulares en los riñones de pacientes con ERET que se mantienen con diálisis. Después de 5 años de diálisis, más del 75% de los pacientes muestra riñones quísticos bilaterales. De manera inicial, los quistes están revestidos por epitelio plano o cúbico, pero puede aparecer una proliferación epitelial hiperplásica y neoplásica en los 10 años que siguen al inicio de la diálisis. El carcinoma de células renales se produce en casi el 5% de los pacientes con enfermedad renal quística adquirida.

Enfermedades glomerulares

Muchos trastornos renales son causados por daño a los glomérulos, que pueden ser el único sitio importante de enfermedad (enfermedad glomerular primaria, por ejemplo, nefropatía por inmunoglobulina [Ig] A), o parte de una enfermedad que afecta a varios órganos (enfermedad glomerular secundaria; por ejemplo, glomerulonefritis lúpica). Los signos y síntomas de la enfermedad glomerular pertenecen a una de las siguientes categorías.

- Proteinuria asintomática
- Síndrome nefrótico
- Hematuria asintomática
- Síndrome nefrítico agudo
- Síndrome nefrítico de progresión rápida
- Lesión renal crónica
- ERET

Manifestaciones del síndrome nefrótico

Proteinuria grave (>3.5 g/día)

También se caracteriza por la presencia de hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia y lipiduria. La mayor permeabilidad capilar glomerular permite el escape de las proteínas plasmáticas hacia la orina (proteinuria). Varias enfermedades glomerulares diferentes y numerosos mecanismos causan la proteinuria.

La proteinuria grave origina el síndrome nefrótico (fig. 16-12), pero cifras menores de proteinuria pueden ser asintomáticas. El síndrome nefrótico es producto de enfermedades glomerulares primarias sin relación con una enfermedad sistémica, o puede ser secundario a una

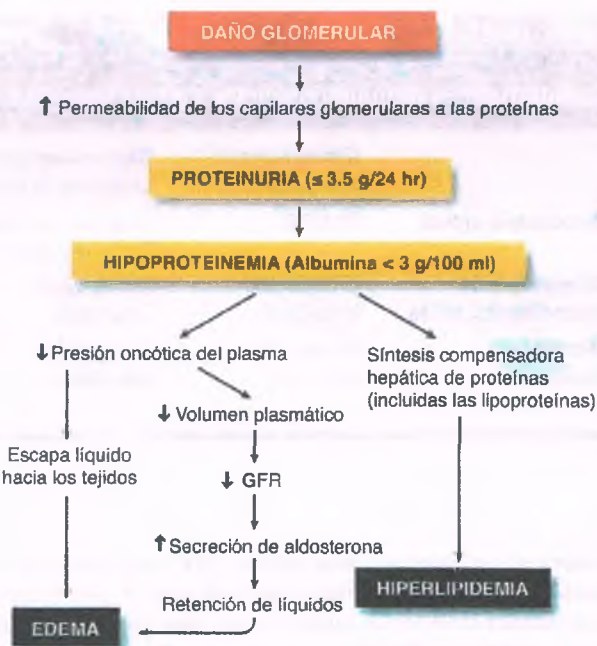


Figura 16-12. Fisiopatología del síndrome nefrótico. GFR = tasa de filtración glomerular.

enfermedad sistémica que afecta a otros órganos, así como a los riñones. La glomerulosclerosis diabética es la causa más frecuente del síndrome nefrótico secundario en los adultos. En la tabla 16-1 se listan las principales causas y la frecuencia aproximada del síndrome nefrótico primario en adultos y niños. En la tabla 16-2 se detallan características patológicas seleccionadas de algunas de estas enfermedades (que se describen a continuación).

Hay diferencias importantes en las tasas de las enfermedades glomerulares específicas que causan el síndrome nefrótico en los adultos en relación con las de niños. Por ejemplo, la glomerulopatía con cambio mínimo es causa de la mayor parte (70%) de los casos del síndrome nefrótico primario en niños, pero sólo del 15% en los adultos. Las enfer-

Tabla 16-1

Frecuencia de las causas del síndrome nefrótico inducido por enfermedades glomerulares primarias en niños y adultos

Causa	Niños (%)	Adultos (%)
Glomerulopatía de cambio mínimo	75	15
Glomerulopatía membranosa	5	30
Glomerulosclerosis segmentaria focal	10	30
Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I	5	5
Otras enfermedades glomerulares*	5	20

*Incluye muchas formas de glomerulonefritis mesangioproliferativa y proliferativa, como la nefropatía por inmunoglobulina A, que a menudo también causa manifestaciones nefróticas.

Tabla 16-2

Características patológicas de las causas importantes del síndrome nefrótico

	Glomerulopatía de cambio mínimo	Glomeruloesclerosis segmentaria focal	Glomerulopatía membranosa	Glomerulonefritis membranoproliferativa
Microscopía óptica	Sin lesión	Consolidación glomerular focal y segmentaria	Engrosamiento global difuso de la pared capilar	Engrosamiento de la pared capilar e hiper celularidad endocapilar
Microscopía de inmunofluorescencia	Sin depósitos inmunitarios	Sin depósitos inmunitarios	Inmunoglobulina difusa en la pared capilar	Complemento difuso en la pared capilar
Microscopía electrónica	Sin depósitos inmunitarios	Sin depósitos inmunitarios	Depósitos densos subepiteliales difusos	Depósitos densos subendoteliales (tipo I); depósitos densos intramembranosos (tipo II)

medades glomerulares primarias que con máxima frecuencia causan el síndrome nefrótico primario en los adultos son la glomerulopatía membranosa y la GESF. La causa más frecuente del síndrome nefrótico secundario es la diabetes. La glomerulopatía membranosa es el motivo más frecuente en individuos de raza blanca y amarilla, en tanto que la GESF lo es en los afroestadounidenses. La incidencia de GESF ha aumentado durante el último decenio y las enfermedades sistémicas que afectan al riñón, como diabetes, amiloidosis y lupus eritematoso sistémico (LES), contribuyen con muchos de los casos del síndrome nefrótico en adultos. En países del Tercer Mundo, donde son comunes las enfermedades infecciosas crónicas, la glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I es motivo mucho más frecuente de síndrome nefrótico.

El síndrome nefrótico (glomerulonefritis) es una enfermedad inflamatoria

El síndrome nefrótico se caracteriza por hematuria (microscópica o visible a simple vista), grados variables de proteinuria y disminución de la tasa de filtración glomerular. Causa aumento del nitrógeno de urea sanguíneo y de la creatinina sérica, oliguria, retención de sal y agua, hipertensión y edema. Cambios inflamatorios en los glomérulos (por ejemplo, infiltración por leucocitos, hiperplasia de las células glomerulares y en las lesiones graves, necrosis) son la causa de las enfermedades glomerulares vinculadas con el síndrome nefrótico. Una lesión suficiente de los capilares glomerulares produce pérdida de proteínas y de células sanguíneas hacia la orina (proteinuria y hematuria). El daño inflamatorio también puede alterar el flujo y la filtración glomerulares, con la consecuente insuficiencia renal, retención de líquidos e hipertensión. Las manifestaciones nefróticas pueden 1) desarrollarse con rapidez y dar como resultado una insuficiencia renal reversible (glomerulonefritis aguda); 2) avanzar con celeridad y producir una insuficiencia renal que se resuelve sólo con el tratamiento intensivo (glomerulonefritis de progresión rápida), o 3) persistir durante años en forma continua o intermitente y avanzar en forma lenta hasta la insuficiencia renal (glomerulonefritis crónica).

Algunas enfermedades glomerulares tienden a causar el síndrome nefrótico, en tanto que otras llevan al síndrome nefrítico (tabla 16-3). No obstante, excepto por la glomerulopatía con cambios mínimos (que casi siempre produce síndrome nefrótico), todas las enfermedades glomerulares pueden en ocasiones causar manifestaciones mixtas, nefríticas y nefróticas, que confunden el diagnóstico clínico. **La valoración**

por biopsia renal es el único medio de diagnóstico definitivo para la mayor parte de las enfermedades glomerulares, aunque los datos clínicos y de laboratorio pueden proporcionar presuntas pruebas de una enfermedad específica.

PATOGENIA MOLECULAR: A menudo la glomerulonefritis es causada por mecanismos inmunitarios. La inmunidad mediada por anticuerpos y células puede llevar a una inflamación glomerular, pero se han señalado tres tipos de inflamaciones por anticuerpos como los principales procesos patógenos en la mayor parte de las formas de glomerulonefritis (fig. 16-13).

- Formación de complejos inmunitarios *in situ*
- Depósito de complejos inmunitarios circulantes
- Presencia de autoanticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA)

La formación de complejos inmunitarios *in situ* implica la presencia de anticuerpos circulantes que se unen a antígenos intrínsecos o extraños dentro de los glomérulos. Por ejemplo, los autoanticuerpos contra la MBG se unen a un epítipo muy específico en la cadena α 4 del colágeno tipo IV en la MBG. Los complejos inmunitarios resul-

Tabla 16-3

Tendencias de las enfermedades glomerulares a manifestar rasgos nefróticos y nefríticos

Enfermedad	Nefróticos	Nefríticos
Glomerulopatía de cambio mínimo	+++	-
Glomerulopatía membranosa	+++	++
Glomeruloesclerosis segmentaria focal	+++	++
Glomerulonefritis mesangioproliferativa*	++	++
Glomerulonefritis membranoproliferativa	++	++
Glomerulonefritis proliferativa*	+	+++
Glomerulonefritis en media luna*	+	++++

*Estos fenotipos histológicos pueden ser causados por muchas categorías de enfermedad glomerular, como la nefropatía por inmunoglobulina A, la glomerulonefritis postinfecciosa, la glomerulonefritis lúpica, la glomerulonefritis por autoanticuerpos citoplasmáticos contra neutrófilos y la glomerulonefritis contra la membrana basal glomerular.

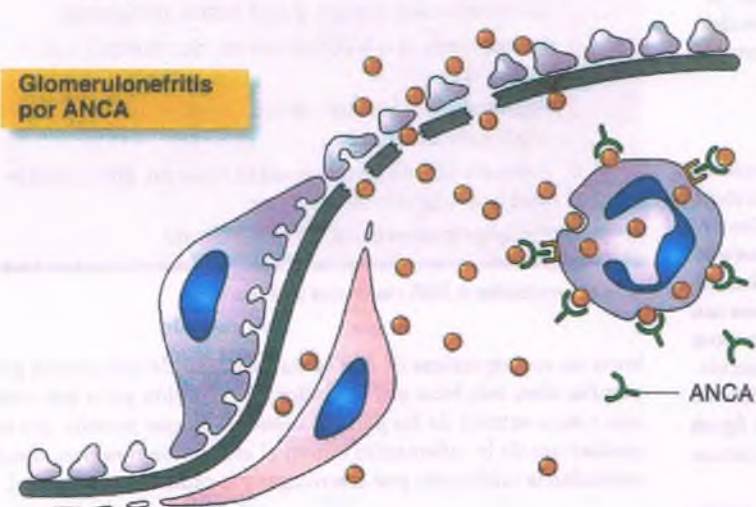
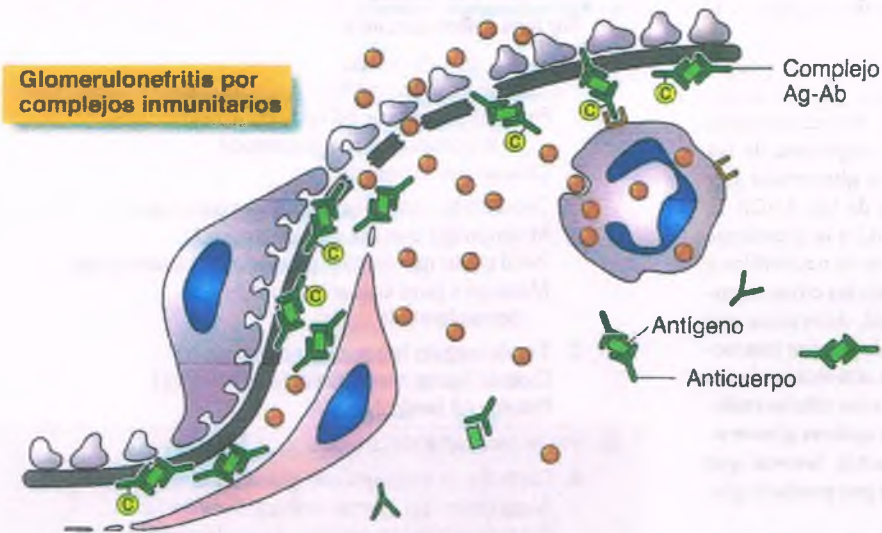
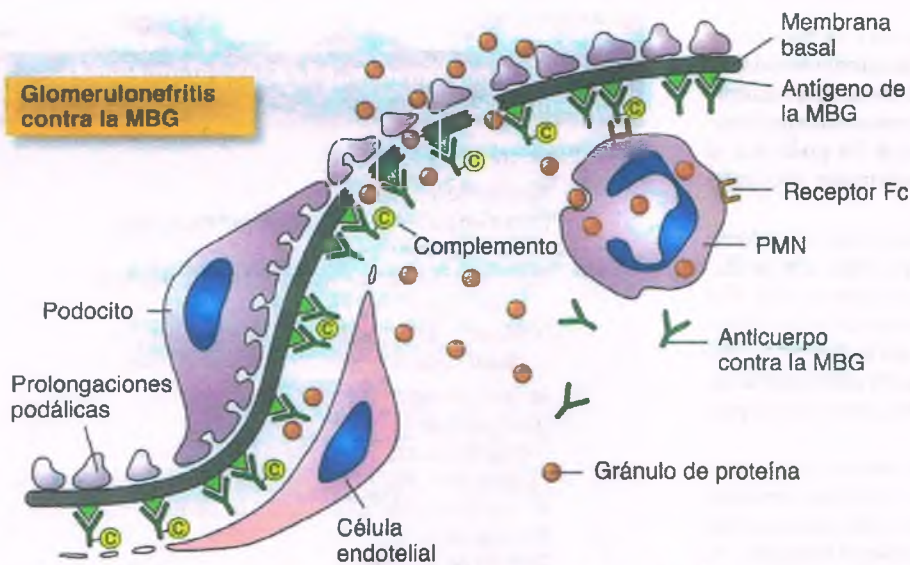


Figura 16-13. Glomerulonefritis mediada por anticuerpos. Sección superior. Los anticuerpos contra la membrana basal glomerular (MBG) causan glomerulonefritis al unirse a antígenos de la membrana basal in situ. Esto activa el complemento y recluta células inflamatorias. PMN, neutrófilo polimorfonuclear. **Sección intermedia.** Los complejos inmunitarios que se depositan desde la circulación también activan el complemento y reclutan células inflamatorias. Complejo Ag-Ab, complejo antígeno-anticuerpo. **Sección inferior.** Los anticuerpos citoplasmáticos contra los neutrófilos (ANCA) causan inflamación por activación de los leucocitos, por unión directa de los anticuerpos a los leucocitos y por la participación del receptor Fc del ANCA en la unión del antígeno.

tantes en las paredes capilares glomerulares atraen a los leucocitos y activan el complemento y otros mediadores inflamatorios humorales, con resultado de una lesión inflamatoria. En la forma más frecuente de glomerulopatía membranosa primaria se forman complejos inmunitarios in situ entre un antígeno que producen los podocitos, el receptor de la fosfolipasa A₂ (PLA₂R), y los anticuerpos circulantes contra el PLA₂R.

Los complejos inmunitarios circulantes pueden depositarse en los glomérulos y causar una inflamación similar a la producida por la formación de complejos inmunitarios in situ. Por ejemplo, los anticuerpos circulantes se pueden unir a los antígenos liberados a la circulación por una infección bacteriana o viral para producir complejos inmunitarios. Si tales complejos escapan a la fagocitosis, pueden depositarse en los glomérulos y provocar una inflamación.

La microscopia de inmunofluorescencia con uso de anticuerpos antihumanos permite detectar dichos complejos inmunitarios en los glomérulos. Los anticuerpos anti-MBG producen una tinción lineal de la MBG, en tanto otros complejos inmunitarios producen una tinción granulosa en las paredes capilares, el mesangio, o ambos.

Los ANCA causan una glomerulonefritis grave con poca o ninguna tinción inmunofluorescente glomerular por inmunoglobulinas. A menudo, tales pacientes exhiben autoanticuerpos circulantes específicos contra antígenos del citoplasma de los neutrófilos que pueden mediar la inflamación glomerular por activación de los neutrófilos. La mayor parte de los ANCA se dirige contra la mieloperoxidasa (MPO-ANCA) o la proteinasa 3 (PR-3-ANCA). Incluso la menor estimulación de neutrófilos y monocitos, como puede resultar del aumento en las cifras circulantes de citocinas durante una infección viral, determina que expresen MPO y PR-3 de superficie, que después pueden interactuar con el ANCA. Esta interacción lleva a la activación de los neutrófilos y da como resultado su adherencia a las células endoteliales en la microvasculatura, en especial los capilares glomerulares. En dicha localización, liberan productos lesivos que promueven la inflamación vascular, y terminan por producir glomerulonefritis, arteritis y venulitis.

La formación de complejos inmunitarios glomerulares in situ, el depósito de complejos inmunitarios y la interacción del ANCA con leucocitos inician una lesión por inflamación glomerular que implica la atracción y activación de leucocitos (fig. 16-13).



PATOLOGÍA: Las enfermedades glomerulares específicas tienen manifestaciones histopatológicas distintivas, así como diferentes historias naturales y tratamientos apropiados. *El diagnóstico histopatológico preciso de las enfermedades glomerulares requiere tejido renal para estudios de microscopia óptica, de inmunofluorescencia y electrónica y la integración de los signos con la información clínica.* En la tabla 16-4 se listan las manifestaciones patológicas útiles para el diagnóstico de las enfermedades glomerulares. En la tabla 16-2 se resumen las manifestaciones patológicas de causas importantes del síndrome nefrótico. El algoritmo de la figura 16-14 muestra cómo se integran los datos histopatológicos y clínicos para diagnosticar enfermedades glomerulares específicas.

En general, las características patológicas de la inflamación aguda, como hiper celularidad endocapilar y extracapilar, infiltración por leucocitos y necrosis, son más frecuentes en las enfermedades cuyas características principales son nefríticas que nefróticas. La formación de medias lunas glomerulares (proliferación extracapilar) se correlaciona con una evolución de progresión más rápida. Las medias

Tabla 16-4

Características diagnósticas de las enfermedades glomerulares

I. Por microscopia óptica

- A. Aumento de la celularidad
 - Infiltración por leucocitos (por ejemplo, neutrófilos, monocitos, macrófagos)
 - Proliferación de células "endocapilares" (por ejemplo, células endoteliales y mesangiales)
 - Proliferación de células extracapilares (por ejemplo, células epiteliales) (formación de medias lunas)
- B. Aumento del material extracelular
 - Localización de los complejos inmunitarios
 - Engrosamiento o replicación de la MBG
 - Aumento de la matriz colagenosa (esclerosis)
 - Insudación de proteínas plasmáticas (hialinosis)
 - Necrosis fibrinoide
 - Depósito de amiloide

II. Por inmunofluorescencia

- A. Tinción lineal de la MBG
 - Anticuerpos contra la MBG
 - Proteínas plasmáticas múltiples (por ejemplo, en la glomeruloesclerosis diabética)
 - Cadenas ligeras monoclonales
- B. Tinción de los complejos inmunitarios granulosa
 - Mesangio (por ejemplo, nefropatía por IgA)
 - Pared capilar (por ejemplo, glomerulopatía membranosa)
 - Mesangio y pared capilar (por ejemplo, glomerulonefritis lúpica)
- C. Tinción irregular (esponjosa)
 - Cadenas ligeras monoclonales (amiloidosis AL)
 - Proteína AA (amiloidosis AA)

III. Por microscopia electrónica

- A. Depósitos de complejos inmunitarios electrodensos
 - Mesangiales (por ejemplo, nefropatía por IgA)
 - Subendoteliales (por ejemplo, glomerulonefritis lúpica)
 - Subepiteliales (por ejemplo, glomerulopatía membranosa)
- B. Engrosamiento de la MBG (por ejemplo, glomeruloesclerosis diabética)
- C. Replicación de la MBG (por ejemplo, glomerulonefritis membranoproliferativa)
- D. Expansión de la matriz colagenosa (por ejemplo, glomeruloesclerosis focal segmentaria)
- E. Depósitos fibrilares (por ejemplo, amiloidosis)

IgA = inmunoglobulina A; MBG = membrana basal glomerular.

lunas no son específicas de una causa particular de inflamación glomerular sino, más bien, son un índice de una lesión grave que causa una rotura extensa de las paredes capilares, lo que permite que los mediadores de la inflamación entren al espacio de Bowman, donde estimulan la infiltración por macrófagos y la proliferación epitelial.

La glomerulopatía de cambio mínimo causa el síndrome nefrótico

Patológicamente, la enfermedad se caracteriza por la desaparición de las prolongaciones podócitos de los podocitos.

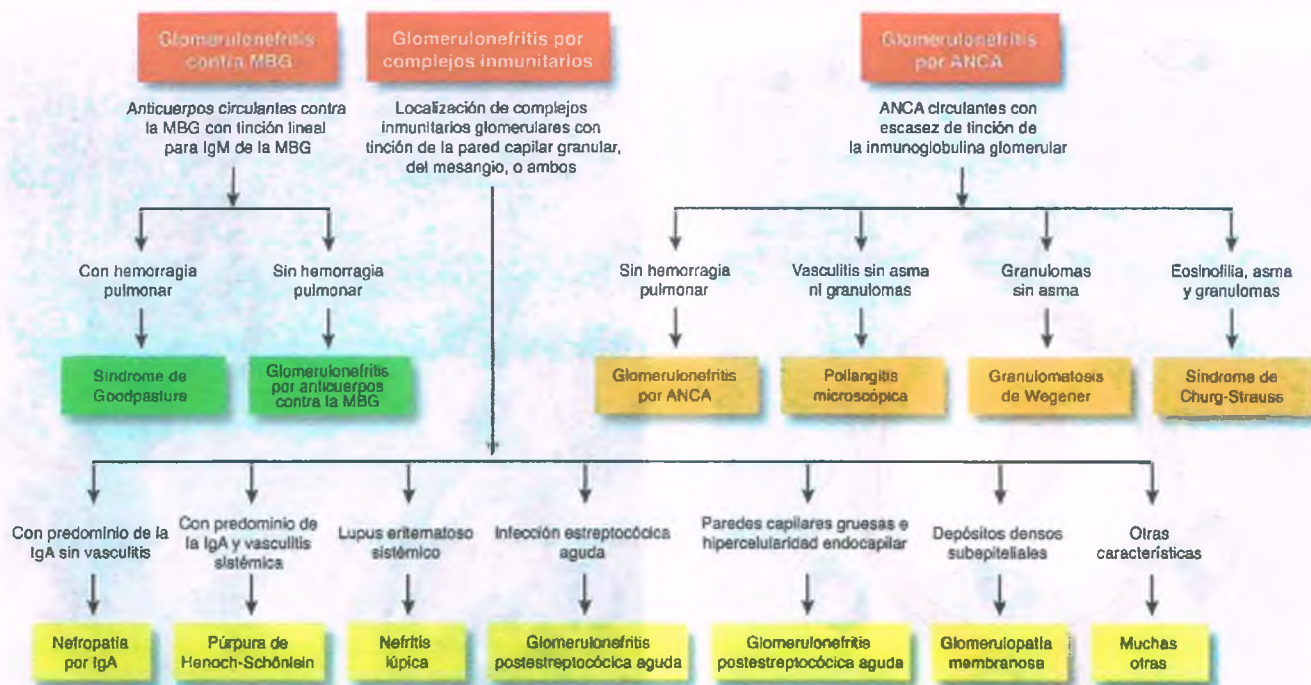


Figura 16-14. Algoritmo que muestra la integración de los signos patológicos con los datos clínicos para hacer el diagnóstico de una forma específica de glomerulonefritis primaria o secundaria. Obsérvese que una clasificación inicial importante es la de glomerulonefritis por anticuerpos contra la membrana basal glomerular (MBG), o por complejos inmunitarios o por autoanticuerpos citoplasmáticos contra los neutrófilos (ANCA). Una vez que se hace esa determinación, los diagnósticos más específicos dependen de las observaciones clínicas o patológicas adicionales.

PATOGENIA MOLECULAR: Se desconoce la patogenia de la glomerulopatía de cambio mínimo. Se postula la participación del sistema inmunitario porque con frecuencia la enfermedad entra en remisión cuando se trata con corticoesteroides y debido a que puede tener lugar en relación con una enfermedad alérgica o una neoplasia linfóide. El vínculo ocasional con la enfermedad de Hodgkin (un trastorno vinculado con disfunción de las células T) y con linfomas de células T sentó las bases para especular que la glomerulopatía de cambio mínimo puede ser producto de un trastorno de los linfocitos T, quizá a través de la producción de una citocina que aumente la permeabilidad glomerular, o por efectos sobre los podocitos. La proteinuria intensa de la glomerulopatía de cambio mínimo se acompaña de una pérdida de sitios polianiónicos en la MBG y los podocitos que permite que las proteínas aniónicas, en particular la albúmina, pasen con mayor facilidad a través de las paredes capilares.

PATOLOGÍA: Por microscopía óptica, los glomérulos son esencialmente normales en la glomerulopatía de cambio mínimo (fig. 16-15). La microscopía electrónica muestra obliteración difusa de las prolongaciones podócicas de los podocitos. La pérdida de proteínas en la orina condiciona hipoalbuminemia y un aumento compensador de la secreción hepática de lipoproteínas determina el surgimiento de hiperlipidemia. La pérdida de lipoproteínas por los glomérulos determina la acumulación de lípidos en las células tubulares proximales, lo que se refleja en la imagen histopatológica por la presencia de gotas vídrias (hialinas) dentro del citoplasma del epitelio tubular. Tales gotas no son específicas de la enfermedad de cambio mínimo, sino que se observan en cualquier enfermedad glomerular que cause el síndrome nefrótico.

La microscopía electrónica revela **esfacelamiento de las prolongaciones podócicas de los podocitos** (figs. 16-16 y 16-17). Esto se produce en casi todos los casos de proteinuria en el rango nefrótico; es inespecífico de la glomerulopatía de cambio mínimo. Por lo regular, los estudios de inmunofluorescencia para inmunoglobulinas y complemento son negativos, pero en ocasiones se logra la tinción mesangial débil de la IgM y el componente C3 del complemento.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La glomerulopatía de cambio mínimo produce el 90% de los casos del síndrome nefrótico primario en niños pequeños, el 50% en los niños

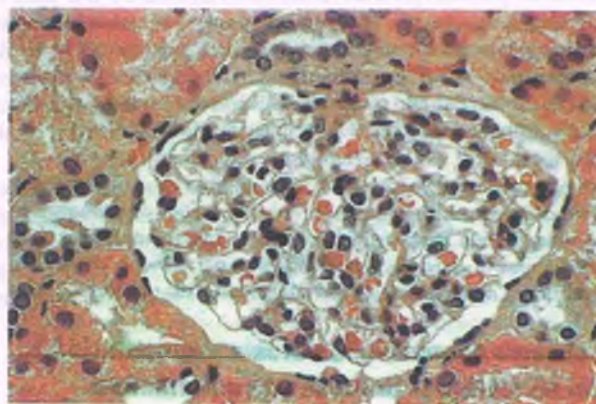


Figura 16-15. Glomerulopatía de cambio mínimo. Una fotografía por microscopía óptica no muestra anomalías.

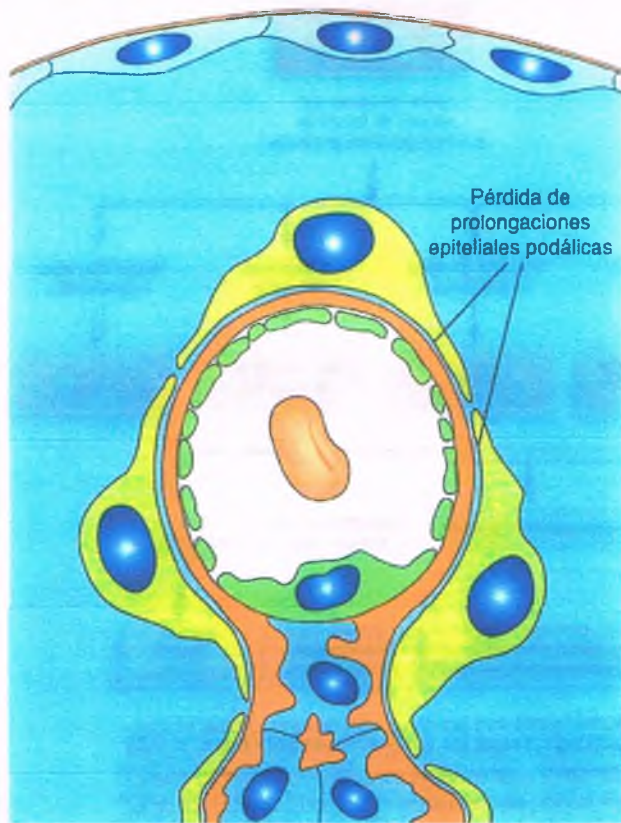


Figura 16-16. Glomerulopatía de cambio mínimo. Este trastorno se caracteriza predominantemente por cambios en las células epiteliales, en particular el borramiento de las prolongaciones podócicas. Todas las demás estructuras glomerulares se hallan íntegras.

mayores y el 15% en los adultos. La proteinuria en general es más selectiva (albúmina > globulinas) que en el síndrome nefrótico causado por otras enfermedades, pero hay demasiada superposición como para usar tal selectividad como criterio diagnóstico. En más del 90% de los niños y en menos adultos con glomerulopatía de cambio mínimo, la proteinuria remite por completo durante las 8 semanas que siguen al inicio del tratamiento con corticosteroides. Los adultos suelen requerir un ciclo más prolongado de estos fármacos para lograr la remisión. Si se suspenden, la mayoría de los pacientes presenta recaídas intermitentes durante hasta 10 años. Un pequeño subgrupo de pacientes muestra sólo remisión parcial con el tratamiento basado en corticosteroides y continúa perdiendo proteínas en la orina. En un grupo todavía más pequeño, por completo resistente al tratamiento con corticosteroides, el diagnóstico de glomerulopatía de cambio mínimo puede estar equivocado y quizá esté presente la GESF, que no se incluyó en el espécimen de la biopsia inicial.

En ausencia de complicaciones, la evolución a largo plazo de los pacientes con glomerulopatía de cambio mínimo no es diferente a la de la población general. En un paciente con diagnóstico de glomerulopatía de cambio mínimo, la aparición de azoemia debería replantear el diagnóstico, y por lo general corresponderá a una GESF, o tal vez a una complicación, como la nefritis intersticial inducida por fármacos.

Se observa glomerulosclerosis segmentaria focal en múltiples procesos de enfermedad

En la GESF, la consolidación glomerular afecta sólo a algunos glomérulos (focal), y de manera inicial compromete sólo una parte del penacho glomerular afectado (segmentaria). A menudo, los segmentos

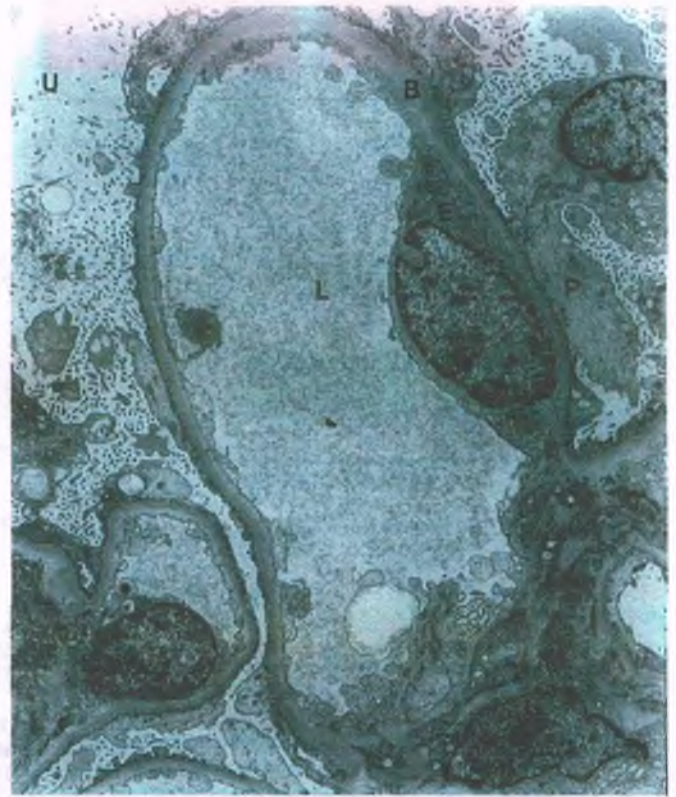


Figura 16-17. Glomerulopatía con cambio mínimo. En esta micrografía electrónica, el podocito (P) muestra borramiento extenso de las prolongaciones podócicas y numerosas microvellosidades que se proyectan hacia el espacio urinario (U). B, membrana basal; E, célula endotelial; L, luz; M, célula mesangial.

consolidados muestran una matriz colagenosa (esclerosis; fig. 16-18). Hay formas primaria y secundaria de la GESF.

PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS: La sigla GESF alude a un grupo heterogéneo de enfermedades glomerulares con diferentes causas, alteraciones histopatológicas, respuestas al trata-

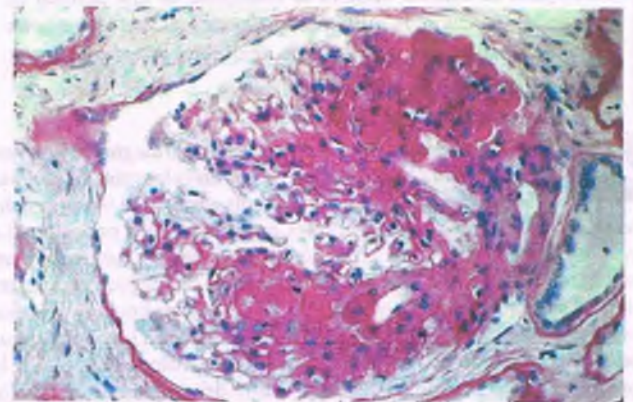


Figura 16-18. Glomerulosclerosis segmentaria focal. La tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) muestra zonas perihiliares de esclerosis segmentaria y adherencias adyacentes a la cápsula de Bowman.

Tabla 16-5

Categorías de la glomeruloesclerosis segmentaria focal

Glomeruloesclerosis segmentaria focal **idiopática** (primaria)

Variante perihiliar

Variante colapsante

Variante de lesión de la punta

Variante celular

Glomeruloesclerosis segmentaria focal **secundaria**

Hereditaria/genética

Obesidad (variante perihiliar)

Disminución de la masa renal (variante perihiliar)

Cardiopatía congénita cianótica (por lo general, la variante perihiliar)

Nefropatía por drepanocitemia (por lo general, la variante perihiliar)

Por virus de la inmunodeficiencia humana (la variante del colapso)

Por pamidronato (la variante del colapso)

Por abuso de fármacos intravenosos (por lo general, la variante del colapso)

miento y resultados. Puede ser idiopática (primaria) o secundaria a varios trastornos (tabla 16-5). Es posible que múltiples factores conduzcan a una vía final común de lesión. Las características patológicas y las pruebas genéticas sugieren que la lesión de los podocitos puede ser común a todos los tipos de GESF.

Varias formas hereditarias de GESF reflejan anomalías genéticas en las proteínas de los podocitos (por ejemplo, podocina, nefrina, actinina $\alpha 4$ y el canal 6 del receptor transitorio de cationes potenciales [TRPC-6]). Esto respalda la hipótesis de que la lesión o disfunción de los podocitos produce la GESF.

Las disminuciones de la masa renal congénitas (por ejemplo, agenesia renal) y adquiridas (por ejemplo, nefropatía por reflujo) causan tensión adaptativa sobre el número disminuido de nefronas. A su vez, esta tensión parece causar GESF por trabajo excesivo, con aumento de la presión y la filtración capilar glomerular y el crecimiento de los glomérulos. Una cantidad normal de tejido renal puede también presentar sobrecarga por una masa corporal excesiva (obesidad), con la consecuencia de una GESF. La disminución del oxígeno sanguíneo (por ejemplo, como en la drepanocitemia o la cardiopatía congénita cianógena) también causa un patrón similar de lesión glomerular. En todos estos contextos el crecimiento glomerular refleja un trabajo funcional excesivo, que produce una sobrecarga indebida sobre los podocitos dada su limitada capacidad proliferativa.

Se señala a virus, fármacos y factores séricos como causas de la GESF. La infección por el VIH, en especial en individuos de raza negra, se vincula con una variante de la GESF con un patrón de colapso de la esclerosis (fig. 16-19). Tal circunstancia puede también ocurrir en la GESF idiopática. La GESF colapsante puede asimismo ser producto de la infección viral de los podocitos. El pamidronato, un fármaco que se usa para tratar la enfermedad osteolítica en pacientes con cáncer, produce GESF con colapso en algunos pacientes. El fármaco tal vez causa la GESF por lesión de los podocitos. Se ha detectado un factor sérico de permeabilidad en algunos pacientes con GESF, lo que sugiere una causa sistémica de la lesión glomerular. Lo anterior cuenta con el respaldo adicional de la recurrencia de la GESF en los pacientes con trasplante renal, en especial en aquellos en quienes se demuestra el factor de permeabilidad.



PATOLOGÍA: A través de la microscopía óptica se observan cifras variables de glomérulos que muestran obliteración segmentaria de las asas capilares por aumento de la matriz, acumulación de células, o ambos. La insudación de proteínas plasmáticas y lípidos otorga a las lesiones un aspecto vidrioso llamado **hialinosis**. Se producen adherencias a la cápsula de Bowman, adyacentes a las lesiones escleróticas. Los glomérulos indemnes pueden parecer por completo normales, si bien en ocasiones exhiben una leve hiper celularidad mesangial. Debido a que los glomérulos indemnes suelen presentar un aspecto normal, la GESF se puede confundir con la glomerulopatía de cambio mínimo en los especímenes de biopsia pequeños que sólo contienen glomérulos no escleróticos.

Se detectan diversas variantes histológicas de la glomeruloesclerosis segmentaria focal. En particular, en pacientes con disminución de la masa renal u obesidad, la esclerosis se localiza dentro de los glomérulos de los segmentos **perihiliares** y en los glomérulos corticales profundos (yuxtamedulares) (fig. 16-18). Un patrón de **colapso** de la esclerosis, con podocitos hipertróficos e hiperplásicos adyacentes a los segmentos escleróticos, es común en la nefropatía vinculada al VIH y también se presenta con el abuso de fármacos intravenosos, en la afección inducida por el pamidronato y como un proceso idiopático. Esta variante colapsante tiene un mal pronóstico y la mitad de los pacientes llega a la etapa terminal en 2 años. La esclerosis limitada a los segmentos glomerulares situados en el origen del túbulo proximal se designa **lesión puntiforme** y es más probable que responda al tratamiento con esteroides que otras formas de GESF. Una **variante celular** de la GESF incluye células con carga notable de lípidos dentro de los sitios de consolidación glomerular.

A través de microscopía electrónica se observa cómo las prolongaciones podálicas de las células epiteliales muestran esfacelamiento difuso en la GESF, con desprendimiento focal ocasional o pérdida de podocitos de la MBG. Los segmentos escleróticos muestran aumento del material de la matriz, arrugas y engrosamiento de las membranas basales y colapso capilar. La acumulación de material electrodensito en los segmentos escleróticos representa un atrapamiento insudativo de proteínas plasmáticas, y corresponde a la hialinosis que se observa por microscopía óptica. **No hay complejos inmunitarios.**

La microscopía de inmunofluorescencia muestra un atrapamiento irregular de IgM y C3 en las áreas segmentarias de esclerosis y hialinosis. Menos a menudo se encuentran IgG, C4 y C1q en los segmentos escleróticos. Los segmentos que no presentan esclerosis no se tiñen o lo hacen débilmente, por lo general a raíz de la presencia de IgM y C3 en el mesangio.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La GESF causa el 30% de los síndromes nefróticos primarios en los adultos y el 10% en los niños. Es más frecuente en individuos de raza negra que en los de raza blanca y constituye la principal causa del síndrome nefrótico primario en los afroestadounidenses. Su frecuencia ha ido en aumento durante los últimos decenios por motivos que se desconocen. Los cuadros clínicos y la evolución pueden variar entre diferentes patrones de lesión. Con mayor frecuencia, la proteinuria asintomática empieza de manera insidiosa y avanza hasta el síndrome nefrótico. Muchos pacientes son hipertensos. Es frecuente la hematuria microscópica.

La mayoría de las personas con GESF muestra proteinuria persistente y declinación progresiva de la función renal. Muchos avanzan hasta la nefropatía de etapa terminal después de 5 a 20 años. Algunos pacientes, no todos, mejoran con el tratamiento basado en corticoesteroides. Aunque el trasplante renal es el tratamiento preferido para la nefropatía de etapa terminal, la GESF recurre en la mitad de los riñones trasplantados.

Los pacientes con GESF por obesidad o disminución de la masa renal suelen tener una evolución más indolora, que se beneficia del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina. Los pacientes con la variante de lesión puntiforme a menudo acuden con un síndrome nefrótico grave, pero responden mejor a los corticoesteroides que aquellos con otras formas de GESF. La GESF vinculada con el VIH y la



Figura 16-19. Nefropatía vinculada con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La tinción argéntica muestra el patrón de colapso de la glomeruloesclerosis segmentaria focal (GESF), con colapso de los capilares glomerulares, aumento de material de la matriz (esclerosis) e hipertrofia de los podocitos.

idiopática colapsante tienen el peor pronóstico. Por lo general, conllevan un síndrome nefrótico grave e insuficiencia renal, que a menudo progresan hasta la nefropatía de etapa terminal en 1 año.

Nefropatía vinculada a la infección por el VIH-1

La nefropatía vinculada a la infección por el VIH-1 es una forma de glomeruloesclerosis focal segmentaria colapsante y de rápida progresión.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La aparición de una nefropatía en pacientes con la infección por el VIH-1 hizo contemplar la posibilidad de que fuese causada por dicho virus dentro del parénquima renal. Una hipótesis diferente propone que la nefropatía es causada por otro virus que ha infectado al riñón de una persona con inmunodepresión.

PATOLOGÍA: La nefropatía vinculada con la infección por el VIH-1 muestra un patrón de esclerosis focal segmentaria o global colapsante (fig. 16-19). Los segmentos escleróticos muestran colapso de los capilares, a menudo con podocitos adyacentes edematizados que contienen numerosas gotas de proteínas. Son frecuentes la fibrosis intersticial y la infiltración por leucocitos mononucleares. Son notables la atrofia y la degeneración epitelial tubular; los túbulos dilatados quísticos contienen cilindros proteináceos. Por microscopía electrónica, se observan muchas inclusiones tubuloreticulares en las células endoteliales, a semejanza con las presentes en la nefritis por lupus.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Casi un 5% de los pacientes positivos al VIH, de los que más del 90% es de raza negra, presentan nefropatía. La GESF colapsante idiopática también aparece de manera predominante en afroestadounidenses. La enfermedad se presenta con proteinuria grave (a menudo >10 g/día) e

insuficiencia renal. Más de la mitad de los pacientes avanza hasta la nefropatía de etapa terminal en menos de un año.

La glomerulopatía membranosa es una enfermedad de complejos inmunitarios

La glomerulopatía membranosa es una causa frecuente de síndrome nefrótico en adultos. Es causada por acumulación de complejos in situ inmunitarios en la zona subepitelial de los capilares glomerulares.

PATOGENIA MOLECULAR: Los complejos inmunitarios se localizan en la zona subepitelial (entre el podocito y la MBG) como resultado de su formación o su depósito desde la circulación. En el modelo animal de glomerulopatía membranosa llamado nefritis de Heymann tiene lugar la formación in situ de estos complejos donde las ratas se inmunizan con un antígeno epitelial renal y desarrollan autoanticuerpos. Los anticuerpos cruzan la MBG y se unen a los antígenos de los podocitos. Los complejos inmunitarios resultantes se descaman hacia la zona subepitelial adyacente y producen la glomerulopatía membranosa. Una forma rara de glomerulopatía membranosa neonatal es causada por el paso transplacentario de anticuerpos que reaccionan con un aloantígeno de los podocitos neonatales (endopeptidasa neutra), que no es compartido por la madre. La mayoría de los pacientes con glomerulopatía membranosa primaria presenta autoanticuerpos circulantes contra el receptor transmembrana PLA₂R de los podocitos. Se pueden aislar el PLA₂R y su anticuerpo de los complejos inmunitarios, lo que sugiere la formación in situ de complejos inmunitarios subepiteliales.

La inyección repetida de proteínas extrañas en animales también induce una glomerulopatía membranosa que lleva a la formación de complejos inmunitarios circulantes. En algunas circunstancias, los antígenos libres y los anticuerpos pueden formar complejos inmunitarios in situ. El resultado es una enfermedad del suero crónica, que puede ser análoga a algunas formas de la glomerulopatía membranosa secundaria, donde los anticuerpos y los antígenos forman complejos inmunitarios en la circulación, y una subpoblación de estos complejos se deposita en las paredes capilares glomerulares.

Las siguientes son causas generales de glomerulopatía membranosa:

- Glomerulopatía membranosa primaria
 - Por autoanticuerpos anti-PLA₂R
 - Por aloanticuerpos contra la endopeptidasa neutra
- Glomerulopatía membranosa secundaria
 - A enfermedad autoinmunitaria (LES, enfermedad tiroidea autoinmunitaria)
 - A enfermedad infecciosa (hepatitis B, paludismo, sífilis, esquistosomosis)
 - A agentes terapéuticos (penicilamina, sales de oro)
 - A neoplasias (cáncer pulmonar, de próstata y digestivo)

PATOLOGÍA: Los glomérulos suelen ser normocelulares. De acuerdo con la duración de la enfermedad, las paredes capilares son normales o están engrosadas (fig. 16-20). En etapas intermedias de la enfermedad, las tinciones argénticas (que hacen resaltar las membranas basales) revelan múltiples proyecciones o "espigas" de material argirófilo en la cara epitelial de la membrana basal depositado alrededor de los complejos inmunitarios subepiteliales, que no se tiñen con plata. Conforme la enfermedad avanza, las luces capilares se reducen y, al final, aparece la esclerosis glomerular. La glomerulopatía membranosa avanzada no puede distinguirse de otras for-

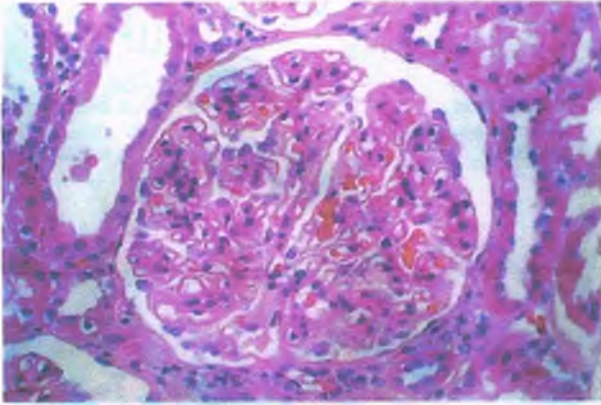


FIGURE 16-20. Glomerulopatía membranosa. El glomérulo está ligeramente crecido y muestra engrosamiento difuso de las paredes capilares. No hay hiper celularidad. Compárense las paredes capilares con las que se muestran en la figura 16-15.

mas de enfermedad glomerular crónica. La atrofia de los túbulos y la fibrosis intersticial se corresponden con el grado de esclerosis glomerular.

Por microscopia electrónica, en las paredes capilares se observan complejos inmunitarios como depósitos electrodenso (figs. 16-22 y 16-23). Las alteraciones ultraestructurales progresivas que inducen los complejos inmunitarios subepiteliales se dividen por etapas:

- **Etap a I:** depósitos subepiteliales densos sin proyecciones adyacentes de material de la MBG

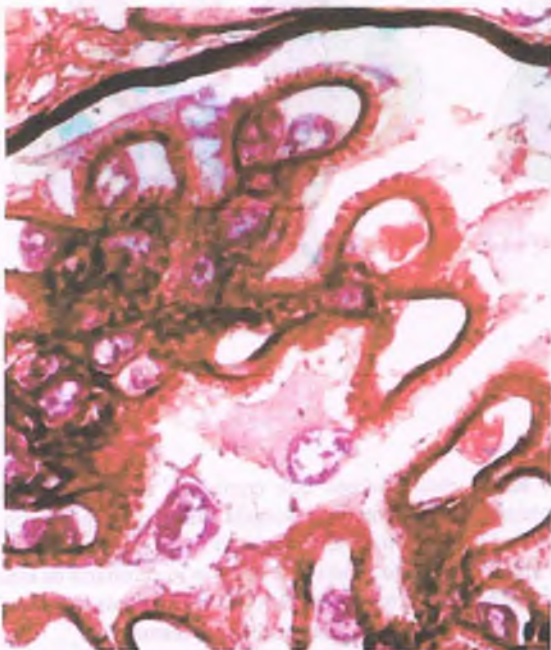


Figura 16-21. Glomerulopatía membranosa. La tinción argéntica muestra múltiples "espigas" distribuidas en forma difusa en las membranas basales capilares glomerulares. Este patrón corresponde a la lesión de etapa II que se muestra en la figura 16-22. Este aspecto depende del depósito de material positivo a la tinción argéntica alrededor de depósitos de complejos inmunitarios negativos a dicha tinción.

- **Etap a II:** proyecciones de material de la MBG adyacentes a los depósitos densos (fig. 16-23)
- **Etap a III:** inclusión de depósitos densos en el material de la MBG
- **Etap a IV:** rarefacción de los depósitos dentro de una MBG engrosada

Son raros los depósitos mesangiales electrodenso en la glomerulopatía membranosa primaria, pero son frecuentes en la enfermedad secundaria (por ejemplo, en la nefropatía lúpica). Esta diferencia puede reflejar el hecho de que la enfermedad primaria es causada por antígenos que de manera habitual están presentes en la zona subepitelial (por ejemplo, receptor de la fosfolipasa A₂ y endopeptidasa neutra de los podocitos), en tanto que el tipo secundario es producido por antígenos circulantes (por ejemplo, antígenos del virus de la hepatitis B) en complejos con anticuerpos circulantes que pueden localizarse en el mesangio así como en la región subepitelial.

La inmunofluorescencia revela tinción granular difusa de las paredes capilares por IgG y C3 (fig. 16-24). Hay una tinción intensa de componentes terminales del complemento, entre los que se incluye el complejo de ataque a la membrana, el cual participa en la inducción de la lesión glomerular, en especial en los podocitos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La glomerulopatía membranosa es la causa glomerular primaria más frecuente del síndrome nefrótico en los adultos de las razas blanca y amarilla en Estados Unidos (la causa glomerular secundaria más frecuente es la glomeruloesclerosis diabética). La evolución de la glomerulopatía membranosa presenta una gran variabilidad. Casi el 25% de los pacientes tienen remisión espontánea a los 20 años y la tasa de supervivencia renal a los 10 años es mayor del 65%. Las tasas menores de supervivencia se vinculan con el género masculino, la edad mayor de 50 años, una proteinuria mayor de 6 g/día y la esclerosis glomerular extensa, así como la enfermedad tubulointersticial crónica. El tratamiento es motivo de controversia. Los pacientes con insuficiencia renal progresiva reciben corticoesteroides, fármacos inmunodepresores, o ambos. El pronóstico es mejor en los niños por una mayor tasa de remisión espontánea permanente.

La glomeruloesclerosis diabética produce proteinuria e insuficiencia renal progresiva



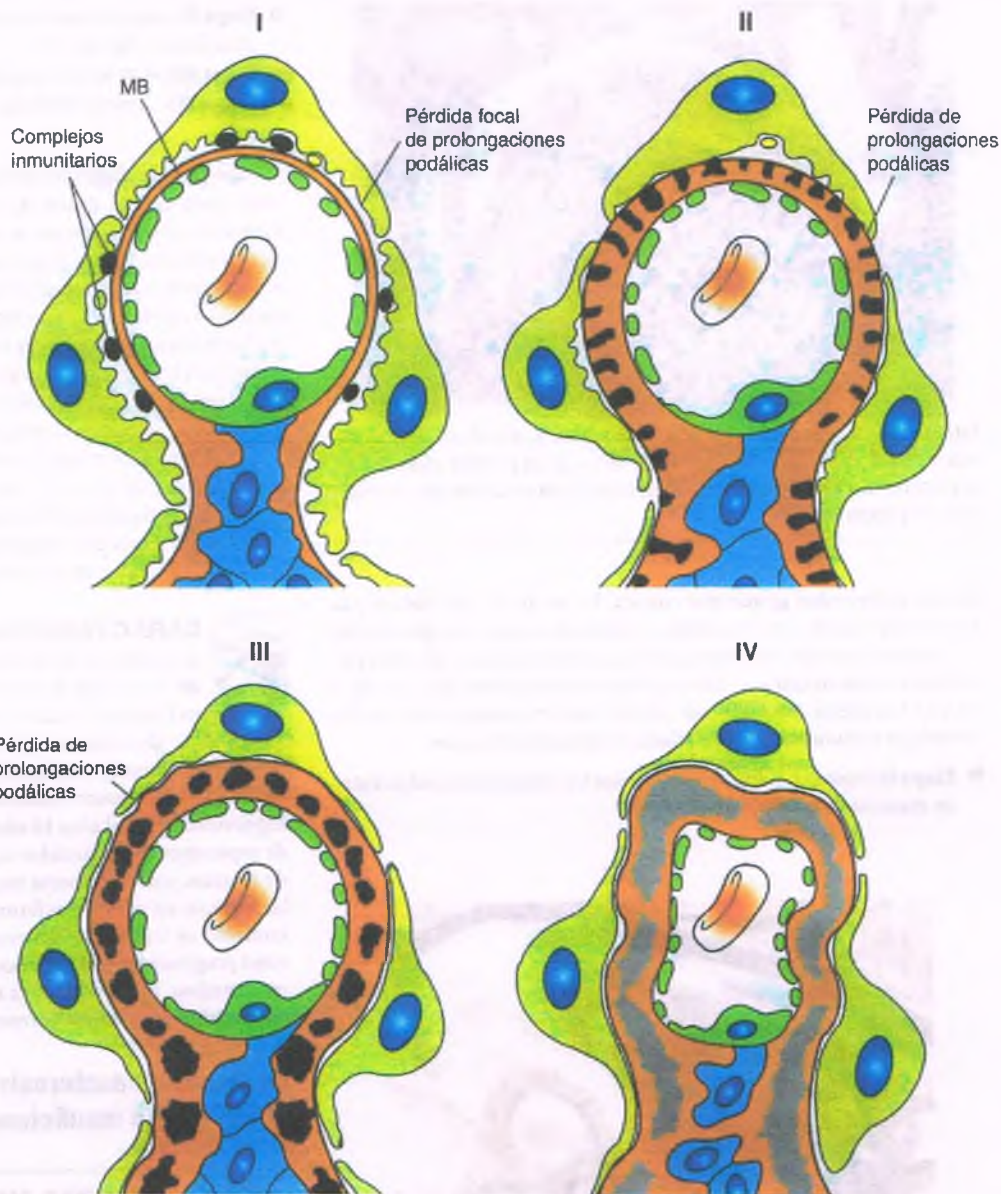
PATOGENIA MOLECULAR: La glomeruloesclerosis es parte de la vasculopatía que deteriora los pequeños vasos del cuerpo en los pacientes afectados por diabetes mellitus (v. cap. 22). La diabetes se complica por el aumento generalizado en la síntesis de material de la membrana basal en la microvasculatura, resultante del estado metabólico anormal. Una hipótesis propone que la mayor **lesión oxidativa** y la **glucosilación no enzimática** anormal de las proteínas séricas y de la matriz, incluidas las de la MBG y de la matriz del mesangio, inducen la producción excesiva de matriz y lesión de los podocitos.



PATOLOGÍA: Las lesiones iniciales de la glomeruloesclerosis del paciente con diabetes son crecimiento glomerular, engrosamiento de la MBG y expansión de la matriz mesangial (fig. 16-25). El número de podocitos disminuye. Puede haber hiper celularidad mesangial leve junto con un aumento de la matriz mesangial. En pacientes que presentan enfermedad sintomática, el engrosamiento de la MBG y, en especial, la expansión de la matriz del mesangio, causan cambios visibles por microscopia óptica. En la glo-

Figura 16-22. Glomerulopatía

membranosa. Esta enfermedad es causada por la acumulación subepitelial de complejos inmunitarios y los cambios que lo acompañan en la membrana basal (MB). La etapa I muestra depósitos subepiteliales dispersos. El contorno de la membrana basal se mantiene liso. La enfermedad de etapa II presenta proyecciones (espigas) del material de la membrana basal adyacente a los depósitos. En la etapa III de la enfermedad, la membrana basal de reciente formación rodea los depósitos. En la enfermedad de etapa IV, los depósitos de complejos inmunitarios pierden su electrodensidad, lo que resulta en un engrosamiento irregular de la membrana basal con zonas electrotransparentes irregulares.



meruloesclerosis diabética, el engrosamiento global de la MBG y la expansión difusa de la matriz mesangial se acompañan de **nódulos de Kimmelstiel-Wilson** escleróticos (fig. 16-26). Las proteínas insudadas forman nódulos redondeados entre la cápsula de Bowman y el epitelio parietal ("gotas capsulares") o acumulaciones subendoteliales en las asas capilares ("capuchones hialinos"). Las membranas basales tubulares están engrosadas. La esclerosis y los cambios insudativos en las arteriolas aferente y eferente causan arterioesclerosis hialina. Suele encontrarse arterioesclerosis renal generalizada. La estenosis vascular y la disminución del riego sanguíneo a la médula predisponen a la necrosis papilar y la pielonefritis.

Por microscopía electrónica se demuestra un incremento de 5 a 10 veces en el engrosamiento de la lámina densa de la membrana basal. La matriz mesangial aumenta, en particular en las lesiones nodulares (fig. 16-27). Las lesiones insudativas hialinas se observan

como masas electrodensas que contienen restos de lípidos. La microscopía por inmunofluorescencia muestra atrapamiento lineal difuso de IgG, albúmina, fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas en la MBG. Este signo refleja la adsorción inmunitaria de estas proteínas a la MBG engrosada, quizá como resultado de la glucosilación no enzimática de la MBG y las proteínas plasmáticas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La *glomeruloesclerosis diabética* es la principal causa de nefropatía de etapa terminal en Estados Unidos, y supone un tercio de todas las *insuficiencias renales crónicas*. Se presenta en la diabetes de tipos 1 y 2. La manifestación más temprana es la microalbuminuria (proteinuria ligera). Se produce proteinuria manifiesta entre 10 y 15 años después del inicio de la diabetes y a menudo se vuelve lo suficientemente grave para provocar un síndrome nefrótico. Con el paso del tiempo, la glo-

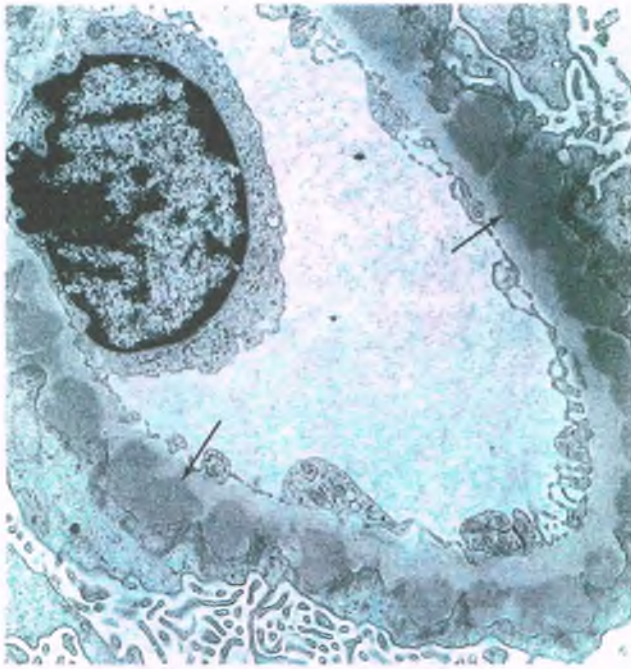


Figura 16-23. Glomerulopatía membranosa de etapa II. Una micrografía electrónica muestra depósitos de material electrodenso (*flechas*) con proyecciones delgadas interpuestas de material de la membrana basal.

meruloesclerosis diabética avanza hasta la insuficiencia renal. El control estricto de la glucemia aminora la incidencia de la glomeruloesclerosis diabética y retarda su avance una vez que aparece. El control de la hipertensión y la restricción de proteínas en la alimentación también disminuyen el avance de la enfermedad.

La amiloidosis lleva al síndrome nefrótico y a la insuficiencia renal

La nefropatía es una complicación frecuente de las amiloidosis AA y AL (v. cap. 23).

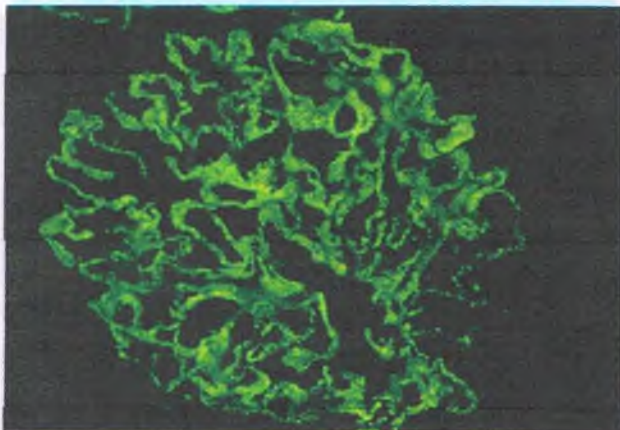


Figura 16-24. Glomerulopatía membranosa. La microscopia de inmunofluorescencia muestra depósitos granulares de inmunoglobulina G (IgG) que hacen resaltar las asas capilares glomerulares.

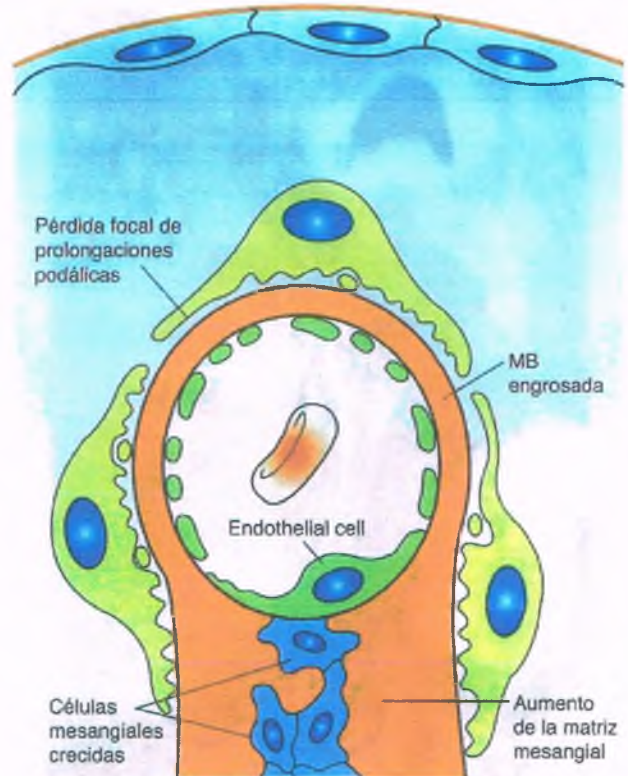


Figura 16-25. Glomeruloesclerosis diabética. La lámina densa de la membrana basal glomerular (MB) está engrosada y hay aumento del material de la matriz mesangial.

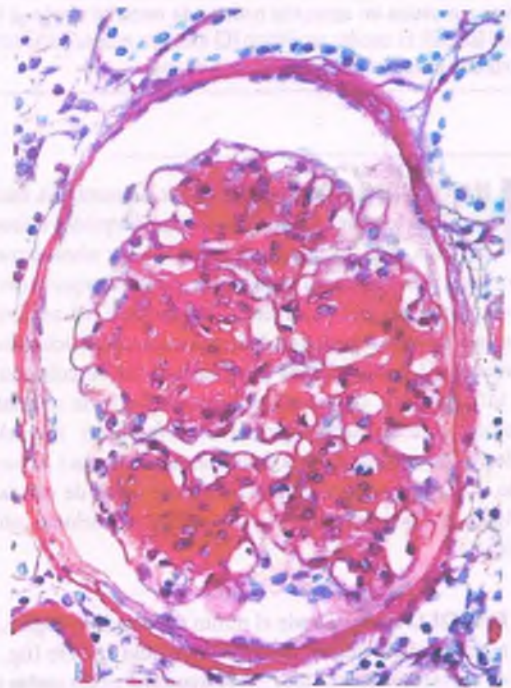


Figura 16-26. Glomeruloesclerosis diabética. La tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) revela un incremento notable de la matriz mesangial, que forma varias lesiones nodulares. Es evidente la dilatación de los capilares glomerulares y algunas membranas basales capilares están engrosadas.

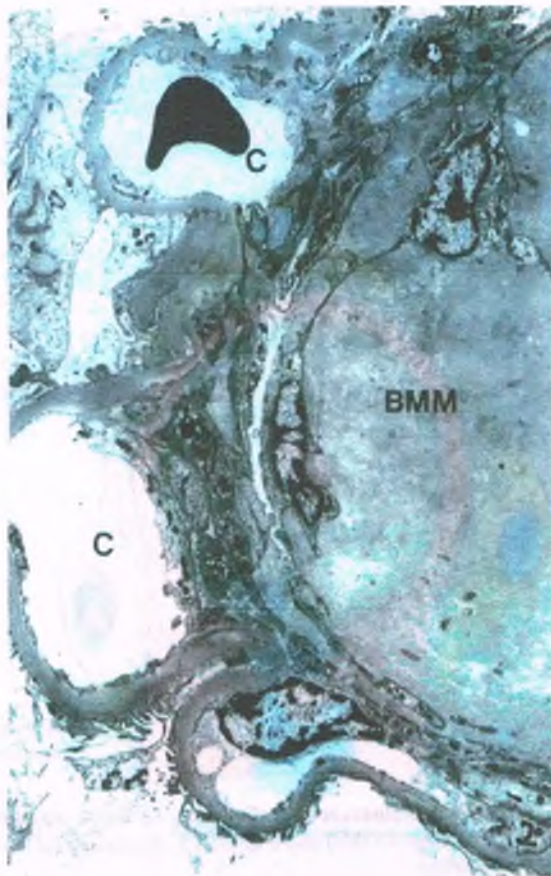


Figura 16-27. Glomerulosclerosis diabética avanzada. Una micrografía electrónica muestra un agregado nodular de material similar a la membrana basal (MMB). El capilar periférico (C) muestra ensanchamiento difuso de la membrana basal pero con una textura normal.

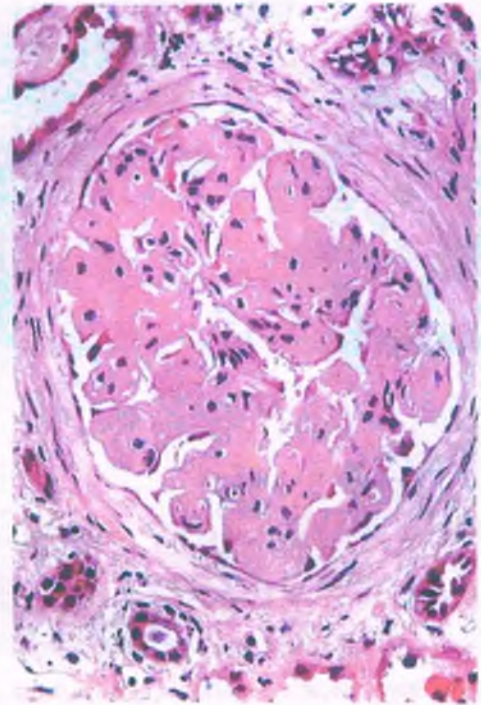


Figura 16-28. Nefropatía por depósito de amiloide. El material amorfo acelular expande las zonas mesangiales y obstruye los capilares glomerulares. Los depósitos de amiloide pueden tomar un aspecto nodular, que simula de alguna manera a la glomerulosclerosis diabética (fig. 16-26). Sin embargo, los depósitos de amiloide no son positivos para el ácido peryódico de Schiff y se identifican por tinción con el rojo Congo.



PATOGENIA MOLECULAR: La sustancia amiloide se puede formar a partir de varios polipéptidos diferentes.

En cada caso, los aspectos histológico y ultraestructural son similares y se requieren pruebas inmunohistoquímicas para diferenciar entre sus formas diversas. El amiloide AA se deriva de la proteína amiloide A sérica (AAS), que aumenta mucho durante la inflamación. Así, el amiloide AA a menudo se vincula con trastornos inflamatorios crónicos (por ejemplo, artritis reumatoide, tuberculosis crónica, fiebre mediterránea familiar). El amiloide AL se deriva de cadenas ligeras de inmunoglobulinas λ o, menos a menudo, κ , sintetizadas por una clona neoplásica de células B o plasmáticas. Así, con frecuencia se presenta en el mieloma múltiple o lo presagia.



PATOLOGÍA: Desde el punto de vista histológico, la sustancia amiloide es un material eosinófilo amorfo (fig. 16-28) de un característico color verde manzana en los cortes teñidos con rojo Congo y estudiados bajo luz polarizada (fig. 16-29). De manera inicial, los depósitos acidófilos son más aparentes en el mesangio, pero después se extienden a las paredes de los capilares y pueden obliterar su luz (figs. 16-28 y 16-30). En la amiloidosis avanzada, la estructura glomerular se oblitera por completo y los glomérulos se observan como grandes esferas eosinófilas.

La sustancia amiloide está constituida por fibrillas sin ramificaciones de casi 10 nm de diámetro. De manera inicial, son más prominentes en el mesangio, pero a menudo se extienden a la pared de los capilares, en especial en los casos avanzados (figs. 16-30 y 16-31). Las prolongaciones podócicas de los podocitos que cubren la MBG desaparecen.

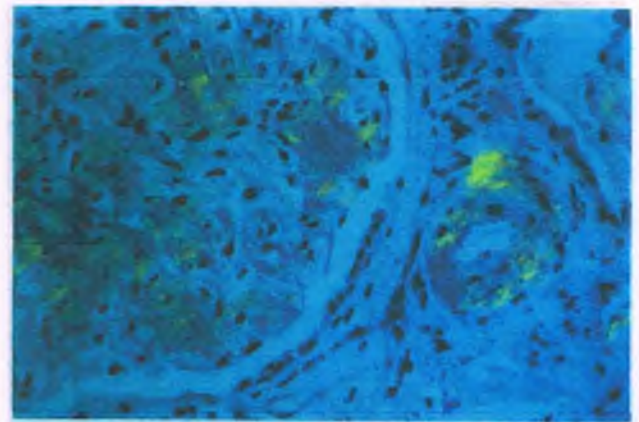


Figura 16-29. Nefropatía por depósito de amiloide. En un corte teñido con rojo Congo y observado con luz polarizada, los depósitos de amiloide glomerulares y de la arteriola adyacente muestran una birrefringencia característica de color verde manzana.

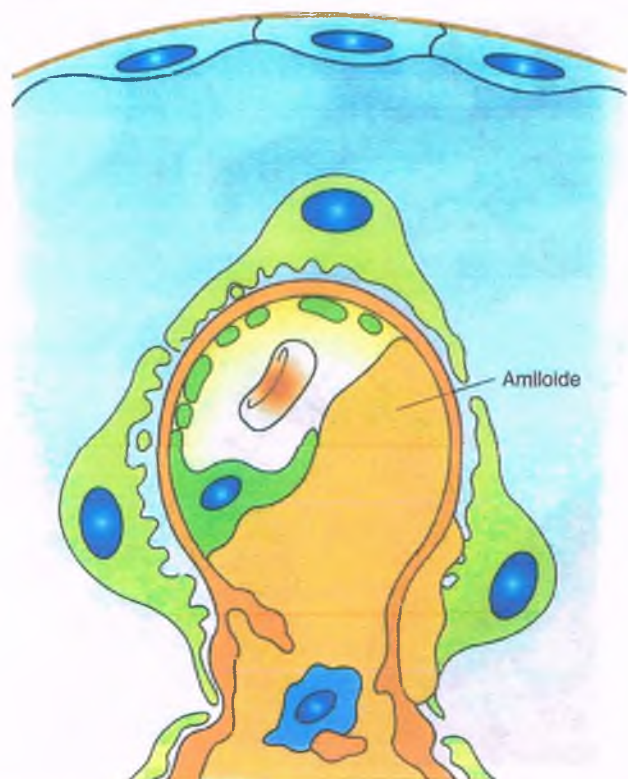


Figura 16-30. Nefropatía por depósito de amiloide. De manera inicial, este trastorno se vincula con la acumulación de depósitos similares característicos en el mesangio. Estas masas inertes, que son fibrilares por microscopía electrónica, se extienden sobre la superficie interna de la membrana basal y con frecuencia obstruyen la luz capilar. La extensión focal de material amiloide a través de la membrana basal puede levantar la célula epitelial, en cuyo caso se observan espigas irregulares a lo largo de cara externa de la membrana basal.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La afección renal es notable en la mayor parte de los casos de amiloidosis sistémicas AL y AA. La proteinuria suele ser la manifestación inicial y no es selectiva (es decir, hay albúmina y globulinas en la orina), con aparición del síndrome nefrótico en el 60% de los pacientes. Al cabo del tiempo, la infiltración intensa de los glomérulos y los vasos sanguíneos por la sustancia amiloide da lugar a la insuficiencia renal. La amiloidosis AL se trata con una quimioterapia similar a la del mieloma múltiple. La amiloidosis AA, en especial cuando la fiebre mediterránea familiar es su causa, se alivia con la administración de colchicina.

Se produce enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales en la neoplasia de la célula B y es resultado del depósito de componentes inmunoglobulínicos

Tal depósito puede darse en la MBG, la matriz mesangial glomerular y las membranas basales tubulares. La neoplasia de la célula B subyacente puede ser oculta o tal vez haya un mieloma múltiple o linfoma manifiestos. La causa más frecuente en la enfermedad de cadenas ligeras es la correspondiente a las cadenas κ . Las cadenas pesadas de inmunoglobulina que causan este patrón de lesión tienen dominios eliminados, de manera que simulan cadenas ligeras. El depósito de inmunoglobulina monoclonal estimula una mayor producción de matriz en las membranas basales y causa el engrosamiento de las



Figura 16-31. Nefropatía por depósito de amiloide. Depósitos de fibrillas (de 10 nm de diámetro) en un glomérulo adyacente al citoplasma de un podocito, con borramiento de sus prolongaciones podócicas.

membranas basales glomerulares y tubulares. La expansión nodular de las regiones mesangiales se parece a la de la glomerulosclerosis diabética. Es importante que el material extracelular aumentado no se tiña con el rojo Congo, lo que distingue a la enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales de la amiloidosis. La microscopía electrónica revela un material uniforme finamente granular y electrodensito a lo largo de las membranas basales glomerulares y dentro de la matriz del mesangio. No hay fibrillas de amiloide. La microscopía de inmunofluorescencia muestra tinción lineal de las cadenas de inmunoglobulina monoclonal a lo largo de las membranas basales afectadas. La enfermedad por depósito de cadenas ligeras y pesadas suele manifestarse en el terreno clínico como síndrome nefrótico e insuficiencia renal.

La nefritis hereditaria (síndrome de Alport) es reflejo de la presencia de colágeno tipo IV anormal en la membrana basal glomerular

La nefritis hereditaria es una enfermedad glomerular proliferativa y esclerosante, a menudo acompañada por defectos en los oídos o en los ojos. La producen mutaciones en el colágeno tipo IV. La nefritis hereditaria del síndrome de Alport se acompaña de un defecto en la audición.

PATOGENIA MOLECULAR: Varias mutaciones genéticas causan defectos moleculares en la MBG que llevan a las lesiones renales de la nefritis hereditaria. La más frecuente, que supone el 85% de las nefritis hereditarias, está ligada al cromosoma X y es producto de una mutación en el gen de la cadena α -5 del colágeno tipo IV (gen *COL4A-5*). Una delección del extremo 5' de *COL4A-5*, que se extiende hasta el gen *COL4A-6* que codifica la cadena α -6 del colágeno tipo IV, causa la nefritis hereditaria y leiomiomas múltiples en el tubo digestivo y el aparato genital. Las mutaciones en *COL4A-3* y *COL4A-4* causan una forma autosómica recesiva de la nefritis hereditaria.

Debido a que en la nefritis hereditaria hay una alteración en la estructura de la membrana basal, el suero de los pacientes con una enfermedad contra la MBG (por ejemplo, el síndrome de Goodpasture) no reacciona con la MBG de aquéllos con nefritis hereditaria. Por el contrario, los pacientes con nefritis hereditaria que se someten a trasplante renal están en riesgo de presentar anticuerpos contra la MBG del aloinjerto.



PATOLOGÍA: Las lesiones glomerulares tempranas de la nefritis hereditaria muestran ligera hiper celularidad mesangial y expansión de la matriz. El avance de la nefropatía se vincula con una esclerosis focal media luna y, más adelante, una esclerosis glomerular difusa. Las lesiones glomerulares avanzadas se acompañan de atrofia tubular, fibrosis intersticial y células espumosas en los túbulos y el intersticio. Se hace el diagnóstico por microscopía electrónica al demostrar una MBG irregularmente engrosada, con división de la lámina densa en láminas entrelazadas que rodean zonas electrotransportes (fig. 16-32).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En los niños con nefritis hereditaria ligada al cromosoma X se produce hematuria temprana, y suele ir seguida por proteinuria e insuficiencia renal progresiva en el segundo al cuarto decenios de la vida. En las mujeres, la enfermedad ligada al cromosoma X es en general más leve, con una tasa de avance que varía de manera sustancial entre los pacientes, tal vez en virtud del grado de inactivación aleatoria (lionización) del cromosoma X mutado. La nefritis hereditaria autosómica recesiva se asemeja a la enfermedad ligada al cromosoma X, excepto que varones y mujeres se afectan de manera equivalente. La nefritis hereditaria autosómica dominante con insuficiencia renal progresiva es rara y difícil de distinguir de la forma grave de la enfermedad de membrana basal delgada (v. a continuación). Se produce pérdida de la audición neurosensorial de alta frecuencia en la mitad de los varones con enfermedad ligada al cromosoma X, y en un mayor porcentaje de estos y de las mujeres con enfermedad autosómica. Entre un cuarto y un tercio de los pacientes presenta defectos oculares, que en su mayor parte afectan al cristalino.

La nefropatía de membrana basal glomerular delgada es una causa benigna de hematuria

La nefropatía de membrana basal delgada, también llamada hematuria familiar benigna, es un trastorno hereditario frecuente de la MBG que suele manifestarse con hematuria microscópica asintomática y en ocasiones hematuria macroscópica intermitente. Esta enfermedad y la nefropatía por IgA son consideraciones diagnósticas comunes en pacientes con hematuria glomerular asintomática.



Figura 16-32. Nefritis hereditaria (síndrome de Alport). La lámina densa de la membrana basal glomerular presenta láminas (flechas) en lugar de formar una sola banda densa (compárese esta micrografía electrónica con la fig. 16-5).

Por lo general, los pacientes con nefropatía de membrana basal delgada no presentan insuficiencia renal o proteinuria sustancial. Por microscopía óptica, los glomérulos no presentan alteraciones. La microscopía electrónica muestra una disminución del grosor de la MBG (de 150 nm a 300 nm; lo normal es de 350 nm a 450 nm). La forma más frecuente de herencia es la autosómica dominante. Las mutaciones heterocigotas en los genes *COL4A-3* y *COL4A-4* causan la enfermedad de membrana basal delgada, y las homocigotas, el síndrome de Alport.

La glomerulonefritis postinfecciosa aguda suele ser consecutiva a una infección aguda por estreptococos β -hemolíticos o estafilococos

La causa de esta enfermedad es el depósito de complejos inmunitarios en los glomérulos.



PATOGENIA MOLECULAR: En mayor medida, la glomerulonefritis postinfecciosa aguda es causada por cepas nefrógenas de estreptococos del grupo A (β -hemolíticos). El porcentaje de casos producto de una infección estafilocócica (por ejemplo, endocarditis estafilocócica aguda, absceso estafilocócico) es cada vez mayor. Se dan raros casos por infecciones virales (por ejemplo, hepatitis B) o parasitarias (por ejemplo, paludismo). No se conoce por completo el mecanismo preciso por el que la infección genera los cambios inflamatorios característicos en los glomérulos. Las similitudes con la enfermedad del suero aguda experimental sugieren que la glomerulonefritis postinfecciosa

es causada por el depósito de complejos inmunitarios, de anticuerpos más antígenos bacterianos, en los glomérulos. Ambas, la glomerulonefritis postestreptocócica en los pacientes y la enfermedad del suero aguda causada por la inyección de proteínas extrañas a los animales, son similares en el período latente, entre la exposición al antígeno y la glomerulonefritis (9 a 14 días), el patrón de inmunofluorescencia de los complejos inmunitarios (granuloso) y el aspecto ultraestructural (depósitos densos) (v. a continuación). Podrían formarse complejos inmunitarios en la circulación y depositarse en los glomérulos, o formarse in situ con antígenos bacterianos atrapados en los glomérulos que se unen a anticuerpos circulantes. No se han identificado de manera concluyente los antígenos estreptocócicos causales, pero las posibilidades incluyen a la deshidrogenasa de gliceraldehído fosfato y a la proteinasa catiónica exotoxina B, ambas estreptocócicas, que pueden localizarse en las paredes capilares de los glomérulos y activar el complemento incluso en ausencia de anticuerpos.

Dentro de los glomérulos, los complejos inmunitarios inician la inflamación por activación del complemento, así como a través de otros mediadores humorales y celulares de la inflamación. La activación del complemento es tan extensa que más del 90% de los pacientes presenta hipocomplementemia. Los mediadores de la inflamación atraen y activan a los neutrófilos y los monocitos, y estimulan la proliferación de células del mesangio y endoteliales. Estos efectos causan una hiper celularidad glomerular notable, que define a la glomerulonefritis proliferativa difusa aguda.



PATOLOGÍA: En la fase aguda de la glomerulonefritis postinfecciosa, los glomérulos están crecidos en forma difusa y son hiper celulares (fig. 16-33). Esto último refleja la proliferación de células endoteliales y del mesangio (fig. 16-34) y la infiltración por neutrófilos y monocitos. Las medias lunas son raras. El edema intersticial y el infiltrado mononuclear leve acompañan a los cambios glomerulares.

La fase aguda se inicia de 1 a 2 semanas después del principio de la infección nefritógena y en más del 90% de los pacientes se resuelve después de varias semanas. En primer término, desaparecen los neutrófilos y la hiper celularidad endotelial. La hiper celularidad del mesangio y la expansión de la matriz persisten, pero todos los cambios histopatológicos se resuelven por completo en la mayoría de los pacientes después de varios meses.

Desde el punto de vista ultraestructural, la glomerulonefritis postinfecciosa aguda muestra depósitos subepiteliales densos que de

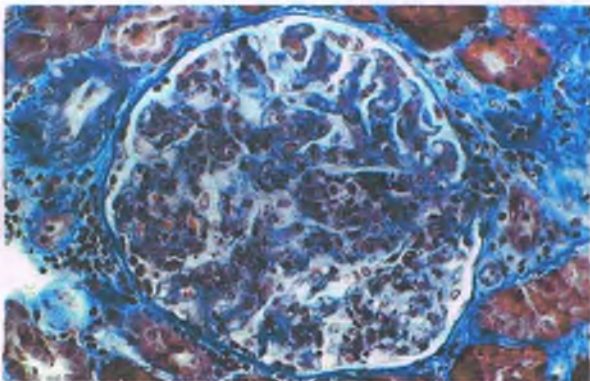


Figura 16-33. Glomerulonefritis postestreptocócica aguda. El glomérulo de un paciente que presentó glomerulonefritis después de una infección estreptocócica contiene numerosos neutrófilos (tinción tricrómica de Masson).

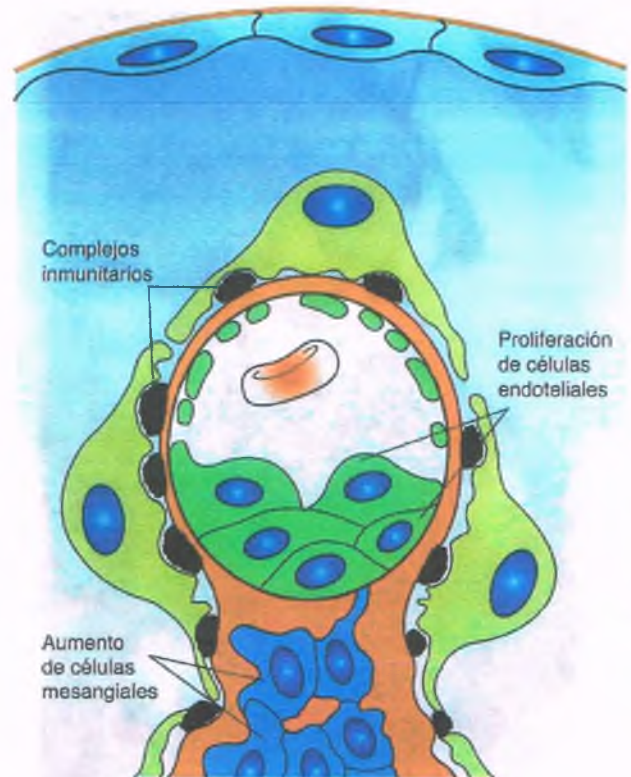


Figura 16-34. Glomerulonefritis postinfecciosa. La acumulación de numerosos complejos inmunitarios subepiteliales como estructuras a manera de gibas es una característica distintiva. Los complejos inmunitarios subendoteliales menos notables se vinculan con proliferación de las células endoteliales y tienen relación con el aumento de la permeabilidad capilar y la estenosis de la luz. Con frecuencia, la proliferación de las células del mesangio y el engrosamiento de la matriz mesangial producen ensanchamiento del tallo.

manera característica se parecen a “gibas” (figs. 16-34 y 16-35), los cuales se acompañan invariablemente de depósitos mesangiales y subendoteliales, y que no obstante la dificultad que puede implicar reconocerlos, es probable que su importancia sea mayor en la patogenia por su proximidad con los sistemas mediadores inflamatorios sanguíneos. Las gibas cupuliformes de tamaño variable se localizan en el lado epitelial de la MBG. No tienen una distribución tan amplia como los depósitos de la glomerulopatía membranosa (compárense las figuras 16-22 y 16-34). En las primeras semanas de la enfermedad, la microscopia de inmunofluorescencia revela de manera típica depósitos granulosos de IgG y C3 a lo largo de la membrana basal que se corresponden con las gibas. Más tarde en la evolución de la enfermedad, se encuentra C3 sin IgG, tal vez porque los complejos inmunitarios que contienen IgG ya no se acumulan en los glomérulos después de que se resuelve la infección (fig. 16-36).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La incidencia de la glomerulonefritis postinfecciosa aguda está disminuyendo en casi todos los países desarrollados, pero se mantiene alta en los países en desarrollo debido a las tasas más altas de infecciones nefritógenas. Todavía es una de las enfermedades renales más frecuentes en la niñez. La infección primaria afecta a la faringe (faringitis) o, en ambientes húmedos y calientes, a la piel (piodermia). En años recientes, el porcentaje de casos derivados de una infección estafilocócica ha ido en aumento. Puesto que los microorganismos pueden no ser susceptibles

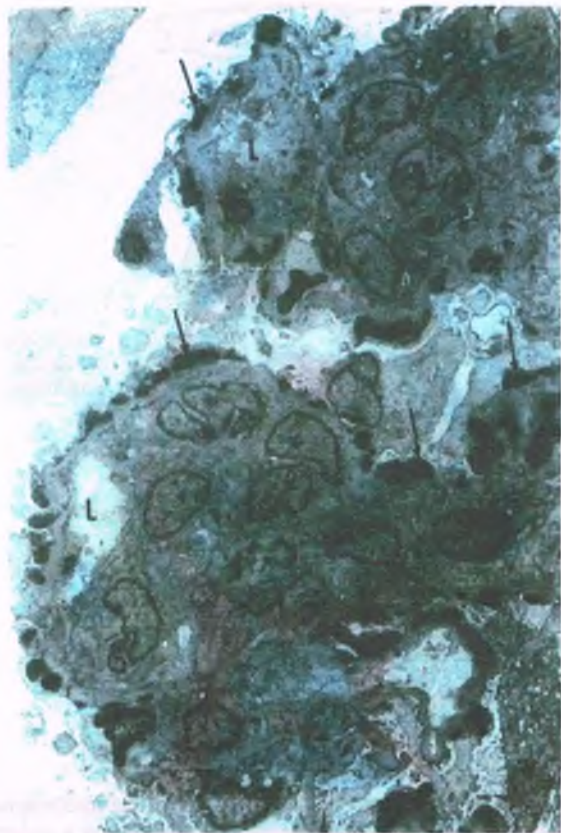


Figura 16-35. Glomerulonefritis postinfecciosa aguda. Una micrografía electrónica muestra numerosas gibas subepiteliales (flechas). Las luces capilares (L) presentan una estenosis notable.

de aislamiento en el momento en que aparece la nefritis, el diagnóstico depende de las pruebas serológicas de titulaciones de anticuerpos contra antígenos estreptocócicos. El síndrome nefrítico se inicia de manera abrupta con oliguria, hematuria, edema facial e hipertensión. Las cifras séricas de C3 son menores durante el síndrome

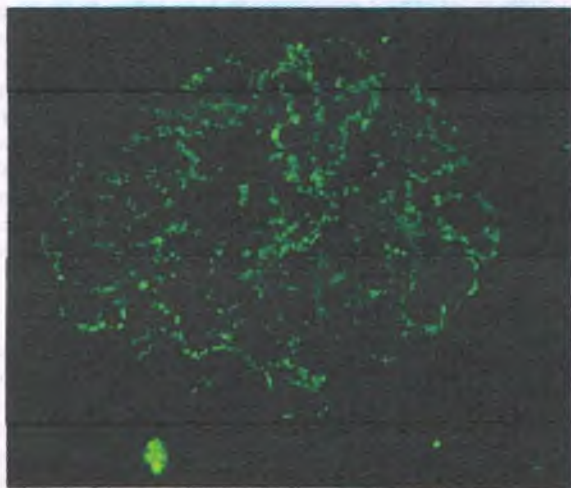


Figura 16-36. Glomerulonefritis postinfecciosa aguda. Una micrografía de inmunofluorescencia muestra tinción granular de C3 en las paredes capilares y el mesangio.

agudo, pero retornan a lo normal en 1 a 2 semanas. La nefritis manifiesta se resuelve después de varias semanas, pero la hematuria y, en especial, la proteinuria, pueden persistir varios meses. Unos cuantos pacientes presentan sedimento urinario anormal durante años, después de la crisis aguda, y algunos pocos (en particular adultos) presentan insuficiencia renal progresiva.

La glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I es una enfermedad crónica de complejos inmunitarios

La glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I (GNMP) se caracteriza por hiper celularidad y engrosamiento de la pared capilar; el depósito mesangial y subendotelial de complejos inmunitarios causa proliferación del mesangio y extensión del proceso hacia la zona subendotelial.



PATOGENIA MOLECULAR: La glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I es causada por la ubicación de los complejos inmunitarios en el mesangio y la zona subendotelial de las paredes capilares. Por lo general, se desconoce el antígeno nefritógeno, pero en ocasiones hay trastornos vinculados con fuentes conocidas de antígenos (tabla 16-6).

La eliminación del trastorno vinculado (por ejemplo, endocarditis bacteriana u osteomielitis) puede determinar la resolución de la glomerulonefritis, lo que sugiere una relación causal entre los dos. A diferencia de los microorganismos patógenos de la glomerulonefritis infecciosa aguda, aquellos vinculados con la GNMP de tipo I causan infecciones persistentes e indoloras con antigenemia crónica. Esta situación conduce a la localización crónica de complejos inmunitarios en los glomérulos y a la hiper celularidad y el remodelado de la matriz resultantes.



PATOLOGÍA: Los glomérulos en la GNMP de tipo I tienen un crecimiento difuso, con proliferación abundante de células mesangiales e infiltración por monocitos/macrófagos. La distorsión lobulillar glomerular subsiguiente ("hipersegmentación"; fig. 16-37) alguna vez se llamó **glomerulonefritis lobulillar**. De estos pacientes, el 20% presenta medias lunas, que por lo general afectan sólo a una mínima parte de los glomérulos. Las paredes capilares están engrosadas y las tinciones argénticas muestran duplicación o replicación compleja de la MBG.

La microscopía electrónica revela engrosamiento y replicación de las MBG, tal vez causados por activación de las células endoteliales así como por la extensión del citoplasma mesangial hacia la zona subendo-

Tabla 16-6

Clasificación de la glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I

Primaria (idiopática)

Secundaria a:

Endocarditis bacteriana subaguda

Un cortocircuito ventriculoauricular infectado

Osteomielitis

La infección por el virus de la hepatitis C

La crioglobulinemia mixta

Una neoplasia

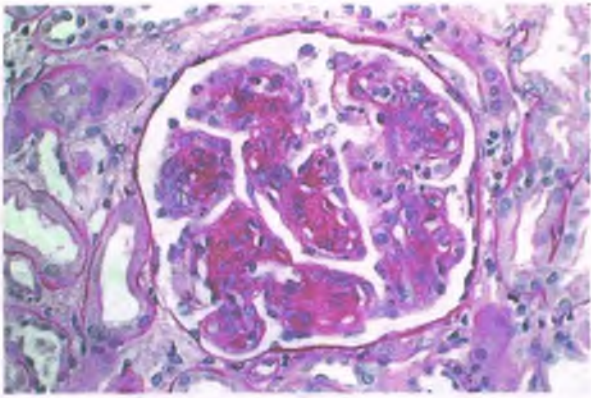


Figura 16-37. Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I. La lobulación glomerular está acentuada. Se observa un aumento de las células y la matriz en el mesangio y el engrosamiento de las paredes capilares.

telial y el depósito de nuevo material en la membrana basal, entre el citoplasma del mesangio y la célula endotelial (figs. 16-38 y 16-39). Los depósitos electrodensos subendoteliales y mesangiales que corresponden a los complejos inmunitarios constituyen el posible estímulo de la respuesta endotelial y mesangial. También pueden observarse cantidades variables de depósitos densos subepiteliales. La microscopía de inmunofluorescencia muestra el depósito granular de inmunoglobulinas y complemento en las asas capilares glomerulares y el mesangio (fig. 16-40).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Puede surgir una GNMP de tipo I a cualquier edad, pero es más frecuente en niños mayores y adultos jóvenes. Se manifiesta como síndrome nefrótico o nefrítico, o una combinación de ambos. La enfermedad de tipo I supone el 5% de los síndromes nefróticos primarios de niños y adultos en Estados Unidos. Es mucho más frecuente en países subdesarrollados, donde las infecciones crónicas son más prevalentes. Por lo regular, los pacientes presentan cifras bajas de C3. El diagnóstico diferencial incluye la glomerulonefritis postinfecciosa aguda y la glomerulonefritis lúpica, ya que ambas pueden causar nefritis con hipocomplementemia. La GNMP de tipo I suele ser una enfermedad persistente, que progresa con lentitud. La mitad de los pacientes alcanza la etapa terminal de la enfermedad renal después de 10 años.

La glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II se caracteriza por la presencia de depósitos electrodensos en la membrana basal glomerular

En la GNMP de tipo II (enfermedad de depósitos densos), hay una transformación electrodensa patognomónica de la MBG y un depósito extenso de complemento.



PATOGENIA MOLECULAR: En la GNMP de tipo II, la localización extensa del complemento en la MBG y la matriz mesangial indica que la activación del complemento es un mediador importante de las anomalías estructurales y funcionales. Se desconoce la base para la activación del complemento en la enfermedad de depósitos densos. No hay inmunoglobulinas en los glomérulos, lo que indica que los complejos inmunitarios no participan. La deficiencia de factores reguladores del complemento de la vía alternativa (por ejemplo, factor H) o sus mutaciones, se vinculan con la enfermedad de depósitos densos,

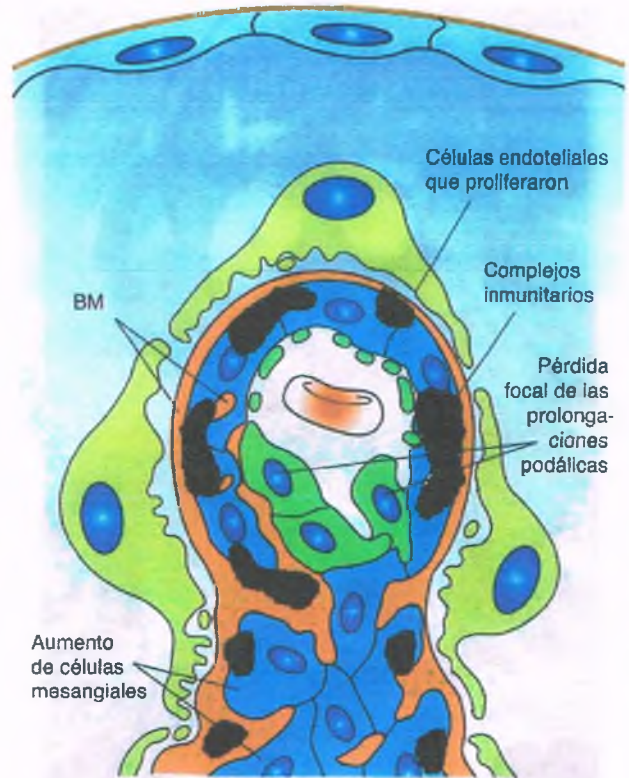


Figura 16-38. Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I. En esta enfermedad, los glomérulos están crecidos. Se observan penachos hiper celulares y estenosis u obstrucción de la luz capilar. Grandes depósitos subendoteliales de complejos inmunitarios se extienden por el borde interno de la membrana basal. Las células mesangiales proliferan y emigran hacia la periferia en el capilar. El material de la membrana basal (MB) se acumula en forma lineal paralelo a la membrana basal en posición subendotelial. La interposición de células mesangiales y membrana basal entre las células endoteliales y la membrana basal original crea un efecto de doble contorno. La acumulación de células y estroma mesangiales en los penachos disminuye la luz capilar. La proliferación de células mesangiales y la acumulación de material de la membrana basal también ensanchan el mesangio. Todo el proceso lleva de manera progresiva a la lobulación del glomérulo. Obsérvese la proliferación de células endoteliales y el borramiento focal de las prolongaciones podálicas.

lo que implica la desregulación de la vía alternativa. La mayoría de los pacientes tiene un autoanticuerpo sérico IgG, el factor nefrítico C3, que estabiliza a la convertasa activada de C3 (C3bBb) o la vía alternativa del complemento. El resultado es una prolongación de la actividad fragmentadora de C3. También hay un factor nefrítico C3 similar en una minoría de pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I y nefritis lúpica. No se ha definido la participación de este factor, si acaso, en la enfermedad de depósitos densos. Sin embargo, la enfermedad por depósitos densos suele recurrir en los trasplantes renales, lo que sugiere que un factor humoral media la lesión glomerular.



PATOLOGÍA: La imagen histopatológica de la enfermedad de depósitos densos puede ser similar a la de la GNMP de tipo I, con engrosamiento e hiper celularidad de la pared



Figura 16-39. Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I. Una micrografía electrónica muestra el doble contorno de la membrana basal con interposición del mesangio y depósitos subendoteliales importantes. D = depósito de complejo inmunitario; CE = célula endotelial; L = luz capilar

capilar (fig. 16-41). No obstante, en muchos pacientes la hiper celularidad puede ser menos pronunciada o estar ausente, lo que hace problemática la denominación de "proliferativa". La zona distintiva, a manera de cinta de mayor densidad en el centro de una MBG engrosada y en la matriz del mesangio (fig. 16-42), justifica el nombre alternativo, **enfermedad de depósitos densos**. Se encuentran zonas de mayor densidad en las membranas de los capilares peritubulares y en la lámina elástica

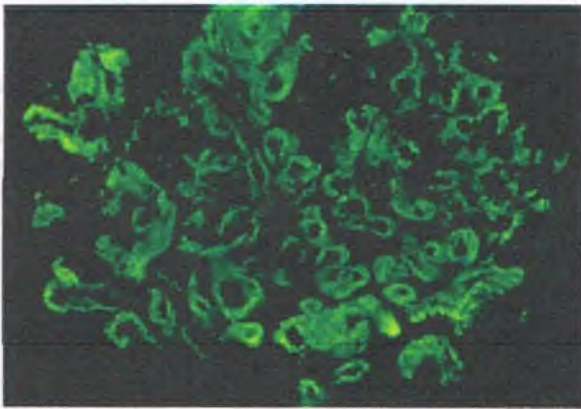


Figura 16-40. Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I. Una micrografía bajo inmunofluorescencia muestra una tinción de C3 entre granular y en banda en las paredes capilares y el mesangio.

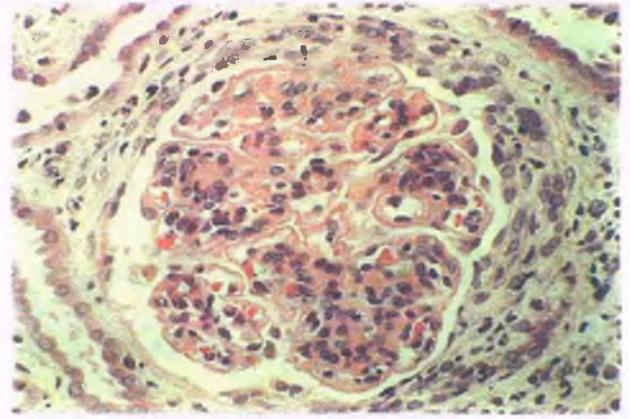


Figura 16-41. Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II (enfermedad de depósitos densos). Son evidentes el engrosamiento de la pared capilar, la hiper celularidad y las medias lunas pequeñas.

arteriolar. Se observa el depósito lineal de C3 en las paredes capilares, con poca o ninguna inmunoglobulina (fig. 16-43).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La enfermedad por depósitos densos es rara (2:1 000 000). Se asemeja a la glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I en cuanto al cuadro clínico y la evolución, excepto que la hipocomplementemia es más frecuente y el pronóstico, algo peor.

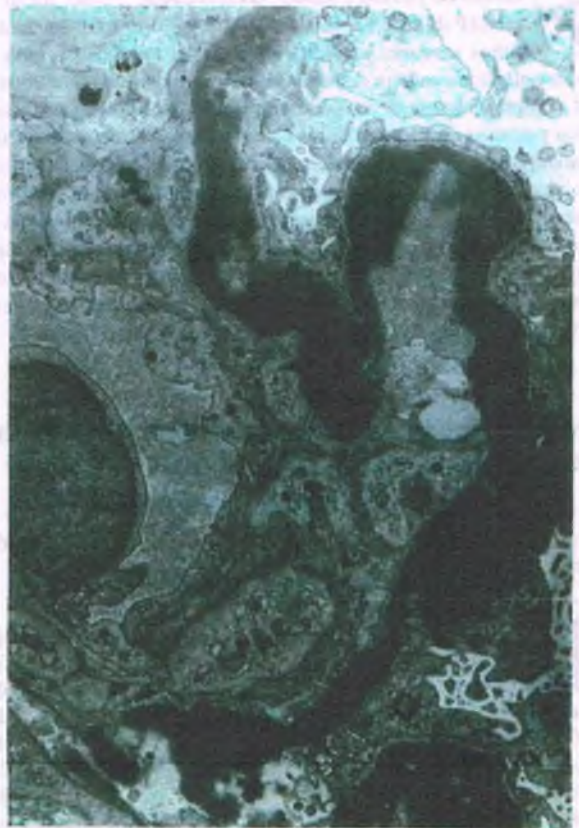


Figura 16-42. Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II (enfermedad de depósitos densos). Una micrografía electrónica muestra engrosamiento de la membrana basal y depósitos densos intramembranosos.

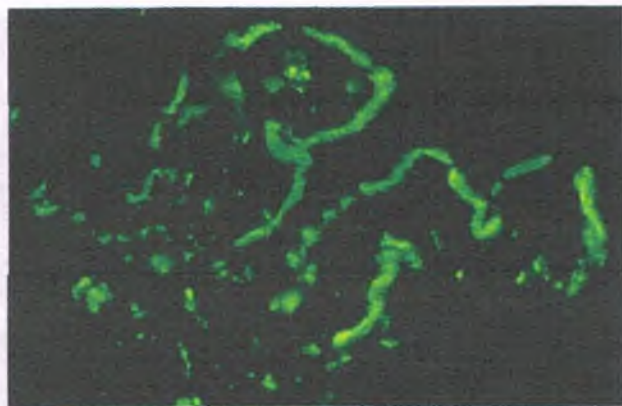


Figura 16-43. Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II (enfermedad de depósitos densos). Una micrografía bajo inmunofluorescencia muestra tinción en bandas de la pared capilar y tinción granular gruesa del mesangio de C3.

La glomerulonefritis lúpica incluye patrones diversos de depósito de complejos inmunitarios

El LES es una enfermedad autoinmunitaria con desregulación generalizada, hiperactividad de las células B y producción de autoanticuerpos contra varios antígenos nucleares y extranucleares, incluidos el ADN, el ARN, las nucleoproteínas y los fosfolípidos. El LES tiene frecuencia máxima en mujeres, en especial aquéllas en edad de procrear. Los individuos de raza negra, amarilla y los latinos padecen una enfermedad más grave que los de raza blanca. La nefritis es una de las complicaciones más frecuentes del LES.

Los complejos inmunitarios mesangiales causan menos inflamación que los complejos inmunitarios subendoteliales. Estos últimos se hallan más expuestos a los sistemas celulares y humorales mediadores de la inflamación en la sangre y, por lo tanto, tienen más probabilidad de iniciar la inflamación. La localización subepitelial de los complejos inmunitarios causa proteinuria, pero no se confunde con la inflamación glomerular manifiesta.



PATOGENIA MOLECULAR: La apoptosis deficiente y la alteración de la depuración de fragmentos de cromatina pueden contribuir a la génesis de respuestas autoinmunitarias antinucleares y proveer antígenos objetivo para la formación de complejos inmunitarios nefritógenos. Los complejos inmunitarios pueden localizarse en los glomérulos por su depósito desde la circulación, por formación in situ o por ambos procesos. Los complejos inmunitarios circulantes formados por anticuerpos de gran avidéz se depositan en las zonas subendotelial y mesangial; los anticuerpos de gran afinidad forman complejos inmunitarios in situ en la zona subepitelial. Los complejos inmunitarios formados in situ pueden comprometer a antígenos como la doble hebra del ADN y nucleosomas que se han plantado en la MBG o la matriz mesangial por interacciones de carga. Los complejos inmunitarios glomerulares activan el complemento e inician la lesión inflamatoria. La activación del complemento en los riñones y en otras partes causa a menudo hipocomplementemia. Los complejos inmunitarios también se localizan en el intersticio renal, las paredes de los vasos intersticiales y las membranas basales tubulares, donde puede participar en la inflamación tubulointersticial que se observa en los pacientes con nefritis lúpica.

Tabla 16-7

Características patológicas y clínicas de la nefritis lúpica

Clase	Localización de los complejos inmunitarios	Características clínicas
I: sin lesión por microscopia	Mesangial	Hematuria y proteinuria leves
II: proliferativa mesangial	Mesangial	Hematuria y proteinuria
III: proliferativa focal	Mesangial y subepitelial	Nefritis moderada
IV: proliferativa difusa	Mesangial y subepitelial	Nefritis grave
V: membranosa	Subepitelial	Síndrome nefrótico
VI: crónica esclerosante	Variable	Insuficiencia renal crónica



PATOLOGÍA: Las manifestaciones histopatológicas y clínicas de la nefritis lúpica son muy variables por los diversos patrones de acumulación de los complejos inmunitarios en los pacientes (tabla 16-7) y en uno mismo con el transcurso del tiempo.

- **Clase I (glomerulonefritis lúpica mesangial mínima):** los complejos inmunitarios se confinan al mesangio y no causan cambios por microscopia óptica.
- **Clase II (glomerulonefritis lúpica mesangial proliferativa):** los complejos inmunitarios se confinan al mesangio y causan grados variables de hiper celularidad mesangial y expansión de la matriz.
- **Clase III (glomerulonefritis lúpica focal):** los complejos inmunitarios se acumulan en la zona subendotelial, lo que siempre se acompaña de complejos inmunitarios mesangiales, y estimulan la inflamación, la proliferación de células mesangiales y endoteliales, y la entrada de neutrófilos y monocitos (fig. 16-44). Esta inflamación glomerular manifiesta se denomina **glomerulonefritis lúpica proliferativa focal** si afecta a menos del 50% de los glomérulos.
- **Clase IV (glomerulonefritis lúpica difusa):** es un tipo similar a la clase III pero afecta a más del 50% de los glomérulos. Puede predominar la afección glomerular global (IV-G) o segmentaria (IV-S).

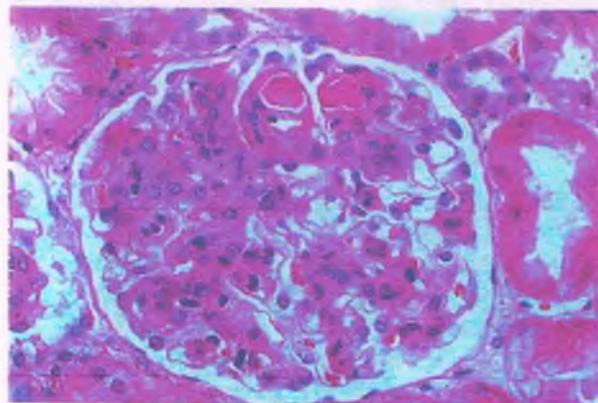


Figura 16-44. Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II (enfermedad de depósitos densos). Una micrografía electrónica muestra engrosamiento de la membrana basal y depósitos densos intramembranosos.

- **Clase V (glomerulonefritis lúpica membranosa):** los complejos inmunitarios se encuentran sobre todo en la zona subepitelial. Algunos pacientes tienen una lesión de fondo de clase V y una lesión concomitante de clase III o IV. Incluso la nefritis lúpica de clase V pura incluye complejos inmunitarios mesangiales que pueden detectarse por microscopía electrónica.
- **Clase VI (glomerulonefritis lúpica esclerosante avanzada):** Enfermedad crónica avanzada.

Por microscopía electrónica, se observan depósitos densos de complejos inmunitarios en localizaciones mesangiales, subendoteliales y subepiteliales. Las lesiones de clase I y II contienen sobre todo depósitos mesangiales. En las clases III y IV-G hay depósitos mesangiales y subendoteliales y por lo general depósitos subepiteliales dispersos (fig. 16-45). La clase IV-S tiende a presentar menos complejos inmunitarios glomerulares y más necrosis segmentaria. Las lesiones de clase V presentan numerosos depósitos subepiteliales densos. Casi el 80% de los especímenes muestra **inclusiones tubulorreticulares** en las células endoteliales, que son inducidas por las cifras altas de interferón. La nefritis lúpica y la nefropatía vinculada con el VIH son las únicas enfermedades renales que presentan con elevada frecuencia tales estructuras.

Por inmunofluorescencia, los complejos subepiteliales son granuloso y los subendoteliales pueden ser granuloso o en banda (fig. 16-46). Los complejos inmunitarios suelen teñirse con más intensidad si los integra la IgG, pero casi siempre están presentes también la IgA y la IgM, al igual que C3, C1q y otros componentes del complemento. Se observa tinción granular a lo largo de las membranas basales tubulares y los vasos intersticiales en más de la mitad de los pacientes.



Figura 16-45. Glomerulonefritis lúpica difusa proliferativa de clase IV-G. Una micrografía electrónica revela grandes depósitos densos subendoteliales (SE) y mesangiales (M) y unos cuantos depósitos subepiteliales.

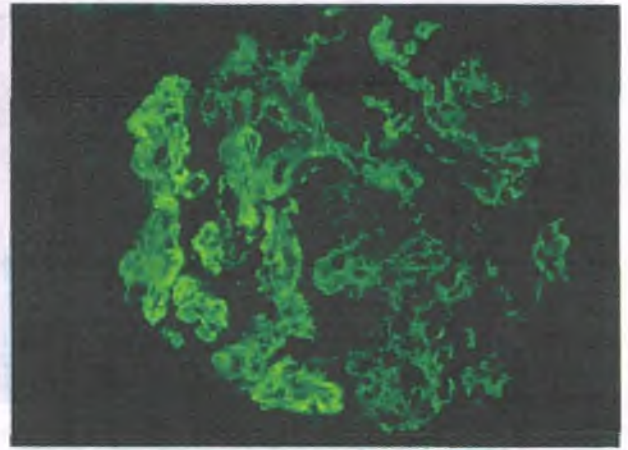


Figura 16-46. Glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa. Una micrografía bajo inmunofluorescencia muestra tinción segmentaria de la inmunoglobulina G en las paredes capilares y el mesangio.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Existe enfermedad renal en el 70% de los pacientes con LES y a menudo constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad. Como se señaló en la tabla 16-7, las manifestaciones clínicas y el pronóstico de la disfunción renal son variados, y dependen de la naturaleza histopatológica de la nefropatía subyacente. Es de frecuencia máxima y más grave en mujeres de raza negra. *Los especímenes de biopsia renal de los pacientes con lupus se usan para valorar la categoría de la enfermedad, su actividad y cronicidad, así como para diagnosticar la glomerulonefritis lúpica.* La nefritis lúpica de clase III y IV conlleva el peor pronóstico y se trata de la manera más intensiva, por lo general con dosis altas de corticosteroides y fármacos inmunodepresores. Con el transcurso del tiempo, a veces debido al tratamiento, la nefritis lúpica puede cambiar de un tipo a otro, con las modificaciones correspondientes en las manifestaciones clínicas. Menos del 20% de los pacientes con enfermedad de clase IV evoluciona hasta la insuficiencia renal de etapa terminal en 5 años.

La nefropatía por IgA (enfermedad de Berger) es causada por complejos inmunitarios de IgA



PATOGENIA MOLECULAR: Si bien el depósito de complejos inmunitarios con predominio de IgA es la causa de la nefropatía por IgA, se desconocen los antígenos constitutivos y los mecanismos de su acumulación (depósito o formación local). De manera habitual, los pacientes con nefropatía por IgA tienen moléculas aberrantes de IgA, concentraciones sanguíneas elevadas de IgA y complejos inmunitarios circulantes que la contienen o agregados de IgA. *Por lo regular, las exacerbaciones de la nefropatía por IgA se inician por infecciones respiratorias o gastrointestinales.* La exposición de las mucosas a antígenos virales, bacterianos o alimentarios estimula una respuesta inmunitaria con predominio de IgA que da como resultado la acumulación de complejos inmunitarios en los glomérulos. La glucosilación anormal de la región en bisagra de la IgA-1 parece ser un factor predisponente importante en muchos pacientes con nefropatía por IgA. Los depósitos inmunitarios contienen predominantemente IgA-1. Esta, no así

la IgA-2, tiene una región en bisagra con cadenas de glucanos con enlaces O. En la nefropatía por IgA, la IgA-1 sérica tiene menos galactosilación terminal en tales cadenas. Pueden desarrollarse autoanticuerpos contra dichas cadenas anormales. Esta galactosilación anormal de la IgA-1 puede llevar a una falta de unión al receptor de la IgA anormal, lo que disminuye la depuración de complejos de IgA de la circulación, aumenta la agregación de IgA en la circulación y da como resultado su atrapamiento en el mesangio, la formación de complejos inmunitarios entre la IgA-1 anormal y los autoanticuerpos IgG contra la IgA anormal, o una combinación de estos procesos.

Con toda probabilidad, los complejos inmunitarios que contienen IgA en el mesangio activan el complemento por la vía alternativa. La presencia de C3 y properdina, pero no de C1q ni C4, en los depósitos de IgA respalda esta hipótesis.



PATOLOGÍA: La microscopía de inmunofluorescencia es indispensable para el diagnóstico de la nefropatía por IgA. El dato diagnóstico es la inmunotinción mesangial de la IgA más intensa o equivalente a la tinción de la IgG o la IgM (fig. 16-47). Esto casi siempre se acompaña de la tinción de C3. En los casos más graves puede estar presente la IgA, que se deposita en la pared del capilar glomerular (además del mesangio) y sugiere un pronóstico menos favorable.

De acuerdo con la gravedad y duración de la enfermedad, en la nefropatía por IgA-1 se observa una serie de cuadros histológicos que van de 1) ningún cambio discernible por microscopía óptica; a 2) hiperplasticidad focal o difusa del mesangio; 3) glomerulonefritis proliferativa focal o difusa (fig. 16-48), o hasta 4) glomerulonefritis esclerosante crónica. En el momento del diagnóstico por biopsia renal inicial, la glomerulonefritis proliferativa focal es la manifestación más frecuente. No son frecuentes las medias lunas, excepto en casos inusualmente graves. Esta variedad de cambios histopatológicos es análoga a la que se observa en la nefritis por lupus, pero tiende a ser más grave.

El estudio ultraestructural revela depósitos electrodensos en el mesangio (figs. 16-49 y 16-50). Suelen observarse depósitos densos en las paredes capilares de los pacientes con la forma grave de la enfermedad.

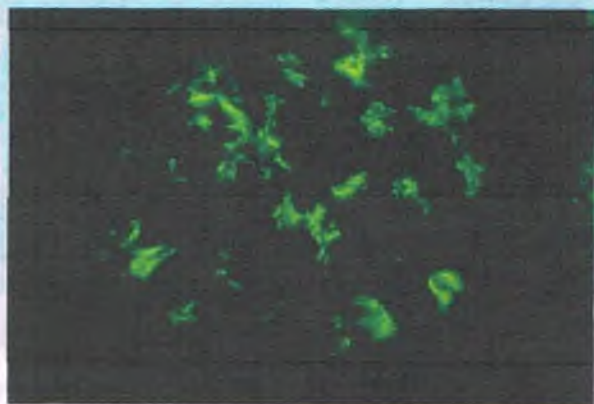


Figura 16-47. Nefropatía por inmunoglobulina A (IgA). Una micrografía bajo inmunofluorescencia muestra depósitos de IgA en las regiones mesangiales.

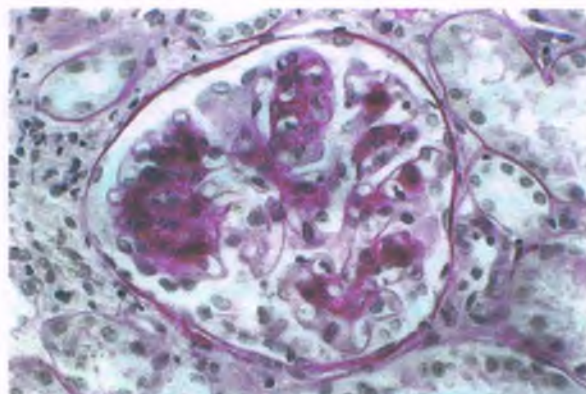


Figura 16-48. Nefropatía por inmunoglobulina A. Hiperplasticidad mesangial segmentaria y expansión de la matriz causadas por depósitos inmunitarios mesangiales (tinción de ácido peryódico de Schiff).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La nefropatía por IgA (enfermedad de Berger) es la forma más frecuente de glomerulonefritis en los países desarrollados. Supone el 10% de los casos en Estados Unidos, el 20% en Europa y el 40% en Asia. La nefropatía por IgA es común en los nativos estadounidenses y rara en los individuos de raza negra. Se presenta más a menudo en varones jóvenes, con una edad máxima de 15 a 30 años en el momento del diagnóstico. El cuadro clínico es variable, lo que refleja la diversa gravedad

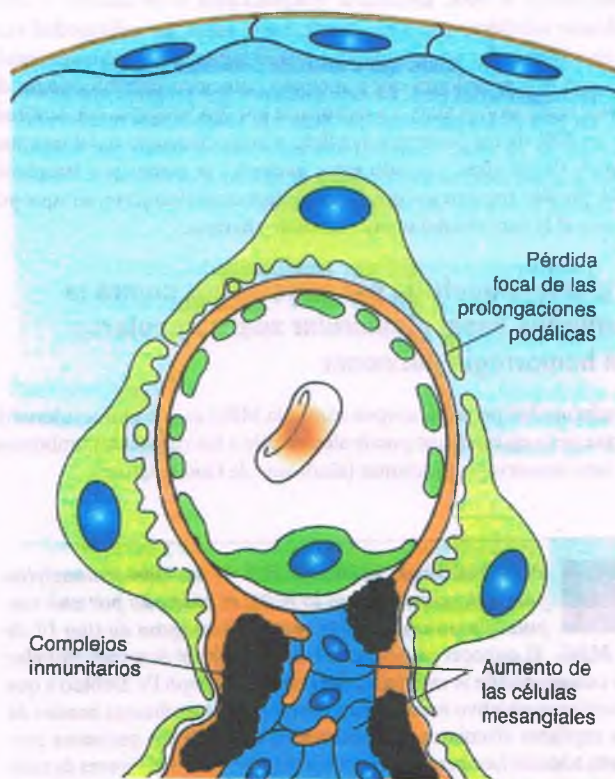


Figura 16-49. Nefropatía por inmunoglobulina A (IgA). Se observa una acumulación significativa de IgA en el mesangio, más a menudo entre las células mesangiales y la membrana basal.



Figura 16-50. Nefropatía por inmunoglobulina A. Una micrografía electrónica muestra depósitos densos importantes en la matriz mesangial (flecha).

patológica: el 40% de los pacientes presenta hematuria microscópica asintomática; el 40%, hematuria macroscópica intermitente; el 10%, síndrome nefrótico, y el 10%, insuficiencia renal. La enfermedad rara vez se resuelve por completo, pero puede seguir una evolución episódica, con exacerbaciones que a menudo coinciden con infecciones de las vías respiratorias altas. La nefropatía por IgA progresa con lentitud, con un 20% de los pacientes que llega a la insuficiencia renal terminal después de 10 años. Cuando estos pacientes se tratan por trasplante renal, pueden recurrir los depósitos de IgA en el aloinjerto, aunque por lo general la función del injerto no suele alterarse.

La glomerulonefritis por anticuerpos contra la membrana basal glomerular suele vincularse con hemorragia pulmonar

La enfermedad por anticuerpos contra la MBG es una glomerulonefritis rara pero agresiva que puede afectar sólo a los riñones o combinarse con una hemorragia pulmonar (síndrome de Goodpasture).

PATOGENIA MOLECULAR: La glomerulonefritis por anticuerpos contra la MBG es mediada por una respuesta autoinmunitaria contra el colágeno de tipo IV de la MBG. El epítipo específico se encuentra en el dominio globular no colagenoso de la cadena $\alpha 3$ del colágeno de tipo IV. Debido a que el antígeno objetivo también se expresa en las membranas basales de los capilares alveolares pulmonares, la mitad de los pacientes presenta además hemorragias pulmonares y hemoptisis, a veces de suficiente gravedad para poner en peligro la vida. Si se afectan ambos órganos, pulmones y riñones, se utiliza el epónimo **síndrome de Goodpasture** (fig. 16-14) para referirse al proceso. Los anticuerpos contra la MBG, las células T contra la MBG o ambos pueden mediar la lesión. Los anticuerpos se unen a los autoantígenos in situ, inician una inflamación aguda por la activación de sistemas mediadores,

como el complemento. Los estudios experimentales sugieren que células T específicas contra antígenos de la MBG pueden mediar la lesión vascular. La susceptibilidad genética a la enfermedad contra la MBG tiene un fuerte vínculo con el antígeno leucocitario humano (HLA)-DRB-1. El inicio de la enfermedad suele ser consecutivo a una infección viral de las vías respiratorias altas y la afección pulmonar parece requerir agentes lesivos sinérgicos como el humo del cigarrillo.



PATOLOGÍA: El punto de referencia histopatológico de la glomerulonefritis por anticuerpos contra la MBG es la inmunotinción lineal difusa de la MBG por la IgG, que indica la unión de autoanticuerpos a la membrana basal (fig. 16-51). Este dato

no es, sin embargo, por completo específico. Así, ocurre la unión no inmunitaria de la IgG a las membranas basales en la glomerulosclerosis diabética y la enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal. Más del 90% de los pacientes con glomerulonefritis por anticuerpos contra la MBG presenta medias lunas glomerulares (**glomerulonefritis con medias lunas**) (figs. 16-52 y 16-53), que por lo general afecta a más de 50% de los glomérulos. Es frecuente la necrosis fibrinoide glomerular focal. Los pulmones afectados presentan hemorragia intraalveolar notable. Por microscopía electrónica, las MBG muestran roturas focales, pero no depósitos de complejos inmunitarios de tipo electrodenso.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La glomerulonefritis por anticuerpos contra la MBG se presenta por lo general con insuficiencia renal de rápida progresión, signos y síntomas nefríticos. **Contribuye con el 10 al 20% de las glomerulonefritis de progresión rápida (con medias lunas)** (tabla 16-8). Los anticuerpos contra la MBG son detectables en el suero de casi el 90% de los pacientes. El tratamiento consta de inmunodepresión en dosis altas y plasmaféresis, que son de máxima eficacia en una etapa temprana de la enfermedad, antes de que sobrevenga la insuficiencia renal grave. Si la insuficiencia renal de etapa terminal sobreviene, el trasplante renal tiene éxito, con poco riesgo de perder el aloinjerto por glomerulonefritis recurrente si el procedimiento se hace después de que desaparezcan los anticuerpos contra la MBG.

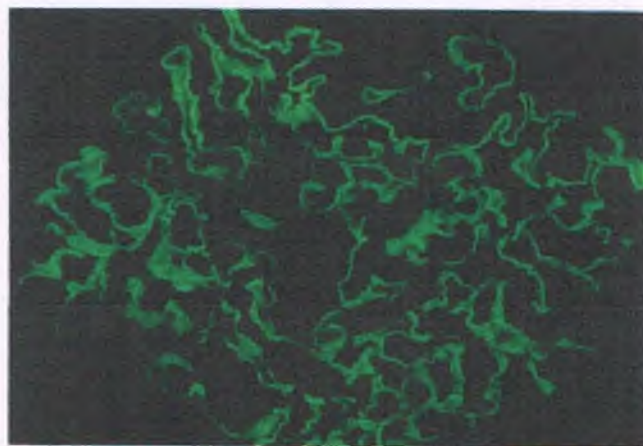


Figura 16-51. Glomerulonefritis por anticuerpos contra la membrana basal glomerular (MBG). Se observa inmunofluorescencia lineal de la inmunoglobulina G a lo largo de la MBG. Compárese este patrón lineal de tinción con el patrón granular de la inmunofluorescencia usual de casi todos los tipos de depósito de complejos inmunitarios dentro de las paredes capilares (fig. 16-36).

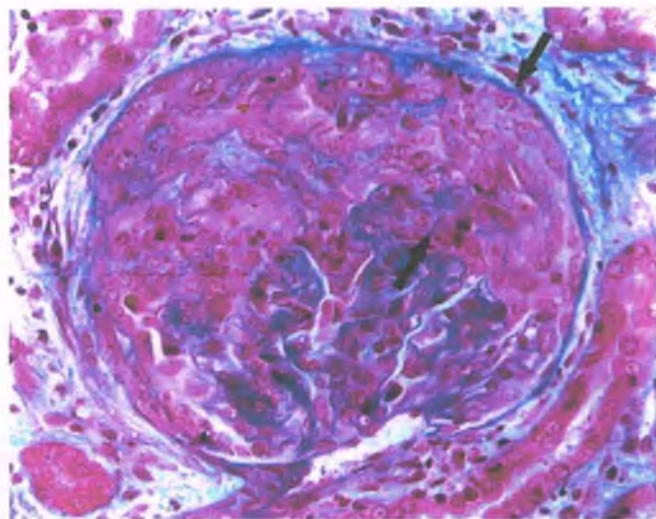


Figura 16-52. Glomerulonefritis en media luna por anticuerpos contra la membrana basal glomerular. El espacio de Bowman se llena con una media luna celular (entre las flechas). El penacho glomerular lesionado se encuentra en la parte baja (tinción tricrómica de Masson).

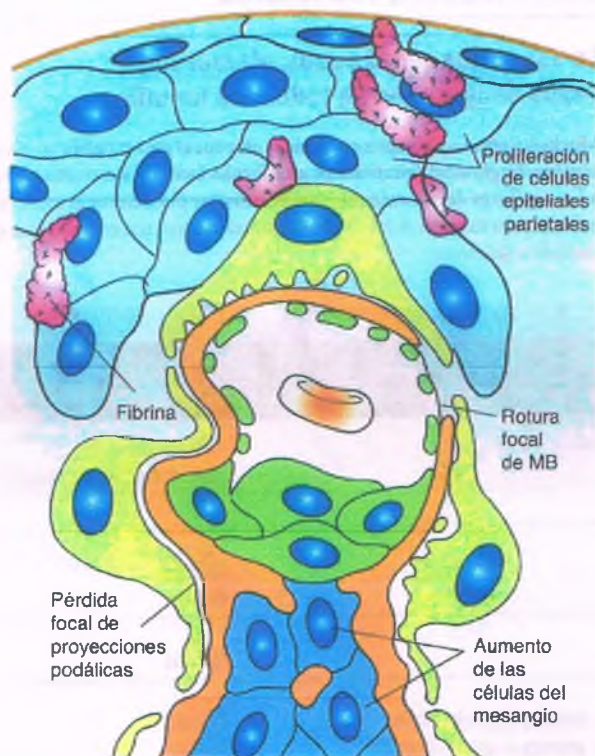


Figura 16-53. Glomerulonefritis en media luna (de rápida progresión). Una variedad de mecanismos patógenos diferentes causa la formación de una media luna al fragmentar las paredes capilares glomerulares. Esto permite que los constituyentes del plasma entren al espacio de Bowman, incluidos los factores de la coagulación y mediadores de inflamación. Se forma fibrina y hay proliferación de célula epiteliales parietales y entrada de macrófagos, con la consecuente formación de una media luna.

Tabla 16-8

Frecuencia (%) de las categorías inmunopatológicas de la glomerulonefritis con medias lunas* en diferentes grupos de edad

Categoría	Edad (años)		
	<20	20-64	>65
Contra la membrana basal glomerular	10	10	10
De complejos inmunitarios	55	40	10
De autoanticuerpos citoplasmáticos contra neutrófilos (ANCA)	30	45	75
Sin pruebas de las tres categorías previas	5	5	5

*Glomerulonefritis con medias lunas en >50% de los glomérulos.

La glomerulonefritis por autoanticuerpos citoplasmáticos contra los neutrófilos es una enfermedad agresiva mediada por estos leucocitos

La glomerulonefritis por ANCA se caracteriza por la presencia de necrosis glomerular y medias lunas.

PATOGENIA MOLECULAR: Alguna vez se llamó a la glomerulonefritis por ANCA *glomerulonefritis con medias lunas idiopática*, porque no había pruebas de depósitos glomerulares de anticuerpos contra la MBG ni complejos inmunitarios. El descubrimiento de que el 90% de los pacientes con este patrón de lesión glomerular presenta ANCA circulantes llevó a la demostración de que tales autoanticuerpos causaban la enfermedad. Los ANCA son específicos contra proteínas del citoplasma de los neutrófilos y monocitos, por lo general la mieloperoxidasa (MPO-ANCA) o la proteinasa 3 (PR-3-ANCA). Los autoanticuerpos activan los neutrófilos para adherirse a las células endoteliales, liberar metabolitos tóxicos de oxígeno, desgranularse y eliminar las células endoteliales. Los neutrófilos activados por los ANCA también activan la vía alternativa del complemento, lo que amplifica aún más la inflamación. El transporte transplacentario de MPO-ANCA puede causar glomerulonefritis y hemorragia pulmonar neonatales, lo que afirma el potencial patógeno de los ANCA.

PATOLOGÍA: Más del 90% de los pacientes con glomerulonefritis por ANCA presenta necrosis glomerular (fig. 16-54) y formación de medias lunas (fig. 16-55). En muchos casos, más del 50% de los glomérulos muestra medias lunas. Los segmentos no necróticos pueden tener aspecto normal o presentar ligera infiltración por neutrófilos y leve hiper celularidad endocapilar. La microscopia de inmunofluorescencia muestra poca o ninguna tinción para las inmunoglobulinas y el complemento, lo que distingue la glomerulonefritis por ANCA de la glomerulonefritis por anticuerpos contra la MBG y de la glomerulonefritis por complejos inmunitarios. Una minoría de pacientes con glomerulonefritis con medias lunas presenta pruebas serológicas e histopatológicas de glomerulonefritis, que incluyen ANCA y anticuerpos contra la MBG o complejos inmunitarios. La microscopia electrónica no muestra depósitos de complejos inmunitarios de tipo denso en la glomerulonefritis por ANCA.

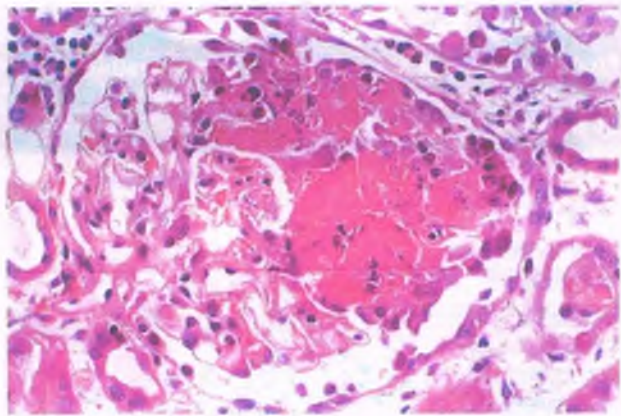


Figura 16-54. Glomerulonefritis por autoanticuerpos citoplasmáticos contra neutrófilos. Se observa necrosis fibrinoide segmentaria. Con el tiempo, esta lesión estimula la formación de una media luna.

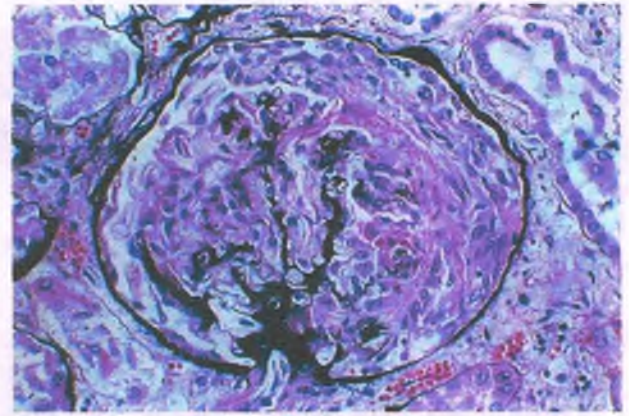


Figura 16-55. Glomerulonefritis por autoanticuerpos citoplasmáticos contra neutrófilos. La tinción argéntica muestra rotura focal de la membrana basal glomerular y formación de una media luna dentro del espacio de Bowman.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Con más frecuencia, la glomerulonefritis por ANCA se presenta con una insuficiencia renal de rápida progresión y signos y síntomas de nefritis. La enfermedad supone el 75% de las glomerulonefritis de rápida progresión (con medias lunas) en pacientes mayores de 60 años de edad, el 45% en adultos de edad madura y el 30% en adultos jóvenes y niños (tabla 16-8). *El 75% de los pacientes con glomerulonefritis por ANCA presenta vasculitis sistémica de pequeños vasos (v. a continuación), la cual tiene muchas manifestaciones sistémicas, entre las que se incluye la hemorragia pulmonar.* La glomerulonefritis por ANCA con vasculitis pulmonar causa el **síndrome vasculítico pulmonar renal** con mucha mayor frecuencia que el síndrome de Goodpasture. Más del 80% de los pacientes con glomerulonefritis por ANCA presenta una nefropatía terminal después de 5 años sin tratamiento. El tratamiento inmunodepresor disminuye esa cifra a menos del 20%. Una vez que se induce la remisión de la

enfermedad con dosis altas de tratamiento inmunodepresor, los pacientes tienen riesgo de recurrencias. La glomerulonefritis por ANCA recurre en el 15% de los pacientes que son objeto de trasplante renal.

Enfermedades vasculares

La vasculitis renal puede afectar los vasos sanguíneos de todos los tamaños

Muchos tipos de vasculitis sistémicas afectan el riñón (tabla 16-9). *En un sentido, la glomerulonefritis es una forma local de vasculitis que afecta a los capilares del glomérulo.* Los glomérulos pueden ser el único sitio de inflamación vascular, o tal vez la enfermedad renal sea componente de una vasculitis sistémica

Tabla 16-9

Tipos de vasculitis que afectan los riñones

Tipos de vasculitis	Principales vasos objetivo en el riñón	Principales manifestaciones renales
Vasculitis de vasos pequeños		
Vasculitis de complejos inmunitarios		
Púrpura de Henoch-Schönlein	Glomerulares	Nefritis
Vasculitis crioglobulinémica	Glomerulares	Nefritis
Vasculitis contra la MBG		
Síndrome de Goodpasture	Glomerulares	Nefritis
Vasculitis por ANCA		
Granulomatosis de Wegener	Glomerulares, arteriolas, arterias interlobulillares	Nefritis
Poliangitis microscópica	Glomerulares, arteriolas, arterias interlobulillares	Nefritis
Síndrome de Churg-Strauss	Glomerulares, arteriolas, arterias interlobulillares	Nefritis
Vasculitis de vasos de tamaño intermedio		
Poliarteritis nudosa	Arterias arqueadas e interlobulares	Infartos y hemorragia
Enfermedad de Kawasaki	Arterias arqueadas e interlobulares	Infartos y hemorragia
Vasculitis de vasos grandes		
Arteritis de células gigantes	Arteria renal principal	Hipertensión renovascular
Arteritis de Takayasu	Arteria renal principal	Hipertensión renovascular

ANCA = autoanticuerpos citoplasmáticos contra los neutrófilos; MBG = membrana basal glomerular.

Vasculitis de vasos pequeños

La vasculitis de vasos pequeños afecta pequeñas arterias, arteriolas, capilares y vénulas, y cualquiera de ellas puede causar glomerulonefritis. Otras manifestaciones frecuentes incluyen púrpura, artralgias, mialgias, neuropatía periférica y hemorragia pulmonar. Los anticuerpos contra la membrana basal, los complejos inmunitarios o los ANCA (tabla 16-9) pueden causar vasculitis de pequeños vasos.

La **púrpura de Henoch-Schönlein** es la vasculitis más frecuente de la infancia. Es causada por la localización vascular de complejos inmunitarios que contienen sobre todo IgA. La lesión glomerular es idéntica a la de la nefropatía por IgA.

La **vasculitis crioglobulinémica** produce glomerulonefritis proliferativa, por lo general una GNMP de tipo I. Por microscopio óptico a menudo se observan agregados de crioglobulinas ("trombos hialinos") dentro de las luces capilares (fig. 16-56).

La **vasculitis por ANCA** afecta a los vasos fuera de los riñones en el 75% de los pacientes con glomerulonefritis por ANCA. Según las características clínicas y patológicas, los pacientes con vasculitis sistémica por ANCA se clasifican como sigue (fig. 16-14):

- **Granulomatosis de Wegener**, cuando hay inflamación granulomatosa necrosante, por lo general en el aparato respiratorio
- **Síndrome de Churg-Strauss**, cuando hay eosinofilia y asma
- **Poliangitis microscópica**, si no hay asma o inflamación granulomatosa

Además de causar glomerulonefritis necrosante con media luna, las **vasculitis por ANCA** muestran a menudo inflamación necrosante en otros vasos renales, como las arterias (fig. 16-57), las arteriolas y los capilares peritubulares medulares.

Vasculitis de vasos de tamaño intermedio

La vasculitis de vasos de tamaño intermedio afecta a las arterias, pero no a arteriolas, capilares o vénulas (cap. 10). Las arteritis necrosantes, como la **poliarteritis nudosa**, que se da sobre todo en los adultos, y la **enfermedad de Kawasaki**, que principalmente afecta a los niños pequeños, rara vez causan disfunción renal. No obstante, pueden afectar a las arterias renales y causar la formación de un pseudoaneurisma y trombosis, infarto y hemorragia renales

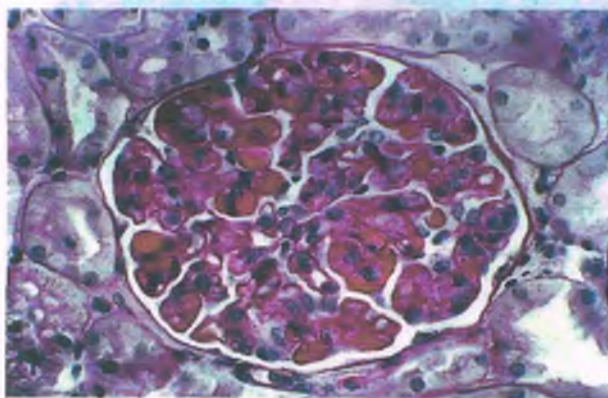


Figura 16-56. Glomerulonefritis crioglobulinémica. El patrón de inflamación glomerular es similar al de la glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I. Sin embargo, en este espécimen se observan notables agregados vidriosos ("trombos hialinos") en la luz capilar y los espacios subendoteliales, que son usuales. No hay trombos reales, sino más bien agregados grandes de crioglobulinas (tinción con ácido periódico de Schiff).

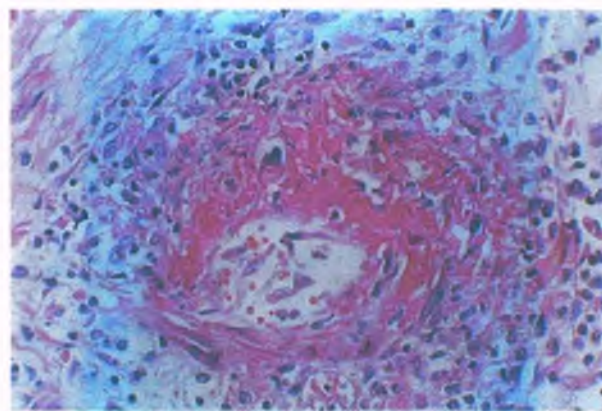


Figura 16-57. Arteritis necrosante por autoanticuerpos citoplasmáticos contra neutrófilos. Hay necrosis fibrinoide e inflamación que afectan a una arteria interlobulillar en la corteza renal.

Vasculitis de grandes vasos

Las vasculitis de grandes vasos, como la **arteritis de células gigantes** y la **arteritis de Takayasu**, afectan a la aorta y sus principales ramas. Esos trastornos pueden producir hipertensión renovascular por afectación de las arterias renales principales o la aorta en el origen de las arterias renales (v. cap. 10). La estenosis u obstrucción de esos vasos causa isquemia renal, que estimula la mayor producción de renina y la hipertensión subsiguiente (tabla 16-9).

La nefroesclerosis hipertensiva (nefroesclerosis benigna) puede obliterar los glomérulos

FACTORES ETIOLÓGICOS: En general, se considera que las presiones sistólicas mayores de 140 mm Hg y las diastólicas mayores de 90 mm Hg representan hipertensión (v. cap. 10). La hipertensión leve a moderada causa una nefroesclerosis hipertensiva usual y, por lo tanto, no tiene nada de benigna. De hecho, se identifica la nefroesclerosis hipertensiva en casi el 15% de los pacientes con "hipertensión benigna". Pueden producirse cambios como los de la nefroesclerosis hipertensiva en individuos de edad avanzada que nunca tuvieron hipertensión, lo que se atribuye al envejecimiento.

PATOLOGÍA: Los riñones son más pequeños que lo normal (atrófico) y suelen afectarse a ambos lados. Las superficies corticales renales muestran una granulación fina (fig. 16-58), pero en ocasiones hay cicatrices más gruesas. En el corte transversal, la corteza está adelgazada. Al microscopio, muchos glomérulos tienen aspecto normal; otros muestran grados variables de cambio isquémico. De manera inicial, los capilares glomerulares están engrosados por aumento de volumen, plegamiento y colapso de la MBG. Las células del penacho glomerular se pierden en forma progresiva y se deposita colágeno y material de la matriz dentro del espacio de Bowman. Al final, los penachos glomerulares se obliteran por una cicatriz globular eosinófila densa, todo dentro de la cápsula de Bowman. La atrofia tubular por obsolescencia glomerular se vincula con fibrosis intersticial e inflamación crónica. En conjunto, los glomérulos escleróticos y los túbulos atrófico circundantes a menudo se agrupan en zonas subcapsulares focales, con otras adyacentes de conservación de glomérulos y túbulos (fig. 16-59), lo que contribuye al aspecto granular de la superficie de los riñones con nefroesclerosis.



Figura 16-58. Nefroesclerosis hipertensiva. El riñón está disminuido en tamaño y la superficie cortical muestra granularidad fina.

El patrón de cambio en los vasos sanguíneos renales depende del tamaño de los vasos. Las íntimas de las arterias hasta el tamaño de las arqueadas presentan engrosamiento fibrótico, replicación de la lámina similar a la elástica y sustitución parcial de la muscular por tejido fibroso. Las arterias y arteriolas interlobulillares pueden presentar hiperplasia de la media. Las arteriolas muestran engrosamiento hialino concéntrico de su pared, a menudo con pérdida de células de músculo liso o su desplazamiento a la periferia. Este cambio arteriolar se denomina **arteriolesclerosis hialina**.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Aunque la nefroesclerosis hipertensiva no suele alterar la función renal, algunas personas con hipertensión "benigna" presentan insuficiencia renal progresiva que puede acabar en una nefropatía de etapa terminal. Puesto que la hipertensión "benigna" es tan frecuente, el pequeño porcentaje de pacientes que desarrollan insuficiencia renal es un tercio del total con nefropatía terminal. La nefroesclerosis benigna tiene máxima prevalencia y agresividad entre los individuos de raza negra. *De hecho, en ellos la hipertensión sin fase maligna es la causa principal de la nefropatía de etapa terminal.*

La nefropatía hipertensiva maligna es una enfermedad renal potencialmente mortal



FACTORES ETIOLÓGICOS: Ninguna presión arterial específica define a la hipertensión maligna, pero las cifras diastólicas mayores de 130 mm Hg, los cambios vasculares de la retina, el edema de la papila y la alteración de la función renal son los criterios usuales. Casi la mitad de los pacientes tiene antecedentes de

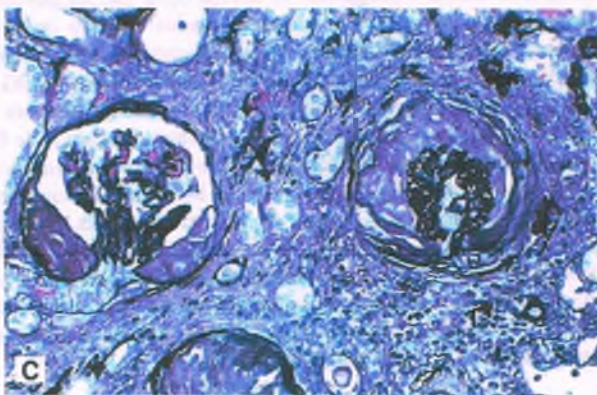
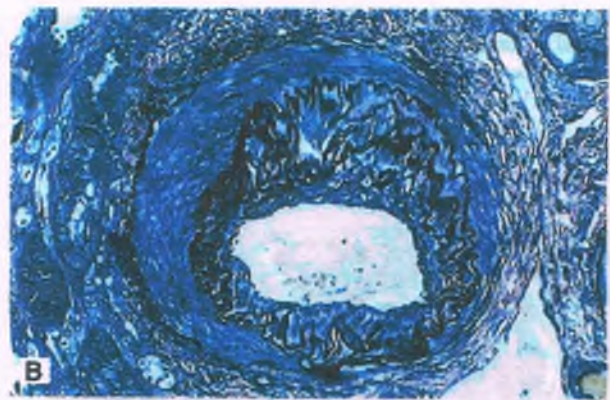
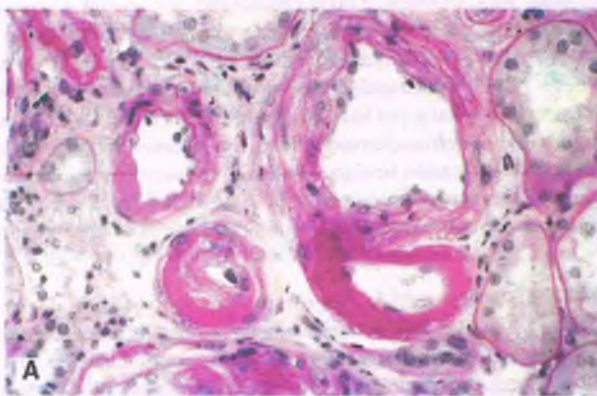


Figura 16-59. Nefroesclerosis hipertensiva. **A.** Tres arteriolas con esclerososis hialina (tinción de ácido peryódico de Schiff). **B.** Arteria arqueada con engrosamiento fibrótico de la íntima que determina la estenosis de la luz (tinción argéntica). **C.** Un glomérulo con esclerososis global y uno con esclerososis segmentaria. Ob también la atrofia tubular, la fibrosis intersticial y la inflamación crónica (tinción argéntica).

hipertensión benigna y muchos otros de lesión renal crónica causada por múltiples enfermedades diferentes. En ocasiones, la hipertensión maligna surge como proceso nuevo en personas en apariencia sanas, en particular varones jóvenes de raza negra. No se ha definido por completo la patogenia de la lesión vascular en la hipertensión maligna. Una hipótesis propone que las presiones sanguíneas muy altas en combinación con la vasoconstricción microvascular causan daño endotelial conforme la sangre irrumpe en los vasos pequeños con estenosis. En tales sitios, los constituyentes del plasma se extravasan hacia las paredes arteriolas lesionadas (causando necrosis fibrinoide), las íntimas arteriales (donde inducen engrosamiento edematoso de la íntima) y la zona subendotelial de los capilares glomerulares (con consolidación de los glomérulos). En esos sitios de lesión vascular, la trombosis puede dar lugar a una necrosis cortical renal focal (infartos).



PATOLOGÍA: En la nefropatía hipertensiva maligna, el tamaño de los riñones varía de pequeño a grande, según la duración de la hipertensión benigna previa. La superficie de corte es roja moteada con amarillo, con ocasionales infartos corticales pequeños. Al microscopio, la nefropatía hipertensiva maligna se agrega a menudo a la nefroesclerosis hipertensiva, con expansión edematosa (mixoide, mucoide) de la íntima arterial y necrosis fibrinoide de las arteriolas. Los cambios glomerulares van de congestión capilar a consolidación y necrosis (fig. 16-60). En los casos graves, se observa trombosis y necrosis cortical isquémica focal (infarto). Por microscopía electrónica, un material electrotransparente se expande a la zona glomerular subendotelial. La microscopía de fluorescencia documenta insudación focal de proteínas plasmáticas hacia las paredes vasculares lesionadas. Estos cambios son idénticos a los que se observan en otras formas de microangiopatía trombótica (v. a continuación).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La hipertensión maligna es más frecuente en varones que en mujeres, por lo general alrededor de los 40 años de edad. Los pacientes presentan cefalea, mareo y trastornos visuales, y pueden sufrir encefalopatía manifiesta. Son frecuentes la hematuria y la proteinuria. Si el trastorno persiste, se produce deterioro renal progresivo. Por lo regular, el tratamiento antihipertensivo intenso controla la enfermedad.

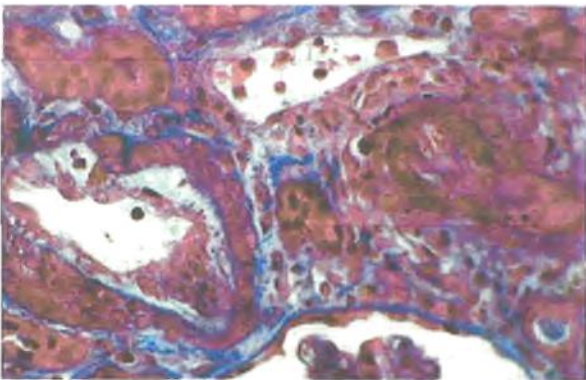


Figura 16-60. Nefroesclerosis hipertensiva maligna. Necrosis fibrinoide roja en la pared de la arteriola, a la derecha, y expansión edematosa clara en la íntima de la arteria interlobulillar, a la izquierda, en un paciente con hipertensión maligna (tinción tricrómica de Masson).

Se produce hipertensión renovascular después de la estenosis de una arteria renal



PATOGENIA MOLECULAR: La estenosis u oclusión total de la arteria renal principal produce hipertensión, aunque es potencialmente curable si se restablece la luz arterial. Harry Goldblatt realizó el estudio inicial de este síndrome en perros hace más de medio siglo. Desde entonces, un riñón privado del aporte vascular recibe el nombre de **riñón de Goldblatt**. En pacientes con estenosis de la arteria renal, la hipertensión refleja un aumento de la producción de renina, angiotensina II y aldosterona. En el riñón isquémico, la renina de la vena renal está elevada, pero es normal en el riñón contralateral. En la mayor parte de los casos (95%), la causa es una aterosclerosis, lo que explica por qué este trastorno es dos veces más frecuente en varones que en mujeres y se observa sobre todo en edades avanzadas (media, 55 años). La displasia fibromuscular y la vasculitis son causas totales menos frecuentes, pero son las más comunes en los niños.



PATOLOGÍA: Sin tomar en cuenta la causa de la estenosis de la arteria renal, los cambios del parénquima son los mismos. El tamaño del riñón afectado disminuye. Los glomérulos parecen normales, pero son más cercanos uno de otro que lo normal a raíz de que los túbulos interpuestos muestran atrofia isquémica notable sin fibrosis intersticial extensa. Muchos glomérulos pierden su inserción al túbulo proximal. El aparato yuxtaglomerular es notable, con hiperplasia y aumento de la granularidad.

Cuando las placas ateroscleróticas causan estenosis vascular, protruyen sobre el orificio aórtico o disminuyen el calibre de la luz de la arteria renal, más a menudo en el lado izquierdo que en el derecho. En ocasiones, un aneurisma aórtico abdominal afecta el origen de las arterias renales. La arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes causan estenosis de la arteria renal al producir engrosamiento inflamatorio y esclerótico de la pared arterial con estenosis resultante de su luz.

La **displasia fibromuscular** se caracteriza por la estenosis fibrosa y muscular de la arteria renal. Hay varios patrones de afección de la arteria renal. Las principales categorías de fibroplasia son la de la íntima, la medial, la perimedial y la periarterial. Como implican sus nombres, estos trastornos afectan las diferentes capas arteriales, de la íntima a la adventicia. La medial es la más frecuente y supone el 66% de las displasias fibromusculares. Este proceso origina zonas de engrosamiento de la media que alternan con zonas de atrofia, lo que produce un patrón en "cadena de cuentas" en las angiografías.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La hipertensión renovascular se caracteriza por elevaciones leves a moderadas de la presión arterial y se puede auscultar un soplo sobre la arteria renal. El diagnóstico requiere algún tipo de estudio imagenológico, como la angiografía. En más de la mitad de los pacientes, la revascularización quirúrgica, la angioplastia o la nefrectomía curan la hipertensión. Cuando hay hipertensión renovascular de larga duración, el riñón indemne se puede dañar por nefroesclerosis hipertensiva.

La ateroembolia renal puede complicar a la aterosclerosis aórtica

En pacientes con aterosclerosis aórtica grave pueden desprenderse detritos ateromatosos en forma de émbolos hacia las arterias renales y el árbol vascular hasta los capilares glomerulares y causar insuficiencia renal aguda. Esto puede ocurrir en forma espontánea o secundaria a un traumatismo, como en los procedimientos de angiografía. Se observan fisuras

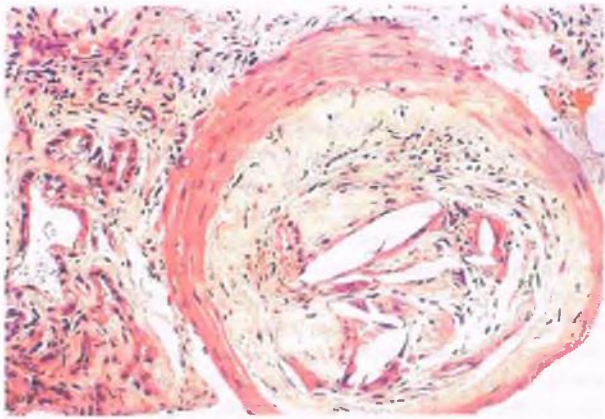


Figura 16-61. Émbolo arterial. Un émbolo arterial obstruye una arteria arqueada. Obsérvense las hendiduras de colesterol.

del colesterol en la luz de los vasos sanguíneos (fig. 16-61). Las lesiones tempranas son rodeadas por material ateromatoso o trombos, que más tarde pueden inducir una reacción de cuerpo extraño y estimular la fibrosis en la pared vascular adyacente.

La microangiopatía trombótica causa anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal

PATOGENIA MOLECULAR: la microangiopatía trombótica tiene una variedad de causas y al menos dos vías patógenas distintas. Una de ellas, la que causa el **síndrome urémico-hemolítico** típico y el atípico, produce un daño endotelial que permite a los constituyentes del plasma entrar en la íntima de las arterias, las paredes de las arteriolas y la zona subendotelial de los capilares glomerulares, con estenosis de las luces vasculares e isquemia consecuente. Las superficies endoteliales mencionadas promueven la trombosis, lo que empeora la isquemia y puede causar necrosis isquémica focal. Por lo general, el síndrome urémico-hemolítico ocurre después de una diarrea por bacterias que producen toxinas en alimentos contaminados, la más frecuente *Escherichia coli* (por lo general la cepa O157:H7). La toxina daña las células endoteliales de los capilares glomerulares e inicia la secuencia descrita antes. El síndrome urémico-hemolítico atípico no guarda relación con la diarrea y se produce por diferentes mecanismos, como el de las anomalías genéticas en las proteínas reguladoras del complemento (sobre todo el factor H, pero también el factor I, y el cofactor de la proteína de membrana), los autoanticuerpos contra proteínas reguladoras del complemento (contra el factor H), o ambos.

La **púrpura trombocitopénica trombótica** (PTT) es causada por la deficiencia genética o adquirida de una proteasa que degrada multímeros del factor de Von Willebrand sobre la superficie de las células endoteliales (cap. 20). Los grandes multímeros íntegros promueven la agregación plaquetaria y la trombosis microvascular. El paso de la sangre a través de los vasos lesionados por síndrome urémico-hemolítico o PTT provoca una anemia hemolítica no inmunitaria (Coombs negativa), con eritrocitos rotos y de forma anormal (esquistocitos), así como trombocitopenia. Este síndrome hematológico se denomina anemia hemolítica microangiopática. Así, el síndrome urémico-hemolítico y la PTT pueden ser muy difíciles de distinguir en la clínica porque en ambos se presenta la **anemia hemolítica microangiopática**. Las microangiopatías trombóticas que simulan síndrome urémico-hemolítico y PTT también pueden ocurrir en forma secundaria a fármacos, enfermedades autoinmunitarias e hipertensión maligna (tabla 16-10).

Tabla 16-10

Causas de microangiopatía trombótica

Púrpura trombocitopénica trombótica

Autoanticuerpos contra ADAMTS-13

Deficiencia hereditaria de ADAMTS-13

Infecciones usuales del síndrome urémico-hemolítico

Por *Escherichia coli*

Por *Shigella* spp.

Por *Pseudomonas* spp.

Síndrome urémico-hemolítico atípico

Mutación genética (factor H, factor I, proteína cofactor de membrana)

Contra el factor H

Microangiopatías trombóticas inducidas por fármacos

Por mitomicina

Por cisplatino

Por ciclosporina

Por tacrolimus

Por tratamiento contra VEGF

Enfermedades autoinmunitarias

Esclerosis sistémica (esclerodermia)

Lupus eritematoso sistémico

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

Insuficiencia renal aguda posparto

Hipertensión maligna

Factores gestacionales y posparto

VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular.



PATOLOGÍA: La patología renal del síndrome urémico-hemolítico es comparable con la de la nefropatía hipertensiva maligna, que es una forma de microangiopatía trombótica. Las lesiones renales básicas son:

- Necrosis fibrinoide arteriolar
- Expansión edematosa de la íntima arterial
- Consolidación, necrosis o congestión glomerulares
- Trombosis vascular rica en plaquetas

La microscopía electrónica de los glomerulos muestra expansión electrotransparente de la zona subendotelial (figs. 16-62 y 16-63), por insudación de proteínas plasmáticas bajo las células endoteliales lesionadas. Por microscopía de fluorescencia, se observan fibrina y proteínas plasmáticas insudadas en las paredes vasculares lesionadas.

En la PTT se pueden presentar lesiones vasculares que simulan al síndrome urémico-hemolítico, pero se caracteriza por trombos más numerosos ricos en plaquetas en los capilares glomerulares, así como en capilares, arteriolas y pequeñas arterias de muchos tejidos corporales.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Varias causas y cuadros clínicos permiten el reconocimiento de las diferentes categorías de microangiopatía trombótica. Los diversos trastornos clínicos comparten la anemia hemolítica microangiopática, la trombocitopenia, la hipertensión y la insuficiencia renal, si bien esas manifestaciones están presentes en diferentes grados. En un paciente

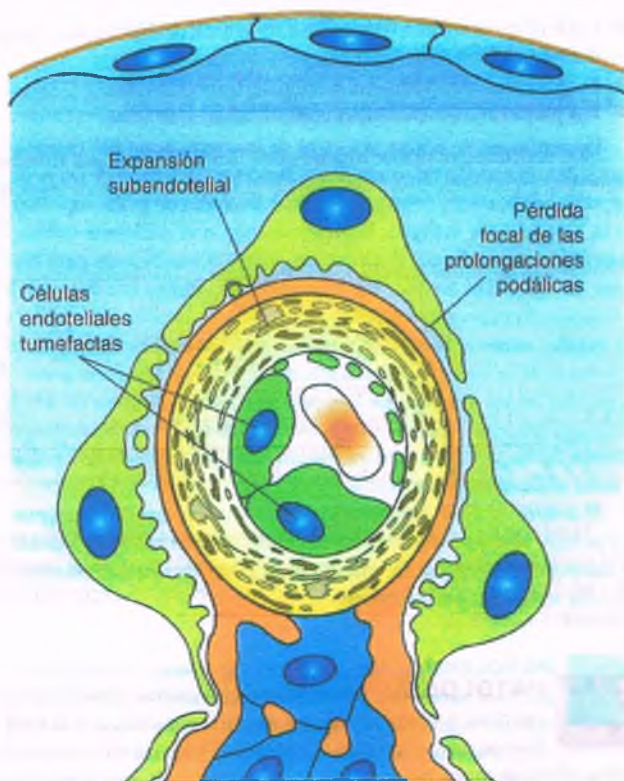


Figura 16-62. Síndrome urémico-hemolítico. Una banda ancha de material electrotransparente subendotelial causa estenosis de la luz capilar. El edema de la célula endotelial también contribuye a la estenosis luminal.

con anemia hemolítica microangiopática, un proceso patológico (por ejemplo, diarrea sanguinolenta, LES, esclerosis sistémica) o un tratamiento acompañante (por ejemplo, mitomicina, cisplatino, un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF]), pueden señalar la causa de la microangiopatía trombótica.

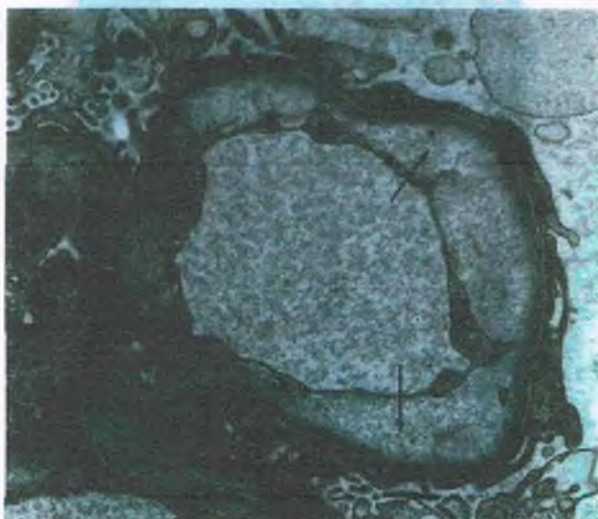


Figura 16-63. Microangiopatía trombótica. Una micrografía electrónica muestra una banda ancha de material electrotransparente en la región subendotelial (flechas) que causa una estenosis importante de la luz.

Síndrome urémico-hemolítico

El síndrome urémico-hemolítico típico que sigue a una diarrea se manifiesta por anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal aguda, con poco o ningún padecimiento vascular significativo fuera de los riñones. *El síndrome urémico-hemolítico típico es una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal aguda en los niños. Es menos frecuente en los adultos.* El síndrome urémico-hemolítico ocurre en casos aislados o en epidemias producidas por alimentos contaminados con *E. coli* enterohemorrágica. Los pacientes acuden con diarrea hemorrágica e insuficiencia renal de progresión rápida. Incluso cuando se requiere diálisis, la función renal normal se recupera de manera habitual, por lo general tras varias semanas. Sin embargo, al cabo del tiempo la alteración de la función renal puede resurgir 15 a 25 años después en más de la mitad de los pacientes. *El síndrome urémico-hemolítico atípico es más frecuente en los adultos y no es precedido por diarrea. Su pronóstico es peor que el del síndrome urémico-hemolítico típico, a menudo con múltiples recurrencias y mayor probabilidad de avance a ERET.*

Púrpura trombocitopénica trombótica

En la PTT, la trombosis microvascular sistémica se manifiesta en el terreno clínico por trombocitopenia, púrpura, fiebre y cambios del estado mental. A diferencia del síndrome urémico-hemolítico, no suele haber afección renal o es menos importante que en otras enfermedades orgánicas. La hemorragia causada por la trombocitopenia por consumo también es más grave en la PTT que en el síndrome urémico-hemolítico. La PTT es más frecuente en los adultos que en los niños. La plasmaféresis y la infusión de plasma mejoran los resultados al retirar los anticuerpos contra ADAMTS-13 y sustituir la deficiencia genética de ADAMTS-13, respectivamente (v. cap. 20).

En la preeclampsia se producen hipertensión, proteinuria y edema en el tercer trimestre del embarazo

Si estas manifestaciones se complican por la presencia de **convulsiones**, se aplica la denominación de **eclampsia** (cap. 18) al proceso. En la preeclampsia, los glomérulos muestran un crecimiento uniforme y las células endoteliales están tumefactas, por lo que los penachos glomerulares parecen exangües (figs. 16-64 y 16-65). Valores elevados de factores antiangiogénicos de origen placentario en la circulación materna pueden inducir estos cambios endoteliales. Por microscopia electrónica, las células endoteliales edematizadas contienen grandes vacuolas irregulares. También hay vacuolas en los podocitos. Las formas leve y moderada de la enfermedad se pueden controlar mediante el reposo en cama y agentes antihipertensivos. Los casos graves pueden requerir la inducción del parto. La hipertensión y la proteinuria desaparecen por lo general de 1 a 2 semanas después del parto.

La nefropatía es la manifestación orgánica más frecuente de la drepanocitemia

El tejido intersticial donde transcurren los vasos rectos es hipertónico e impera una baja presión de oxígeno. En consecuencia, los eritrocitos de los vasos rectos de los pacientes con drepanocitemia tienden a adherirse y ocluir la luz. A continuación, se producen infartos en la médula y las papilas, en ocasiones de suficiente gravedad para causar necrosis papilar. La cicatrización isquémica de la médula provoca una pérdida y atrofia tubular focales. Los glomérulos están congestionados de manera notable por la presencia de drepanocitos. La GESF o, menos a menudo, la GNMP, se presenta en una minoría de los pacientes y puede precipitar un síndrome nefrótico.

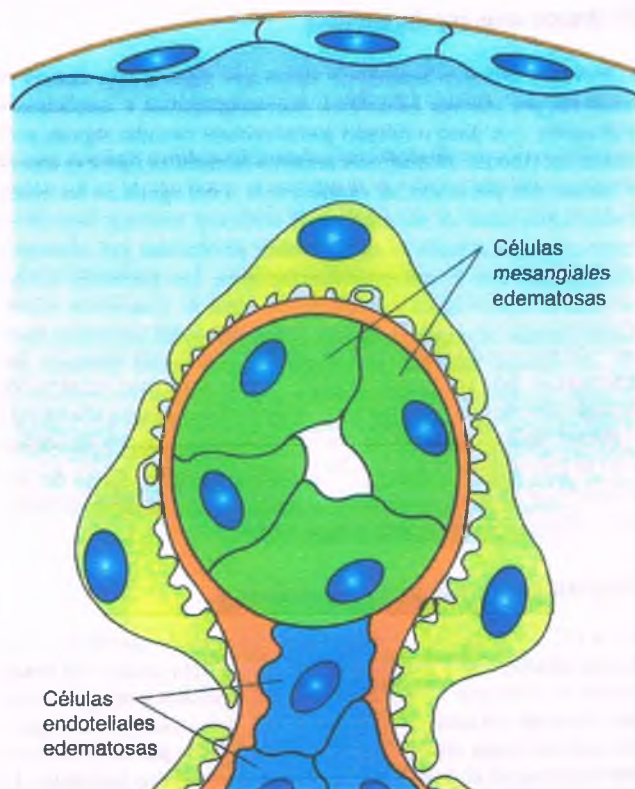


Figura 16-64. Nefropatía de la preeclampsia. La nefropatía de la preeclampsia, o nefropatía inducida por el embarazo, muestra un edema importante de las células endoteliales con estenosis de la luz. Tanto las células endoteliales como las mesangiales están crecidas y tienen múltiples vacuolas y estructuras vesiculares.

Los infartos renales suelen ser producto de embolias hacia las arterias interlobulillares o arqueadas

La causa principal de los infartos renales es la obstrucción embólica arterial.

FACTORES ETIOLÓGICOS: El tamaño del infarto varía en relación al tamaño del vaso ocluido. Son fuentes frecuentes de embolias:

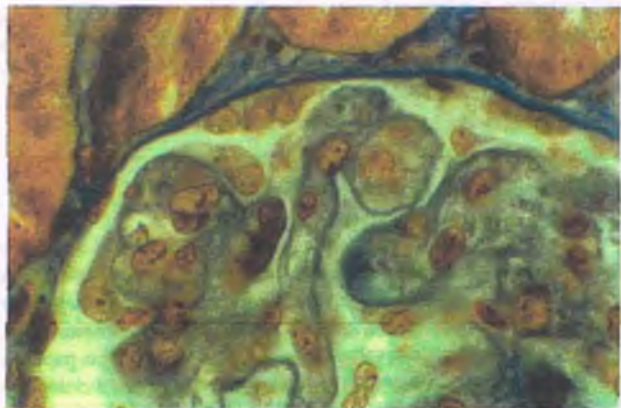


Figura 16-65. Preeclampsia. Las luces capilares están obstruidas por células endoteliales hinchadas (tinción tricrómica de Masson).

- Los **trombos murales** con infartos miocárdicos subyacentes o secundarios a la fibrilación auricular
- Las **válvulas infectadas** en la endocarditis bacteriana
- Las **placas ateroscleróticas complicadas** en la aorta

En ocasiones, se ocluye una rama de la arteria renal por trombosis agregada a aterosclerosis o arteritis subyacentes. Las luces de las pequeñas ramas de la arteria renal pueden estar afectadas en grado superlativo en la hipertensión maligna, la esclerodermia o el síndrome urémico-hemolítico, de modo que el aporte sanguíneo es insuficiente para mantener la viabilidad tisular. En la anemia de células falciformes, los eritrocitos drepanocíticos pueden causar infartos renales, en especial en las papilas, como se menciona antes. El infarto renal hemorrágico por trombosis de la vena renal puede complicar la deshidratación grave, en particular en los niños pequeños, pero también se observa en adultos con tromboflebitis séptica y trastornos vinculados con la hipercoagulabilidad. Por lo general, un infarto agudo causa dolor agudo de un flanco o dolor abdominal y hematuria.

El infarto de riñón completo por oclusión de la arteria renal principal es raro, debido a que, en general, la circulación colateral mantiene la viabilidad del órgano. De manera inexorable, en tal circunstancia, la **función renal cesa por completo**.



PATOLOGÍA: Son comunes las zonas cuneiformes de necrosis isquémica pálida y tamaño variable, con la base en la superficie capsular (fig. 16-66). Todas las estructuras de la zona afectada muestran necrosis coagulativa. Una zona hemorrágica rodea a los infartos agudos. Como en otros tejidos, la respuesta histológica a un infarto avanza por las fases de inflamación aguda, formación de tejido de granulación y fibrosis. Los infartos cicatrizados están bien circunscritos y las cicatrices corticales deprimidas contienen sombras de glomérulos obliterados, túbulos atroficados, fibrosis intersticial y un infiltrado crónico leve. En ocasiones, se encuentran calci-

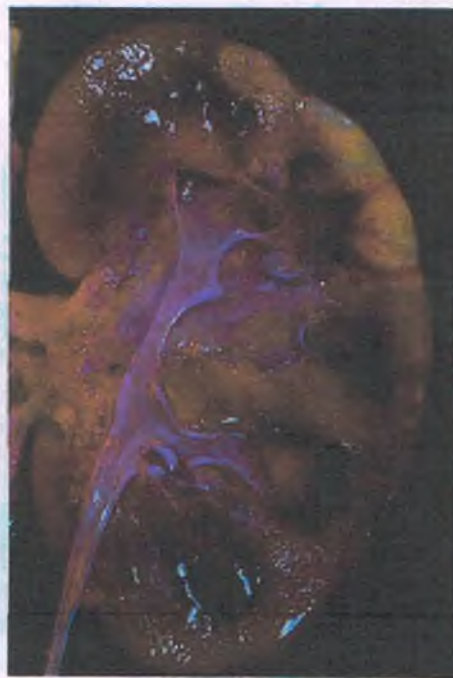


Figura 16-66. Infarto renal. Un corte transversal del riñón muestra zonas de múltiples infartos que se caracterizan por una palidez importante que se extiende hasta la superficie subcapsular.

ficación distrófica e infartos antiguos. En los bordes de un infarto cicatrizado, el tejido viable se asemeja al que se observa en la isquemia crónica, con atrofia tubular, fibrosis intersticial e infiltración crónica de células inflamatorias.

La necrosis cortical es secundaria a la isquemia grave y respeta a la médula

La necrosis cortical afecta a parte de la corteza renal o su totalidad. Se utiliza el término infarto para referirse a una zona (o unas cuantas) de necrosis causada por oclusión de las arterias, donde la **necrosis cortical** anuncia una necrosis isquémica más amplia.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La necrosis cortical renal puede complicar cualquier trastorno vinculado con un choque hipovolémico o endotóxico, donde el cuadro usual es el desprendimiento prematuro de la placenta en etapas avanzadas del embarazo (cap. 18). Todas las formas de choque pueden causar isquemia intrarrenal o prerenal reversible, que tal vez preceda a la necrosis cortical irreversible.

Los vasos rectos que proveen sangre arterial a la médula surgen de las arteriolas eferentes yuxtamedulares, proximales a los vasos que riegan la corteza externa. Así, la oclusión de los vasos corticales externos (por ejemplo, por vasoespasmo, trombos o microangiopatía trombótica) lleva a la necrosis cortical y respeta la médula. De manera experimental, la necrosis cortical renal puede ser causada por vasoconstrictores como la vasopresina y la serotonina, o por la aparición de un cuadro de coagulación intravascular diseminada (v. cap. 20).



PATOLOGÍA: La necrosis cortical puede variar en su presentación desde parches aislados hasta su confluencia (fig. 16-67). En las zonas con afectación más grave, todos los elementos del parénquima muestran necrosis coagulativa. De manera

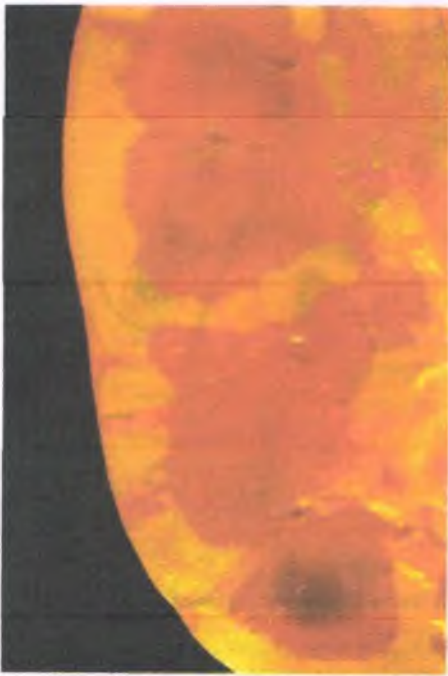


Figura 16-67. **Necrosis cortical renal.** La corteza del riñón es blanda y de un color amarillo pálido debido a una necrosis cortical difusa.

invariable, los túbulos contorneados proximales presentan necrosis, al igual que la mayor parte de los distales. En porciones viables adyacentes de la corteza, por lo general los glomérulos y los túbulos contorneados distales no se afectan, pero muchos túbulos contorneados proximales muestran lesión isquémica, como aplanamiento o necrosis epiteliales.

Con una necrosis extensa, la corteza se observa pálida y difusamente necrótica, excepto por bordes delgados de tejido viable situados apenas debajo de la cápsula y en la unión corticomedular, irrigados por vasos sanguíneos capsulares y medulares colaterales, respectivamente. Los pacientes que sobreviven a la necrosis cortical pueden presentar una calcificación distrófica notable de las zonas de necrosis.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La necrosis cortical grave se manifiesta como insuficiencia renal aguda, que al inicio puede ser indistinguible de la que causa la necrosis tubular aguda (NTA). Sin embargo, la primera suele ser irreversible. Tal vez se requiera una arteriografía o biopsia renal para lograr el diagnóstico. La recuperación está determinada por el grado de la afección, pero la hipertensión es frecuente en quienes sobreviven.

Enfermedades de túbulos e intersticio

Se denomina insuficiencia renal aguda al incremento agudo de la creatinina sérica. Se la clasifica como **prerenal**, cuando la causa es la disminución del riego sanguíneo a los riñones, **intrarrenal**, cuando se origina en una lesión del parénquima renal, y **posrenal**, si se produce por obstrucción de las vías urinarias. Hoy en día, la insuficiencia renal aguda se denomina **lesión renal aguda** y se clasifica de acuerdo con el segmento renal que sufre la afección principal: **glomerular** (por ejemplo, glomerulonefritis aguda), **vascular** (por ejemplo, vasculitis), **tubular** (por ejemplo, lesión tubular aguda por isquemia) o **intersticial** (nefritis intersticial aguda). *La causa más frecuente de lesión renal aguda intrarrenal es la lesión tubular isquémica aguda.*

Las necrosis tubulares agudas isquémica y nefrotóxica son causas frecuentes de insuficiencia renal aguda

La necrosis tubular aguda (NTA) produce una insuficiencia renal grave que puede ser reversible al alterarse la función epitelial tubular a causa de una isquemia o lesión tóxica. Puesto que la necrosis no suele ser una característica notable de la NTA, este proceso también se llama **lesión renal aguda**. La isquemia y las toxinas pueden causar lesión de los túbulos, que da lugar a insuficiencia renal aguda. La insuficiencia renal aguda prerenal isquémica es reversible desde el punto de vista fisiopatológico, sin cambios epiteliales tubulares estructurales. *Si la isquemia alcanza suficiente gravedad para causar una lesión epitelial tubular histológica, se considera una insuficiencia renal aguda intrarrenal o una lesión renal aguda isquémica.* La isquemia extensa puede causar necrosis manifiesta de las células epiteliales tubulares y se ha llamado **NTA**. Sin embargo, casi ninguna lesión tubular aguda isquémica conlleva necrosis epitelial tubular amplia y, por lo tanto, en ese contexto sería erróneo llamarla NTA.



PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS: Algunas causas de lesión renal aguda por NTA dependen de la lesión tubular aguda y se listan en la tabla 16-11.

En la NTA, la **lesión tubular isquémica aguda** es resultado de una menor perfusión renal, por lo general vinculada con hipotensión. Las células epiteliales tubulares, con su alto consumo energético deter-

Tabla 16-11

Causas de necrosis tubular aguda y de lesión tubular aguda

Insuficiencia renal aguda prerenal isquémica o lesión tubular aguda isquémica

Hemorragia masiva
Choque séptico
Quemadura grave
Deshidratación
Diarrea prolongada
Insuficiencia cardíaca congestiva
Redistribución de volumen (por ejemplo, pancreatitis, peritonitis)

Lesión tubular aguda por nefrotóxicas

Por antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos, anfotericina B)
Por agentes de contraste radiográfico
Por metales pesados (por ejemplo, mercurio, plomo, cisplatino)
Por solventes orgánicos (por ejemplo, etilenglicol, tetracloruro de carbono)
Por venenos (por ejemplo, dipiridilo)

Nefropatías con cilindros proteinicos del grupo hemo

Mioglobina (por rhabdomiólisis, por ejemplo, en una lesión por aplastamiento)
Hemoglobina (por hemólisis, por ejemplo, reacción a una transfusión)

minado por su tasa de actividad metabólica y sus numerosos organelos, son particularmente sensibles a la hipoxia y la anoxia, que determinan el agotamiento rápido de la adenosina trifosfato (ATP) intracelular en el epitelio tubular. La anomalía histopatológica más frecuente es un aplanamiento (simplificación) de las células epiteliales tubulares que resulta de la descamación del citoplasma apical hacia la orina (que determina la formación de cilindros pigmentados granulados que se pueden observar en la orina y detectar por análisis). Las células epiteliales tubulares pueden estar simplificadas (aplanadas) pero no necróticas en algunos pacientes con la NTA clínica usual. La necrosis manifiesta es menos frecuente.

La NTA nefrotóxica es causada por una lesión química de las células epiteliales. Las células epiteliales tubulares son más bien las preferidas de ciertas toxinas, porque las absorben y concentran. La elevada tasa de consumo de energía de las células epiteliales también las hace susceptibles a la lesión por toxinas que alteran las vías metabólicas oxidativas o de otro tipo. Se puede considerar a hemoglobina y mioglobina como toxinas endógenas capaces de inducir una NTA por lesión tubular aguda (nefropatía pigmentaria) cuando están presentes en la orina en altas concentraciones.

La fisiopatología de la lesión renal aguda por NTA implica disminución de la filtración glomerular y disfunción epitelial tubular por algunas o todas las causas siguientes (fig. 16-68):

- Vasoconstricción intrarrenal
- Alteración del tono arteriolar por retroalimentación tubuloglomerular
- Disminución de la presión hidrostática glomerular

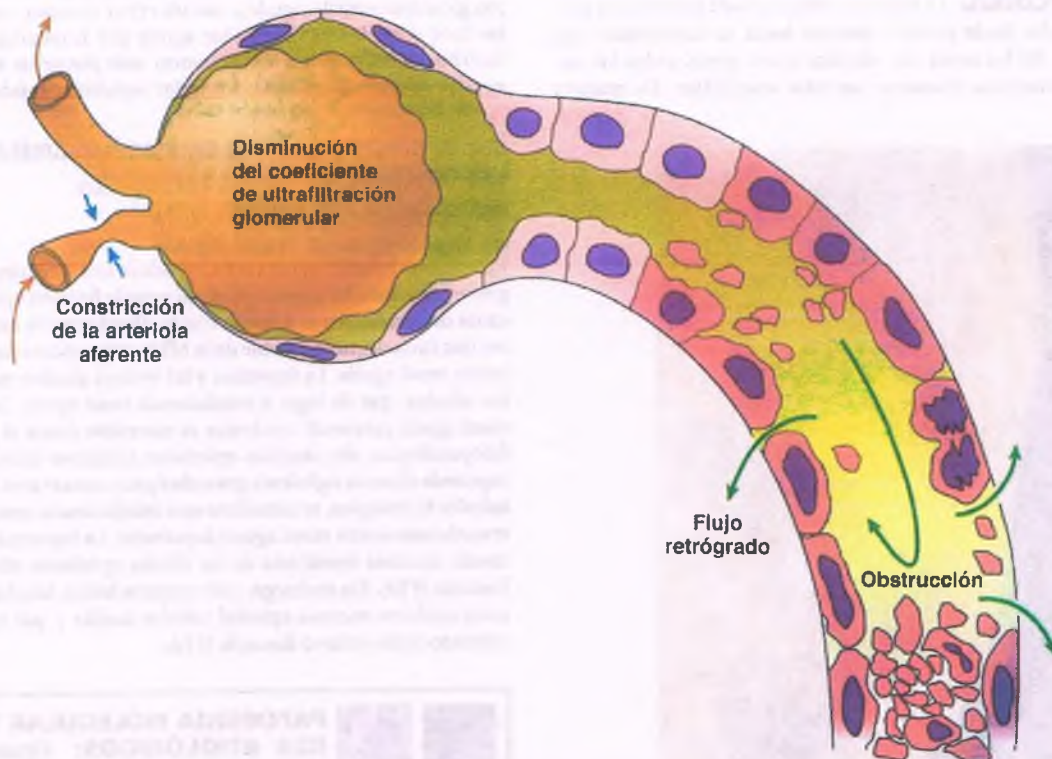


Figura 16-68. Patogenia de la insuficiencia renal aguda causada por lesión tubular aguda (necrosis tubular aguda). La descamación y la necrosis de las células epiteliales originan la formación de cilindros. La presencia de cilindros lleva a la obstrucción y aumento de la presión intraluminal, lo que disminuye la filtración glomerular. La vasoconstricción de la arteriola aferente, causada en parte por retroalimentación tubuloglomerular, produce disminución de la presión de filtración capilar glomerular. La lesión tubular y el aumento de la presión intraluminal causan retroceso de líquido de la luz al intersticio.

- Disminución de la permeabilidad capilar glomerular (Kf)
- Obstrucción tubular por restos celulares con aumento de la presión hidrostática
- Retroceso del filtrado glomerular hacia el intersticio por daño del epitelio tubular



PATOLOGÍA: En la lesión tubular aguda de la NTA isquémica, los riñones están edematizados con una corteza pálida y la médula congestiva. Los glomérulos y los vasos sanguíneos son normales. La lesión tubular es focal y más notable en los túbulos proximales y los segmentos gruesos del asa de Henle de la médula externa. El epitelio está aplanado, la luz está dilatada y el borde en cepillo se pierde (simplificación epitelial), en parte debido a la descamación del citoplasma apical, que aparece en la luz tubular distal y la orina en forma de cilindros granuloso pardos. (El color refleja los pigmentos citocrómicos renales). La microscopía electrónica muestra disminución de las invaginaciones de las membranas basolaterales de las células epiteliales tubulares proximales. Por lo general, no se observa necrosis amplia de las células epiteliales tubulares, pero puede ser evidente la simplificación. En su lugar, la “necrosis” es sutil, y se observa en células individuales dentro de algunos túbulos proximales o distales. Estas células necróticas aisladas, más unas cuantas viables, se descaman hacia la luz tubular, lo que provoca el desnudamiento focal de la membrana basal tubular (fig. 16-69). El edema intersticial es frecuente. Los vasos rectos de la médula externa están congestivos y a menudo contienen células nucleadas, entre las que predominan los leucocitos mononucleares.

La lesión tubular aguda de la NTA tóxica muestra una necrosis más amplia del epitelio tubular que la que suele observarse en la NTA por lesión tubular aguda isquémica (figs. 16-69 y 16-70). Sin embargo, la necrosis tóxica está limitada en gran parte a los segmentos tubulares

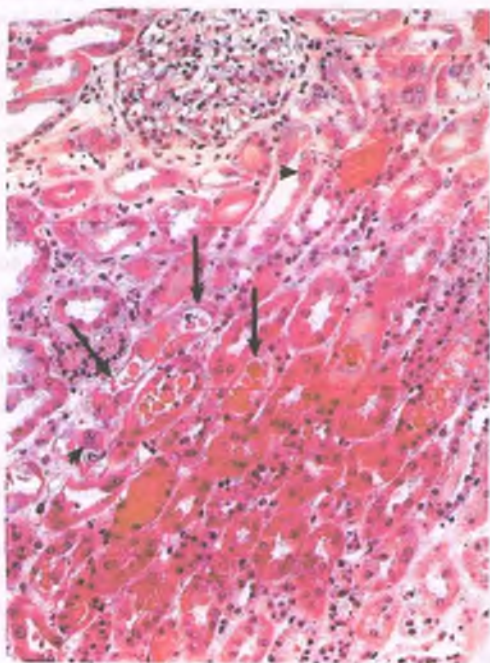


Figura 16-69. Lesión tubular aguda isquémica (necrosis tubular aguda). Es evidente la necrosis de las células epiteliales tubulares tanto por desnudación focal de la membrana basal tubular (flechas) como por las células epiteliales necróticas individuales presentes en algunas luces tubulares. También hay algunas células epiteliales de mayor tamaño con signos de regeneración (puntas de flecha). Obsérvese la ausencia de inflamación intersticial significativa.

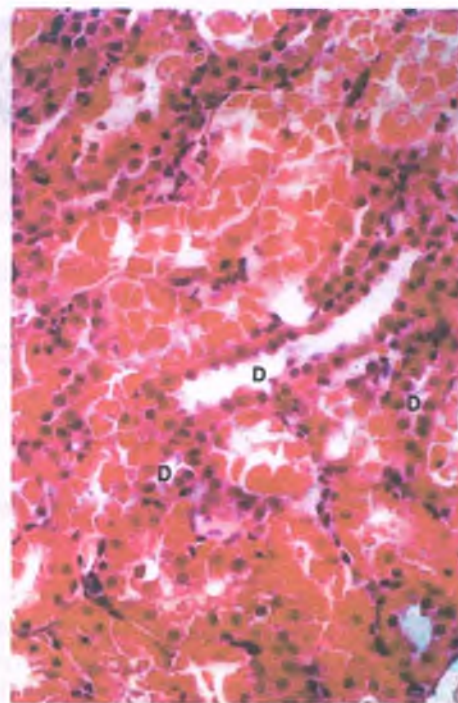


Figura 16-70. Necrosis tubular aguda tóxica por mercurio. Hay una amplia necrosis de las células epiteliales tubulares proximales, que respeta los túbulos distales y colectores (D). La inflamación intersticial es mínima.

que son más sensibles a una toxina particular, más a menudo el túbulo proximal. La NTA por lesión tubular aguda secundaria a hemoglobinuria o mioglobinuria también conlleva muchos cilindros tubulares rojos pardos, que adquieren dicha tonalidad por la presencia de pigmentos del grupo hemo.

Durante la fase de recuperación de la NTA por lesión tubular aguda con necrosis, el epitelio tubular se regenera por mitosis, aumento del tamaño de las células y sus núcleos y acumulación celular. Al final, los sobrevivientes acaban por mostrar un restablecimiento completo de la arquitectura renal normal.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La NTA por isquemia es la principal causa de insuficiencia renal aguda. Es característico un valor de la creatinina sérica que se eleva con celeridad, por lo general con disminución del volumen urinario (oliguria). La insuficiencia renal aguda no oligúrica es menos frecuente. El análisis de orina muestra degeneración de las células epiteliales y “cilindros granuloso” pardos y sucios (cilindros de la insuficiencia renal aguda), con restos celulares ricos en pigmentos citocrómicos. El análisis de orina puede ayudar a diferenciar entre las tres principales enfermedades intrínsecas que causan insuficiencia renal aguda (tabla 16-12). La lesión tubular aguda prerrenal por isquemia conlleva una excreción fraccional de sodio menor del 1%, en tanto que la lesión tubular aguda intrarrenal conlleva una excreción de sodio mayor del 2%, que es un índice de daño epitelial tubular manifiesto.

La duración de la insuficiencia renal en los pacientes con NTA por lesión tubular aguda isquémica depende de muchos factores, en especial de la naturaleza y reversibilidad de la causa. Muchos pacientes presentan uremia (azoemia, retención de líquidos, acidosis metabólica, hiperpotasemia), al menos en forma transitoria, y pueden requerir diálisis. Si la lesión se resuelve de inmediato después de su inicio, la función renal a menudo se recupera en 1 o 2 semanas, si bien puede retrasarse

Tabla 16-12

Análisis de orina en la insuficiencia renal aguda

Causas de insuficiencia renal aguda	Signos en el sedimento urinario
Lesión tubular aguda	Cilindros pardos oscuros y células epiteliales
Glomerulonefritis aguda	Cilindros eritrocíticos y proteinuria
Nefritis tubulointersticial aguda	Cilindros leucocitarios y piuria

durante meses. El aumento del volumen urinario y una reducción de la creatinina sérica son signos de la fase de recuperación.

La pielonefritis es una infección bacteriana del riñón

Pielonefritis aguda


PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:

Las bacterias gramnegativas fecales, en especial *E. coli*, causan el 80% de las pielonefritis agudas. La *E. coli* que causa infecciones de vías urinarias (*E. coli* uropatógena) tiene factores de virulencia que refuerzan su capacidad de causar no sólo infecciones de las vías urinarias sino también pielonefritis. Las mejores estudiadas de ellas son las adhesinas en las fimbrias (pili) codificadas por los genes de *pili relacionados con la pielonefritis (PAP)*. Las fimbrias de la *E. coli* uropatógena se adhieren a los sitios de unión de la adhesina de las células uroteliales, así como a las epiteliales del riñón. La infección alcanza el riñón al ascender a través de las vías urinarias, un proceso que depende de varios factores.

- Infección urinaria bacteriana
- Reflujo ascendente de orina infectada a los uréteres en dirección a la pelvis y los cálices renales
- Entrada de bacterias a través de las papilas hacia el parénquima renal

Las infecciones vesicales que preceden a la pielonefritis aguda son más frecuentes en las mujeres por su uretra corta, ausencia de secreciones prostáticas antibacterianas y facilitación de la migración bacteriana por el coito. En algunas mujeres que presentan una vulnerabilidad inusual a las infecciones recurrentes de las vías urinarias, la flora comensal uretral normal es sustituida por microorganismos fecales. Este cambio en la flora puede reflejar una higiene deficiente, efectos hormonales y predisposición genética (por ejemplo, aumento de la cifra de receptores de *E. coli* en las células uroteliales).

El embarazo predispone a la pielonefritis aguda por varios motivos, entre los cuales destaca una alta frecuencia de bacteriuria asintomática (10%), de la que un 25% avanza hasta la pielonefritis aguda. Otras causas incluyen el aumento del volumen de orina residual debido a las cifras altas de progesterona que hacen flácida la musculatura de la vejiga y menos capaz de expulsar la orina.

De manera habitual, la vejiga se vacía por completo, y sólo permanecen en su interior menos 2 a 3 ml de orina residual. La adición posterior de orina estéril desde los riñones diluye cualquier grupo de bacterias que pudiese haber alcanzado la vejiga. Sin embargo, cuando el volumen de orina residual aumenta (por ejemplo, con la obstrucción prostática o la atonía vesical por trastornos neurológicos,

como la paraplejía o la neuropatía diabética), la orina estéril proveniente de los riñones es insuficiente para diluir la orina residual vesical y prevenir la acumulación de bacterias. La glucosuria de la diabetes también facilita la infección al proveer un rico medio de cultivo bacteriano.

Las bacterias de la orina vesical no suelen ascender a los riñones. Por lo regular, el uréter se inserta en la pared de la vejiga en un ángulo agudo (fig. 16-71) y su porción más distal transcurre en forma paralela a la pared vesical, entre la mucosa y la muscular. El aumento de la presión intravesical durante la micción ocluye la luz distal del uréter e impide el reflujo de orina. Una anomalía anatómica, un trayecto corto del uréter dentro de la pared vesical, lleva a su inserción más perpendicular respecto de la superficie de la mucosa vesical. Como consecuencia, más que ocluir la luz bajo las fuerzas de la presión intravesical de la micción, se impulsa orina hacia el uréter permeable. Este reflujo puede proyectar la orina hacia la pelvis y los cálices renales.

Incluso si la presión del reflujo lleva bacterias a los cálices, el parénquima renal no se contamina de manera forzosa. La convexidad de las papilas simples de los cálices centrales bloquea el reflujo de orina (fig. 16-71), pero la concavidad de las papilas compuestas periféricas permite un acceso más fácil al sistema colector. Sin embargo, cuando la presión es prolongada, como en la uropatía obstructiva, incluso las papilas simples terminan por ser vulnerables a la entrada retrógrada de orina. Desde los túbulos colectores, las bacterias tienen acceso al intersticio y los túbulos renales.

Además de ascender por la orina, las bacterias y otros microorganismos patógenos pueden tener acceso al parénquima renal a través de la sangre, lo que causa pielonefritis hematógena. Por ejemplo, en la endocarditis bacteriana, los microorganismos grampositivos como los estafilococos pueden diseminarse desde una válvula infectada y establecer una infección renal. Por lo general, el riñón se afecta en la tuberculosis miliar. Los hongos, como los del género *Aspergillus*, pueden sembrar los riñones de un hospedero en inmunodepresión. Las infecciones hematógenas renales afectan de manera preferencial la corteza.



PATOLOGÍA: En la pielonefritis aguda, los riñones presentan pequeños abscesos blancos en las superficies subcapsulares y las de corte. El urotelio de cálices y pelvis puede estar hiperémico y cubierto por un exudado purulento. La enfermedad suele ser focal y gran parte del riñón presenta aspecto normal.

Casi todas las infecciones afectan sólo unos cuantos sistemas papilares. Al microscopio, el parénquima, en particular la corteza, suele mostrar destrucción focal extensa por el proceso inflamatorio, si bien vasos y glomérulos a menudo se conservan de manera preferencial. Los infiltrados inflamatorios contienen de manera predominante neutrófilos, que a menudo llenan los túbulos y, en especial, los conductos colectores (fig. 16-72). En casos graves de pielonefritis aguda puede producirse necrosis de las puntas papilares (fig. 16-73) o la infección tal vez se extienda más allá de la cápsula renal y cause un absceso perinéfrico.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas de la pielonefritis aguda incluyen fiebre, escalofríos, sudación, malestar general, dolor de flanco e hipersensibilidad del ángulo costovertebral. Es frecuente la leucocitosis con neutrofilia.

A menudo es difícil diferenciar una infección de vías urinarias altas y bajas, pero el signo de cilindros leucocitarios en la orina respalda el diagnóstico de pielonefritis.

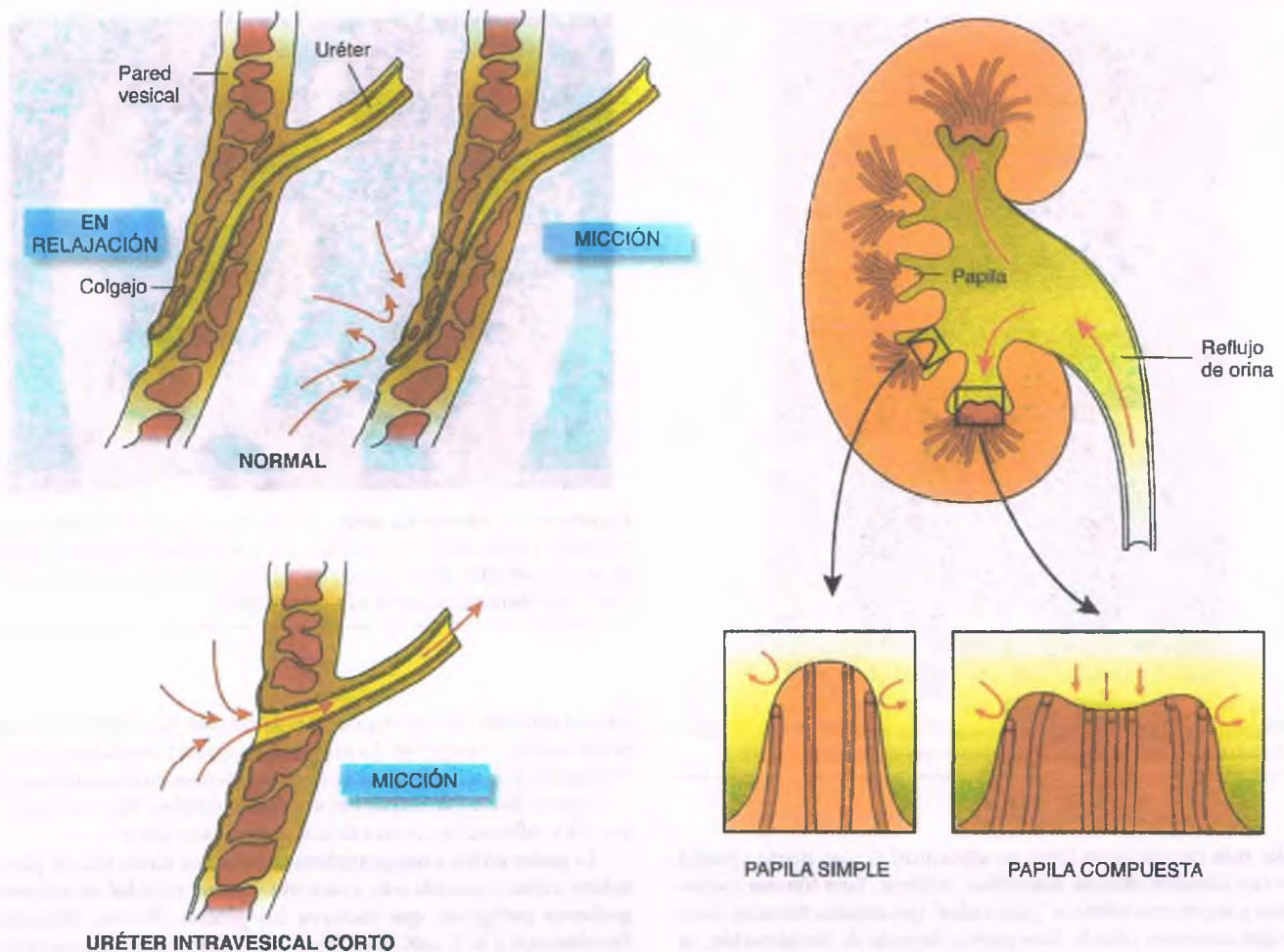


Figura 16-71. Características anatómicas de la vejiga y el riñón en la pielonefritis por reflujo ureterovesical. En la vejiga normal, la porción distal del uréter intravesical transcurre entre la mucosa y la muscular, donde forma una especie de colgajo mucoso. Durante la micción, el aumento de la presión intravesical comprime el colgajo contra la pared vesical y así ocluye la luz. Las personas con un uréter intravesical corto congénito carecen de tal colgajo de mucosa debido a que el ángulo de entrada del uréter a la vejiga se aproxima a los 90°. Así, la micción impulsa orina hacia el uréter. En la pelvis renal, las papilas simples de los cálices centrales son convexas y no permiten el reflujo fácil de orina. Por el contrario, el componente de las papilas periféricas es cóncavo y permite la entrada de orina por reflujo.

Pielonefritis crónica



FACTORES ETIOLÓGICOS: La pielonefritis crónica es causada por una infección bacteriana recurrente y persistente debida a obstrucción de las vías urinarias, reflujo de orina, o ambos (fig. 16-74). Es controvertido si el reflujo infectado puede producir o no pielonefritis crónica.

En la pielonefritis crónica causada por reflujo u obstrucción, se afectan de preferencia el tejido medular y la corteza suprayacente por una inflamación aguda y crónica recurrente. A continuación, se presentan la atrofia y cicatrización progresivas con contracción resultante de la punta papilar afectada (o descamación si hay necrosis papilar) y adelgazamiento de la corteza suprayacente. Este proceso da lugar al aspecto macroscópico distintivo de una amplia zona deprimida de fibrosis y atrofia cortical que cubre a un cáliz dilatado (**caliectasia**) (fig. 16-75).



PATOLOGÍA: La imagen histológica de la pielonefritis crónica es inespecífica. Muchas enfermedades causan lesión crónica del compartimento tubulointersticial e inducen una inflamación intersticial crónica, fibrosis intersticial y atrofia tubular. Así, la pielonefritis crónica es una de muchas causas de un patrón de lesión denominado **nefritis tubulointersticial crónica**. El aspecto macroscópico de la pielonefritis crónica es más peculiar. Sólo la pielonefritis crónica y la nefropatía por analgésicos producen caliectasia y cicatrización corticomedular suprayacente. En la uropatía obstructiva, todos los cálices y la pelvis renal están dilatados y el parénquima muestra un adelgazamiento uniforme (fig. 16-75). En casos vinculados con reflujo vesicoureteral, los cálices de los polos del riñón se expanden de manera preferencial y están vinculados con una cicatriz gruesa bien definida suprayacente, que indenta la superficie renal. Al microscopio, las cicatrices contienen túbulos dilatados atrofícos rodeados por fibrosis intersticial e infiltrados por células inflamatorias crónicas (fig. 16-76). El cambio

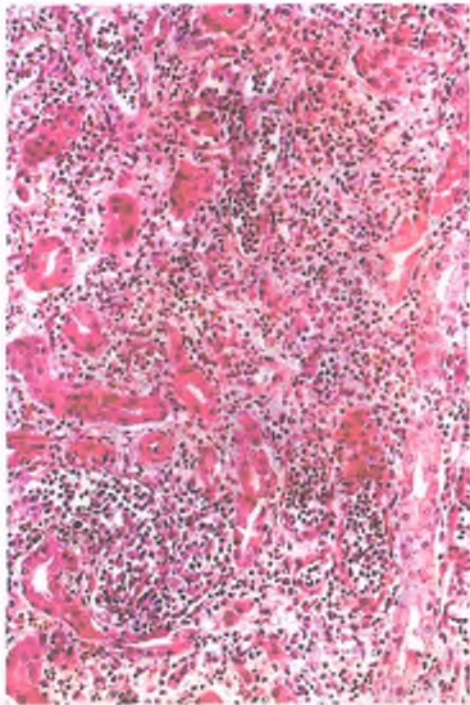


Figura 16-72. Pielonefritis aguda. En los túbulos colectores y el tejido intersticial, está presente un infiltrado extenso por neutrófilos.



Figura 16-73. Necrosis papilar. El riñón cortado a la mitad muestra dilatación de la pelvis renal y de los cálices como consecuencia de la obstrucción de las vías urinarias. Todas las papilas están necróticas y se observan como zonas amarillentas bien demarcadas, desgarradas.

tubular más característico (pero no específico) es una atrofia epitelial grave con cilindros difusos, eosinófilos, hialinos. Tales túbulos corresponden a segmentos esféricos "pellizcados" que simulan folículos tiroideos que contienen coloide. Este patrón, llamado de **tiroidización**, es resultado de la rotura de los túbulos, donde los segmentos residuales

forman esféculas. Tal vez los glomerulos no se afecten, muestren fibrosis periglomerular o esclerosis. La pérdida de la mayor parte de las nefronas funcionales puede llevar a una glomerulosclerosis focal secundaria. Es frecuente la fibrosis de las paredes arterial y arteriolar. Hay cicatrización notable e inflamación crónica de la mucosa de los cálices.

La **pielonefritis xantogranulomatosa** es una forma rara de pielonefritis crónica causada más a menudo por una variedad de microorganismos patógenos, que incluyen los géneros *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* y la *E. coli*. El nombre deriva del aspecto macroscópico amarillo de las lesiones nodulares renales, causado por la presencia de

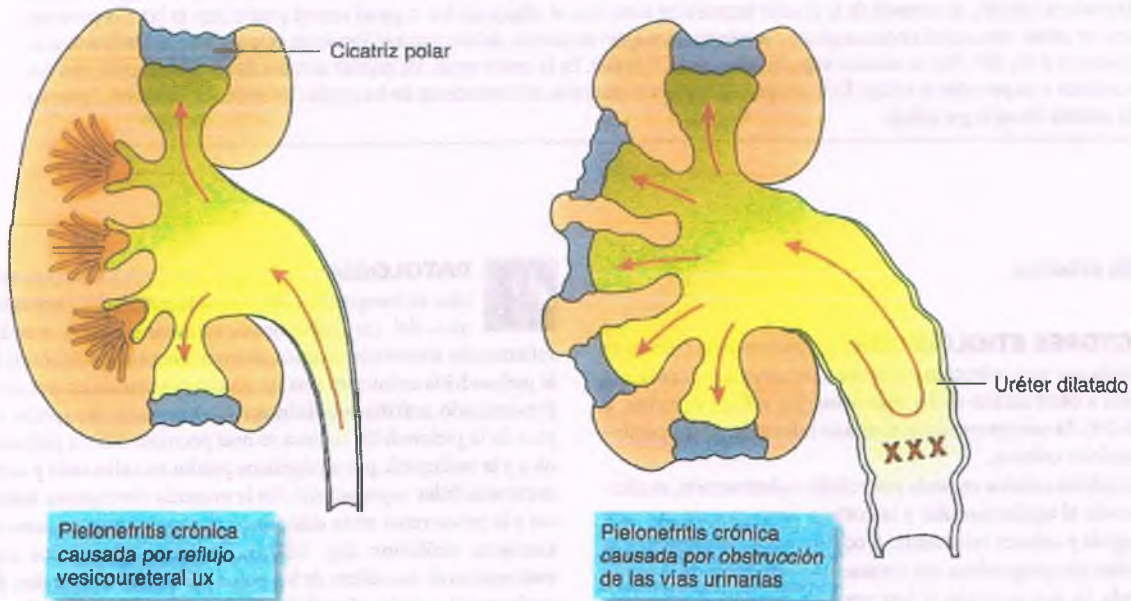


Figura 16-74. Los dos principales tipos de pielonefritis crónica. Izquierda. El reflujo vesicoureteral causa infección de las papilas compuestas periféricas y, por lo tanto, cicatrización en los polos renales. **Derecha.** La obstrucción de las vías urinarias causa reflujo de orina a alta presión, que produce infección de todas las papilas, cicatrización difusa del riñón y adelgazamiento de la corteza.

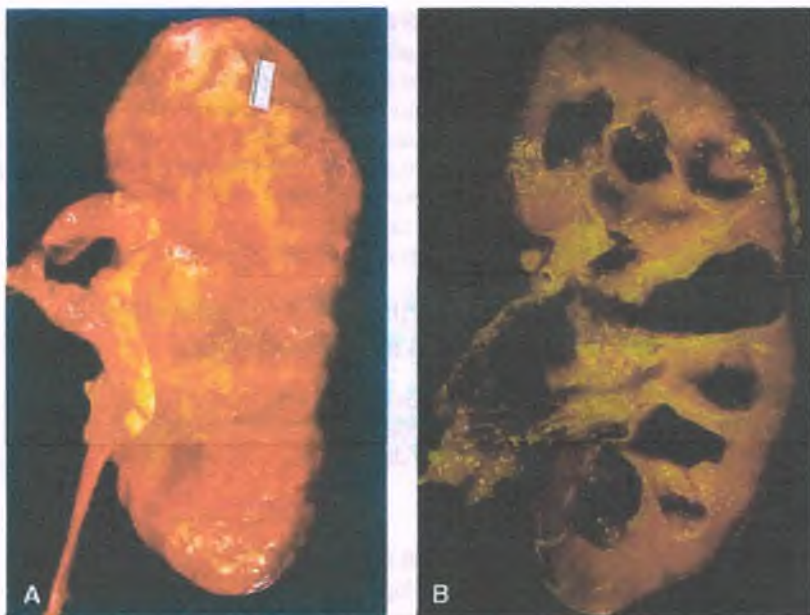


Figura 16-75. Pielonefritis crónica. A. La superficie cortical contiene muchas cicatrices irregulares deprimidas (zonas rojas). B. Hay dilatación notable de los cálices (caliectasia) causada por la destrucción inflamatoria de las papilas, con atrofia y cicatrización de la corteza suprayacente.

numerosos macrófagos espumosos cargados de lípidos (células xantomatosas). La enfermedad suele ser unilateral. Las manifestaciones clínicas e histopatológicas se pueden confundir con las del carcinoma de células renales (CCR).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los pacientes con pielonefritis crónica tiene síntomas episódicos de infección de las vías urinarias o pielonefritis aguda, como fiebre y dolor de flanco recurrentes. Algunos presentan una evolución silente hasta que aparece la nefropatía de etapa terminal. El análisis de orina muestra leucocitos y los estudios de imagen revelan caliectasia y cicatrización cortical.

La nefropatía por analgésicos es resultado de un consumo crónico exagerado de esos fármacos

Por lo general, los pacientes con nefropatía por analgésicos han tomado más de 2 kg de estos, a menudo en combinación, como ácido acetilsalicílico y paracetamol. La fenacetina conduce con mayor frecuencia a la nefropatía y está prohibida en muchos países, incluido Estados Unidos. El paracetamol induce nefropatía con más facilidad que el ácido acetilsalicílico o los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se desconoce la base de la nefropatía por analgésicos. Las posibilidades incluyen nefrotoxicidad directa, daño isquémico por cambios vasculares inducidos por el fármaco, o ambos.



PATOLOGÍA: La lesión medular y la necrosis papilar parecen ser los hechos iniciales en la nefropatía por analgésicos, seguidas por atrofia, inflamación crónica y cicatrización de la corteza suprayacente. La anomalía histopatológica más temprana es un engrosamiento homogéneo distintivo de las paredes capilares, apenas debajo del epitelio de transición del aparato urinario. Los cambios parenquimatosos tempranos se confinan a las papilas y la médula interna, y constan de engrosamiento focal de la membrana basal de los túbulos y capilares, fibrosis intersticial y necrosis coagulativa focal. Las áreas necróticas acaban por confluir y se extienden a la unión corticomédular, después de lo cual se afectan los túbulos colectores. Se encuentran pocas células inflamatorias alrededor de los focos de necrosis. Al final, toda la papila se necrosa (necrosis papilar), pero suele permanecer como una masa sin estructura en su sitio. Es frecuente la calcificación distrófica de tales papilas necróticas. Las papilas pueden permanecer parcialmente unidas en la zona de demarcación o descamarse por completo. Hay atrofia tubular secundaria, fibrosis intersticial e inflamación crónica en la corteza suprayacente.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los signos y síntomas se presentan sólo en las fases avanzadas de la nefropatía por analgésicos e incluyen incapacidad para concentrar la orina, acidosis tubular distal, hematuria, hipertensión y anemia. La descamación de las puntas papilares necróticas hacia la pelvis renal puede causar cólico a su paso por los uréteres. A menudo se produce insuficiencia renal progresiva y lleva hasta la nefropatía terminal.

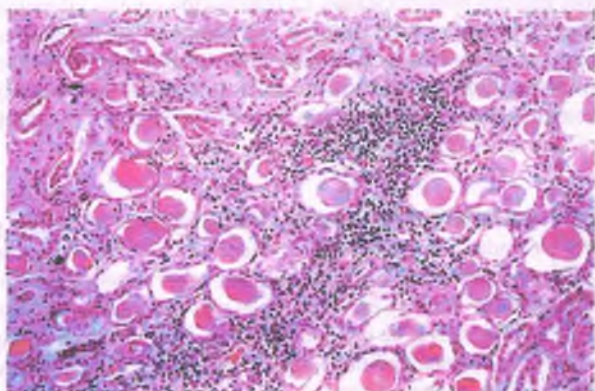


Figura 16-76. Una fotografía bajo microscopia óptica muestra dilatación y atrofia tubulares, con muchos túbulos que contienen cilindros hialinos y eosinófilos que simulan el coloide de los folículos tiroideos (la llamada tiroidización). El intersticio está cicatrizado y contiene un infiltrado crónico de células inflamatorias.

La nefritis tubulointersticial aguda (hipersensibilidad) inducida por fármacos es una respuesta inmunitaria mediada por células

PATOGENIA MOLECULAR: La nefritis tubulointersticial aguda inducida por fármacos se caracteriza, en el terreno histológico, por la presencia de infiltrados de células T activadas y eosinófilos, un patrón que indica una reacción inmunitaria de tipo IV mediada por células. El inmunógeno podría ser el fármaco mismo, el fármaco unido a ciertos componentes tisulares, un metabolito del fármaco o un componente tisular alterado por su presencia. Los fármacos que participan con más frecuencia son los AINE, los diuréticos y ciertos antibióticos, en especial los β -lactámicos, así como las penicilinas sintéticas y las cefalosporinas.



PATOLOGÍA: Al microscopio se observa una infiltración en parches de la corteza y (en un grado mucho menor) la médula por linfocitos y eosinófilos ocasionales (5 a 10% de los leucocitos totales en el tejido) (fig. 16-77). Los eosinófilos tienden a concentrarse en pequeños focos y pueden observarse dentro de la luz tubular y en la orina. Los neutrófilos son raros; su presencia debería dar lugar a la sospecha de pielonefritis o infección bacteriana hematógena. Pueden observarse focos granulomatosos, en especial en etapas posteriores de la enfermedad. Los túbulos proximales y distales presentan invasión focal por leucocitos ("tubulitis"). Los glomérulos y los vasos sanguíneos están libres de inflamación, pero la nefritis tubulointersticial inducida por fármacos secundaria a AINE puede mostrar glomerulopatía de cambio mínimo.

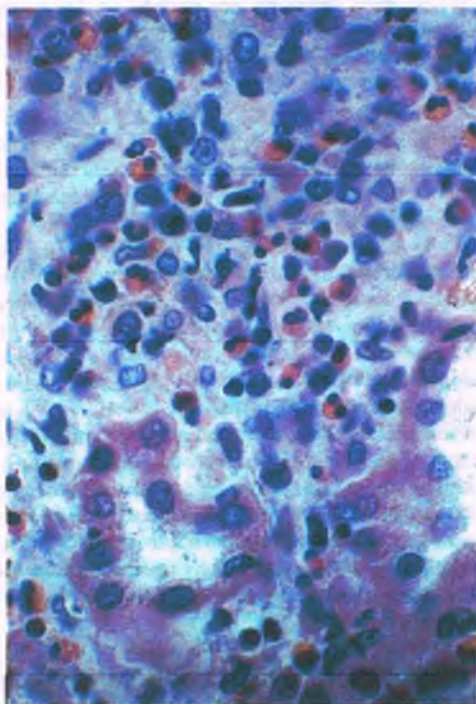


Figura 16-77. Nefritis tubulointersticial por hipersensibilidad. Hay edema intersticial e infiltración por leucocitos mononucleares con eosinófilos entremezclados.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La nefritis tubulointersticial aguda suele presentarse como insuficiencia renal aguda, por lo general casi 2 semanas después que se inicia un fármaco. El análisis de orina muestra eritrocitos, leucocitos (incluidos los eosinófilos) y a veces cilindros de leucocitos. Los defectos tubulares son frecuentes e incluyen pérdida de sodio, glucosuria, aminoaciduria y acidosis tubular renal. También pueden presentarse manifestaciones alérgicas sistémicas como fiebre y exantema. La mayoría de los pacientes se recupera por completo en varias semanas o meses si se descontinúa el fármaco causal.

La nefropatía con cilindros de cadenas ligeras puede complicar al mieloma múltiple

La nefropatía con cilindros de cadenas ligeras es una lesión renal causada por la presencia de cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales en la orina que producen lesión epitelial tubular y numerosos cilindros tubulares.



PATOGENIA MOLECULAR: Como se explicó antes, el mieloma múltiple puede producir amiloidosis AL, enfermedad por depósito de cadenas ligeras, enfermedad por depósito de cadenas pesadas y nefropatía por cilindros de cadenas ligeras. Esta última es la enfermedad renal que con más frecuencia se vincula con el mieloma múltiple y es causada por la filtración glomerular de cadenas ligeras circulantes. Al pH ácido usual de la orina, las cadenas ligeras se unen a glucoproteínas de Tamm-Horsfall, que secretan las células epiteliales tubulares distales, y forman cilindros. Se produce disfunción renal por la toxicidad de las cadenas ligeras libres sobre el epitelio tubular y la obstrucción por cilindros. La estructura de las cadenas ligeras determina si han de producir nefropatía por cilindros de cadenas ligeras, amiloidosis AL o enfermedad por depósito de cadenas ligeras. Algunos pacientes ocasionales muestran varias de estas enfermedades renales.



PATOLOGÍA: las lesiones tubulares muestran muchos cilindros densos, muy brillantes, eosinófilos y vidriosos (hialinos) en los túbulos distales y los colectores (fig. 16-78). Los cilindros suelen tener fracturas, bordes angulares y un aspecto cristalino. Pueden inducir reacciones de cuerpo extraño con macrófagos y células gigantes multinucleadas. La inflamación crónica intersticial y el edema acompañan por lo general a las lesiones tubulares. Las lesiones más crónicas muestran fibrosis intersticial y atrofia tubular. A menudo, se observan depósitos de calcio focales (nefrocalcinosis) en el intersticio fibrótico de los túbulos. Por inmunotinción, los cilindros contienen cadenas ligeras y proteínas de Tamm-Horsfall.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras puede manifestarse como insuficiencia renal aguda o crónica. Suele haber proteinuria, pero no por necesidad en el rango nefrótico, y con más frecuencia consta sobre todo de cadenas ligeras de inmunoglobulinas. En el mieloma múltiple, la proteinuria en grado nefrótico sugiere amiloidosis AL o enfermedad por depósito de cadenas ligeras, más que nefropatía por cilindros de cadenas ligeras.

En la nefropatía por uratos, se depositan cristales de urato en los túbulos y el intersticio

Cualquier trastorno con aumento de las cifras sanguíneas de ácido úrico puede causar nefropatía por urato. En esta categoría, la enfermedad crónica clásica es la gota primaria (v. cap. 26).

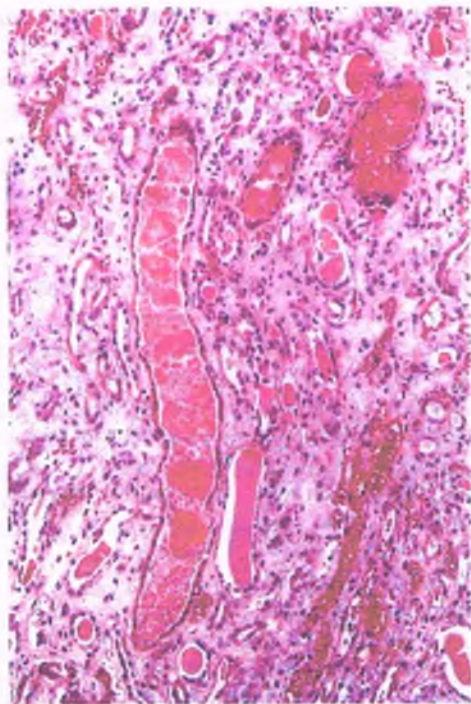


Figura 16-78. Nefropatía por cilindros de cadenas ligeras. Una fotografía bajo microscopía óptica muestra numerosos cilindros dentro de las luces tubulares.

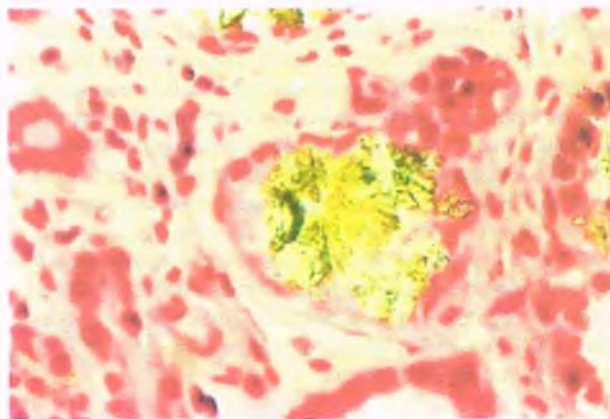


Figura 16-79. Nefropatía por urato. Un corte por congelación muestra depósitos tubulares de cristales de ácido úrico.

se presentan en el 20% de los pacientes con gota crónica y el 40% de aquellos con hiperuricemia aguda.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La nefropatía aguda por urato se manifiesta como insuficiencia renal aguda; la nefropatía crónica por urato causa defectos tubulares renales crónicos. Aunque se observan lesiones renales histológicas en la mayoría de los pacientes con gota crónica, menos de la mitad presenta alteración renal funcional significativa.

La nefrocalcinosis es el depósito de calcio en el parénquima renal



PATOGENIA MOLECULAR: En la nefropatía crónica por urato secundaria a la gota, se deposita urato monosódico cristalino en los túbulos y el intersticio. La nefropatía aguda por urato puede obedecer a un mayor recambio celular (por ejemplo, leucemia o policitemia). Por ejemplo, la quimioterapia contra las neoplasias malignas da lugar al **síndrome de lisis tumoral**, que determina un incremento súbito en el ácido úrico sanguíneo por la necrosis masiva de las células cancerosas. El catabolismo hepático de grandes cantidades de purinas liberadas del ADN de las células necróticas lleva a la hiperuricemia. Los cristales de ácido úrico se precipitan a raíz del pH ácido de los túbulos colectores y causan obstrucción e insuficiencia renal aguda. La interferencia en la excreción del ácido úrico (por ejemplo, ingestión crónica de ciertos diuréticos) también puede causar hiperuricemia. La intoxicación crónica por plomo interfiere con la secreción de ácido úrico por los túbulos proximales y lleva a la **gota saturnina**.



PATOGENIA MOLECULAR: La hipercalcemia puede causar nefrocalcinosis (tabla 16-13), la formación de cálculos que contienen calcio (**nefrolitiasis**), o ambas. La nefrocalcinosis puede alterar la función renal, y en especial causar defectos tubulares como una mala capacidad de concentración, la pérdida de sal y la acidosis tubular renal. Si la nefrocalcinosis es causada por hipercalcemia, se clasifica como **calcificación metastásica**, en tanto que la calcificación en sitios de lesión parenquimatosa renal (por ejemplo, infartos o necrosis cortical) es representativa de la **calcificación distrófica**.



PATOLOGÍA: En la nefropatía aguda por urato, el ácido úrico que se precipita en los túbulos colectores se observa a simple vista como tiras amarillas en las papilas. A la observación microscópica, los depósitos tubulares parecen amorfos, pero en los cortes por congelación se hacen evidentes cristales birrefringentes (fig. 16-79). En localización proximal a la obstrucción los túbulos están dilatados. En los túbulos colectores, los cristales de ácido úrico también pueden inducir reacciones de cuerpo extraño.

El proceso patológico básico de la nefropatía crónica por urato es similar al de la forma aguda, pero la evolución prolongada produce mayor depósito de cristales de urato en el intersticio, fibrosis intersticial y atrofia cortical. La característica diagnóstica es el **tofo gotoso**, un cúmulo focal de cristales de urato rodeado por células inflamatorias que puede parecer granulomatoso e incluye células gigantes multinucleadas. Los cálculos de ácido úrico suponen el 10% de los casos de urolitiasis y

Tabla 16-13

Causas de hipercalcemia que llevan a la nefrocalcinosis

Aumentos de la resorción del calcio óseo

- Osteodistrofia renal
- Hiperparatiroidismo primario
- Neoplasias que producen parathormona o una proteína similar a la parathormona
- Neoplasias y metástasis osteolíticas

Aumento de la absorción intestinal de calcio

- Hipercalcemia idiopática
- Exceso de vitamina D
- Síndrome de leche alcalina
- Sarcoidosis

La nefropatía aguda por fosfato es una forma de nefrocalcinosis que corresponde a una complicación rara de los preparados con fosfato de limpieza intestinal que se usan antes de la colonoscopia. Los factores de riesgo de esta complicación incluyen edad avanzada, insuficiencia renal y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina. El riesgo disminuye al evitar la deshidratación excesiva durante la limpieza intestinal. En el contexto clínico, la nefropatía aguda por fosfato se caracteriza por lesión renal aguda varias semanas después del uso de una preparación de limpieza intestinal con fosfato. Desde el punto de vista patológico, los depósitos de fosfato de calcio en los túbulos distales y colectores lesionados suele acompañarse de fibrosis intersticial e inflamación crónica.



PATOLOGÍA: En la necropsia, el 20% de los riñones presenta depósitos pequeños de calcio que carecen de significado funcional o vínculo reconocido con la hipercalcemia. En los pacientes con nefrocalcinosis secundaria a hipercalcemia, el grado de calcificación varía desde depósitos microscópicos hasta acumulación notable visible de calcio, macroscópica y radiológicamente. Si la hipercalcemia es grave (por ejemplo, la causada por hiperparatiroidismo primario), la exploración macroscópica revela de manera característica cicatrices cuneiformes dispersas entre tejido renal relativamente normal. Tales cicatrices reflejan la atrofia del parénquima y la fibrosis intersticial causada por la calcificación. Al examen microscópico, hay una calcificación importante de las membranas basales tubulares renales, en particular en los túbulos contorneados proximales. El tejido intersticial también contiene depósitos de calcio, que asimismo se acumulan en el citoplasma de las células epiteliales tubulares, las cuales terminan por degenerarse y descamarse hacia la luz, donde se agregan como cilindros calcificados. Glomérulos dispersos muestran una calcificación de la cápsula de Bowman. Las arterias intrarrenales también pueden calcificarse. Los depósitos de calcio se tiñen de un color azul intenso con la hematoxilina. Son negros con la tinción de Von Kossa, más específica. Por microscopia electrónica, las mitocondrias de las células epiteliales tubulares renales contienen abundantes depósitos de calcio.

Cálculos renales (nefrolitiasis y urolitiasis)

Por nefrolitiasis y urolitiasis se entiende la presencia de cálculos dentro del sistema colector renal (**nefrolitiasis**) o en otros sitios del sistema colector de las vías urinarias (**urolitiasis**). A menudo se forman y acumulan cálculos en la pelvis y los cálices renales. Varían en su composición, lo que depende de factores individuales, la región geográfica, alteraciones metabólicas y la presencia de infección.

Por motivos desconocidos, los cálculos renales son más frecuentes en los varones que en las mujeres y varían en tamaño desde el de la grava (<1 mm de diámetro) hasta los grandes que dilatan toda la pelvis renal. A pesar de que pueden tolerarse bien, en algunos casos llevan a la hidronefrosis y la pielonefritis grave. También pueden erosionar la mucosa y causar hematuria. El paso de un cálculo al uréter produce un dolor de flanco muy intenso, el cólico renal. Hasta fecha reciente, la mayor parte de los cálculos renales requería exéresis quirúrgica, pero hoy son eficaces la desintegración ultraecográfica (litotripsia) y la extracción por endoscopia. Un cálculo urinario suele vincularse con cifras sanguíneas y de excreción urinaria más altas de su componente principal. Esto ocurre con los cálculos de ácido úrico y cistina. Sin embargo, muchos pacientes con cálculos de calcio tienen hipercalcemia sin hipercalcemia. Los cálculos mixtos de urato y calcio son frecuentes en presencia de hiperuricemia, ya que los cristales de urato actúan como un nido donde se precipitan las sales de calcio.

- **Cálculos de calcio:** La mayor parte (75%) de los cálculos renales corresponde a calcio en combinación con oxalato o fosfato, o una mezcla de esos aniones. El oxalato de calcio es más frecuente en Estados Unidos, en tanto que en Inglaterra predomina el fosfato de calcio. Los cálculos de oxalato de calcio son duros y en ocasiones oscuros porque están cubiertos por sangre procedente del sangrado de la mucosa de la pelvis renal lesionada por los cortantes cristales de oxalato de calcio. Los cálculos de fosfato de calcio tienden a ser más blandos y pálidos.
- **Cálculos por infección:** La infección, a menudo por bacterias que degradan la urea, como especies de *Proteus* y *Providencia*, causa casi el 15% de los cálculos. La orina alcalina resultante favorece la precipitación del fosfato de amonio (**estruvita**) y el fosfato de calcio (**apatita**). Tales cálculos pueden ser duros o blandos y friables. En ocasiones, los cálculos secundarios a una infección llenan la pelvis o los cálices para formar un molde de esos espacios, un **cálculo coraliforme** (fig. 16-80). Los cálculos por infección causan complicaciones frecuentes, como infección urinaria incoercible, dolor, hemorragia, absceso perinéfrico y urosepticemia.
- **Cálculos de ácido úrico:** Estos cálculos se presentan en el 25% de los pacientes con hiperuricemia y gota, pero la mayoría de aquellos con cálculos de ácido úrico no presenta ninguno de esos trastornos (**litiasis idiopática por urato**). Los cálculos de urato son lisos, duros y amarillos, y por lo general de menos de 2 cm de diámetro. Es importante que, a diferencia de los cálculos que contienen calcio, los de ácido úrico puro son radiotransparentes.
- **Cálculos de cistina:** Estos cálculos suponen sólo un 1% del total de los cálculos, pero forman un porcentaje significativo de los de niños, que ocurren exclusivamente por cistinuria hereditaria. Aunque los cálculos están constituidos por completo por cistina, pueden estar rodeados por una capa de fosfato de calcio.



Figura 16-80. Cálculos coraliformes. El riñón muestra hidronefrosis y cálculos que corresponden a moldes de los cálices dilatados.



Figura 16-81. Hidronefrosis. La obstrucción bilateral de las vías urinarias produjo una dilatación notable de los uréteres, las pelvis y los cálices. El riñón de la derecha muestra una atrofia grave del parénquima.

Uropatía obstructiva e hidronefrosis

La uropatía obstructiva es causada por anomalías estructurales o funcionales del aparato urinario que impiden el flujo de orina, lo que podría causar disfunción renal (nefropatía obstructiva) y dilatación del sistema colector (hidronefrosis). La obstrucción urinaria se detalla en el capítulo 17.



PATOLOGÍA: El dato microscópico más importante de la hidronefrosis temprana es la dilatación de los conductos colectores, seguida por la dilatación de los túbulos contorneados proximales y distales. Con el tiempo, los túbulos proximales se dilatan con amplitud y es frecuente su pérdida. Por lo general, los glomerulos se respetan. Se produce la dilatación macroscópica progresiva de la pelvis y los cálices renales y es seguida por la atrofia del parénquima renal (fig. 16-81). Un riñón con hidronefrosis es más susceptible a la pielonefritis, que añade una lesión al proceso.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La obstrucción urinaria bilateral produce insuficiencia renal aguda (**insuficiencia renal aguda posrenal**). La obstrucción unilateral renal suele ser asintomática. Como muchos casos de obstrucción aguda son reversibles, es importante su reconocimiento rápido. Sin tratamiento, un riñón obstruido presenta atrofia. Si la obstrucción es bilateral, aparece insuficiencia renal crónica.

Trasplante renal

El trasplante de riñón es el tratamiento de elección de la mayoría de los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. El principal obstáculo es el rechazo inmunitario, pero la enfermedad que destruyó al riñón original y la nefrotoxicidad por fármacos inmunodepresores pueden dañar el aloinjerto renal. En la tabla 16-14 se listan los patrones distintivos, y a menudo concomitantes, de rechazo tumoral y celular del aloinjerto renal.

Los dos principales objetivos **antigénicos de un riñón trasplantado** son los **antígenos ABO de los grupos sanguíneos** y los **antígenos HLA**. Los antígenos ABO se expresan en células endoteliales y eritro-

Tabla 16-14

Categorías de rechazo del aloinjerto renal

Categoría	Lesión más característica
Rechazo humoral hiperagudo	Neutrófilos, hemorragia y necrosis de capilares peritubulares
Rechazo celular agudo	
Rechazo tubulointersticial agudo	Tubulitis (leucocitos mononucleares en los túbulos)
Rechazo celular vascular agudo	Endoarteritis (leucocitos mononucleares en la íntima)
Rechazo humoral agudo	
Rechazo capilar humoral agudo	Neutrófilos y C4d en los capilares
Rechazo vascular necrosante agudo	Necrosis fibrinoide arterial
Rechazo crónico	Engrosamiento de la íntima arterial, fibrosis intersticial y atrofia tubular Engrosamiento de la pared capilar glomerular C4d en los capilares glomerulares y peritubulares

citos y constituyen las barreras más problemáticas para el trasplante. Puesto que los anticuerpos contra los antígenos ABO fueron preformados, se unen a las células endoteliales del injerto y causan rechazo inmediato (hiperagudo). *Los patrones de rechazo agudo y crónico que se encuentran con más frecuencia (y son más graduales) se originan en primer lugar en la reactividad del paciente receptor contra los antígenos HLA del donante. Los genes de varios loci del HLA guardan una relación estrecha en el cromosoma 6, cuyos productos se expresan en casi todas las células, incluidas las endoteliales.* La sensibilización de los receptores de aloinjerto renal a los HLA produce reacciones mediadas por células y anticuerpos (cap. 4). El rechazo del aloinjerto renal se puede clasificar según la evolución de su cuadro clínico, sus características histopatológicas y su patogenia supuesta (tabla 16-14). Sin embargo, un aloinjerto puede estar sujeto a más de un tipo de rechazo al mismo tiempo.

RECHAZO HUMORAL HIPERAGUDO: Es raro (menos del 0.5% de los injertos) debido a las pruebas de compatibilidad actuales. Si entra sangre del paciente receptor con anticuerpos contra aloantígenos mayores (por lo general ABO o HLA de clase I) en los vasos sanguíneos del aloinjerto, éstos se unen de inmediato a las células endoteliales y causan una lesión rápida e irreversible en minutos. En el transoperatorio, el injerto puede observarse moteado, cianótico y flácido. La unión de los anticuerpos a los aloantígenos endoteliales activa el complemento y así atrae a los neutrófilos. Los efectos citotóxicos del complemento y la activación de los neutrófilos producen edema, vacuolización y lisis de las células endoteliales. La acumulación de neutrófilos en los capilares glomerulares es un signo de rechazo inminente. Los cambios de las células endoteliales son seguidos por trombos plaquetarios, y después, por trombos de fibrina. Aparecen trombos plaquetarios intersticiales y necrosis cortical en las siguientes 12 a 24 h.

RECHAZO HUMORAL AGUDO: El tipo más frecuente de rechazo humoral agudo se dirige en primer lugar a los capilares y por microscopía óptica sólo puede causar cambios patológicos sutiles o ninguno. Los neutrófilos o los leucocitos mononucleares aumentan en los capilares

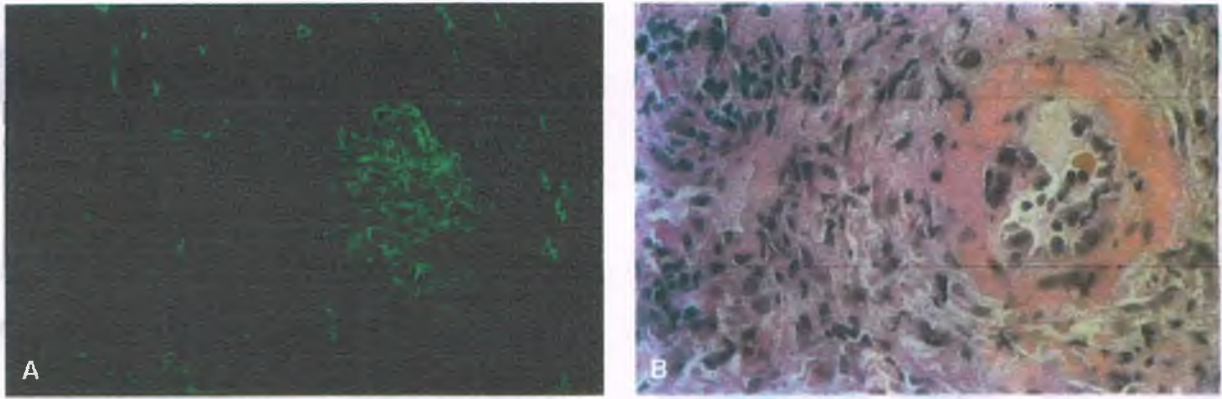


Figura 16-82. Rechazo humoral agudo de aloinjerto. A. Tinción de capilares peritubulares y glomerulares con un anticuerpo anti-C4d fluoresceinado que muestra datos de activación del complemento por anticuerpos dirigidos contra los antígenos del donante en las células endoteliales. B. Vasculitis necrosante humoral aguda en una arteria interlobulillar, con necrosis fibrinoide extensa de la muscular. Los infiltrados vasculares e intersticiales de leucocitos mononucleares indican rechazo celular agudo concomitante.

peritubulares y glomerulares y en los túbulos. Los productos de activación del complemento, en especial C4d, se localizan de modo consistente en las paredes de los capilares peritubulares y glomerulares (fig. 16-82 A). El patrón más grave del rechazo humoral agudo, pero también el menos frecuente, implica la **arteritis necrosante** con necrosis fibrinoide de la media (fig. 16-82 B). Se produce en menos de 1% de los aloinjertos en pacientes cuya inmunodepresión incluye a un inhibidor de la calcineurina, porque antes de que se introdujesen estos agentes se producía en un 5% de los aloinjertos renales. Si aparece arteritis necrosante, menos del 30% de los injertos sobrevive 1 año, incluso con inmunodepresión intensiva.

RECHAZO CELULAR AGUDO: Ésta es la forma más frecuente de rechazo agudo. Se caracteriza por la infiltración de linfocitos T y macrófagos del intersticio, los túbulos, las arterias, las arteriolas o los glomérulos. Los núcleos de los linfocitos infiltrantes varían en tamaño y forma porque las células se hallan en diversas etapas de activación. Pueden observarse inmunoblastos. Por lo general, los infiltrados intersticiales corresponden a focos, más que a un proceso difuso. La afección de los túbulos (**tubulitis**) se manifiesta por el cruce de los linfocitos a través de las membranas basales tubulares y su depósito entre las células epiteliales tubulares (fig. 16-83 A). La afección arterial por el rechazo celular lleva a la penetración de linfocitos T y monocitos a través del

endotelio, con expansión de la íntima por leucocitos mononucleares (**arteritis de la íntima o endoarteritis**) (fig. 16-83 B). En algunas ocasiones, las arteriolas se afectan de manera similar. La infiltración glomerular por leucocitos mononucleares con obliteración de la luz capilar (**glomerulitis aguda del trasplante**) es rara en el rechazo celular agudo. Los pacientes de trasplante renal con tubulitis, pero sin endoarteritis, tienen un 80% de posibilidades de supervivencia del injerto a 1 año, en comparación con el 60% de los aloinjertos de los pacientes con arteritis terminal.

RECHAZO HUMORAL CRÓNICO: La patología de este tipo de rechazo incluye **arteriopatía y glomerulopatía crónicas del trasplante** (tabla 16-15).

El rechazo crónico afecta las arterias de todos los tamaños, hasta la arteria renal principal. En la arteriopatía crónica del trasplante, la íntima se engruesa por proliferación de las células del estroma y depósito de matriz (fig. 16-84), pero sin la fibrosis densa y la laminación elástica que se observa en la arterioesclerosis inespecífica. No hay inflamación o es mucho menos importante que en la arteritis de la íntima mediada por células agudas activas (fig. 16-83 B). Pueden encontrarse células espumosas distintivas y tal vez se interrumpa la lámina elástica interna. Los capilares peritubulares muestran engrosamiento y replicación de la membrana basal.

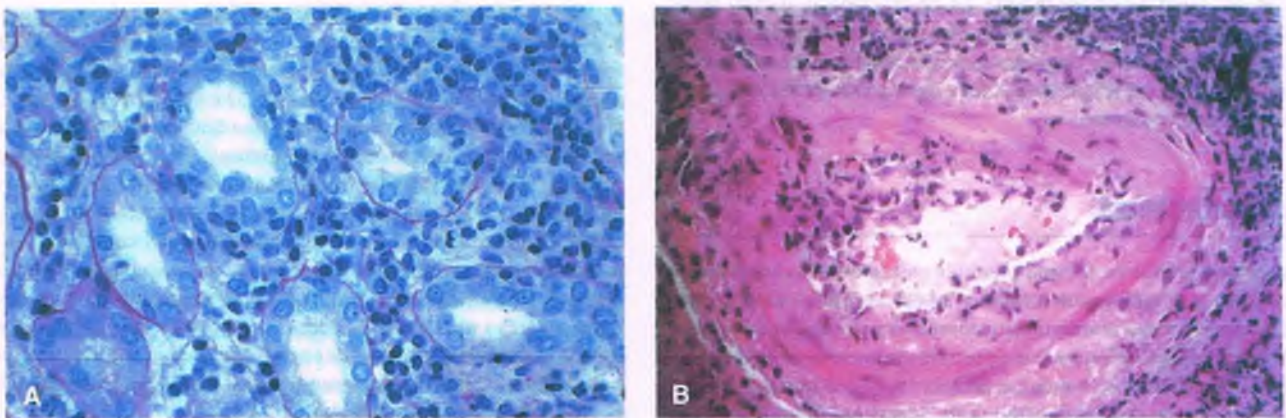


Figura 16-83. Rechazo celular agudo del aloinjerto. A. Rechazo celular tubulointersticial agudo, con tubulitis señalada por la presencia de linfocitos en el lado epitelial de la membrana basal (tinción de ácido peryódico de Schiff). B. Rechazo vascular celular agudo con endoarteritis, señalada por la presencia de leucocitos mononucleares que infiltran la íntima de una arteria arqueada.

Tabla 16-15

Características histológicas del rechazo crónico del aloinjerto renal

Engrosamiento fibrótico de la íntima arterial
Atrofia tubular
Fibrosis intersticial
Leucocitos mononucleares en ubicación intersticial
Engrosamiento de la pared capilar glomerular y expansión del mesangio
Esclerosis glomerular

En la glomerulopatía del trasplante crónica, las paredes de los capilares glomerulares se vuelven más gruesas debido a la expansión de la zona subendotelial del capilar glomerular y la replicación de las membranas basales glomerulares. Esto también sucede en los capilares peritubulares. El mesangio se ensancha. Al parecer, estos cambios son resultado de la lesión inmunitaria persistente de bajo grado al endotelio vascular por anticuerpos antiendoteliales específicos del donante, que por lo general se detectan en el suero, y a menudo hay C4d presente en las paredes capilares peritubulares y glomerulares. La isquemia por estenosis de las arterias y los capilares peritubulares lleva en parte a la atrofia tubular y la fibrosis intersticial. La lesión tubulointersticial también puede ser resultado de una tubulitis indolora.

RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL: La misma enfermedad que condujo a la insuficiencia renal puede recurrir en el riñón trasplantado. La frecuencia y el significado de la recurrencia varían entre los diferentes tipos de enfermedad glomerular (tabla 16-16).

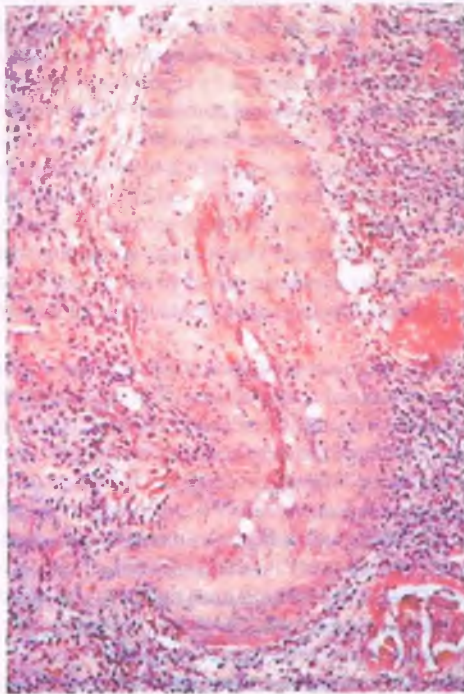


Figura 16-84. Rechazo humoral crónico del aloinjerto. La luz de esta arteria de tamaño medio está obstruida por una íntima engrosada que contiene un gran número de células inflamatorias.

Tabla 16-16

Recurrencias de la enfermedad en los aloinjertos renales

Enfermedad	Tasa de recurrencias (%)	Tasa de pérdidas del injerto (%)
Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II	>90	15
Glomeruloesclerosis diabética	>90	< 5
Nefropatía por IgA	40	<10
Glomeruloesclerosis segmentaria focal	35	30
Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I	30	< 10
Glomerulopatía membranosa	20	< 5
Glomerulonefritis por ANCA	15	< 5
Glomerulonefritis contra la MBG	5	< 5
Glomerulonefritis lúpica	5	< 5

ANCA = autoanticuerpos citoplasmáticos contra neutrófilos; IgA = Inmunoglobulina A; MBG = membrana basal glomerular.

NEFROTOXICIDAD DE LA INHIBICIÓN DE LA CALCINEURINA POR LA CICLOSPORINA Y EL TACROLIMÚS (FK-506): La ciclosporina y el tacrolimús son agentes inmunodepresores inhibidores de la calcineurina que han mejorado de manera notable la supervivencia del aloinjerto renal y de otros órganos (por ejemplo, hígado, corazón, pulmones). Desafortunadamente, ambos fármacos son nefrotóxicos y pueden lesionar tanto a los aloinjertos renales como a los riñones originales de los pacientes que recibieron dichos fármacos por otros motivos. Pueden suscitar insuficiencia renal aguda o crónica.

La lesión renal más característica es la **arteriopatía**, que se inicia por degeneración y necrosis de las células de músculo liso. Un material hialino acidófilo sustituye a las células musculares arteriolas (fig. 16-85). En los casos fulminantes, las lesiones vasculares adquieren el aspecto de una microangiopatía trombótica florida, con necrosis fibrinoide circunferencial de las arteriolas. En la toxicidad crónica, hay zonas de fibrosis intersticial y atrofia tubular ("fibrosis en tiras").

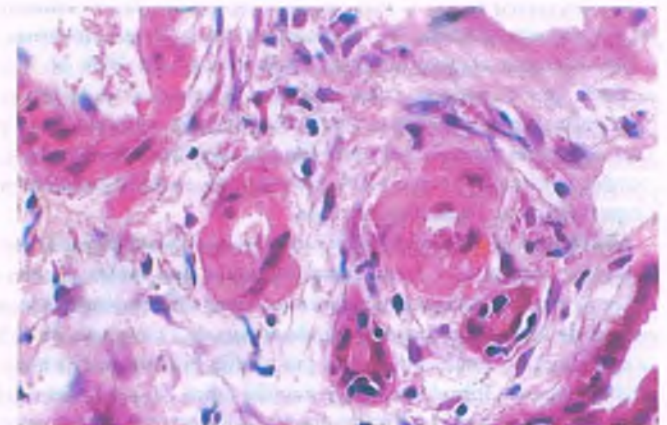


Figura 16-85. Nefrotoxicidad de la ciclosporina con arteriopatía. Hay notable hialinosis destructiva de las arteriolas.

INFECCIÓN POR EL POLIOMAVIRUS BK: La reactivación de la infección latente del virus BK en un trasplante renal puede ser una consecuencia de la inmunodepresión y causar lesión tubular aguda y nefritis tubulointersticial. Las inclusiones virales intranucleares en las células tubulares pueden sugerir esta posibilidad, que se confirma por inmunohistoquímica.

Tumores benignos del riñón

ADENOMA PAPILAR RENAL: Hay controversia en cuanto a si cualquier tumor de células renales epiteliales debería considerarse benigno. El tamaño del tumor, que se ha utilizado para separar adenomas de carcinomas, es problemático, porque todos los carcinomas se inician como lesiones pequeñas. Las neoplasias epiteliales renales menores de 3 cm de diámetro rara vez producen metástasis, pero esto no quiere decir "nunca". Los tumores constituidos por células parecidas a las claras, los CCR cromóforos o de los conductos colectores, no deberían llamarse adenomas, incluso si son pequeños. Las neoplasias menores de 5 mm con patrones de crecimiento papilar o tubulopapilar se pueden considerar adenomas. Los adenomas papilares renales se producen más a menudo conforme avanza la edad y son signos incidentales de necropsia en el 40% de los pacientes mayores de 70 años de edad.

ONCOCITOMA RENAL: Esta neoplasia benigna representa del 5 al 10% de las neoplasias renales primarias que se extirpan por medios quirúrgicos. Las células neoplásicas derivan de las intercaladas de los túbulos colectores. Son voluminosas, con citoplasma ácido abundante con granulaciones finas y núcleos redondos que carecen de atipias. El aspecto distintivo del tumor se debe a la abundancia de mitocondrias en el citoplasma. Al examen macroscópico, los oncocitomas exhiben un color café caoba característico debido a los pigmentos lipocrómicos de las mitocondrias. Los oncocitomas rara vez envían metástasis.

FIBROMA MEDULAR: Los fibromas medulares (tumores de células intersticiales renomedulares) por lo general son pequeños (<0.5 cm de diámetro), de color gris pálido, bien circunscritos, y suelen localizarse en la porción media de las pirámides medulares. Están constituidos por pequeñas células entre estelares y poligonales en un estroma laxo. Los fibromas medulares renales constituyen signos incidentales en la mitad de las necropsias de adultos.

ANGIOMIOLIPOMA: Estos tumores tienen un fuerte vínculo con la esclerosis tuberosa. De los pacientes con esclerosis tuberosa, el 80% presenta angiomiolipomas, pero menos del 50% de los pacientes que los padecen tiene esclerosis tuberosa. Estas lesiones son mezclas de tejido adiposo bien diferenciado, músculo liso y vasos de paredes gruesas. A simple vista son amarillos y tachonados, y pueden confundirse con el CCR. Sin embargo, siempre están bien encapsulados y no presentan necrosis.

NEFROMA MESOBLÁSTICO: Los nefromas mesoblásticos son neoplasias congénitas o hamartomas benignos que suelen encontrarse en los primeros tres meses de vida. Deben diferenciarse de los tumores de Wilms. Las lesiones son de menos de 1 cm a más de 15 cm de diámetro y están compuestas por células fusiformes de linaje fibroblástico o miofibroblástico. De manera típica, los márgenes del tumor son irregulares, con bandas de células que se interdigitan con el parénquima adyacente. Si se dejan algunas de estas lenguas de tejido tumoral después de la resección quirúrgica, es posible una recurrencia local.

Tumores malignos del riñón

El tumor de Wilms (nefroblastoma) es un tumor maligno de elementos renales embrionarios

Los elementos nefrógenos constitutivos incluyen mezclas de tejidos del blastema, el estroma y epitelial. Con una prevalencia de 1 en 10 000, es el tumor sólido abdominal más frecuente en los niños.

PATOGENIA MOLECULAR: En la mayor parte (90%) de los casos, el tumor de Wilms es esporádico y unilateral. En el 5% de los casos, no obstante, surge como parte de tres síndromes congénitos diferentes, todos los cuales aumentan el riesgo de aparición de este cáncer a una edad temprana y a menudo en forma bilateral:

- **Síndrome WAGR.** Tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias, retraso mental
- **Síndrome de Denys-Drash.** Tumor de Wilms, trastornos intersexuales, esclerosis mesangial glomerular
- **Síndrome de Beckwith-Wiedemann.** Tumor de Wilms, crecimiento excesivo que varía desde el gigantismo hasta la hemihipertrofia, visceromegalia y macroglosia

Casi el 6% de los casos de tumor de Wilms es familiar, tiene un inicio temprano y es bilateral, pero no se relaciona con ningún otro síndrome.

El síndrome WAGR se debe a una delección en el brazo corto del cromosoma 11 (11p13). Los genes afectados incluyen al de la aniridia (PAX-6) y al gen 1 del tumor de Wilms, *WT-1*. El *WT-1* es un factor de transcripción de unión al ADN que se expresa en los riñones y las gónadas. La pérdida y mutación de un alelo de *WT-1* lleva a la aparición de anomalías genitourinarias. Un defecto del PAX-6 causa aniridia. Un tercio de los niños con el síndrome de WAGR presentará tumores de Wilms. La presencia de una mutación en la línea germinal en un alelo de *WT-1* y la pérdida de heterocigosidad en este locus en los tumores del síndrome WAGR implica que la mutación somática adquirida en el alelo *WT-1* restante es necesaria para que se produzca el tumor de Wilms (a semejanza de la patogenia del retinoblastoma hereditario; v. cap. 5). En contraste con las delecciones del síndrome de WAGR, se cree que las mutaciones del gen *WT-1* en el síndrome de Denys-Drash son dominantes negativas, lo que tal vez se demuestra por el hecho de que el fenotipo de síndrome de Denys-Drash es bastante más grave que el del síndrome de WAGR.

La *WT-1* es una proteína supresora de tumor que regula la transcripción de varios genes, como el factor II de crecimiento similar a la insulina (IGF-II) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. La proteína *WT-1* también forma un complejo con p53. En tanto que todos los tumores de Wilms que surgen en el contexto del síndrome de WAGR tienen mutaciones de *WT-1*, sólo de un 10% a un 20% de los tumores de Wilms esporádicos las presentan. Así, otros genes tal vez sean más críticos que *WT-1* en la génesis de los tumores de Wilms esporádicos. De ellos, el 10% tiene una mutación de ganancia de función en el gen de la catenina β (*CTNNB-1*), un miembro de la importante vía de señalización WNT para el desarrollo.

Con gran frecuencia, los tumores de Wilms esporádicos muestran pérdida de la heterocigosidad en un segundo locus de susceptibilidad al tumor de Wilms (*WT-2*) del cromosoma 11 (11p15.5). Este sitio es distinto pero cercano al gen *WT-1*. El *WT-2* también

tiene vínculo con el síndrome de Beckwith-Wiedemann. No deja de resultar interesante el hecho de que en la pérdida de la heterocigosidad del locus **WT-2** de los tumores de Wilms esporádicos el alelo perdido sea invariablemente el materno y algunos pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann muestran duplicación de la línea germinal del alelo **WT-2** paterno, en tanto que otros heredaron al parecer ambas copias normales de este gen de su padre y ninguno de la madre (**isodisomía uniparental paterna**). De manera habitual, sólo se puede expresar el alelo paterno de **WT-2** (**impresión genómica**), por lo que la sobreexpresión de **WT-2** puede llevar al sobrecrecimiento característico del síndrome de Beckwith-Wiedemann. Puesto que el gen **IGF-II 2** también se ubica en el cromosoma 11p15 y tiene impronta paterna, la mayor dosis de **IGF-II 2** también podría contribuir al síndrome de Beckwith-Wiedemann y a la tumorigénesis.

El gen **WTX** del cromosoma X presenta mutación en el 20 al 30% de los tumores de Wilms. El **WTX** puede actuar como supresor tumoral por regulación descendente de la señalización de **WNT/ catenina β** . Todas las mutaciones en **WT-1**, **CTNNB-1**, **WT-2** y **WTX**, que se vinculan con el tumor de Wilms, activan la vía de señalización del **WNT**, por lo que parecen participar en una vía final común de tumorigénesis. Otra posibilidad es que el **WT-2** se exprese sólo en el alelo materno, que actúa como supresor tumoral. Así, la pérdida del alelo materno contribuiría a la tumorigénesis.

Los **restos nefrógenos** (pequeños focos de células blastémicas primitivas persistentes) se encuentran en los riñones de todos los niños con tumores de Wilms síndrómicos y el 30% de los casos esporádicos. Dado que tales restos en el riñón sin tumor contienen las mismas mutaciones somáticas de **WT-1** que están presentes en los tumores, estos restos pueden representar uno o más pasos de lesiones precursoras clonales a lo largo de la vía de la formación del tumor.



Figura 16-86. Tumor de Wilms. Corte transversal de una neoplasia de color caoba pálido unida a una porción residual del riñón.

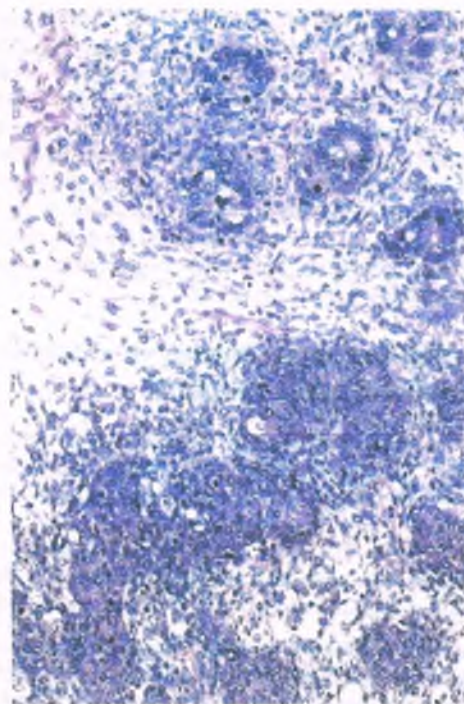


Figura 16-87. Tumor de Wilms (nefroblastoma). Esta microfotografía del tumor muestra zonas altamente celulares compuestas por blastema indiferenciado, estroma laxo con células mesenquimatosas indiferenciadas y túbulos inmaduros.



PATOLOGÍA: Los tumores de Wilms tienden a ser grandes cuando se detectan, con superficies de corte protruyentes, pálidas, de color canela claro, rodeadas por un borde delgado de corteza y cápsula renales (fig. 16-86). Desde el punto de vista histológico, el tumor se asemeja al tejido renal fetal normal (fig. 16-87), que incluye el 1) blastema metanéfrico, 2) estroma inmaduro (tejido mesenquimatoso) y 3) elementos epiteliales inmaduros.

Aunque la mayor parte de los tumores de Wilms contiene los tres elementos en porcentajes variables, en ocasiones sólo se observan dos, o incluso uno. El componente similar al blastema contiene células ovoides pequeñas con citoplasma escaso que proliferan en nidos y trabéculas. El componente epitelial aparece como estructuras tubulares pequeñas. A veces se observan estructuras similares a glomerulos inmaduros. El estroma del tumor contiene células fusiformes, que en su mayor parte son indiferenciadas, pero pueden mostrar músculo liso o diferenciación en fibroblastos. El músculo esquelético es el elemento heterotópico más frecuente del estroma, aunque alguna vez también se encuentran hueso, cartilago, grasa o tejido neural.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los tumores de Wilms constituyen el 85% de las neoplasias renales pediátricas. Se presentan en 1 de cada 10 000 niños, por lo general de entre 1 y 3 años de edad, con un 98% antes de los 10 años. Los pocos casos familiares suelen mostrar herencia autosómica dominante. Sólo el 5% de los casos esporádicos tiene afección bilateral, en contraste con el 20% de casos familiares. Con más frecuencia, el diagnóstico se hace después de detectar un tumor abdominal. Las manifestaciones adicionales incluyen dolor abdominal, obstrucción intestinal, hipertensión, hematuria y síntomas de rotura traumática de un tumor.

Se usan varios parámetros histológicos y clínicos con éxito variable para predecir la conducta de estos tumores. Los pacientes menores de 2 años de edad tienden a presentar un mejor pronóstico. La presencia de tumor fuera de la cápsula renal en el momento de la intervención quirúrgica es un signo de pronóstico negativo. Se produce anaplasia (núcleos grandes, hipercromáticos y mitosis atípica) más a menudo en los pacientes de edad avanzada y contribuye a su peor pronóstico global. La quimioterapia y la radioterapia, combinadas con la resección quirúrgica, han mejorado de manera notable la evolución de los pacientes con tumor de Wilms; en muchos centros hoy se informa de una tasa de supervivencia global a largo plazo del 90%.

El carcinoma de células renales es el cáncer primario más frecuente del riñón

El CCR es una neoplasia maligna de las células epiteliales tubulares o ductales renales. Supone de un 80 a un 90% de los cánceres renales primarios y se presentan más de 30 000 casos al año en Estados Unidos.

PATOGENIA MOLECULAR: casi todos los CCR son esporádicos, pero cerca del 5% se hereda. El CCR hereditario se produce en el contexto de tres síndromes distintos:

- **Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL)**, un síndrome de carácter autosómico dominante con hemangioblastomas cerebelosos, angiomas retinianos, CCR de células claras (40% de todos los casos de enfermedad de VHL), feocromocitoma y quistes de varios órganos.
- **CCR autosómico dominante**, donde un tumor de células claras es la manifestación primaria y se da en la mitad de los pacientes con anomalías genéticas como las del síndrome de VHL.
- **CCR papilar hereditario**, un cáncer hereditario autosómico dominante que se caracteriza por tumores papilares múltiples bilaterales.

El CCR hereditario tiende a ser multifocal y bilateral, y aparece a una edad más joven que el CCR esporádico. Un antecedente familiar de CCR aumenta el riesgo del padecimiento en cuatro a cinco veces.

Se ha reconocido una variedad de translocaciones que incluyen un punto de quiebre en el cromosoma 3 en el síndrome de VHL y en el CCR autosómico dominante. Los pacientes con CCR esporádico pueden tener deleciones y pérdida de la heterocigosidad en el brazo corto del cromosoma 3 (3p) en el tejido tumoral. Finalmente, el gen VHL se localiza en 3p25-26. El VHL es un gen supresor tumoral. *Se produce pérdida de un alelo de VHL en casi todos los CCR de células claras esporádicos (98%) y se observan mutaciones en este gen en más de la mitad de tales tumores.* Así, las pruebas sugieren con firmeza que la pérdida de la función supresora tumoral del VHL es un evento importante en la patogenia del CCR de células claras. La función anormal del gen VHL determina que la molécula de regulación transcripcional, el factor α inducible por hipoxia (HIF- α), se acumule. A su vez, los genes que originan proteínas que activan vías de señalización dependientes de cinasa reciben una regulación transcripcional ascendente. Los componentes de estas vías son objetivos de los inhibi-

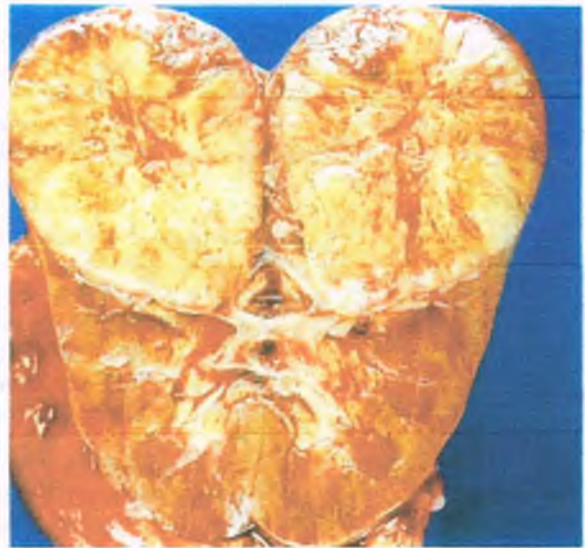


Figura 16-88. Carcinoma renal de células claras. El riñón contiene una gran neoplasia irregular con superficie de corte jaspeada. Las zonas amarillas corresponden a células que contienen lípidos.

dores de cinasa y mTOR (objetivos de la señalización de la rapamicina en los mamíferos), que han mostrado utilidad para tratar el CCR.

A diferencia del CCR de células claras, el CCR papilar hereditario no se vincula con el gen VHL. En muchos casos, se observan trisomías o tetrasomías de los cromosomas 7, 16 y 17, y la pérdida de los cromosomas Y. Se señala que las mutaciones en 7q31 del protooncogén c-met (MET) son participes en el desarrollo del CCR papilar hereditario.

Los CCR cromófobos se derivan de las células intercaladas de los túbulos colectores y los CCR de los conductos colectores se originan en los conductos de Bellini de las pirámides medulares. Ambos tumores se relacionan con pérdida de cromosomas, como el 1, el 6 y el 21.

El tabaco, ya sea fumado o masticado, aumenta el riesgo de CCR: una tercera parte de estos tumores se relaciona con el uso del tabaco. Las enfermedades quísticas renales heredadas y adquiridas pueden acabar en un CCR, en especial su forma papilar. También se ha asociado al cáncer con la nefropatía por analgésicos.



PATOLOGÍA: Las variantes patológicas del CCR reflejan diferencias en la histogénesis y predicen evoluciones diversas. Las categorías histopatológicas del CCR se muestran en la tabla 16-17.

- El CCR de células claras es el tipo más frecuente. Surge de las células

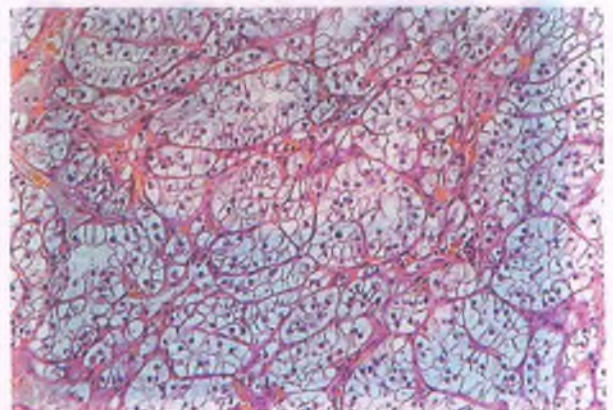


Figura 16-89. Carcinoma celular renal de células claras. La microfotografía muestra islotes de células neoplásicas con abundante citoplasma claro.

Tabla 16-17

Categorías del carcinoma de células renales

Categoría	Frecuencia (%)
De células claras	70-80
Papilar	10-15
Cromófobo	5
De conductos colectores	1

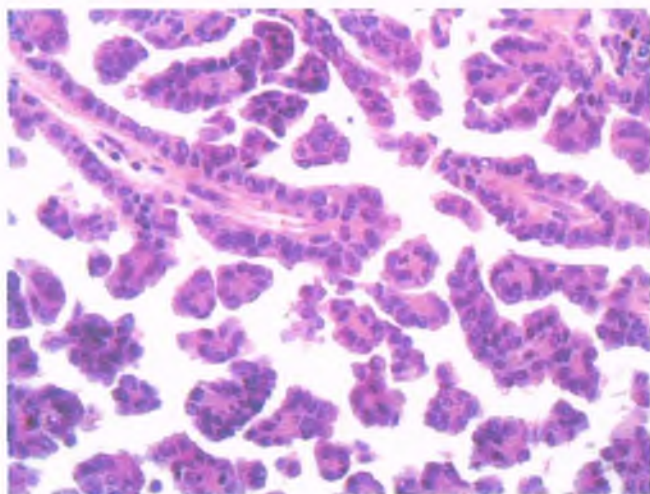


Figura 16-90. Carcinoma celular renal papilar. Microfotografía que muestra frondas papilares cubiertas por células neoplásicas.

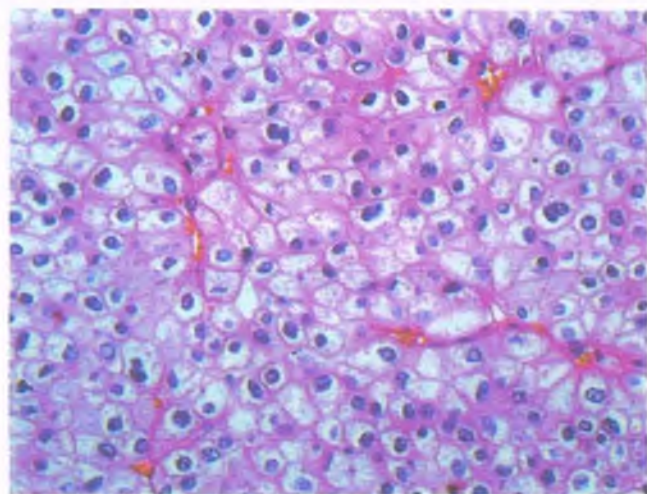


Figura 16-91. Carcinoma celular renal cromóforo. Microfotografía que muestra células granulosas acidófilas pálidas con bordes prominentes.

epiteliales tubulares proximales. Por lo general es un tumor amarillo anaranjado, sólido o con quistes focales, y la hemorragia focal y la necrosis (fig. 16-88) son frecuentes. La eliminación de abundantes lípidos y glucógeno citoplasmáticos durante la preparación tisular contribuye al aspecto claro del citoplasma de las células tumorales (fig. 16-89). Por lo regular, las células se disponen en conjuntos redondeados o elongados, demarcados por una red de vasos delicados. Hay poco pleomorfismo celular o nuclear.

- El CCR papilar contiene células tumorales sobre tallos fibrovasculares. El CCR papilar de tipo 1 presenta células basófilas pequeñas y el tipo 2 tiene células acidófilas grandes. Este último es más agresivo y tiene peor pronóstico. Ambos tumores surgen de las células epiteliales tubulares proximales (fig. 16-90).
- El CCR cromóforo presenta una mezcla de células granulares acidófilas y células transparentes pálidas con bordes notables que le imparten un aspecto similar al de las células vegetales (fig. 16-91). Numerosas vesículas citoplasmáticas se llenan con un mucopolisacárido distintivo que se tiñe con la técnica del hierro coloidal de Hale. Estas vesículas desplazan a otros organelos hacia la periferia y determinan la palidez central del citoplasma. El CCR cromóforo parece surgir de las células intercaladas de los conductos colectores renales.
- El CCR de los conductos colectores es una rara variedad que se origina en los conductos colectores medulares (conductos de Bellini), pero puede extenderse a la corteza. Está constituido por estructuras tubulares y papilares revestidas por una sola capa de células cúbicas con aspecto de tachuelas. Los carcinomas medulares renales son variantes de los carcinomas de los conductos colectores que aparecen casi exclusivamente en individuos de raza negra con el rasgo de drepanocitemia o con esa enfermedad.
- Pueden presentarse cambios “sarcomatoides” en cualquier CCR y conllevan un peor pronóstico.

El sistema de gradación histológica recomendado para el CCR es el de Fuhrman:

- **Grado I:** Núcleo redondo, uniforme, de 10 μm ; nucleolos poco notables o ausentes
- **Grado II:** Núcleos irregulares de 15 μm ; nucleolos evidentes
- **Grado III:** Núcleos muy irregulares de 20 μm ; nucleolos grandes y notables
- **Grado IV:** Núcleos irregulares y multilobulados de 20 μm o más; nucleolos prominentes



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La incidencia de CCR alcanza el máximo en el sexto decenio de la vida. El CCR se presenta dos veces más a menudo en los varones que en las mujeres. *La hematuria es el signo de presentación aislado más frecuente, aunque muchos diagnósticos se hacen de manera incidental durante estudios de imagen del abdomen por otros motivos. La triada clásica de hematuria, dolor de flanco y un tumor abdominal palpable se presenta en menos del 10% de los pacientes.* El CCR se conoce como “el gran simulador”, y las hormonas ectópicas que produce con frecuencia se vinculan con fiebre y síndromes paraneoplásicos. Por ejemplo, la secreción por parte del CCR de una sustancia similar a la parathormona produce síntomas de hiperparatiroidismo; su producción de eritropoyetina causa eritrocitosis, y la secreción de renina causa hipertensión. Es usual que los pacientes con CCR busquen atención médica por los síntomas de las metástasis. Una convulsión o una tos súbitas en una persona antes sana llevan al descubrimiento de un tumor que no se sospechaba en el cerebro o el pulmón, que frente a una exploración más amplia muestra ser un CCR.

En el pronóstico del CCR tienen influencia el tamaño del tumor, la extensión de la invasión y las metástasis, el tipo histológico y el grado nuclear. Los pacientes cuyos tumores muestran características sarcomatoides notables rara vez sobreviven más de 1 año. Por el contrario, la supervivencia a 1 año después de la nefrectomía por CCR de células claras es del 50%. Los tumores papilares y cromóforos tienen mejor pronóstico que los de células claras. La etapa del tumor (una medida de la invasión y las metástasis) constituye el factor más importante para el pronóstico. Si el CCR no rebasa la cápsula renal, la supervivencia a 5 años es del 90%; esa cifra cae hasta un 30% en presencia de metástasis distales. El tumor se disemina más a menudo a los pulmones y huesos.

Carcinoma de células transicionales

Entre el 5 y 10% de los cánceres renales primarios son carcinomas de células de transición en la pelvis o los cálices renales (v. cap. 17). Morfológicamente, son idénticos a los más frecuentes, los carcinomas de células transicionales de la vejiga urinaria, y se relacionan con estos en la mitad de los casos. Menos del 5% de los carcinomas de células transicionales se presenta en el sistema colector proximal a la vejiga.



Figura 1. Microscopio electrónico de transmisión. Se observan células con membranas irregulares y citoplasma denso.

Se observan células con membranas irregulares y citoplasma denso. El núcleo es pequeño y contiene una o dos cromatinas.

El citoplasma es denso y contiene orgánulos como mitocondrias y aparatos de Golgi. Las membranas celulares son irregulares y discontinuas. El núcleo es pequeño y contiene una o dos cromatinas. El citoplasma es denso y contiene orgánulos como mitocondrias y aparatos de Golgi. Las membranas celulares son irregulares y discontinuas. El núcleo es pequeño y contiene una o dos cromatinas.

Se observan células con membranas irregulares y citoplasma denso. El núcleo es pequeño y contiene una o dos cromatinas. El citoplasma es denso y contiene orgánulos como mitocondrias y aparatos de Golgi. Las membranas celulares son irregulares y discontinuas. El núcleo es pequeño y contiene una o dos cromatinas.

Discusión

Los hallazgos microscópicos son compatibles con un diagnóstico de [diagnóstico]. Se observan células con membranas irregulares y citoplasma denso. El núcleo es pequeño y contiene una o dos cromatinas. El citoplasma es denso y contiene orgánulos como mitocondrias y aparatos de Golgi. Las membranas celulares son irregulares y discontinuas. El núcleo es pequeño y contiene una o dos cromatinas.



Figura 2. Microscopio electrónico de transmisión. Se observan células con membranas irregulares y citoplasma denso.

Se observan células con membranas irregulares y citoplasma denso. El núcleo es pequeño y contiene una o dos cromatinas.

El citoplasma es denso y contiene orgánulos como mitocondrias y aparatos de Golgi. Las membranas celulares son irregulares y discontinuas. El núcleo es pequeño y contiene una o dos cromatinas. El citoplasma es denso y contiene orgánulos como mitocondrias y aparatos de Golgi. Las membranas celulares son irregulares y discontinuas. El núcleo es pequeño y contiene una o dos cromatinas.

Se observan células con membranas irregulares y citoplasma denso. El núcleo es pequeño y contiene una o dos cromatinas. El citoplasma es denso y contiene orgánulos como mitocondrias y aparatos de Golgi. Las membranas celulares son irregulares y discontinuas. El núcleo es pequeño y contiene una o dos cromatinas.

Conclusiones

Los hallazgos microscópicos son compatibles con un diagnóstico de [diagnóstico]. Se observan células con membranas irregulares y citoplasma denso. El núcleo es pequeño y contiene una o dos cromatinas. El citoplasma es denso y contiene orgánulos como mitocondrias y aparatos de Golgi. Las membranas celulares son irregulares y discontinuas. El núcleo es pequeño y contiene una o dos cromatinas.

17

Vías urinarias inferiores y sistema reproductor masculino

Ivan Damjanov • Peter A. McCue

ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA

Vías urinarias inferiores

- Vejiga urinaria
- Uréteres
- Uretra
- Urotelio
- Embriología de vías urinarias inferiores

Sistema reproductor masculino

- Testículos, epidídimo y conducto deferente
- Espermatogonia
- Próstata y vesículas seminales
- Embriología del sistema genital

PELVIS RENAL Y URÉTER

Trastornos congénitos

Ureteritis y obstrucción uretérica

Tumores de la pelvis renal y el uréter

VEJIGA URINARIA

Trastornos congénitos

Cistitis

Lesiones uroteliales proliferativas y metaplásicas benignas

Tumores de la vejiga urinaria

- Papiloma urotelial
- Carcinoma urotelial in situ
- Carcinoma urotelial papilar
- Formas no uroteliales de cáncer de vejiga

PENE, URETRA Y ESCROTO

Trastornos congénitos del pene

Masas escrotales

Perturbaciones circulatorias

Trastornos inflamatorios

- Lesiones penianas
- Balanitis
- Enfermedad de Peyronie

Uretritis y afecciones relacionadas

Tumores

- Cáncer de uretra
- Cáncer de pene
- Cáncer de escroto

TESTÍCULOS, EPIDÍDIMO Y CONDUCTO DEFERENTE

Criptorquidia

Anomalías de la diferenciación sexual

Esterilidad masculina

Epididimitis

Orquitis

Tumores del testículo

- Neoplasia intratubular de células germinales
- Seminomas
- Tumores de células germinales no seminomatosas
- Tumores testiculares en la lactancia y la niñez
- Tumores del estroma gonadal y del cordón sexual
- Otros tumores raros

PRÓSTATA

Prostatitis

Hiperplasia nodular de la próstata

Adenocarcinoma y lesiones precursoras

ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA

Vías urinarias inferiores

Los uréteres, la vejiga urinaria y la uretra, conocidos también como vías urinarias inferiores, conforman la salida del sistema urinario (fig. 17-1). En los varones, las vías urinarias inferiores se relacionan de manera cercana con el sistema reproductor.

La vejiga urinaria se encuentra en el espacio extraperitoneal del abdomen inferior (pélvico)

En los varones, la vejiga urinaria es anterior al recto y superior a la próstata. En las mujeres, es anterior al cuerpo uterino inferior y anterior al fondo de saco vaginal.

Desde el punto de vista anatómico, la vejiga urinaria se subdivide en varias partes: vértice (domo), porción media y base, esta última compuesta del trigono y el cuello de la vejiga. El vértice está ubicado por

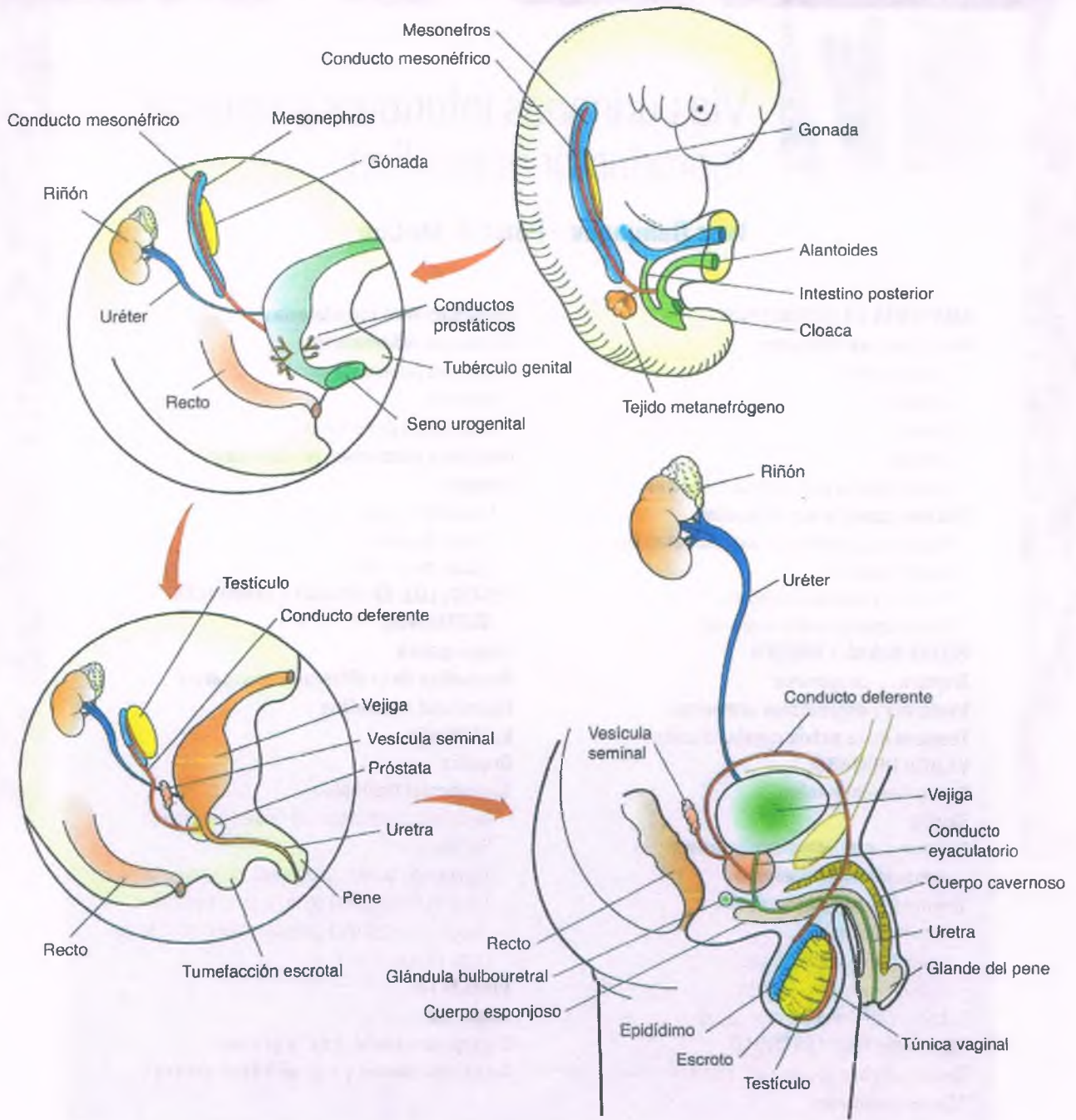


Figura 17-1. Desarrollo embriológico de las vías urinarias y el sistema reproductor masculino.

detrás del borde superior de la sínfisis del pubis y está unido en la línea media con el ombligo y el ligamento umbilical, un cordón fibroso que representa el uraco fetal involucionado. En los varones, el cuello de la vejiga descansa sobre la superficie superior de la próstata, donde las fibras de músculo liso de los dos órganos se entretrejen. En el interior de la vejiga, el aspecto posterior de la base de la vejiga tiene forma triangular y se llama trigono, región que no tiene pliegues mucosos y es de apariencia aplanada. En la parte superior, el trigono está vinculado a un anillo muscular que une los orificios de los uréteres ubicados a ambos

lados. La punta inferior del trigono está formada por el orificio interno de la uretra con forma de embudo.

Los uréteres se encuentran en el espacio retroperitoneal, laterales a las vértebras

Los uréteres son órganos pares que unen cada pelvis renal con la vejiga. La parte más inferior de los uréteres está incluida en la pared de la vejiga urinaria, que forma las válvulas ureterovesicales. Estas

válvulas permiten que la orina descienda desde los uréteres hacia la vejiga urinaria, pero no que lo haga en sentido opuesto.

La uretra es el conducto terminal de salida del sistema urinario

La uretra masculina, en promedio de 20 cm de largo, se divide en 1) **uretra prostática**, que se extiende a través de la próstata; 2) **uretra membranosa**, que penetra a través del piso pélvico, y 3) **uretra esponjosa** o **peniana**, que ocupa la porción central del pene. La uretra prostática contiene las aberturas de los conductos eyaculadores y prostático. La parte posterior de la uretra peniana, también llamada **uretra bulbosa**, recibe secreciones de las glándulas mucosas bulbouretrales (glándulas de Cowper). La uretra peniana termina en la fosa navicular, inmediatamente proximal al orificio externo, o meato, ubicado en la punta del pene.

La uretra femenina es más corta y mide sólo de 3 a 4 cm de largo. Se extiende desde su orificio interno en la vejiga urinaria hasta el orificio externo en la vulva, inmediatamente por debajo del clítoris. La pared de la uretra femenina también contiene glándulas mucosas.

El epitelio transicional (urotelio) reviste uréteres, vejiga y uretra posterior

La uretra terminal está revestida de epitelio escamoso. El urotelio consta de tres zonas epiteliales. La **capa basal** se encuentra sobre una membrana basal y contiene células que pueden dividirse y reemplazar a las células superficiales dañadas. Después de la capa basal, se encuentran de tres a cuatro capas de células poligonales, la llamada **zona intermedia**. Tanto las células basales como las poligonales se aplanan cuando la vejiga se dilata. La **capa superficial** del urotelio consta de "células en sombrilla", resistentes a la orina, que las baña de forma permanente.

Por debajo del urotelio se encuentra la lámina propia, compuesta sobre todo de tejido conjuntivo laxo y vasos sanguíneos. La muscular de la mucosa está incompleta y mal desarrollada. Por fuera, la lámina propia está rodeada por una capa de músculo grueso recubierto por una túnica adventicia. Igual que la vejiga, los uréteres y la uretra se encuentran en la zona extraperitoneal y carecen de cubierta serosa externa. Sólo parte del domo vesical cuenta con cubierta serosa.

Las vías urinarias inferiores se desarrollan en primer lugar a partir de la cloaca

La cloaca es una estructura fetal que en una etapa temprana de la ontogenia se divide en una parte anterior, el seno urogenital, y una parte posterior, el primordio del recto (fig. 17-1). El seno urogenital es el órgano de fijación de la vejiga urinaria, la uretra proximal y el uraco, una estructura fetal temporal que conecta las vías urinarias con el ombligo. El seno urogenital caudal hace contacto con una invaginación de la membrana urogenital y así se forma la uretra. De manera gradual, el uraco experimenta una involución para convertirse en el ligamento umbilical. La vejiga urinaria fetal forma bolsas laterales simétricas que crecen en dirección craneal como brotes ureterales. Cuando estos brotes epiteliales llegan a la zona nefrógena, inducen la **formación del metanefros, el primordio renal**.

Sistema reproductor masculino

El sistema reproductor masculino incluye los testículos, el epidídimo, el conducto deferente, las vesículas seminales, la próstata y el pene (fig. 17-1).

Los testículos están unidos con el epidídimo y ubicados en el escroto

Los testículos son órganos ovales pares que miden 4 × 3 × 3 cm, y están ubicados en el escroto. El epidídimo se encuentra a lo largo de la cara posterolateral de los testículos y se extiende hacia el conducto deferente. Los testículos están recubiertos por la **túnica vaginal**, una capa de células mesoteliales que cubre la cápsula fibrosa externa de los testículos llamada **túnica albugínea**. Esta cápsula tiene ramificaciones septales internas que dividen a los testículos en alrededor de 250 **lobulillos**. Cada lobulillo consta de túbulos seminíferos enrollados y tejido intersticial laxo, que contiene vasos sanguíneos y células intersticiales de Leydig.

Las arterias testiculares, que se originan de la aorta abdominal, son las encargadas de irrigar los testículos. La vena espermática interna derecha se vacía en la vena cava inferior, mientras que la izquierda drena hacia la vena renal izquierda. Esta diferencia anatómica tiene varias implicaciones que se comentan a continuación.

La espermatogénia tiene lugar en los túbulos seminíferos

Los **túbulos seminíferos** son la unidad funcional principal de los testículos. Contienen epitelio seminífero y células de Sertoli, que suministran apoyo a la **espermatogénia**. Las **células de Sertoli** también secretan **inhibina**, la cual suministra información retroalimentadora a la hipófisis, lo que contribuye a regular la secreción de **gonadotropinas** (es decir, hormona estimulante del folículo [FSH] y hormona luteinizante [LH]). Los espacios intersticiales de los testículos contienen **células de Leydig**, que son la fuente principal de **testosterona**.

En testículos prepuberales, los túbulos seminíferos contienen dos tipos de células: **células germinales** en la etapa de espermatogonias y **células de Sertoli**. En la pubertad, la LH estimula a las células de Leydig para producir testosterona e iniciar la espermatogénia, y la FSH actúa tanto sobre las células germinales como sobre las células de Sertoli para respaldar dicha espermatogénia.

Los estímulos hormonales conducen a un aumento del número de células germinales, en particular de **espermatogonias**, las cuales también comienzan a diferenciarse en **espermatoцитos primarios**. La división meiótica de los espermatoцитos primarios produce **espermatoцитos secundarios**, que contienen un número haploide (23) de cromosomas. Los espermatoцитos secundarios maduran hasta **espermátidas**, y estas últimas hasta **espermatozoides**, los cuales se descargan a través de los conductos de la red testicular hacia los conductos epididimarios. En el **epidídimo**, los espermatozoides se mezclan con el líquido secretado por las células del revestimiento epididimario y son arrastrados hacia el **conducto deferente**, que vacía su contenido en la uretra. El semen final que se eyacula a través de la uretra peniana es una mezcla de espermatozoides en secreciones epididimarias y líquidos producidos por las **glándulas accesorias**, es decir, las vesículas seminales, la próstata, las glándulas bulbouretrales de Cowper y las glándulas uretrales.

La próstata es la glándula accesoria de mayor tamaño

La próstata es una glándula accesoria ubicada en la pelvis, en contacto con las capas posterior e inferoexterna de la vejiga urinaria, cerca del recto. Por detrás, está unida con las **vesículas seminales**. Al examen microscópico, es una glándula tubuloalveolar con estroma fibromuscular rico. Se desarrolla bajo influencia de la testosterona, la cual es esencial para mantener la producción del líquido seminal.

El concepto tradicional de lóbulos prostáticos ha sido suplantado por la organización funcional de la próstata en tres zonas diferentes. La **zona de transición** se ubica en torno a la uretra prostática. La **zona central** se encuentra algo por detrás y se extiende hacia las vesículas seminales. La **zona periférica** cubre las otras zonas y define los límites de la glándula prostática. En la práctica, es difícil reconocer las demarcaciones precisas de las zonas con el microscopio simple. Sin embargo, el significado biológico de las zonas es fácil de comprender, ya que la mayoría de los carcinomas surge en la zona periférica, mientras que las hiperplasias surgen por lo general en la zona de transición.

La delineación clásica de la **cápsula prostática** verdadera es otro concepto que ha sido reinterpretado. En algunas áreas de la próstata, la llamada cápsula consta de una banda concéntrica de tejido muscular fibroso que se fusiona con el estroma glandular adyacente. De este modo, lo que constituye una invasión de la cápsula por un tumor es ligeramente arbitrario. En el vértice de la próstata, el plano capsular de disección es esencialmente inseparable del tejido blando adyacente. Esta falta de límites anatómicos definidos tiene implicaciones importantes en el contexto de la determinación precisa del estadio del cáncer para el cirujano que busca extirpar el órgano y para el patólogo que busca evaluar la extensión de la enfermedad.

El sistema genital masculino se desarrolla a partir de varias estructuras primordiales

Los testículos se desarrollan a partir de **rebordes genitales**, que se forman sobre la superficie posterior de la cavidad celómica. Estos rebordes están poblados por **células germinales primordiales** migratorias (de manera inicial, formadas en el saco vitelino) que entran al cuerpo fetal a través de la línea media y después migran por los lados hacia los rebordes genitales derecho e izquierdo. Complejas interacciones de células germinales y células estrómicas en los rebordes genitales conducen a la formación de testículos fetales, que se encuentran sobre la pared posterior del abdomen medio. De manera simultánea, los testículos se

conectan con los futuros epididimo y conducto deferente, que se desarrollan a partir de los **conductos de Wolff**. En ese punto, los testículos comienzan su descenso gradual hacia el trayecto inguinal y el escroto.

El **escroto** y el **pene** se desarrollan de manera simultánea con los testículos, pero a partir de otro primordio que corresponde sobre todo al tubérculo genital y en parte al seno urogenital anterior. Al principio, estos primordios de los órganos genitales externos son idénticos en ambos sexos. En el feto masculino, la testosterona impulsa su desarrollo para dar lugar al pene, la uretra peniana y el escroto, mientras que en el femenino se transforman en el clítoris, los labios menores y los labios mayores.

PELVIS RENAL Y URÉTER

Trastornos congénitos

Las anomalías del desarrollo de la pelvis renal y los uréteres se encuentran en el 2 al 3% de todas las personas. De manera habitual, no provocan trastornos clínicos, pero en ocasiones pueden predisponer a una obstrucción e infección de las vías urinarias. Las anomalías de desarrollo más importantes incluyen agenesia, ectopia, duplicaciones, obstrucciones y dilataciones (fig. 17-2).

AGENESIA DE PELVIS RENAL Y URÉTERES: Esta anomalía poco frecuente siempre se asocia con una agenesia del riñón correspondiente. La agenesia unilateral suele ser asintomática. La agenesia bilateral de uréteres y riñones característica del **síndrome de Potter** es incompatible con la vida extrauterina (v. cap. 16).

URÉTERES ECTÓPICOS: Los brotes uretéricos pueden desarrollarse en un sitio anatómico incorrecto durante la embriogenia. Los orificios inferiores de los uréteres ectópicos pueden encontrarse en muchos sitios anormales, como la porción media de la vejiga urinaria, las vesículas seminales, la uretra o el conducto deferente.

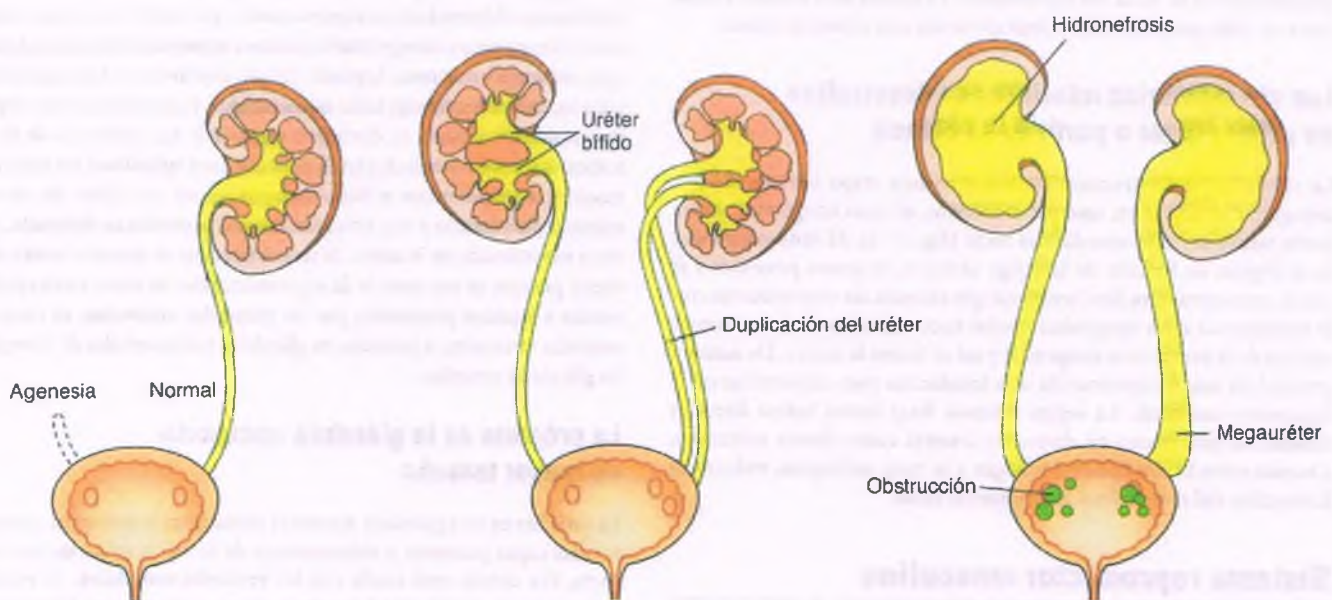


Figura 17-2. Anomalías de las pelvis renales y los uréteres.

DUPLICACIONES: Los brotes uretéricos únicos o múltiples pueden duplicarse a un lado de la vejiga urinaria fetal. Estas duplicaciones pueden ser unilaterales o bilaterales, completas o parciales. Por lo general, hay dos uréteres paralelos, cada uno con su propia pelvis renal y orificio vesical. Se pueden encontrar muchas variaciones de esta anomalía, como **uréteres bifidos** (subdivididos por un tabique), **uréteres bifurcados** y otras más, pero la mayoría carece de importancia clínica.

OBSTRUCCIÓN URETÉRICA: El origen de las obstrucciones puede rastrearse hasta llegar a una **atresia congénita** o **válvulas uretéricas anormales**. Sin embargo, la **obstrucción congénita de la unión ureteropélvica**, forma más común de hidronefrosis en lactantes y niños, no puede explicarse en estos términos. Se cree que se relaciona con la formación anormal de capas de células de músculo liso o tejido fibroso que reemplazan a las células de músculo liso en la unión ureteropélvica. La obstrucción urinaria en estos niños suele ser unilateral, pero es bilateral en el 20% de los casos. A menudo, esta forma de hidronefrosis se acompaña de otras anomalías de las vías urinarias y, en ciertos casos, de agenesia del riñón contralateral.

DILATACIÓN DE PELVIS RENAL O URÉTERES: La dilatación de la pelvis renal o los uréteres puede localizarse en forma de **divertículos**. La dilatación generalizada de todo el uréter, o **megauréter congénito**, puede ser unilateral o bilateral. La patogenia de los megauréteres congénitos es casi desconocida. Los uréteres son tortuosos y carecen de peristaltismo. El estancamiento resultante de orina (**hidroureter**) va seguido de manera típica de hidronefrosis progresiva, que en último término conduce a una insuficiencia renal.

Uretritis y obstrucción uretérica

La **uretritis es la inflamación de los uréteres**. Es una complicación de infecciones descendentes de los riñones o infecciones ascendentes cuando hay reflujo vesicoureterico. La uretritis acompaña a menudo a la obstrucción uretérica, que puede ser intrínseca o extrínseca (fig. 17-3).

Las **causas intrínsecas** de obstrucción uretérica incluyen cálculos, coágulos sanguíneos intraluminales, pólipos fibroepiteliales, constricciones inflamatorias, amiloidosis y tumores de los uréteres.

Las **causas extrínsecas** de obstrucción uretérica incluyen vasos renales aberrantes hacia el polo inferior del riñón, que atraviesan el uréter, endometriosis y tumores de ganglios linfáticos adyacentes. Además, el útero embarazado puede comprimir los uréteres.

La obstrucción uretérica también puede deberse a enfermedades que afectan la vejiga urinaria, la próstata y la uretra (p. ej., cáncer de la vejiga en la vecindad del orificio uretérico o el cuello de la vejiga, vejiga neurógena e hiperplasia prostática). Las causas proximales de obstrucción uretérica tienden a ser unilaterales, mientras que las más distales, como la hiperplasia prostática, conducen a una hidronefrosis bilateral, con posibilidad de que se produzca una insuficiencia renal en los casos no tratados.

La **fibrosis retroperitoneal idiopática** es una causa rara de obstrucción uretérica que se caracteriza por una fibrosis densa del tejido blando retroperitoneal y una reacción inflamatoria crónica, inespecífica y modesta. La etiología se desconoce, aunque el uso de ciertos fármacos (metisergida, bloqueadores β -adrenérgicos) y la autoinmunidad se han propuesto como causas. En ocasiones, la fibrosis retroperitoneal idiopática se acompaña de fibrosis inflamatoria en otras áreas, como el estroma de Riedel (tiroides), la colangitis esclerosante (hígado) y la fibrosis mediastínica. La enfermedad puede responder al tratamiento con corticosteroides y agentes inmunodepresores.

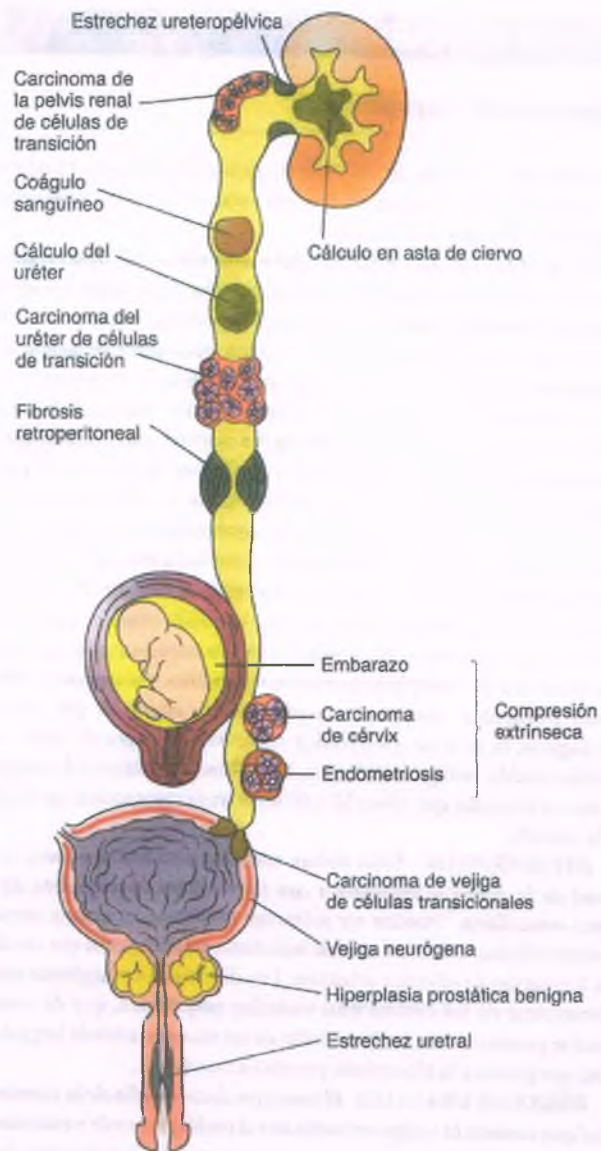


Figura 17-3. Causas más comunes de obstrucción del uréter.

Tumores de la pelvis renal y el uréter

Los tumores de la pelvis renal y el uréter se asemejan a los de la vejiga urinaria (v. a continuación) con excepción de que son mucho menos comunes. A la observación microscópica, la mayoría (>90%) son **carcinomas de células uroteliales**. Los factores etiológicos asociados con los tumores epiteliales de la pelvis renal y el uréter son similares a los que se observan en el cáncer de vejiga, lo que sugiere un "efecto de campo", en el cual toda la mucosa urotelial constituye un "órgano diana" continuo. El 5% de los tumores uroteliales se origina en la pelvis renal y los uréteres.

Con mayor frecuencia, los pacientes lo presentan en la sexta y séptima décadas con hematuria (80%) y dolor lumbar (25%). El carcinoma de células uroteliales del uréter o la pelvis renal requiere nefroureterectomía radical. Debe researse todo el uréter debido a la alta frecuencia de carcinomas de células uroteliales concurrentes y subsecuentes. El pronóstico se relaciona con el estadio tumoral en el momento del diagnóstico.

VEJIGA URINARIA

Transtornos congénitos

Las malformaciones congénitas de la vejiga urinaria incluyen 1) extrofia de la vejiga; 2) divertículos; 3) residuos uracales, y 4) incompetencia congénita de válvula vesicoureteral.

EXTROFIA DE LA VEJIGA: Esta anomalía del desarrollo se caracteriza por la ausencia de la pared anterior de la vejiga y parte de la pared abdominal anterior. La frecuencia estimada es 1 por 50 000 nacimientos. En algunos lactantes de sexo masculino se asocia con epispadias (es decir, la formación incompleta de la uretra peniana).

La extrofia de la vejiga se debe a la resorción incompleta de la membrana cloacal anterior. En la embriogénesis normal, esta membrana es reemplazada por músculo liso, pero cuando persiste, forma la pared vesical anterior. Como la membrana es delgada, en último término se rompe y deja un defecto grande que se acompaña por el cierre defectuoso de la pared muscular anterior de la cavidad abdominal. Estos dos defectos exponen la pared posterior de la vejiga al exterior y la transforman en un órgano similar a una copa que no puede retener la orina (fig. 17-4). La pared posterior de la vejiga extrofica expuesta a lesión mecánica experimenta metaplasia escamosa o glandular y se expone a infecciones frecuentes. Aunque la extrofia puede repararse por medios quirúrgicos, la mucosa metaplásica corre mayor riesgo de sufrir una transformación maligna. De hecho, la incidencia de cáncer de vejiga es mayor en personas que viven 50 o 60 años tras la reparación quirúrgica de la extrofia.

DIVERTÍCULOS: Estas bolsas exteriores similares a sacos en la pared de la vejiga se relacionan con la formación incompleta de las capas musculares. Pueden ser solitarias o múltiples. La orina retenida dentro de dichos divertículos suele infectarse, complicación que conduce a la formación de cálculos urinarios. Los divertículos congénitos deben diferenciarse de los **divertículos vesicales adquiridos**, que de manera típica se producen ante la obstrucción de las vías urinarias de larga duración, que provoca la hiperplasia prostática en adultos.

RESIDUOS URACALES: El uraco (es decir, el tallo de la alantoides fetal que conecta la vejiga urinaria con el ombligo) puede no involucionar en su totalidad. Si permanece abierto en toda su extensión, forma

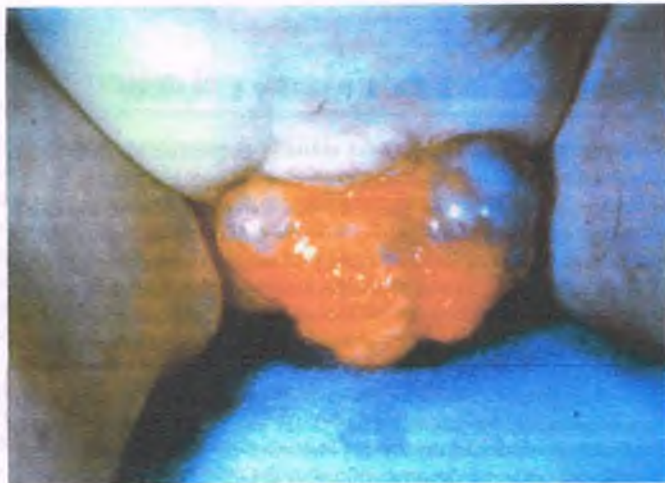


Figura 17-4. Extrofia de la vejiga urinaria.

una **fistula vesicoumbilical**. La regresión incompleta del extremo urinario, la porción media o el extremo umbilical del uraco da lugar a un **divertículo uracal**, un **seno umbilicouracal** o a un **quistes uracal**, respectivamente. El epitelio columnar de los residuos uracales puede dar lugar a un **adenocarcinoma**. Los residuos uracales son el sitio de sólo un 0.2% de los cánceres de vejiga, pero representan un tercio de los adenocarcinomas de vejiga.

INCOMPETENCIA CONGÉNITA DE LA VÁLVULA VESICOURETERAL: Esta anomalía se debe a la unión anormal entre los uréteres y la vejiga urinaria. Por lo regular, los uréteres entran a la pared de la vejiga en sentido oblicuo y tienen una porción intravesical larga. La capa muscular de la vejiga urinaria sirve como un esfínter que impide el flujo retrógrado de la orina hacia los uréteres normales durante la micción. En contraste, los uréteres que entran a la vejiga de forma perpendicular tienen un segmento intravesical corto que no alcanza para impedir de manera satisfactoria el flujo retrógrado de la orina durante la micción. El **reflujo vesicoureterico** es más común en jovencitas que en muchachos y a menudo es familiar. En el 75% de los casos, el reflujo vesicoureterico es asintomático, pero puede conducir a pielonefritis por reflujo. El reflujo vesicoureterico congénito se diferencia de la forma adquirida que se produce durante el embarazo o en afecciones que se relacionan con hipertrofia de la vejiga.

Cistitis

La **cistitis** es la inflamación de la vejiga. Puede ser aguda o crónica. Es la infección más común de las vías urinarias y a menudo se observa como una infección nosocomial en pacientes hospitalizados.



FACTORES ETIOLÓGICOS: En la mayoría de los casos, la cistitis es secundaria a una infección de las vías urinarias inferiores. Los factores relacionados con la infección de la vejiga incluyen la edad y el sexo del paciente, la presencia de cálculos en la vejiga, la obstrucción de la salida vesical, la diabetes mellitus, la inmunodeficiencia, la instrumentación o el cateterismo previos, la radioterapia y la quimioterapia. El riesgo de cistitis aumenta en las mujeres, en especial durante el embarazo, debido a que la uretra es corta. La obstrucción de la salida vesical debida a la hiperplasia prostática predispone a los varones a la cistitis. La introducción de agentes patógenos en la vejiga también puede producirse durante una instrumentación (cistoscopia), y es en particular común en pacientes que están sondados durante largos períodos.

Las bacterias coliformes son la causa más común de cistitis, en especial *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* y género *Enterobacter*. La tuberculosis de la vejiga casi siempre es secundaria a la tuberculosis renal. La cistitis micótica puede observarse en pacientes con inmunodepresión. Los bacilos formadores de gas, por lo general en personas con diabetes, pueden producir burbujas intersticiales características en la lámina propia de la vejiga urinaria (**cistitis enfisematosa**). La esquistosomiasis es una causa común de cistitis en África del Norte y el Medio Oriente, donde *Schistosoma haematobium* es endémica. Los casos en el mundo occidental se restringen a inmigrantes de zonas de alto riesgo.

Las bacterias coliformes son la causa más común de cistitis, en especial *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* y género *Enterobacter*. La tuberculosis de la vejiga casi siempre es secundaria a la tuberculosis renal. La cistitis micótica puede observarse en pacientes con inmunodepresión. Los bacilos formadores de gas, por lo general en personas con diabetes, pueden producir burbujas intersticiales características en la lámina propia de la vejiga urinaria (**cistitis enfisematosa**). La esquistosomiasis es una causa común de cistitis en África del Norte y el Medio Oriente, donde *Schistosoma haematobium* es endémica. Los casos en el mundo occidental se restringen a inmigrantes de zonas de alto riesgo.



PATOLOGÍA: El edema estrómico, la hemorragia y el infiltrado neutrófilo de intensidad variable son típicos de la cistitis aguda (fig. 17-5). Con frecuencia se verifica una hemorragia mucosa petequeal focal (**cistitis hemorrágica**) en la cistitis bacteriana aguda. La diátesis hemorrágica (p. ej., en la leucemia o tratamiento con

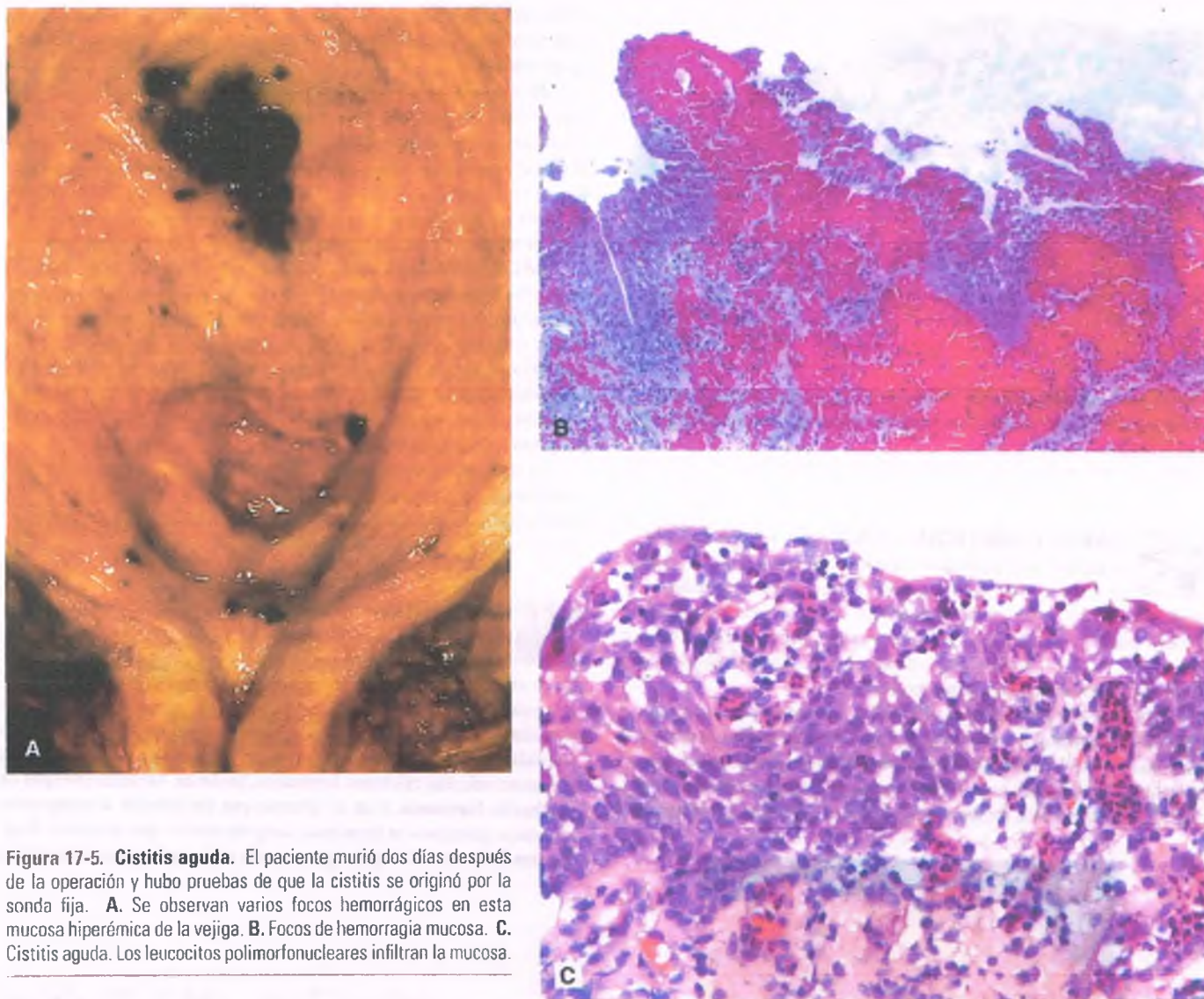


Figura 17-5. Cistitis aguda. El paciente murió dos días después de la operación y hubo pruebas de que la cistitis se originó por la sonda fija. **A.** Se observan varios focos hemorrágicos en esta mucosa hiperémica de la vejiga. **B.** Focos de hemorragia mucosa. **C.** Cistitis aguda. Los leucocitos polimorfonucleares infiltran la mucosa.

fármacos citotóxicos) y la coagulación intravascular diseminada provocan a menudo una cistitis hemorrágica extensa. *La falta de resolución de la reacción inflamatoria de la cistitis aguda va seguida del inicio de una cistitis crónica, que incluye el predominio de linfocitos, células plasmáticas (fig. 17-6) y fibrosis de la lámina propia.* En ocasiones, la mucosa de una vejiga inflamada puede contener folículos linfocitarios numerosos (**cistitis folicular**) o infiltrados densos de eosinófilos (**cistitis eosinófila**). La **cistitis granulomatosa** es una característica de la tuberculosis. Los huevos de *S. hematobium* pueden provocar reacciones granulomatosas simultáneas e infiltrados eosinófilos. Las formas patológicas específicas de cistitis crónica incluyen:

- **Cistitis ulcerosa:** La irritación crónica provocada, por ejemplo, por una sonda fija o una cistoscopia traumática pueden conducir a la ulceración y la hemorragia mucosa focales. Las **úlceras mucosas solitarias** también se observan en la cistitis intersticial (v. a continuación).
- **Cistitis supurativa:** El pus puede cubrir la mucosa de la vejiga, llenar

la luz o permear la pared vesical. La cistitis supurativa puede desarrollarse durante una infección local, pero con mayor frecuencia es una complicación de una sepsis, una pielonefritis o infecciones purulentas secundarias a cirugía de la vejiga.

- **Cistitis seudomembranosa:** En ocasiones, las seudomembranas (es decir, capas vellosas de material necrosado gris o amarillento) cubren la mucosa de la vejiga urinaria. Pueden retirarse para exponer la mucosa ulcerada hemorrágica subyacente. De manera característica, la cistitis seudomembranosa es una complicación infecciosa que sigue al tratamiento con fármacos citotóxicos, como la ciclofosfamida. Las seudomembranas constan de desechos celulares, fibrina, células inflamatorias y sangre.
- **Cistitis calcificante:** Esta forma de inflamación crónica se observa de manera típica en la esquistosomiasis. La calcificación de los huevos parasitarios produce incrustaciones en la pared de la vejiga similares a granos de arena. Estos granos acaban por coalescer y transforman toda la vejiga urinaria en un recipiente rígido calcificado.

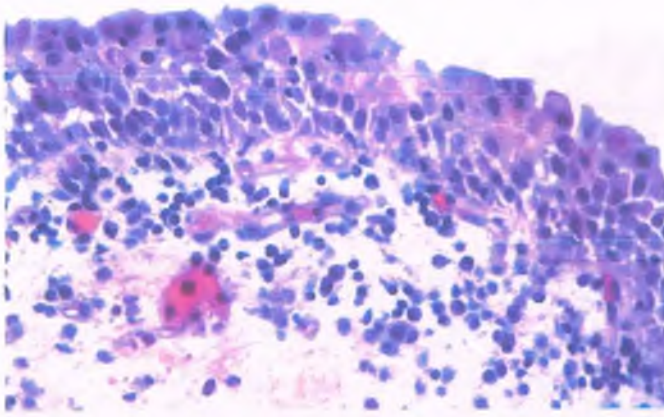


Figura 17-6. Cistitis crónica. Infiltrados inflamatorios inespecíficos compuestos de linfocitos y células plasmáticas presentes en la lámina propia edematosa.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En términos prácticos, todos los pacientes con cistitis aguda o crónica se quejan de frecuencia urinaria excesiva, micción dolorosa (disuria) y malestar pélvico o en el abdomen inferior. El examen de la orina suele revelar células inflamatorias, y el agente causal puede identificarse por un cultivo de orina. En la mayoría de los casos, la cistitis responde bien al tratamiento con agentes antimicrobianos.

CISTITIS INTERSTICIAL CRÓNICA: Este trastorno de causa desconocida afecta de manera típica a mujeres de mediana edad y se caracteriza por la inflamación transmural de la pared vesical, que en ocasiones evoluciona con úlceras mucosas (úlceras de Hunner) (fig. 17-7). La inflamación crónica, que incluye el aumento del número de

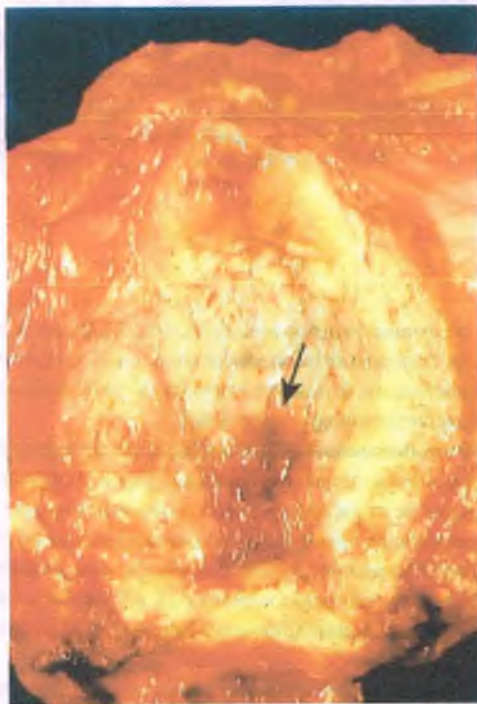


Figura 17-7. Cistitis intersticial. El defecto hemorrágico en la mucosa edematosa de la pared posterior de la vejiga se conoce en el contexto clínico como úlcera de Hunner.

células cebadas y fibrosis, se observa por lo regular en la mucosa y la capa muscular. Una úlcera de Hunner presenta reacción inflamatoria aguda intensa.

Los síntomas más comunes de cistitis intersticial crónica son dolor suprapúbico de larga duración y aumento en la frecuencia o urgencia miccional con o sin hematuria. En la cistoscopia, lo característico son el edema mucoso, las petequias focales y las áreas hemorrágicas irregulares, con mayor frecuencia en el domo y la pared posterior. El cultivo de orina suele ser negativo. Un hecho característico de la enfermedad es su persistencia y refractariedad a todas las formas de terapia.

MALACOPLAQUIA (del griego, *malakos*, 'suave'; *plax*, 'placa'): Trastorno inflamatorio raro de etiología desconocida, la malacoplaquia se identifica por la acumulación de macrófagos característicos. El trastorno, originalmente descrito en la vejiga, se ha descubierto desde entonces en muchos otros sitios, tanto dentro como fuera de las vías urinarias. La malacoplaquia se encuentra en todos los grupos de edad, y su frecuencia máxima es de la quinta a la séptima década. Hay una preponderancia notable en el sexo femenino, sin importar el sitio.

La malacoplaquia suele vincularse con una infección de las vías urinarias por *E. coli*, aunque es dudosa una relación causal directa. Son usuales los antecedentes clínicos de inmunodepresión, infecciones crónicas o cáncer.



PATOLOGÍA: La malacoplaquia se caracteriza por placas blandas, amarillentas sobre la superficie mucosa de la vejiga. Desde el punto de vista histológico, la característica más notable es un infiltrado crónico de células inflamatorias, compuesto predominantemente por macrófagos grandes con citoplasma eosinófilo abundante que contiene gránulos positivos con la prueba del ácido peryódico de Schiff (PAS) (fig. 17-8). Algunos de estos macrófagos muestran esferitas calcáreas, laminadas, basófilas, llamadas cuerpos de Michaelis-Gutmann. Con el microscopio electrónico se comprueba que estos gránulos son lisosomas congestionados, que contienen fragmentos de bacterias, lo que sugiere que la malacoplaquia podría reflejar

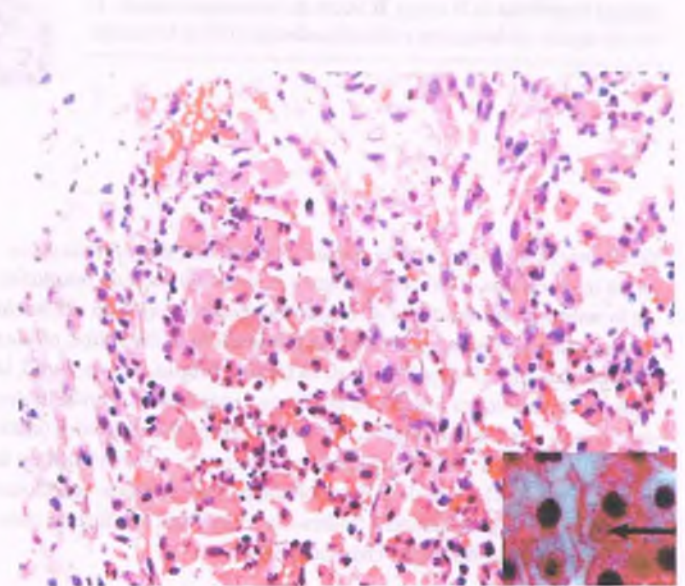


Figura 17-8. Malacoplaquia. Las células inflamatorias están compuestas sobre todo de macrófagos, con menos linfocitos. Recuadro. Un cuerpo de Michaelis-Gutmann (flecha) observado con gran aumento (tinción con ácido peryódico de Schiff).

un defecto adquirido de degradación lisosómica. Los cuerpos de Michaelis-Gutmann se deben a depósitos de sales de calcio en estos lisosomas de mayor tamaño.

La vejiga urinaria es el sitio más común de la malacoplaquia: la mitad de todos los casos se produce en este órgano. Este trastorno enigmático también se ha reportado en otros sitios del sistema genitourinario y en muchos otros sistemas de órganos. La sintomatología clínica de la malacoplaquia vesical no se diferencia de la de otras formas de cistitis crónica. El tratamiento es ineficaz.

Lesiones uroteliales proliferativas y metaplásicas benignas

Las lesiones benignas del urotelio de tipo proliferativo y metaplásico se producen en particular en la vejiga, pero pueden encontrarse en toda la vía urinaria. Estas lesiones no neoplásicas se caracterizan por hiperplasia (fig. 17-9 B) o por combinación de hiperplasia y metaplasia. En primer lugar, se observan relacionadas con la inflamación crónica que

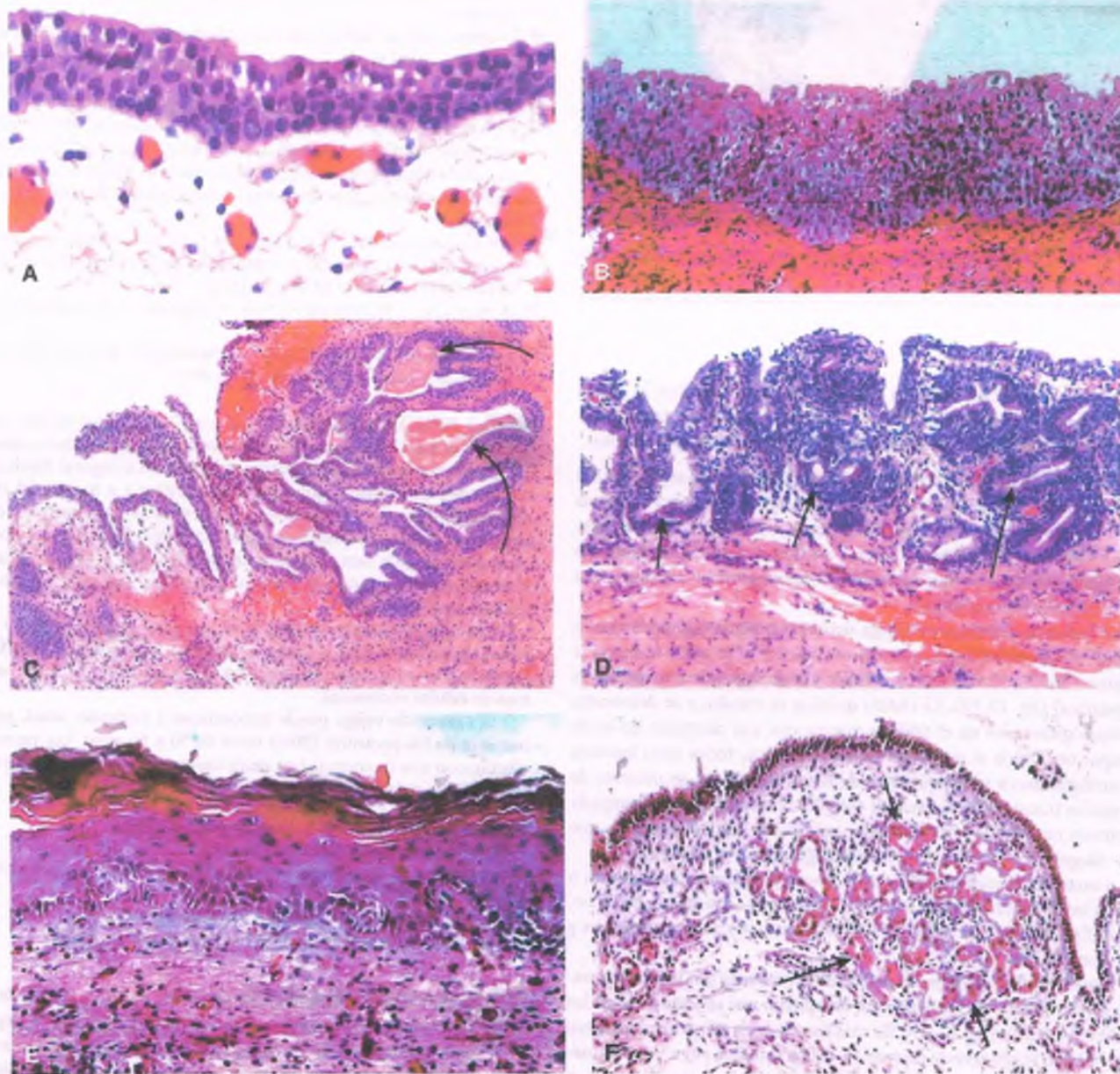


Figura 17-9. Cambios proliferativos y metaplásicos en vejiga urinaria. **A. Mucosa normal de la vejiga.** Obsérvese la expansión de las seis a siete capas normales de células uroteliales. **B. Hiperplasia.** Obsérvese la expansión de las seis a siete capas normales de células uroteliales. **C. Cistitis quística.** Nidos de Brunns (*flechas rectas*) y quistes (*flecha curva*) protruyen hacia la lámina propia. **D. Cistitis glandular.** Mucosa glandular metaplásica señalada con flechas. **E. Metaplasia escamosa.** Obsérvese la capa queratinizante sobre el epitelio superficial. **F. Metaplasia nefrógena.** Proliferación de estructuras glandulares que semejan túbulos renales (*flechas*).



Figura 17-10. Ureteritis quística. La mucosa del uréter proximal muestra estructuras quísticas pequeñas.

provocan las infecciones de las vías urinarias, los cálculos, la vejiga neurógena y (rara vez) la extrofia de vejiga. En ocasiones, también se observan en ausencia de cualquier afección inflamatoria preexistente.

- Los **brotos de Brunn** son invaginaciones bulbosas de la superficie del urotelio hacia la lámina propia (fig. 17-9 C). Se encuentran en más del 85% de las vejigas y se consideran variantes normales del urotelio. Los **nidos de Brunn** son similares a los brotes de Brunn, pero las células uroteliales se han desprendido de la superficie y se observan dentro de la lámina propia.
- Las **lesiones quísticas de vejiga urinaria (cistitis quística)** tienen aspecto de quistes agrupados llenos de líquido. Se pueden observar quistes similares en la uretra o el uréter (**uretritis quística, ureteritis quística**) (fig. 17-10). La cistitis quística es común, y se demuestra histológicamente en el 60% de vejigas que son normales en otros aspectos. Desde el punto de vista histológico, todas estas lesiones corresponden a nidos quísticos de Brunn que están recubiertos de epitelio transicional normal. El epitelio de transición puede experimentar metaplasia y convertirse en un epitelio secretor de moco, que se diagnostica entonces como **cistitis glandular** (fig. 17-9 D).
- La **metaplasia escamosa** (fig. 17-9 E) es una reacción a una lesión o una inflamación crónica, en especial cuando se acompaña de cálculos. Está presente en hasta un 50% de las mujeres adultas normales y en un 10% de los varones.
- La **metaplasia nefrógena** es una lesión provocada por la transformación del epitelio de transición en un epitelio que se asemeja al de los túbulos renales (fig. 17-9 F). Es más común en la vejiga urinaria, pero asimismo se observa de cuando en vez en la uretra y el uréter. Numerosos túbulos pequeños agrupados en la lámina propia producen un nódulo exofítico papilar. La histogenia es inestable, pero en algunos casos las lesiones parecen deberse a implantes de células desprendidas de los túbulos renales llevadas corriente abajo por la orina. Las lesiones pueden causar protrusiones similares a tumores en la vejiga urinaria. Éstas pueden obstruir los uréteres, en cuyo caso requieren tratamiento quirúrgico.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las lesiones uroteliales proliferativas y metaplásicas son de importancia clínica limitada, con excepción de que dichas lesiones no deben confundirse con cáncer. Sin embargo, los pacientes con estos cambios corren mayor riesgo de desarrollar un carcinoma urotelial de la vejiga y, en el caso de cistitis glandular, de un **adenocarcinoma**. No hay pruebas que sugieran que estas lesiones en sí sean preneoplásicas.

Tumores de la vejiga urinaria

Los hechos más importantes acerca del cáncer de la vejiga son los siguientes:

- La vejiga urinaria es el sitio más común de los tumores de las vías urinarias.
- La mayoría de los tumores de vejiga se produce en pacientes de edad avanzada (edad media 65 años) y son raros en personas menores de 50 años.
- Los tumores son más comunes en varones que en mujeres.
- Bajo criterios microscópicos, casi todos los tumores (90%) se clasifican como neoplasias uroteliales malignas (llamadas antes neoplasias de "células de transición"). Los carcinomas de células escamosas, los adenocarcinomas, los carcinomas neuroendocrinos y los sarcomas son raros.
- Los tumores suelen ser multifocales y pueden surgir en cualquier parte de las vías urinarias revestidas por epitelio transicional, desde la pelvis renal hasta la uretra posterior.
- A menudo, el tratamiento local va seguido de la reaparición del tumor.
- La invasión tumoral de la capa muscular propia reduce de forma marcada la tasa de supervivencia a 5 años.



EPIDEMIOLOGÍA: El cáncer de vejiga representa alrededor del 7% de todos los cánceres de nuevo diagnóstico en varones y el 2% de los cánceres en mujeres. Da lugar al 3% de todas las muertes relacionadas con cáncer en varones y a menos del 1% en mujeres. El cáncer de vejiga muestra diferencias significativas de tipo geográfico y por sexo a nivel mundial. La mayor frecuencia se observa en la población de raza caucásica urbana de Estados Unidos y Europa Occidental, mientras que su frecuencia es menor en Japón y entre individuos afroamericanos.

Una alta incidencia de cáncer de vejiga en Egipto, Sudán y otros países de África se debe a la esquistosomiasis endémica. En el 70% de los casos, los tumores que complican la esquistosomiasis son carcinomas de células escamosas.

El cáncer de vejiga puede encontrarse a cualquier edad, pero la mayoría de los pacientes (80%) tiene de 50 a 80 años. Los varones se afectan con una frecuencia tres veces mayor que las mujeres. Los factores de riesgo más importantes son:

- Tabaquismo (incremento del riesgo al cuádruple)
- Exposición industrial a tinturas azólicas
- Infección por *S. haematobium* (en Egipto y otras regiones endémicas)
- Fármacos, como ciclofosfamida y analgésicos
- Radioterapia (cervical, de próstata o para cáncer rectal)



FACTORES ETIOLÓGICOS: La asociación de cáncer de vejiga con la exposición ocupacional a ciertos químicos orgánicos entre trabajadores de Alemania en la industria de las tintaciones de anilina se describió en 1895 y más tarde se confirmó en trabajadores similares de Estados Unidos. Éste fue uno de los primeros cánceres ocupacionales que se conoció. Posteriormente, el aumento de riesgo de cáncer de vejiga se observó en industrias como la del cuero, el hule, las pinturas y otros productos químicos orgánicos. El aumento de la higiene industrial redujo este riesgo. **En la actualidad, los hidrocarburos policíclicos del humo de tabaco son el factor de riesgo más importante del carcinoma de vejiga urinaria.**

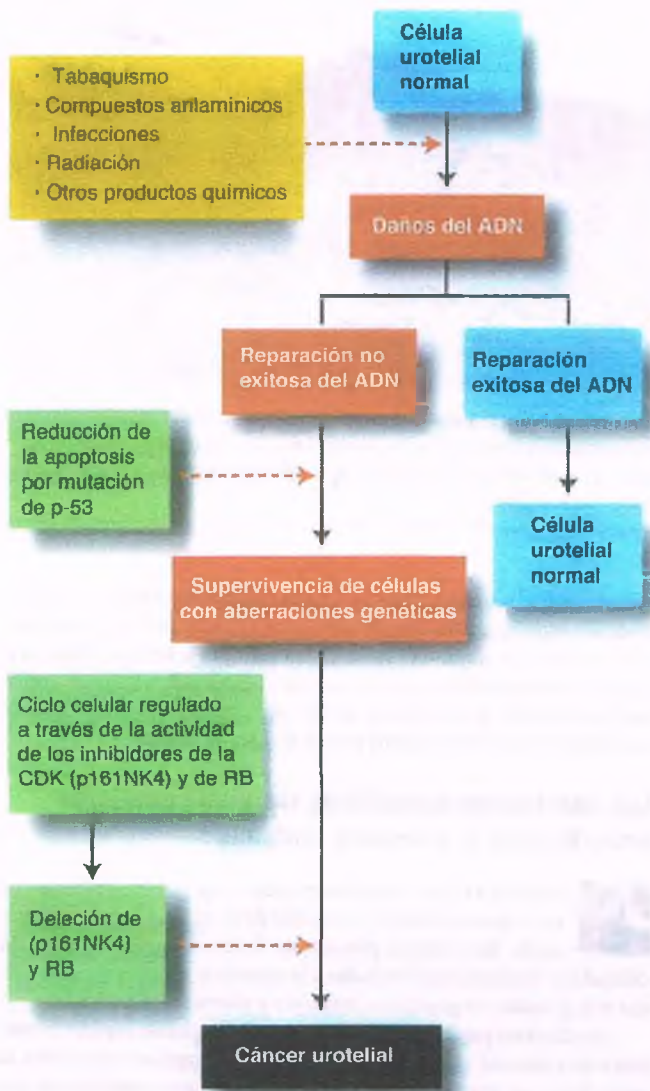


Figura 17-11. Modelo molecular hipotético de neoplasias uroteliales. La transición de urotelio normal a carcinoma se produce de manera gradual, en varios pasos.

El papel que desempeñan los productos químicos como agentes etiológicos del cáncer de vejiga ha sido reforzado porque se demostró que la administración de naftilamina-β, a la cual están expuestos los trabajadores de la industria de productos teñidos produce cáncer de vejiga en el perro. El metabolismo de las naftilaminas explica su especificidad de órgano. Las arilaminas se conjugan con ácido glucurónico en el hígado, después de lo cual los conjugados son excretados a la orina. En la vejiga, la glucuronidasa-β hidroliza el conjugado de ácido glucurónico al pH ácido urinario, del que se desprenden iones reactivos de arilnitrenio que se enlazan a las guaninas del ADN, y por tanto actúan como mutágenos.



PATOGENIA MOLECULAR: Se observan anomalías citogenéticas específicas en un 50% de los cánceres de vejiga. Estas incluyen con mayor frecuencia la deleción del cromosoma 9 o de su brazo largo o corto (9p- o 9q-) y deleciones de 11p, 13p, 14q o 17p. La aneuploidía de los cromosomas 3, 7 y 17 se

encuentra bien descrita. Las deleciones cromosómicas en 9p, que contiene al gen supresor tumoral p16, son la única observación consistente en tumores papilares de grado bajo y carcinomas planos in situ. Las deleciones de 17p, el sitio del gen p53, se observan con frecuencia en cánceres de vejiga invasivos.

Ha evolucionado un modelo para el desarrollo de la carcinogénesis urotelial basado en las anomalías citogenéticas que se observan en los tumores de vejiga. La disregulación del ciclo celular por la mutación de p53 permite la propagación de las células uroteliales con anomalías genéticas. Se produce una proliferación celular no regulada secundaria a la acumulación de mutaciones en los inhibidores de cinasas dependientes de ciclina (p. ej., p-16/INK-4a) o la deleción del gen supresor tumoral RB1 (fig. 17-11).



PATOLOGÍA: Los tumores epiteliales, la mayoría de los cuales son carcinomas uroteliales, constituyen más del 90% de todos los tumores primarios de la vejiga. Las lesiones uroteliales neoplásicas que surgen de la mucosa de la vejiga abarcan un espectro que incluye papilomas benignos y carcinomas papilares exofíticos de grado bajo en un extremo, y en el otro, carcinomas invasivos de células transicionales y tumores de alta malignidad (fig. 17-12). Otros tumores, listados en el tabla 17-1, son bastante menos comunes.

El papiloma urotelial es un tumor benigno inusual

Los papilomas uroteliales de la vejiga urinaria son raros y representan menos del 1% de todos los tumores vesicales. Suelen descubrirse de manera incidental en varones mayores de 50 años durante una cistoscopia por una afección no relacionada o una hematuria indolora. Hay dos formas de papiloma urotelial, el papiloma exofítico clásico y el papiloma invertido.

El papiloma exofítico presenta frondas papilares recubiertas de epitelio de transición difíciles de diferenciar del urotelio normal. En la cistoscopia, la mayoría de los pacientes presenta lesiones únicas de 2 a

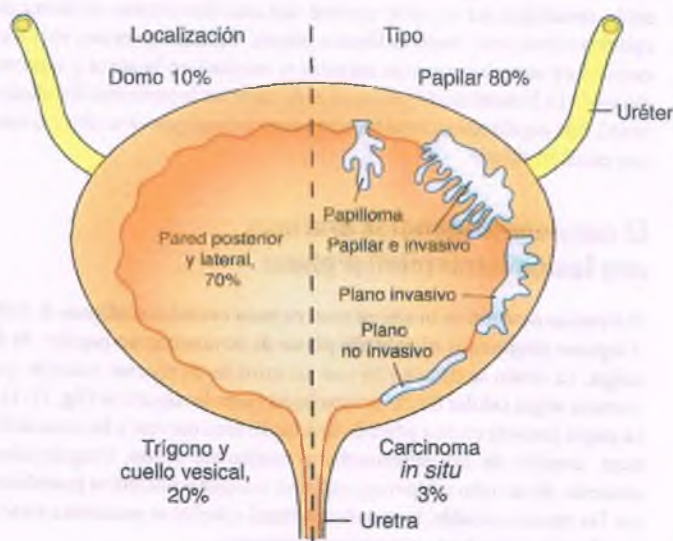


Figura 17-12. Neoplasias uroteliales. La mayoría de los tumores se ubica sobre las paredes posterior y laterales; el trígono y el cuello de la vejiga suelen afectarse con menor frecuencia y en el domo son menos frecuentes aún. Los tumores malignos pueden ser papilares o planos. Los tumores tanto planos como papilares pueden ser invasivos o no invasivos. Los papilomas benignos de células transicionales son raros.

Tabla 17-1

Tumores de la vejiga urinaria

Tumores uroteliales

Papilomas de células uroteliales

Papiloma exofítico

Papiloma invertido

Carcinoma urotelial *in situ*

Neoplasia papilar urotelial de potencial maligno bajo

Carcinoma papilar urotelial, de grado bajo*

Carcinoma papilar urotelial, de grado alto*

Carcinoma urotelial invasivo

Otros tumores malignos

Carcinoma de células escamosas

Adenocarcinoma

Carcinoma neuroendocrino (de células pequeñas)

Carcinosarcoma

Sarcomas

*Los carcinomas papilares pueden ser invasivos o no invasivos

5 cm de diámetro, pero algunos tumores pueden ser múltiples. Aunque se consideran benignos, algunos papilomas pueden reaparecer o progresar hasta carcinoma, lo que hace obligatorio el seguimiento regular en la mayoría de los casos. Las reapariciones "representan" nuevos tumores que se desarrollan en otros sitios de la vejiga urinaria.

Los **papilomas invertidos** son poco comunes, y de manera típica se presentan como lesiones nodulares mucosas en la vejiga urinaria, en general en el área del trígono. Con menos frecuencia se han observado también en la pelvis renal, el uréter y la uretra. Los papilomas invertidos están revestidos por urotelio normal, del cual descienden cordones de epitelio transicional hacia la lámina propia. Estas lesiones son más frecuentes en varones, con una incidencia máxima en la sexta y séptima décadas. La hematuria de inicio reciente suele ser la presentación clínica usual. Los papilomas invertidos son tumores benignos y suelen curarse por escisión simple.

El carcinoma urotelial *in situ* es una lesión intraepitelial plana

El término **carcinoma *in situ*** se reserva para cambios malignos de todo el espesor confinados al urotelio plano de la mucosa no papilar de la vejiga. La lesión se caracteriza por un urotelio de espesor variable que muestra atipia celular desde la capa basal hasta la superficie (fig. 17-13). La atipia consiste en una pérdida de la polaridad nuclear y las características usuales de las enfermedades malignas, como irregularidad, aumento de tamaño e hiper cromatismo nuclear y nucléolos prominentes. De manera notable, la membrana basal epitelial se encuentra intacta y no hay invasión hacia el estroma subyacente.

En una tercera parte de los casos, el carcinoma *in situ* de la vejiga se asocia con un carcinoma invasor subsecuente. A su vez, la mayoría de los carcinomas invasivos de células transicionales surgen de carcinomas *in situ* más que de cánceres papilares de células transicionales. Confinadas a la superficie de la mucosa, las lesiones *in situ* tienen con mayor frecuencia aspecto de parches planos, aterciopelados, rojos, múltiples, topográficamente cercanos al carcinoma exofítico de células papilares

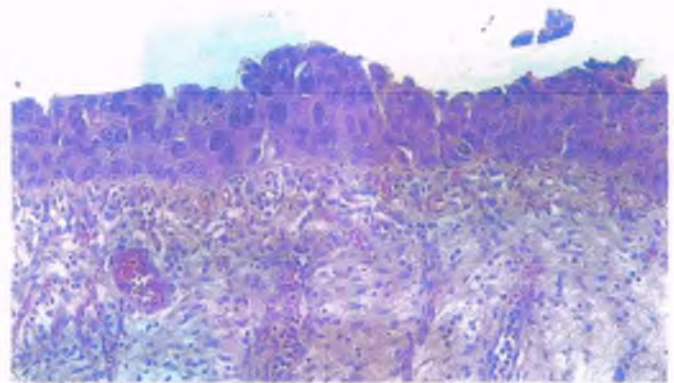


Figura 17-13. Carcinoma urotelial *in situ*. La mucosa urotelial presenta pleomorfismo nuclear y falta de polaridad desde la capa basal hasta la superficie, sin pruebas de maduración (v. fig. 17-9 A para comparar con el urotelio normal de la vejiga).

transicionales (v. a continuación). La afectación concurrente por cáncer *in situ* en otros sitios de la vejiga o en los uréteres, la uretra y los conductos prostáticos es común. El carcinoma *in situ* suele ser multifocal en el momento de descubrirlo o poco después se desarrollan lesiones similares. Las lesiones que afectan el cuello de la vejiga o la uretra pueden extenderse hacia los conductos prostáticos periuretrales.

Los carcinomas uroteliales varían de papilares superficiales a invasores profundos



PATOLOGÍA: El cáncer papilar surge con mayor frecuencia en las paredes lateral o posterior de la vejiga. Durante la cistoscopia, los tumores pueden ser lesiones papilares pequeñas, delicadas y de grado bajo limitadas a la superficie mucosa o masas sólidas más grandes, de grado alto, invasivas y ulceradas (fig. 17-14).

Los cánceres papilares se clasifican como neoplasias papilares uroteliales de potencial maligno bajo y carcinomas papilares uroteliales de grado bajo y de grado alto. Los carcinomas papilares uroteliales de grados bajo y alto pueden ser invasivos.

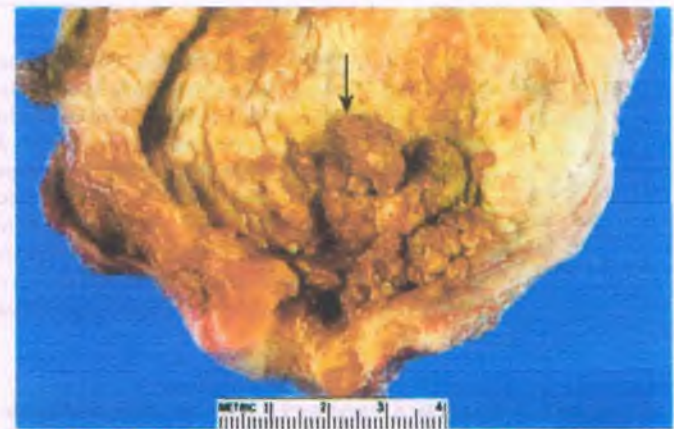


Figura 17-14. Carcinoma urotelial de vejiga urinaria. Hay un tumor exofítico de gran tamaño ubicado por encima del cuello de la vejiga (flecha).

- **Neoplasias papilares uroteliales de potencial maligno bajo:** Son tumores papilares que se asemejan a los papilomas uroteliales, pero presentan mayor celularidad. Se consideran intermedios entre el papiloma benigno y el carcinoma papilar urotelial de grado bajo. Estas lesiones suelen ser de mayor tamaño que los papilomas, pero no muestran la atipia arquitectónica y citológica característica de los carcinomas de grado bajo. En ocasiones, las neoplasias papilares uroteliales de potencial maligno bajo pueden reaparecer o progresar hasta tumores de grado más alto.
- **Carcinoma papilar urotelial de grado bajo:** Los tumores de grado

bajo tienen frondas recubiertas de epitelio urotelial neoplásico con atipia arquitectónica y citológica mínima (fig. 17-15 A, B). Las células son moderadamente hiper cromáticas, con poco pleomorfismo nuclear y actividad mitótica baja. Las papilas son largas y delicadas. La fusión de las papilas es focal y limitada. En alrededor del 10% de los casos hay invasión de la lámina propia o del músculo profundo de la vejiga (muscular propia).

- **Carcinoma papilar urotelial de grado alto:** Estos tumores presentan hiper cromasia nuclear significativa y pleomorfismo. El epitelio está desorganizado (fig. 17-15 C, D) y hay mitosis en todas las capas.

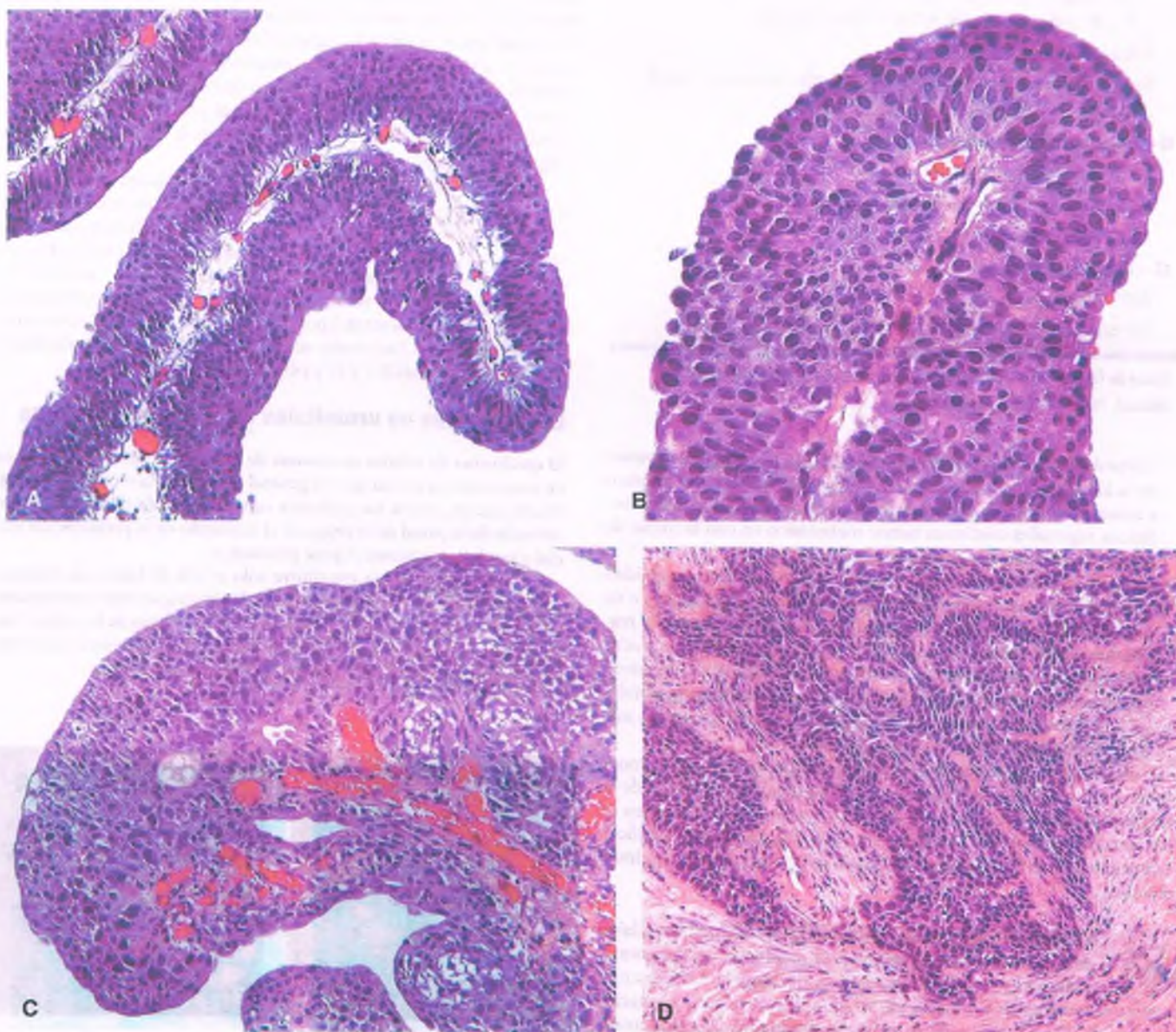


Figura 17-15. Tumores uroteliales de la vejiga urinaria. **A.** Un carcinoma papilar urotelial de grado bajo consta de papilas exofíticas que presentan un núcleo de tejido conjuntivo central y están recubiertas por epitelio de transición levemente desorganizado. **B.** El carcinoma papilar urotelial de grado bajo a gran aumento presenta leve atipia arquitectónica y citológica. **C.** El carcinoma papilar urotelial de grado alto presenta desorganización acentuada de la arquitectura del epitelio, que contiene células con núcleos hiper cromáticos y pleomórficos. **D.** El carcinoma papilar urotelial invasivo de grado alto consta de nidos irregulares de células hiper cromáticas que invaden la muscular.

Tabla 17-2

Estadificación TNM del carcinoma urotelial de vejiga urinaria

T—Tumor primario

T0 No hay tumor visible a simple vista

Ta Carcinoma papilar no invasivo

Tis Carcinoma *in situ*

T1 Invasión de la lámina propia

T2 Invasión de la muscular propia

T2a Invasión superficial de la muscular (mitad interna)

T2b Invasión profunda del músculo (mitad externa)

T3 Invasión del tejido perivesical

T4 Diseminación extravesical hacia órganos adyacentes o metástasis distantes

N—Ganglios linfáticos regionales

N0 No hay afectación de ganglio linfático

N1 Metástasis a sólo un ganglio linfático

N2, N3 Hay más ganglios linfáticos invadidos

M—Metástasis distante

M0 Sin metástasis

M1 Metástasis distante

Datos de Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. AJCC, Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer, 2009.

Cerca del 80% de todos los tumores de grado alto presentan invasión de la lámina propia y con menor frecuencia de la muscular propia o a través de todo el espesor de la pared de la vejiga. Los ganglios linfáticos regionales contienen tumor metastásico en casi la mitad de todos los pacientes con estos tumores invasivos.

- **Carcinoma urotelial invasivo:** Estos tumores de alta malignidad pueden evolucionar a partir de lesiones papilares preexistentes o de un carcinoma plano *in situ*. En muchos casos, el diagnóstico se realiza demasiado tarde para determinar la naturaleza del tumor inicial o preexistente. La mayoría, si no todos los carcinomas invasivos, corresponde a tumores de grado alto desde el punto de vista histológico. La profundidad de la invasión hacia la pared de la vejiga o más allá de sus confines determina el pronóstico.

El estadio de los cánceres de vejiga se determina de acuerdo con el sistema de clasificación de tumor-ganglios-metástasis (TNM) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (cuadro 17-2). Por orden de frecuencia descendente, las metástasis del cáncer de vejiga se verifican en los ganglios linfáticos regionales y periaórticos, el hígado, el pulmón y el hueso.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: De manera clásica, el carcinoma urotelial de vejiga se manifiesta por **hematuria** repentina y, con menor frecuencia, por **disuria**. La cistoscopia revela tumores únicos o múltiples. En el momento de la presentación inicial, el 85% de los tumores se encuentra confinado a la vejiga urinaria, y sólo el 15% tiene metástasis regional o distante. Las lesiones papilares limitadas a la mucosa o la lámina propia (estadio T1) se tratan de manera común de forma conservadora por resección transuretral. Se realiza una cistectomía radical en pacientes cuyos tumores presentan la invasión del músculo y, en ocasiones, en tumores de estadio avanzado. En pacientes con cáncer de vejiga, las causas más comunes de muerte son la uremia (por obstrucción del flujo urinario de salida), la extensión hacia órganos adyacentes y los efectos de las metástasis distantes.

La probabilidad de extensión tumoral y recaídas subsecuentes se correlaciona con diversos factores:

- Tamaño grande
- Estadio elevado
- Grado alto
- Presencia de tumores múltiples
- Invasión vascular o linfática
- Displasia urotelial (incluido el carcinoma *in situ*) en otros sitios de la vejiga

La tasa total de supervivencia a 10 años con tumores uroteliales de grado bajo no invasivos o sólo invasivos de modo superficial es superior al 95%, sin importar el número de recaídas. Sólo el 10% de los tumores de grado bajo progresa hasta tumores de grado alto y, en consecuencia, encierra un peor pronóstico. El tratamiento conservador incluye la fulguración del tumor, la inmunoterapia intravesical con bacilo de Calmette-Guerin o la instilación de agentes quimioterápicos convencionales. Los tumores invasores o los tumores refractarios a la terapia conservadora se tratan por cistectomía, y se puede ofrecer al paciente la quimioterapia sistémica adyuvante. Los tumores que invaden la capa muscular de la vejiga tienen una mortalidad total del 25 al 30%.

La recaída de la enfermedad o su progresión pueden detectarse por diversos métodos, entre los que se incluyen la repetición de la cistoscopia y la biopsia. Técnicas menos invasivas incluyen un análisis de orina para marcadores tumorales, la citología urinaria y el análisis citogenético de células descamadas. Esta última técnica analiza células aisladas de la orina del paciente para valores de ploidia de regiones cromosómicas específicas (v. anteriormente) por hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) (fig. 17-16). Las sondas actuales permiten detectar aneuploidia para los cromosomas 3, 7 y 17 y pérdida del locus 9p21.

Los cánceres no uroteliales de la vejiga son raros

El **carcinoma de células escamosas** de la vejiga se desarrolla en focos de metaplasia escamosa que en general se deben a la esquistosomiasis. Prácticamente, todos los pacientes con este tipo de tumor presentan invasión de la pared de la vejiga en el momento de la presentación inicial y por lo tanto tienen el peor pronóstico.

El **adenocarcinoma** constituye sólo el 1% de todos los tumores malignos de vejiga. Se origina en focos de cistitis glandular o metaplasia intestinal o de residuos de epitelio uracal en el domo de la vejiga. Casi todos los adenocarcinomas de vejiga son muy invasivos en el momento de la presentación inicial y no son curables.

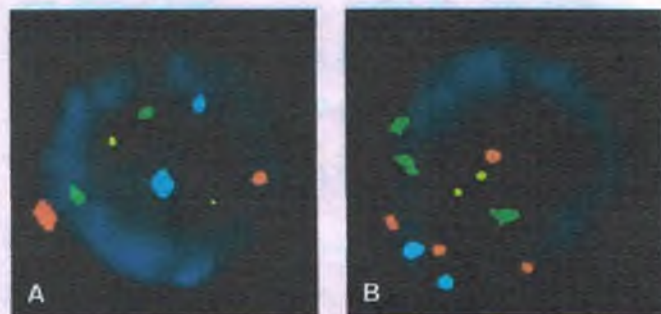


Figura 17-16. Hibridación con fluorescencia *in situ* de un cáncer de la vejiga. A. Normal. Célula urotelial única recuperada de la orina de una persona normal. La fluorescencia roja representa el cromosoma 3, la verde es el cromosoma 7, la color azul es el cromosoma 17 y la de color oro representa a 9p21. Las señales de la sonda están presentes en dos copias. B. Carcinoma urotelial de la vejiga. Hay una aneuploidia del cromosoma 3 (tres copias) y el cromosoma 7 (cuatro copias). El cromosoma 17 y el locus 9p21 son euploides.

El **carcinoma neuroendocrino**, que se asemeja al carcinoma pulmonar de células pequeñas, aparece en ocasiones en la vejiga urinaria. El tumor es de gran malignidad y tiene mal pronóstico.

Los **sarcomas de vejiga urinaria**, que se asemejan a los de tejidos blandos, son de una extrema rareza. Estos tumores muy malignos forman masas voluminosas y a menudo son inoperables. El **leiomiomasarcoma** es la forma histológica más común en adultos.

El **rabdomiomasarcoma**, que de manera típica es de tipo embrionario, se manifiesta de manera más común en niños como **sarcomas botrioides** (es decir, masas polipoides, mucosas, edematosas, que se asemejan a un racimo de uvas). El tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia ha mejorado en gran medida las tasas de supervivencia.

PENE, URETRA Y ESCROTO

Trastornos congénitos del pene

Las **anomalías de desarrollo del pene** incluyen afecciones raras como la agenesia y anomalías ocasionales como la hipoplasia, y también anomalías más frecuentes que afectan la uretra peniana y el prepucio.

HIPOSPADIAS: *Este término se refiere a una anomalía congénita en la cual la uretra se abre por el lado inferior (ventral) del pene, de modo que el meato es proximal a su ubicación glandular normal en la punta del pene.* Se debe al cierre incompleto de los pliegues uretrales del seno urogenital.

El hipospadias se produce en uno de 350 neonatos de sexo masculino. La mayoría de los casos es esporádica, pero también se informa de la concurrencia familiar. Asimismo, puede asociarse con otras anomalías urogenitales y síndromes complejos, multisistémicos, del desarrollo. En el 90% de los casos, el meato está ubicado en el lado inferior del glande o la corona (fig. 17-17). Con menor frecuencia se encuentra a lo largo del eje medio del pene, en el escroto, e inclusive en el perineo. La reparación quirúrgica no suele presentar complicaciones.

EPISPADIAS: *En esta anomalía congénita rara, la uretra se abre en el lado superior (dorsal) del pene.* En la forma más común de epispadias, la uretra peniana completa se encuentra abierta a lo largo de todo el eje. El epispadias grave puede acompañar a la extrofia de la vejiga (fig. 17-4). En su forma más leve, el defecto se limita a la uretra

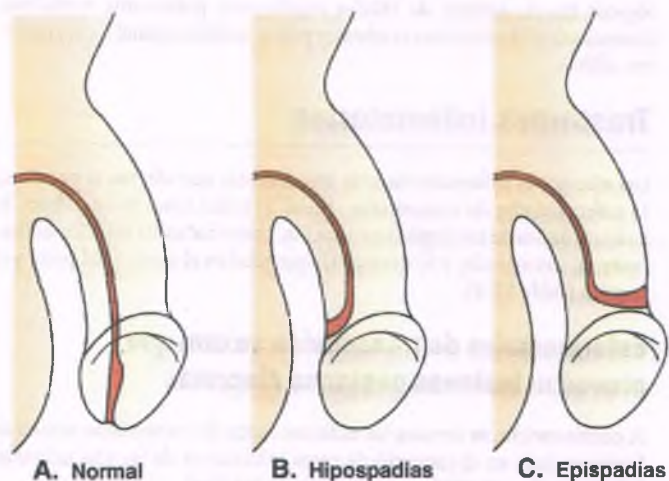


Figura 17-17. Anomalías congénitas del pene. A. El pene normal tiene una abertura uretral en la punta del glande. B. El hipospadias se caracteriza por la abertura uretral en el lado ventral del pene. C. El epispadias se caracteriza por la abertura uretral en el lado dorsal del pene.

glandular. El tratamiento quirúrgico del epispadias es más complicado que el del hipospadias.

FIMOSIS: *El orificio del prepucio puede resultar demasiado angosto para permitir su retracción sobre el glande del pene.* La fimosis predispone el pene a infecciones. Si un prepucio angosto se retrae con fuerza, puede estrangular el glande e impedir el flujo de salida de sangre venosa, afección llamada **parafimosis**. La fimosis congénita debe diferenciarse de la fimosis adquirida, que suele ser consecuencia de infecciones recurrentes o de un traumatismo del prepucio en varones no circuncidados. La circuncisión cura tanto la fimosis como la parafimosis.

Masas escrotales

Las **masas escrotales** son afecciones que conducen a la inflamación del escroto o su aumento de tamaño, y a menudo reflejan anomalías del desarrollo testicular, del epidídimo y del escroto. Los problemas clínicos relacionados con estas afecciones se encuentran con mayor frecuencia en niños, pero pueden encontrarse en adultos (fig. 17-18 A-D).

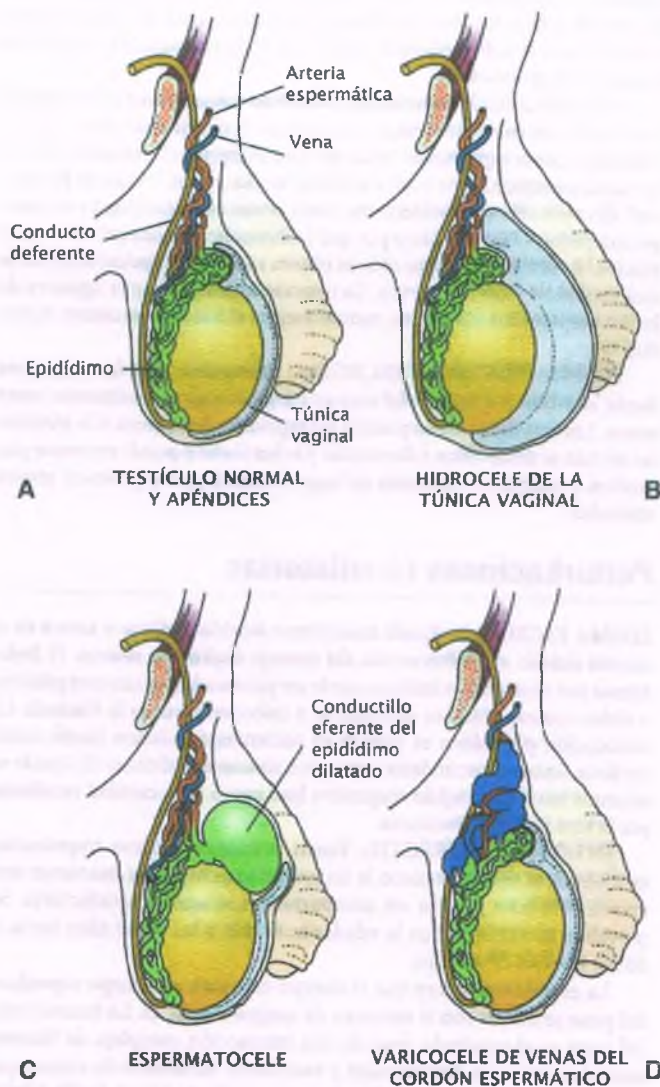


Figura 17-18. Masas escrotales. A. Testículo normal. B. Hidrocele. C. Espermatocèle. D. Varicocele.

HIDROCELE: Este término se refiere a una acumulación de líquido seroso en el saco escrotal entre las dos capas de la túnica vaginal. La cavidad está recubierta de mesotelio. El hidrocele puede ser congénito o adquirido.

El hidrocele congénito refleja un proceso vaginal testicular abierto (permeable) o su obliteración incompleta. Es la causa más común de inflamación escrotal en lactantes, y a menudo se asocia con una hernia inguinal.

El hidrocele adquirido en adultos es secundario a alguna otra enfermedad que afecta al escroto, como una infección, un tumor o un traumatismo. La causa es imposible de determinar. El diagnóstico se realiza por ultrasonido o por transluminación del líquido en la cavidad. El hidrocele es una afección benigna que desaparece una vez que se elimina la enfermedad causal. Sin embargo, el hidrocele de larga duración puede provocar atrofia testicular o compresión del epidídimo, o el líquido puede infectarse y conducir a una **periorquitis**.

HEMATOCELE: La sangre puede acumularse entre las capas de la túnica vaginal tras un traumatismo o una hemorragia para formar un hidrocele. Los tumores e infecciones testiculares también pueden conducir a un hematocele.

ESPERMATOCELE: Esta masa es un quiste formado por protrusiones de conductos eferentes ensanchados de la red testicular (rete testis) o el epidídimo. Se manifiesta como un nódulo paratesticular hiliar o una masa fluctuante rellena de un líquido lechoso. El quiste está revestido por epitelio cuboideo y contiene espermatozoides en diversas etapas de degeneración.

VARICOCELE: Dilatación de venas testiculares de aspecto nodular en el lado externo del escroto. La mayor parte es asintomática y se descubre durante la exploración física en varones estériles. En textos clínicos se menciona que el varicocele masivo es similar a una "bolsa de lombrices". El varicocele se considera una causa común de esterilidad y oligospermia, aunque no está claro por qué la dilatación venosa produce estos efectos. La atrofia testicular sólo se observa rara vez y únicamente en la enfermedad de larga duración. La resección quirúrgica por ligadura de la vena espermática interna a menudo mejora el funcionamiento reproductivo.

HERNIA INGUINAL ESCROTAL: Protrusión de los intestinos hacia el escroto a través del trayecto inguinal que se reconoce como masa. Las asas intestinales pueden ser reposicionadas, pero si la afección no se trata se desarrollan adherencias y la hernia sólo puede repararse por medios quirúrgicos. La hernia de larga duración puede provocar atrofia testicular.

Perturbaciones circulatorias

EDEMA ESCROTAL: Puede acumularse líquido linfático o seroso en el escroto debido a la obstrucción del drenaje linfático o venoso. El linfodema por obstrucción linfática puede ser provocado por tumores pélvicos o abdominales, cicatrices quirúrgicas o infecciones como la filariosis. La trasudación plasmática es común en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca, anasarca secundaria a cirrosis o síndrome nefrótico. El líquido se acumula tanto en el tejido conjuntivo laxo como en la cavidad recubierta por la túnica vaginal testicular.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL: También conocida como impotencia, esta afección se define como la incapacidad para lograr mantener una erección suficiente para un comportamiento sexual satisfactorio. Su prevalencia aumenta con la edad, desde el 20% a los 40 años hasta el 50% a la edad de 70 años.

La erección requiere que el cuerpo cavernoso y cuerpo esponjoso del pene se llenen con el volumen de sangre adecuado. La tumescencia del pene es el resultado final de una interacción compleja de factores mentales, neurales, hormonales y vasculares. El llenado de estos espacios vasculares depende de la relajación mediada por el óxido nítrico (NO•) en las células de músculo liso vascular de los cilindros eréctiles. Como la liberación de NO• se relaciona con el 3',5'-monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), los fármacos que inhiben la fosfodiesterasa

Tabla 17-3

Disfunciones eréctiles

Neuropsiquiátricas

Trastornos psiquiátricos (p. ej., depresión)

Lesión de la médula espinal

Lesión nerviosa durante una intervención quirúrgica (p. ej., cirugía pélvica o perineal)

Endocrinas

Hipogonadismo

Afecciones hipofisarias (p. ej., hiperprolactinemia)

Hipotiroidismo, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison

Vasculares

Microangiopatía diabética

Hipertensión

Aterosclerosis

Fármacos

Antihipertensivos

Fármacos psicotrópicos

Estrógenos, fármacos anticancerígenos, etc.

Idiopáticas

"Ansiedad de desempeño"

"Impotencia" relacionada con la edad

rasa que degrada al cGMP (p. ej., sildenafil, clorhidrato de vardenafil, tadalafil) se emplean para tratar la disfunción eréctil. Los trastornos asociados con la disfunción eréctil se listan en la tabla 17-3.

PRIAPISMO: Este término se usa para describir una erección peniana continua sin relación con la excitación sexual. Puede ser primario o secundario. La causa de priapismo primario se desconoce y el tratamiento de esta erección dolorosa suele ser ineficaz. El priapismo secundario puede ser una complicación de varias afecciones, entre las cuales se incluyen 1) enfermedades pélvicas que impiden el flujo de salida de la sangre que se encuentra en el pene (p. ej., tumores pélvicos o hematomas, trombosis de venas pélvicas, infecciones); 2) trastornos hematológicos (p. ej., anemia de células falciformes, policitemia verdadera, leucemias), y 3) afecciones cerebrales y de la médula espinal (p. ej., tumores, sífilis).

Trastornos inflamatorios

Las afecciones inflamatorias más importantes que afectan el pene son 1) enfermedades de transmisión sexual; 2) infecciones inespecíficas; 3) enfermedades de etiología desconocida, como balanitis xerótica obliterante; 4) dermatosis, y 5) dermatitis que afectan el cuerpo del pene y el escroto (tabla 17-4).

Enfermedades de transmisión sexual que provocan lesiones penianas discretas

A continuación, se revisan las enfermedades de transmisión sexual de forma sucinta en el contexto de otras infecciones de las vías urinarias inferiores (fig. 17-19) (v. cap. 9 para más detalles).

- El herpes genital es provocado con mayor frecuencia por el virus de herpes simple tipo 2 (VHS-2), pero aunque más raro, también lo puede originar el VHS-1. El VHS es la enfermedad de transmisión sexual más común de las que afectan el glande y su manifestación

Tabla 17-4

Lesiones inflamatorias del pene

Enfermedades de transmisión sexual

- Herpes genital
- Sífilis
- Chancroide
- Granuloma inguinal
- Linfogranuloma venéreo
- Infecciones por virus del papiloma humano

Balanitis infecciosa inespecífica

- Bacteriana, micótica, viral

Enfermedades de etiología desconocida

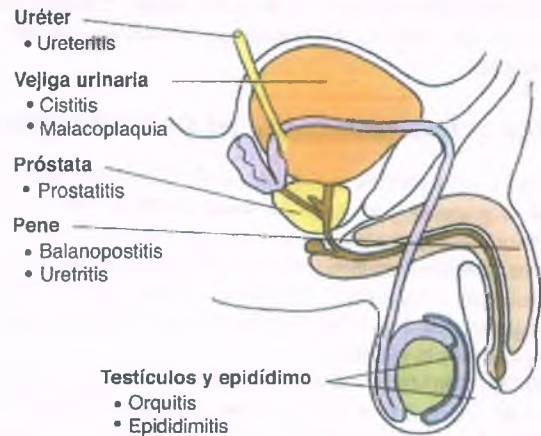
- Balanitis xerótica obliterante
- Balanitis circinata
- Balanitis de células plasmáticas (balanitis de Zoon)
- Enfermedad de Peyronie

Dermatitis que afecta el cuerpo del pene y el escroto

- Infecciosa (bacteriana, viral, micótica)
- No infecciosa (p. ej., liquen plano, enfermedades cutáneas ampollasas)

característica la constituye un grupo de vesículas que se ulceran y transforman en costras.

- La **sífilis** (*Treponema pallidum*) se manifiesta como una úlcera solitaria de tipo blando (**chancro**).
- El **chancroide** es provocado por *Haemophilus ducreyi*, y se manifiesta como una pápula que se transforma en una pústula y acaba por ulcerarse. Las úlceras poco profundas del glande o la piel del cuerpo del pene a menudo se asocian con linfadenitis inguinal supurativa dolorosa.
- El **granuloma inguinal** es una enfermedad tropical provocada por *Calymmatobacterium granulomatis*, y aparece como úlcera elevada con exudado inflamatorio crónico copioso y tejido de granulación.



Infecciones de transmisión sexual

- Virus de herpes simple
- *Chlamydia*
- *Mycoplasma*
- *Treponema pallidum*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- VIH

Infecciones de las vías urinarias ascendentes

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella*
- *Proteus*

Infecciones de transmisión sanguínea

- Virus de la paperas
- *Streptococcus*
- *Staphylococcus*

Figura 17-19. Infecciones de las vías urinarias inferiores y el sistema reproductor masculino.

Este tipo de úlceras tiende a aumentar de tamaño y a cicatrizar muy lentamente.

- El **linfogranuloma venéreo** es provocado por *Chlamydia trachomatis* y se presenta como una vesícula pequeña a menudo inocua que se ulcera. De forma típica, va acompañado de un aumento de tamaño doloroso de los ganglios linfáticos inguinales, que se adhieren a la piel y forman senos que drenan pus y líquido seroso sanguinolento.
- El **condiloma acuminado** es provocado por el virus del papiloma humano tipo 6 y, con menor frecuencia, el tipo 11. Aparece en forma de verrugas de la parte superior aplanada sobre el cuerpo del pene (fig.



Figura 17-20. Condiloma acuminado del pene. **A.** Se observan lesiones elevadas y circunscritas sobre el cuerpo del pene. **B.** Corte de una lesión que muestra hiperqueratosis epidérmica, paraqueratosis, acantosis y papilomatosis.

17-20), pequeños pólipos del glande y el meato uretral o tumores más grandes similares a coliflores que pueden confundirse con un carcinoma verrugoso.

La balanitis es una inflamación del glande del pene

En varones no circuncidados, la balanitis suele extenderse desde el glande hasta el prepucio y se denomina **balanopostitis**. Con mayor frecuencia, es provocada por bacterias, pero en personas con inmunodepresión y en diabéticos también puede ser provocada por un hongo. De manera habitual, la balanitis es resultado de la mala higiene. Complicaciones significativas de la balanopostitis crónica son la constricción del meato, la fimosis y la parafimosis.

BALANITIS XERÓTICA OBLITERANTE: Esta afección inflamatoria crónica de origen desconocido se caracteriza por la fibrosis y la esclerosis de tejido conjuntivo epitelial. La porción afectada del glande queda de color blanco e indurada. La fibrosis puede provocar la constricción del meato de la uretra o causar fimosis. Esta afección equivale al liquen escleroso y atrófico de la vulva (v. cap. 18).

BALANITIS CERCENADA: En el curso de **síndrome de Reiter** (v. a continuación), el glande puede presentar decoloraciones circulares lineales o placas confluentes que en ocasiones se acompañan de úlceras superficiales.

BALANITIS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS: También conocida como **balanitis de Zoon**, esta enfermedad de origen desconocido provoca una decoloración macular o pápulas indoloras en el glande. Al examen histológico, el tejido conjuntivo muestra infiltrados de células plasmáticas y linfocitos y el epitelio superior se encuentra engrosado. La enfermedad es crónica, pero inocua.

DERMATOSIS: Muchas afecciones cutáneas inflamatorias pueden afectar el pene. Dichas afecciones se describen en el capítulo 24.

La enfermedad de Peyronie es una induración fibrosa del pene

La enfermedad de Peyronie es una enfermedad común de etiología desconocida que se caracteriza por una fibrosis focal y asimétrica del cuerpo del pene. La incurvación del pene suele acompañarse de dolor durante la erección. El caso típico es una induración imprecisa del cuerpo del pene en un varón joven o de edad media, sin cambio en la piel suprayacente. En el examen microscópico, la fibrosis densa se asocia con una infiltración inflamatoria crónica, inespecífica y escasa. El colágeno reemplaza en focos al músculo en el tabique del cuerpo cavernoso.

La enfermedad de Peyronie afecta al 1% de varones mayores de 40 años. En la mayoría de los casos es leve y no interfiere con la función sexual. La curvatura acentuada del pene puede ser tan incapacitante como para requerir cirugía, aunque el resultado no siempre es satisfactorio.

Uretritis y afecciones relacionadas

La uretritis es una inflamación de la uretra. Puede ser aguda o crónica.

URETRITIS DE TRANSMISIÓN SEXUAL: La uretritis es la manifestación más común de las enfermedades de transmisión sexual en varones, en quienes se presenta de manera clásica a través de un exudado uretral. Las mujeres rara vez notan una secreción uretral diferenciada y suelen quejarse de secreción vaginal.

La uretritis gonocócica y la no gonocócica tienen un inicio agudo y se relacionan con alguna relación sexual reciente. La infección se manifiesta por un exudado uretral que suele ser purulento y amarillo verdoso. Los síntomas incluyen dolor u hormigueo en el meato uretral y dolor durante

la micción (**disuria**). Suele observarse enrojecimiento e inflamación del meato en ambos sexos. La uretritis gonocócica y la no gonocócica agudas pueden hacerse crónicas.

El diagnóstico se realiza por identificación del agente etiológico. En la uretritis gonocócica, el exudado contiene *Neisseria gonorrhoeae*, que puede identificarse al microscopio en un frotis del exudado uretral. La uretritis no gonocócica tiene por principal agente causal a *C. trachomatis* o a *Ureaplasma urealyticum*, pero puede relacionarse con diversos agentes patógenos más.

URETRITIS INFECCIOSA INESPECÍFICA: Los uropatógenos como *E. coli* y *Pseudomonas* pueden provocar uretritis. De manera típica, la infección se asocia con una cistitis, pero puede estar relacionada con otras enfermedades (p. ej., hiperplasia prostática o cálculos urinarios). En varones, la uretritis infecciosa puede ser el único signo de prostatitis; en mujeres, puede ser una complicación de una vaginitis y una vulvitis. En pacientes hospitalizados, suele presentarse tras una cistoscopia y otros procedimientos urológicos y casi siempre es inevitable en pacientes con una sonda uretral fija.

En el terreno clínico, la uretritis infecciosa inespecífica se manifiesta por una sensación de micción urgente que al efectuarla produce quemazón. En general no se observa ningún exudado, aunque en el varón se expulsa cierto líquido lechoso al "ordeñar" la uretra.

CARÚNCULAS URETRALES: Lesiones inflamatorias polipoides cercanas al meato uretral femenino que producen dolor y hemorragia. Son exclusivas de la mujer, en particular tras la menopausia. La etiología y patogenia son poco claras; el prolapso de la mucosa uretral y la inflamación crónica asociada se han sugerido como causas.

La carúncula uretral se presenta como una masa polipoide exofítica, a menudo ulcerada, de 1 a 2 cm de diámetro, en el meato de la uretra o cerca de él. Al microscopio, presenta tejido granular inflamado de manera crónica y aguda y ulceración e hiperplasia de células de transición o de epitelio escamoso. Aunque los patrones complejos de papilomatosis y el epitelio displásico ocasional dan a la lesión inflamatoria un parecido superficial con un carcinoma, no conduce a cáncer. El tratamiento es la resección quirúrgica.

SÍNDROME DE REITER: Esta afección es una tríada de uretritis, conjuntivitis y artritis en articulaciones que soportan peso (p. ej., rodilla y articulaciones sacroilíacas y vertebrales). Otras observaciones clínicas que se encuentran en proporción variable son la balanitis circinada, la cervicitis y las erupciones cutáneas. El síndrome de Reiter tiende a afectar a adultos jóvenes con el haplotipo del antígeno leucocitario humano (HLA)-B-27. Los síntomas suelen aparecer pocas semanas después de una uretritis por clamidias o una infección entérica por agentes patógenos como *Shigella*, *Salmonella* o *Campylobacter*. Por lo tanto, se cree que representa una reacción inmunitaria inadecuada ante uno o varios antígenos microbianos desconocidos. Los síntomas suelen desaparecer de manera espontánea en un lapso de 3 a 6 meses, pero la artritis recurre en la mitad de los pacientes.

Tumores

El cáncer de la uretra puede surgir de epitelio escamoso o de transición

El carcinoma uretral es un tumor poco común que suele encontrarse en mujeres de edad avanzada. Algunos cánceres penianos surgen en la parte terminal de la uretra peniana.



PATOLOGÍA: La mayor parte de los cánceres uretrales son carcinomas de células escamosas que se originan en la uretra distal. El carcinoma urotelial semejante al de la vejiga surge en la uretra proximal.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El cáncer uretral se desarrolla con mayor frecuencia en la sexta y séptima décadas. Los pacientes presentan hemorragia uretral y disuria. Pese a su ubicación accesible y los síntomas asociados, la mayoría de los tumores se ha diseminado a tejidos adyacentes o ganglios linfáticos regionales en el momento de la presentación. El tratamiento principal es la cirugía radical.

El cáncer de pene se produce con mayor frecuencia en varones no circuncidados

El cáncer de pene se origina en la mucosa escamosa del glande y el meato uretral contiguo o en el prepucio y la piel que cubre el cuerpo peniano.



EPIDEMIOLOGÍA: En Estados Unidos, el carcinoma invasivo de células escamosas del pene es un tumor poco común que constituye menos del 0.5% de todos los cánceres en varones. La edad promedio de los pacientes es 60 años. El cáncer de pene es mucho más común en países poco desarrollados de algunas partes de África, Asia y Sudamérica, y constituye el 10% de los cánceres en varones. Como prácticamente se desconoce en varones que se circuncidan al nacer, estas variaciones geográficas se atribuyen a diferencias en la frecuencia de la circuncisión.



FACTORES ETIOLÓGICOS: No se ha identificado un agente único como causa del cáncer de pene. El interés actual se centra en la posible influencia de los desechos de queratina acumulados y el exudado inflamatorio (esmegma) que se acumulan debajo del prepucio. Casi todos los pacientes con cáncer de pene han padecido fimosis desde una etapa temprana, lo que sugiere que el contacto prolongado entre el esmegma y el epitelio peniano puede desempeñar algún papel. Los tipos 16 y 18 del virus de papiloma humano (VPH) también se han sugerido como factores participantes en la patogenia del cáncer de pene.



PATOLOGÍA: Existe una forma preinvasiva (carcinoma *in situ*) y una variedad invasiva de carcinoma peniano.

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS IN SITU: Desde el punto de vista histórico, el carcinoma *in situ* del pene fue descrito en dos formas: enfermedad de Bowen y eritroplasia de Queyrat. La enfermedad de Bowen aparece como una placa blanca o grisácea con una demarcación clara y eritematosa sobre el cuerpo del pene. La eritroplasia de Queyrat se manifiesta como placas eritematosas solitarias o múltiples, brillante y blandas, en el glande y el prepucio. Al microscopio, la mayoría de estas afecciones tiene apariencia de carcinoma de células escamosas *in situ* similar al de otros sitios. Las lesiones muestran atipia citológica de los queratinocitos de todas las capas de la epidermis, con paraqueratosis o hiperqueratosis, papilomatosis con papilas epidérmicas amplias y adelgazamiento de la capa granular. Por definición, los queratinocitos atípicos no invaden la dermis subyacente. La frecuencia de progresión a carcinoma invasivo de células escamosas aún no se ha determinado, pero se estima que es inferior al 10% de los casos.

La papulosis bowenoide del pene es causada por el VPH y afecta a varones jóvenes y sexualmente activos. En contraste con la lesión solitaria de la enfermedad de Bowen, la papulosis bowenoide tiene aspecto de pápulas múltiples de color marrón o violáceo. Al microscopio, se asemeja a otras variantes del carcinoma *in situ*, pero en ocasiones se comprueban algunas diferencias. En contraste con el carcinoma *in situ* verdadero, que mezcla sus bordes con el epitelio

normal de forma gradual, la papulosis bowenoide muestra una clara demarcación de la epidermis normal y por lo tanto se asemeja a las verrugas inducidas por el VPH. La epidermis alterada presenta alguna estratificación superficial y maduración que pueden contener queratinocitos gigantes con núcleos atípicos multinucleados. El VPH tipo 16 se demuestra en el 80% de los pacientes. Casi todas las lesiones de papulosis bowenoide experimentan reducción espontánea y no progresan hasta carcinoma invasivo.

CARCINOMA INVASIVO DE CÉLULAS ESCAMOSAS: El tumor se presenta como 1) una úlcera; 2) un cráter indurado; 3) una masa hemorrágica desmenuzable, o 4) un tumor papilar exofítico tipo micótico. El carcinoma de células escamosas suele afectar el glande o el prepucio y, de manera menos común, el cuerpo peniano. Se observa la destrucción extensa de tejido peniano, que incluye el meato uretral en los casos en que el tumor no se trata. Al examen directo, es un carcinoma de células escamosas con focos de queratinización y bien diferenciado. Los tumores invasores suelen tener un infiltrado de células inflamatorias crónico y denso en la dermis. A menudo, la epidermis adyacente demuestra cambios displásicos. El tumor puede invadir capas profundas a lo largo del cuerpo peniano y diseminarse a ganglios linfáticos inguinales, después a ganglios ilíacos y en último término a órganos distantes.

CARCINOMA VERRUGOSO: Este tumor merece separarse de otros cánceres penianos porque es citológicamente benigno, pero desde el punto de vista clínico es un carcinoma maligno exofítico de células escamosas (fig. 17-21). Al examen directo y citológico, es similar al condiloma acuminado, pero a diferencia de este último demuestra invasión local. Este carcinoma de células escamosas de grado bajo suele no experimentar metástasis y la extirpación quirúrgica es curativa.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los cánceres de células escamosas se encuentran confinados al pene en el momento de la presentación inicial, pero con frecuencia, hay metástasis oculta en ganglios linfáticos inguinales. Por otra parte, la mitad de los pacientes con aumento de tamaño de ganglios linfáticos regionales no presenta metástasis ganglionares sino sólo cambios reactivos debido a la inflamación asociada con el tumor.

La supervivencia de pacientes con cáncer de pene se relaciona con el estadio clínico y, en menor grado, el grado histológico del tumor. La amputación del pene suele ser necesaria. Los pacientes con cáncer invasivo superficial tienen una tasa de supervivencia a 5 años del 90%; las metástasis a ganglios linfáticos inguinales reducen la supervivencia a 5 años a tan sólo el 20 al 50%, según la extensión de la diseminación.



Figura 17-21. Carcinoma de pene. Este carcinoma verrugoso surge en el glande y tiene apariencia de masa exofítica.

El cáncer de escroto se identificó por primera vez en limpiadores de chimeneas

En 1775, Sir Percival Pott identificó el cáncer de escroto como una enfermedad ocupacional en limpiadores de chimeneas, e introdujo así la idea de la carcinogénesis química (v. caps. 5 y 8). Pott indicó que la exposición constante al hollín era el agente causal, pero más tarde los investigadores incriminaron a gran variedad de productos químicos industriales en la patogenia de este tumor. La higiene industrial ha mejorado, de modo que en la actualidad el cáncer de escroto es muy poco frecuente.

Como hecho típico, el carcinoma de células escamosas del escroto afecta a varones mayores y casi todos pertenecen a la sexta y séptima décadas. En su presentación inicial, muchos pacientes ya muestran invasión del contenido del escroto y metástasis a ganglios regionales. El tratamiento es la extirpación quirúrgica.

TESTÍCULO, EPIDÍDIMO Y CONDUCTO DEFERENTE

Criptorquidia

La criptorquidia, conocida en el terreno clínico como testículos sin descender, es una anomalía congénita en la cual uno o ambos testículos no se encuentran en su posición normal en el escroto. Es la afección urológica más común que requiere tratamiento quirúrgico en lactantes. En el 5% de los lactantes de sexo masculino nacidos a término y en el 30% de los nacidos de forma prematura, los testículos no se encuentran en el escroto, o se retraen con facilidad hacia el abdomen. En la gran mayoría de estos lactantes, los testículos descienden hacia el escroto durante el primer año de vida. En consecuencia, la prevalencia de criptorquidia desde finales del primer año de vida hasta la etapa adulta es de alrededor del 1%. La criptorquidia suele ser unilateral, pero es bilateral en el 30% de los varones afectados.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Se desconocen las causas del deficiente descenso testicular pero, en teoría, la afección puede relacionarse con 1) trastornos del desarrollo de la gónada; 2) factores endocrinos, o 3) factores mecánicos que impiden el paso de los testículos fetales a través del trayecto inguinal. Suele ser un trastorno aislado del desarrollo, pero en raras ocasiones puede asociarse con otras anomalías congénitas.



PATOLOGÍA: El descenso testicular puede detenerse en cualquier punto desde la cavidad abdominal hasta la parte superior del escroto (fig. 17-22). Los testículos de la criptor-

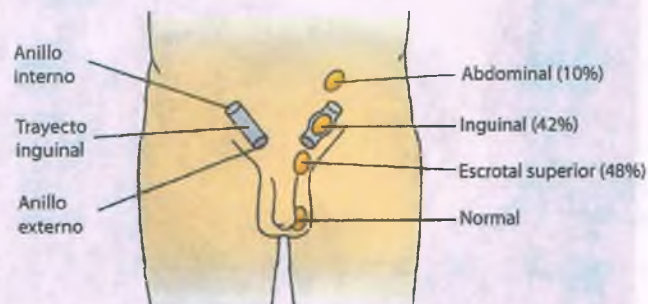


Figura 17-22. Criptorquidia. En la mayoría de los casos, el testículo tiene una ubicación escrotal superior. Puede quedar retenido también en el trayecto inguinal y, rara vez, en la cavidad abdominal.

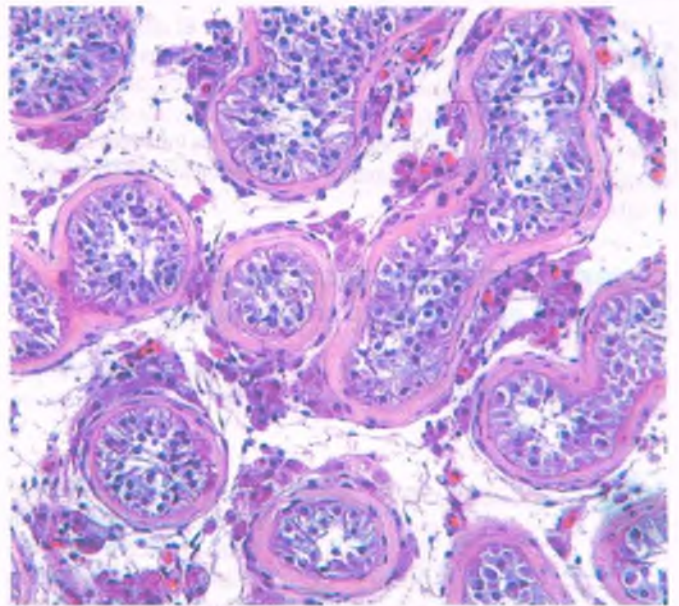


Figura 17-23. Criptorquidia. Este testículo retirado de un varón pospuberal muestra una membrana basal hialinizada y muy engrosada de túbulos seminíferos, que no presentan señales de espermatogénesis.

quidia se clasifican por su ubicación como **abdominales**, **inguinales** o **escrotales superiores**. Rara vez los testículos están ubicados en sitios inusuales, como el perineo o la pantorrilla.

Los testículos de la criptorquidia son más pequeños de lo normal, incluso en una etapa temprana, y la diferencia entre el testículo afectado y el normal se hace más pronunciada con la edad. Este tipo de testículo tiene apariencia firme debido a la fibrosis del parénquima.

La histología de los testículos criptorquídicos varía con la edad. En la lactancia y la niñez temprana, los túbulos seminíferos de los testículos afectados son más pequeños y tienen menos células germinales de lo normal. Los testículos pospuberales también contienen menos células germinales de lo normal y la espermatogénesis está limitada a una minoría de túbulos. Se observa un engrosamiento hialino de las membranas basales tubulares y fibrosis estrómic marcada (fig. 17-23). Tarde o temprano, los túbulos se vacían de células espermatogénicas y quedan totalmente hialinizados. La **orquiopexia** (colocación quirúrgica de un testículo en el escroto) realizada en la niñez o tras la pubertad no impide la pérdida de epitelio y túbulos seminíferos; tanto los testículos sin tratamiento como los recolocados no muestran signos de espermatogénesis en la mitad de los casos. Algunos testículos criptorquídicos adultos (2%) contienen células germinales atípicas que corresponden a un carcinoma *in situ*.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El significado clínico de los testículos no descendidos no se relaciona con la posición anormal de la gónada en sí (los pacientes son asintomáticos) sino con un aumento de la incidencia de **esterilidad** y **neoplasia de células germinales**. Todos los varones con testículos criptorquídicos bilaterales presentan **azoospermia** y son estériles. La criptorquidia unilateral se relaciona con la **oligospermia**, que se define como una cuenta espermática inferior a 20 millones/ml, en el 40% de los casos. Aunque la oligospermia es causa de reducción de la fertilidad, la mayoría de los varones con un testículo normal tiene probabilidades razonables de ser padre. La orquiopexia realizada en la niñez o tras la pubertad no ejerce efecto sobre la cuenta espermática. La mayoría de los urólogos recomienda la orquiopexia entre las edades de 6 meses y 1 año, pero no está claro que este tratamiento mejore el recuento espermático definitiva.

La criptorquidia se asocia con un riesgo de 20 a 40 veces mayor de la normal de cáncer testicular. Por otra parte, el 10% de los pacientes con neoplasia de células germinales tiene testículos criptorquídicos. Los testículos intraabdominales se encuentran en mayor riesgo que los retenidos en el trayecto inguinal; a su vez, los testículos inguinales corren mayor riesgo que los que ocupan una posición alta en el escroto. El testículo contralateral que de manera habitual está descendido, también corre riesgo, pero la incidencia de cáncer en éste es sólo cuatro veces la de varones normales. Desafortunadamente, la orquiopexia no reduce el riesgo de cáncer.

Anomalías de la diferenciación sexual

Los trastornos de gonadogenia y la formación de órganos genitales externos, y también el desarrollo de características sexuales secundarias, pueden relacionarse con:

- Sexo genético; presencia o ausencia de los cromosomas X y Y
- Sexo gonadal; presencia o ausencia de testículos u ovarios
- Sexo genital; la apariencia de órganos genitales externos
- Orientación sexual sicosocial

Varias afecciones se listan en la tabla 17-5. Algunas de ellas, como los síndromes de Klinefelter y Turner, se desarrollan en el capítulo 6.

HERMAFRODITISMO: Este raro trastorno del desarrollo se caracteriza por genitales ambiguos en una persona que tiene gónadas tanto masculinas como femeninas. Las gónadas pueden transformarse en ovotestículos (combinación de ovarios y testículos) o una gónada puede ser un testículo y la otra un ovario. La mitad de estos pacientes tiene un cariotipo femenino (46,XX). Los otros son varones genéticos (46,XY) o mosaicos, o les falta un cromosoma sexual (45,X).

SEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO: Puede producirse la virilización de genitales externos en hembras genéticas (46,XX) que tienen ovarios normales y órganos genitales femeninos internos. La vulva puede presentar fusión en forma de pliegues escrotales. Suele acompañarse de clitoromegalia. Este fenotipo se observa con mayor frecuencia en el síndrome suprarrenogenital provocado por deficiencia de 21-hidroxilasa (v. cap. 21). La falta de la enzima conduce a un exceso de producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales durante la vida fetal, y en el nacimiento se observan genitales ambiguos. El exceso

de andrógenos en una mujer embarazada puede tener los mismos efectos sobre los genitales externos del neonato.

El cariotipo 46,XX se encuentra en 1 de 25 cada pacientes con signos clásicos de síndrome de Klinefelter. Estos varones 46,XX llevan el locus de la región determinante del sexo del cromosoma Y (SRY) sobre uno de sus cromosomas X. Se desconoce cómo se produce esta translocación, pero tal vez se relaciona con un entrecruzamiento durante la meiosis masculina.

SEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO: Un espectro de trastornos congénitos afecta a personas genéticamente masculinas que presentan el cariotipo normal 46,XY. Las gónadas son testículos criptorquídicos, pero los genitales externos tienen apariencia femenina o femenina ambigua con signos de virilización. Se produce pseudohermafroditismo masculino con mayor frecuencia en síndromes de insensibilidad a los andrógenos debido a una deficiencia congénita del receptor de andrógenos, que también se conoce como síndrome de feminización testicular.

Esterilidad masculina

De manera empírica, la esterilidad se define como la incapacidad para concebir tras un año de actividad coital con el mismo compañero sexual sin anticonceptivos. Alrededor del 15% de las parejas no tiene hijos en Estados Unidos, pero es difícil evaluar la verdadera prevalencia de la esterilidad porque impera la confusión debido a diversos aspectos culturales y sociales. Las causas de esterilidad pueden encontrarse en el varón en el 20% de los casos, en la mujer en el 40% y en ambos en el 20%. En el otro 20% restante de parejas estériles resulta imposible identificar la causa. Las causas de esterilidad masculina se listan en la tabla 17-6 y se ilustran en la figura 17-24.

Tabla 17-5

Trastornos de diferenciación sexual

Anomalías de los cromosomas sexuales

- Síndrome de Klinefelter y sus variantes
- Síndrome de Turner, varones 46,XX

Defectos de gen único

- Síndromes suprarrenogenitales
- Síndromes de insensibilidad a los andrógenos
- Deficiencia de sustancia inhibidora mülleriana

Efectos hormonales prenatales

- Hormonas exógenas durante el embarazo
- Tumores maternos no productores de hormona

Afecciones idiopáticas

- Hermafroditismo
- Disgenesia gonadal

Tabla 17-6

Causas de esterilidad masculina

Causas supratesticulares

- Trastornos del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal
- Enfermedad endocrina de la suprarrenal, la tiroides; diabetes
- Trastornos metabólicos
- Enfermedades de órgano mayor (p. ej., enfermedades renales, hepáticas y cardiopulmonares)
- Infecciones crónicas y enfermedades debilitantes (p. ej., tuberculosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida)
- Abuso de drogas y sustancias

Causas testiculares

- Idiopáticas: hipoespermatozoospermia
- Del desarrollo (criptorquidia, disgenesia gonadal)
- Afecciones genéticas (p. ej., síndrome de Klinefelter)
- Orquitis (inmunitaria e infecciosa)
- Lesión testicular yatrógena (radiaciones, fármacos citotóxicos)
- Traumatismo a los testículos y lesión quirúrgica
- Ambientales (¿fitoestrógenos?)

Causas posttesticulares

- Anomalías congénitas de conductos excretorios
- Inflamación y tejido cicatricial en conductos excretorios
- Lesiones yatrógenas o postraumáticas de conductos excretorios

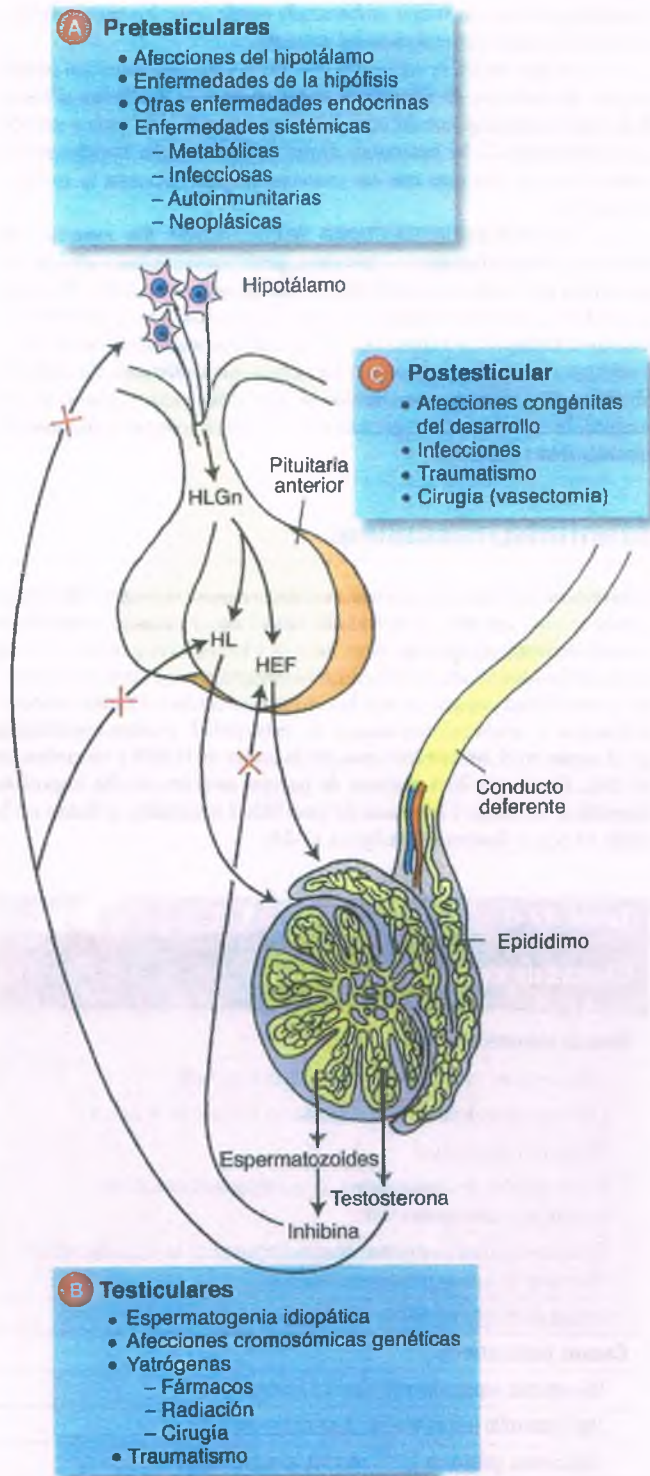


Figura 17-24. Causas de esterilidad masculina. A. Esterilidad pretesticular. HEF, hormona estimulante de folículo; HLGn, hormona liberadora de gonadotropina; HL, hormona luteinizante. **B.** Esterilidad testicular. **C.** Esterilidad postesticular (obstruictiva).

Las causas supratesticulares de esterilidad son factores que influyen o regulan los aspectos hormonal y metabólico de la espermatogénia. Los mejores ejemplos son las lesiones del área hipotalámica-hipofisaria. La esterilidad puede deberse a la transección del tallo hipofisario, la

destrucción del hipotálamo por un tumor cerebral o a la presión sobre la hipófisis debido a un craneofaringioma. Un tumor hipofisario que secreta prolactina (prolactinoma) también puede actuar como una lesión masiva que destruye las células hipofisarias que secretan gonadotropinas o comprimir el tallo hipofisario. También secreta prolactina, la cual suprime la espermatogénia.

La **esterilidad testicular**, la variedad más común de esterilidad masculina, se relaciona con cambios patológicos en los testículos. Una investigación de esterilidad masculina (andrológica) incluye examen urológico, ecografía, análisis de semen, estudios hormonales y, en algunos casos, biopsia testicular.

La **esterilidad postesticular** se refiere al bloqueo de los conductos excretores a través de los cuales los espermatozoides llegan a la uretra. Las infecciones crónicas del epidídimo o el conducto deferente a menudo son las responsables. Un traumatismo previo o la atresia congénita pueden ser la causa.



PATOLOGÍA: Las alteraciones morfológicas detectables en un muestra de biopsia testicular que permiten identificar la causa de la esterilidad incluyen:

- **Inmadurez de los túbulos seminíferos**, se observa de manera típica en el hipogonadismo hipogonadotrópico provocado por enfermedades de la hipófisis o el hipotálamo (fig. 17-25). Los túbulos seminíferos no muestran signos de diferenciación espermatogénica y se asemejan a los de los testículos prepuberales.
- **Reducción de espermatogénia (hipoespermatogénia)**, se produce en diversas enfermedades sistémicas y endocrinas, como la desnutrición y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La hipoespermatogénia también se observa en testículos criptorquídicos y tras una vasectomía.
- La **detención de la maduración de las células germinales** suele ser idiopática. Puede producirse a nivel de espermatogénia, espermatoцитos o espermátidas.
- La **aplasia de células germinales** (síndrome de "células de Sertoli exclusivas") es sobre todo idiopática (fig. 17-26). Se ha identificado una mutación genética subyacente en algunos pacientes. Puede verse en lesiones inducidas por fármacos y lesiones tóxicas del epitelio seminífero.
- La **orquitis** es provocada por virus (por ejemplo, paperas) o enfermedades autoinmunitarias.
- La **fibrosis peritubular y tubular** puede relacionarse con afecciones congénitas como la criptorquidia o con infecciones, con isquemia o radiación previas (fig. 17-27).

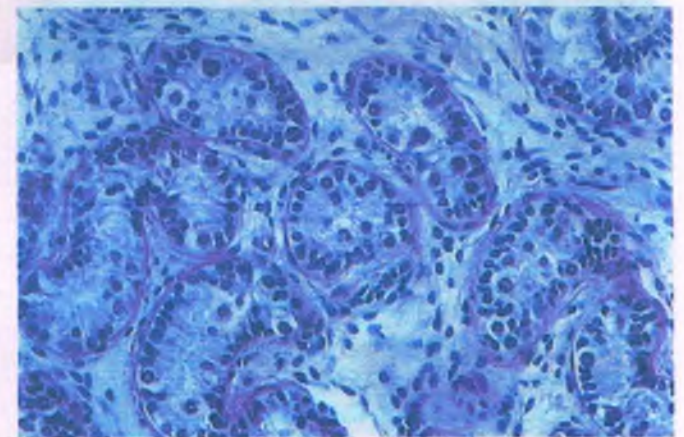


Figura 17-25. Hipogonadismo hipogonadotrópico. El testículo de este varón de 25 años está formado por túbulos seminíferos inmaduros similares a los que se ven en jóvenes prepuberales.

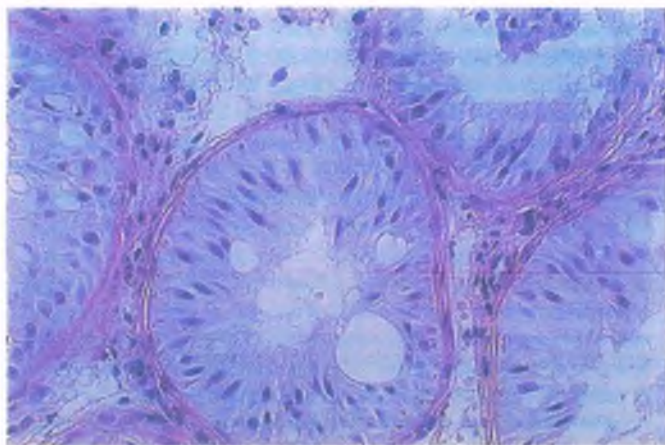


Figura 17-26. Aplasia de células germinales (síndrome de células de Sertoli únicamente). Los túbulos seminíferos están recubiertos de células de Sertoli y no contienen células germinales.

Epididimitis

La epididimitis es la inflamación aguda o crónica del epidídimo, en general provocada por bacterias.

La epididimitis bacteriana en varones jóvenes se produce con mayor frecuencia de forma aguda como complicación de una gonorrea o como una infección por *Chlamydia* adquirida por vía sexual. Se caracteriza por una inflamación supurativa (fig. 17-28). En varones mayores, el agente causal más común es *E. coli*, que se adquiere a través de infecciones asociadas de las vías urinarias. El paciente presenta dolor y sensibilidad intraescrotales, con o sin fiebre concurrente. La epididimitis de origen reciente muestra los datos característicos usuales de la inflamación aguda. La epididimitis crónica persistente evoluciona con acumulación de células plasmáticas, macrófagos y linfocitos y, en último término, obstrucción fibrótica de los conductos infectados. La epididimitis gonorreica es causa común de esterilidad masculina.

La epididimitis tuberculosa es infrecuente en la actualidad y suele vincularse con la tuberculosis pulmonar y renal previamente establecidas. En el terreno clínico, la infección se manifiesta por un aumento de tamaño palpable del epidídimo y la formación de perlas en el conducto deferente. Al examen microscópico, los nódulos consisten en granulomas caseosos confluyentes.

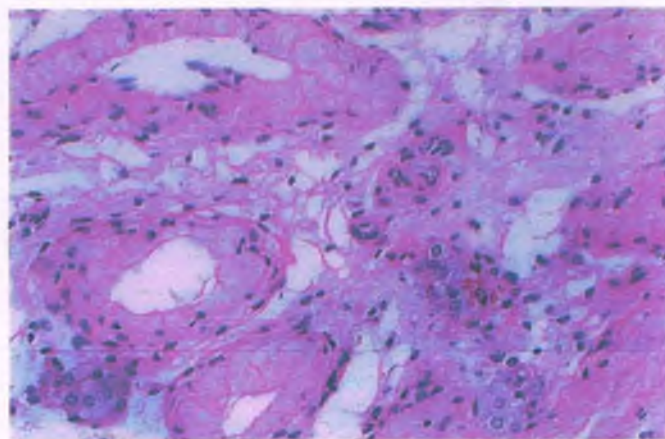


Figura 17-27. Atrofia tubular posradiación testicular. Los túbulos seminíferos están hialinizados y no hay pruebas de espermatogénesis.

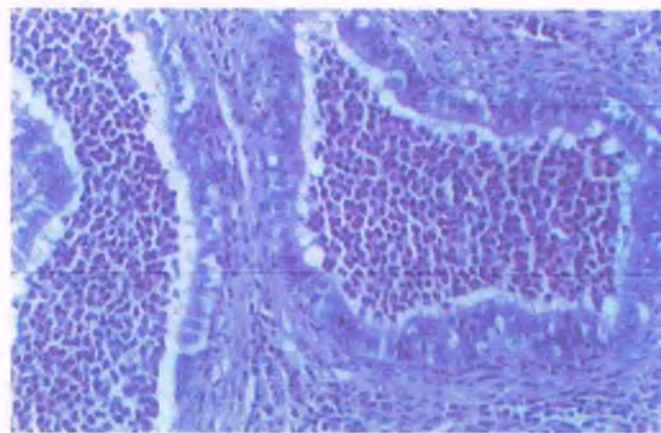


Figura 17-28. Epididimitis bacteriana. Los conductos epididimarios contienen numerosos leucocitos polimorfonucleares.

Los granulomas espermáticos se deben a una respuesta inflamatoria intensa ante los espermatozoides que buscan el camino hacia el intersticio del epidídimo. A menudo, el motivo de la extravasación de los espermatozoides es poco claro, pero la rotura traumática de los conductos epididimarios puede desempeñar cierto papel. Los pacientes presentan dolor e inflamación del escroto que con frecuencia dura semanas o meses. Al microscopio, el epidídimo presenta un infiltrado mixto de células inflamatorias con numerosos fragmentos de espermatozoides extravasados y fagocitosis de espermatozoides por macrófagos. En último término, la inflamación da lugar a una fibrosis intersticial, a la obstrucción de los conductos y a esterilidad.

Orquitis

La orquitis es una inflamación aguda o crónica de los testículos. Puede formar parte de una epididimoorquitis, por lo regular provocada por una infección ascendente, o bien puede producirse como una inflamación testicular aislada. La orquitis suele ser provocada por la diseminación hematogena de agentes patógenos, pero en algunos casos puede ser de origen autoinmunitario.

- La orquitis por bacterias gram-negativas es la forma más común de la enfermedad. Suele ser secundaria a una infección de las vías urinarias y se relaciona de manera típica con una epididimitis. La infección también puede manifestarse como un absceso intratesticular o como supuración peritesticular y fibrosis.
- La orquitis sifilítica tiene dos formas: 1) inflamación intersticial perivascular caracterizada por infiltrados de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, o 2) inflamación granulomatosa de los testículos en forma de gomas.
- La orquitis por paperas se produce en el 20% de los varones adultos que desarrollan paperas, pero la vacunación generalizada contra la enfermedad redujo la incidencia de esta afección. La infección viral se caracteriza por dolor testicular e inflamación gonadal, en general unilateral. Al microscopio tiene apariencia de inflamación intersticial, que también conduce a la destrucción y la pérdida del epitelio seminífero (fig. 17-29).
- La orquitis granulomatosa de causa desconocida es una afección poco frecuente en varones de edad intermedia, y se presenta de forma aguda con aumento de tamaño doloroso de los testículos o de una forma gradual como una induración testicular. Al microscopio, se caracteriza por granulomas no caseosos que no revelan microorganismos ni residuos de espermatozoides que pudieran actuar como agentes incitantes. Se destruye una cantidad variable de túbulos

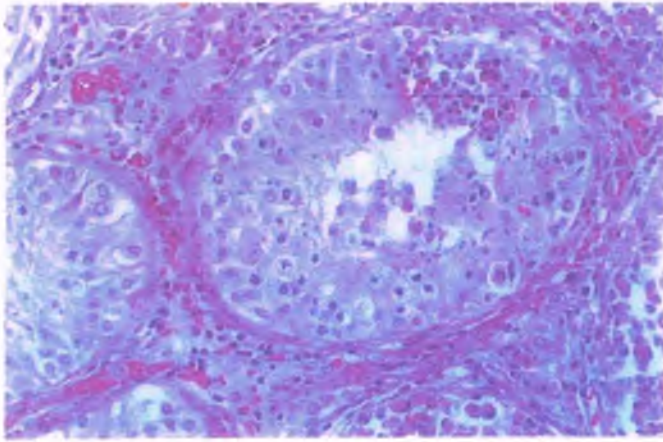


Figura 17-29. Orquitis viral. Los espacios intersticiales están infiltrados por células mononucleares que se derraman en focos hacia la luz de los túbulos seminíferos (flecha). Obsérvese que la inflamación tiene una espermatogonia normal interrumpida y que los túbulos seminíferos no contienen espermatozoides.

seminíferos a causa del proceso inflamatorio, que se considera como una reacción de hipersensibilidad de tipo IV (mediada por células).

- La **malacoplaquia** de los testículos tiene las mismas características microscópicas y quizá la misma histogénesis que la malacoplaquia de otros sitios.

Tumores del testículo

Los tumores de los testículos constituyen menos del 1% de todas las afecciones malignas en varones adultos. Más del 90% de estos tumores se caracteriza por:

- Diagnóstico entre 25 y 45 años de edad
- Origen en células germinales
- Afección maligna
- Curable por combinación de cirugía y quimioterapia
- Marcador citogenético, es decir, isocromosoma p-12
- En primer lugar, metástasis a ganglios linfáticos abdominales periaórticos
- La mayoría (65%) de los marcadores de liberación, los cuales se detectan en sangre

PATOGENIA MOLECULAR: La etiología de los tumores testiculares se desconoce. Hay una variación geográfica en la incidencia de cáncer testicular, que es más alta en Dinamarca, Suecia y Noruega, pero es baja en Finlandia y países de Europa del sur. Los tumores son cinco veces más comunes entre estadounidenses de ascendencia europea que entre los de herencia africana. La incidencia de cáncer testicular en familias, entre hermanos o hijos y padres, ha sido registrada, pero es rara y no brinda apoyo a la teoría genética de la oncogenia. La única anomalía citogenética constante es un fragmento adicional del cromosoma 12 (isocromosoma p12). Como se comentó antes, los únicos factores de riesgo documentados de tumores testiculares son la **criptorquidia** y la **disgenesia gonadal**.

La transformación maligna de las células germinales puede verificarse durante el desarrollo fetal e incluye 1) células germinales primordiales migratorias; 2) células germinales fetales que interactúan con células del estroma en el reborde genital, o 3) una espermatogonia fetal temprana. Como los tumores de células germinales rara vez se suscitan antes de la pubertad, algunos investigadores creen que la

transformación maligna tiene lugar en el periodo prepupal e incluye espermatogonias que reciben estimulación hormonal para proliferar y diferenciarse en espermatozoides. Aunque hay desacuerdo respecto a los acontecimientos iniciales en la neoplasia testicular, el consenso indica que los tumores de células germinales progresan a través de dos vías (fig. 17-30). De manera común, la etapa de carcinoma in situ, también conocida como **neoplasia intratubular de células germinales testiculares (NITCG)**, precede y progresa hasta carcinoma invasivo (v. a continuación). Esta vía explica la mayor parte de los tumores de células germinales en adultos, aunque la NITCG no se encuentra en los seminomas espermatocíticos, teratomas de testículos prepupales o tumores de saco vitelino durante la lactancia, que se desarrollan de forma directa a partir de células germinales sin ninguna fase in situ. Es posible que algunas células germinales primordiales migratorias no encuentren el camino hacia los túbulos seminíferos durante la organogénesis testicular fetal y que estas células "mal colocadas" sean progenitoras de tumores de saco vitelino y teratomas. Este tipo de células germinales también puede dar lugar a tumores extragonadales de células germinales en el retroperitoneo, la región sacra, el mediastino anterior y el área epifisaria.



PATOLOGÍA: En el terreno histogenético, los tumores testiculares se clasifican de acuerdo con sus células de origen en varios grupos (tabla 17-7).

Las células tumorales de la NITCG se asemejan a espermatogonias o células germinales fetales, pero presentan núcleos poliploides de tamaño mucho mayor (fig. 17-30). Igual que las células germinales fetales, estas células expresan una fosfatasa alcalina similar a la placentaria sobre su superficie. En varones estériles con antecedentes de testículos criptorquídicos, la NITCG puede persistir sin cambio hasta 5 a 10 años, después de lo cual las células neoplásicas adquieren propiedades invasivas, penetran la membrana basal tubular y dan lugar a tumores malignos infiltrantes.

Las células malignas que retienen las características fenotípicas de las espermatogonias dan lugar a **seminomas**. De manera alterna, las células germinales neoplásicas pueden diferenciarse hasta células embrionarias malignas (**carcinoma embrionario**) por un proceso que

Tabla 17-7

Tumores testiculares

Tumores de células germinales (90%)

Seminoma (40%)

Tumores no seminomatosos de células germinales

Carcinoma embrionario (5%)

Teratocarcinoma (35%)

Coriocarcinoma (<1%)

Tumores mixtos de células germinales (15%)

Teratoma (1%)

Seminoma espermatocítico (1%)

Tumor de saco vitelino en la lactancia (2%)

Tumores de células del cordón sexual (5%)

Tumores de células de Leydig (60%)

Tumores de células de Sertoli (40%)

Metástasis (2%)

Otros tumores poco frecuentes (3%)

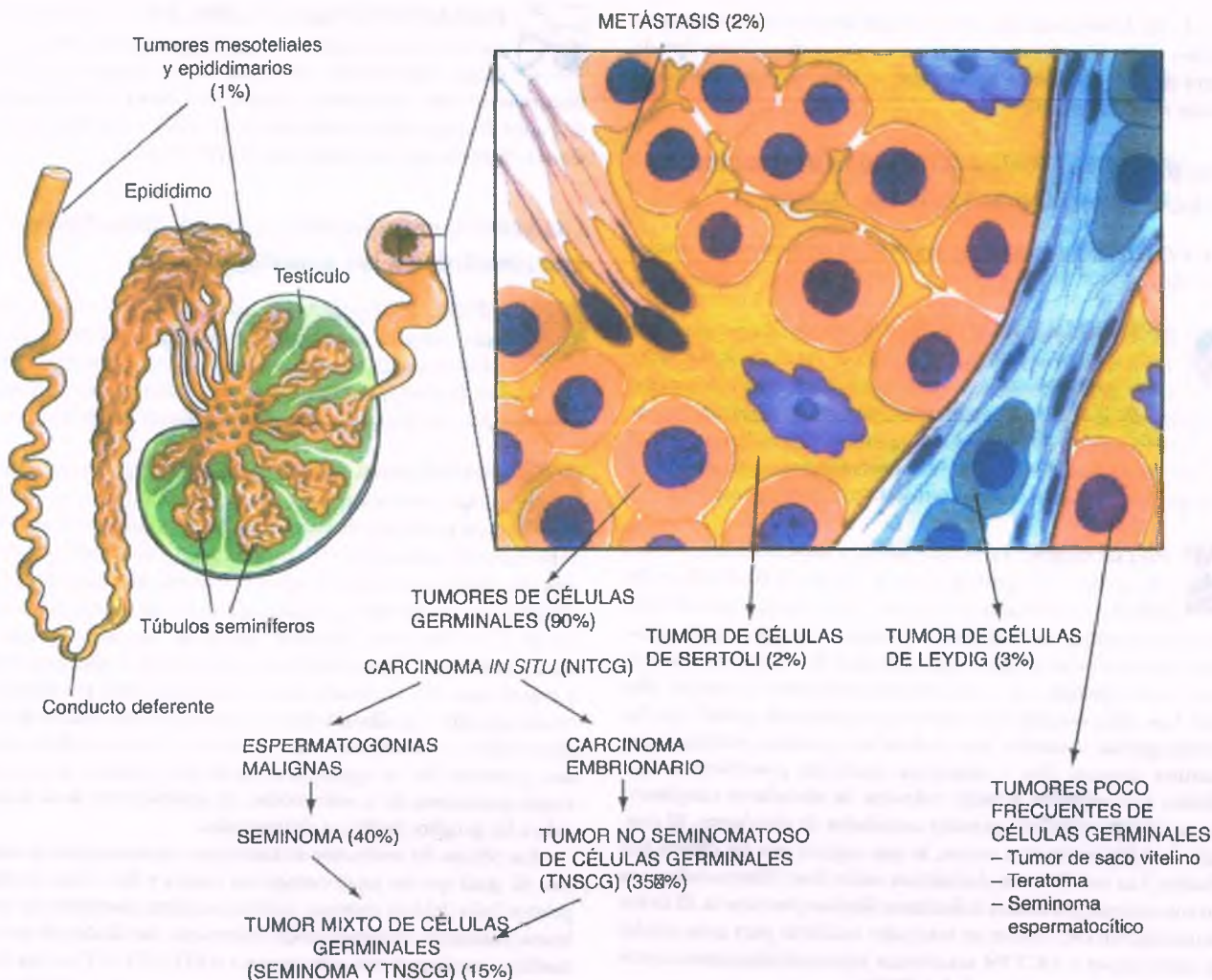


Figura 17-30. Tumores de testículos, epidídimo y estructuras relacionadas. La mayoría de los tumores testiculares se origina en células germinales y es precedida por una etapa de carcinoma *in situ* conocida como neoplasia intratubular de células germinales (NITCG). Los tumores de células germinales de testículos adultos pueden clasificarse como seminomas (40%) o tumores no seminomatosos de células germinales (TNSCG) (35%). En el 15% de los casos, los elementos seminomatosos están entremezclados con TNSCG formando tumores mixtos de células germinales. Algunos tumores de células germinales (tumor de saco vitelino en la niñez, teratomas infantiles y seminomas espermatocíticos) se desarrollan sin pasar por una etapa invasiva de NITCG. Los tumores que se originan en células del estroma del cordón sexual (tumores de células de Leydig y Sertoli) constituyen el 5% de los tumores testiculares. Los tumores del epidídimo, tumores del revestimiento mesotelial de la túnica vaginal (tumores adenomatoideos) y las metástasis son poco frecuentes.

se asemeja a la activación partenogénica de los ovocitos en las gónadas femeninas de anfibios y reptiles.

En algunos casos, las células de un carcinoma embrionario proliferan de manera indiferenciada. En otros, se diferencian en las tres capas germinales embrionarias (ectodermo, mesodermo, endodermo) o tejidos extraembrionarios que forman las membranas fetales y la placenta. La diferenciación posterior de la capa de células germinales conduce a la formación de varios tejidos somáticos. El ectodermo se diferencia en piel, sistema nervioso central, pigmento retiniano y otros tejidos relacionados. El mesodermo da lugar a músculo liso y estriado, cartílago y hueso. El endodermo forma tejido intestinal, epitelio bronquial, glándulas salivales y así sucesivamente. Los derivados extraembrionarios de las células del carcinoma embrionario dan lugar a epitelio coriónico (citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto) y epitelio similar al saco vitelino. Estos tumores complejos formados por células malignas indiferenciadas de carcinoma embrionario y sus derivados somáticos y extraem-

brionarios se llaman **teratocarcinomas** o **teratomas malignos**. Cuando las células del carcinoma embrionario proliferan sin diferenciarse más y presentan un patrón histológico único, el tumor recibe el nombre de **carcinoma embrionario**. En casos poco frecuentes, los componentes extraembrionarios de los teratocarcinomas crecen en exceso y destruyen a todos los demás componentes. Este tipo de tumores está compuesto por un solo tipo tumoral y se clasifica como **carcinoma de saco vitelino** o **coriocarcinoma**.

Para fines clínicos, todos los tumores de células germinales con carcinoma embrionario como sus blastocitos malignos reciben el nombre de **tumores no seminomatosos de células germinales (TNSCG)** para diferenciarlos de los seminomas. Los carcinomas puros de saco vitelino en testículos adultos y los coriocarcinomas también se incluyen dentro de este grupo porque se asume que estos tumores deben contener algunas células de carcinoma embrionario que no se reconocen con facilidad.

En el 15% de los casos, los tumores de células germinales contienen elementos tanto de seminoma como no seminomatosos. Este tipo de **tumores mixtos de células germinales** se trata clínicamente como neoplasia no seminomatosa.

La neoplasia de células germinales intratubulares se refiere al carcinoma testicular *in situ*

La NITCG representa una forma preinvasiva de tumores de células germinales.



EPIDEMIOLOGÍA: La NITCG puede observarse como 1) un cambio histológico focal aislado en el 2% de los testículos criptorquídicos o en biopsias testiculares realizadas por esterilidad; 2) un carcinoma *in situ* diseminado adyacente a casi todos los tumores invasivos de células germinales, y 3) lesiones en el 5% de los testículos contralaterales en pacientes que se sometieron a una orquiectomía por un tumor testicular de células germinales.



PATOLOGÍA: La NITCG afecta a los testículos a manera de parches, y en general afecta a menos del 10 al 30% de los túbulos. Los túbulos seminíferos que albergan una NITCG tienen una membrana basal gruesa y carecen de espermatozoides. Células germinales neoplásicas que se anexan de manera amplia a la lámina basal reemplazan a las células germinales normales (fig. 17-31). Las células neoplásicas tienen un aspecto más grande que las espermatogonias normales. Sus núcleos son grandes, presentan una cromatina dispersa fina y muestran nucléolos prominentes. Los nucléolos son centrales y están rodeados de abundante citoplasma transparente que contiene grandes cantidades de glucógeno. El contenido de ADN nuclear es mayor, lo que sugiere que las células son triploides. Las membranas plasmáticas están bien diferenciadas y se tiñen con anticuerpos contra la fosfatasa alcalina placentaria. El factor de transcripción OCT3/4 es un marcador confiable para estas células y los anticuerpos a OCT3/4 reaccionan inmunohistoquímicamente con los núcleos de las células de la NITCG.

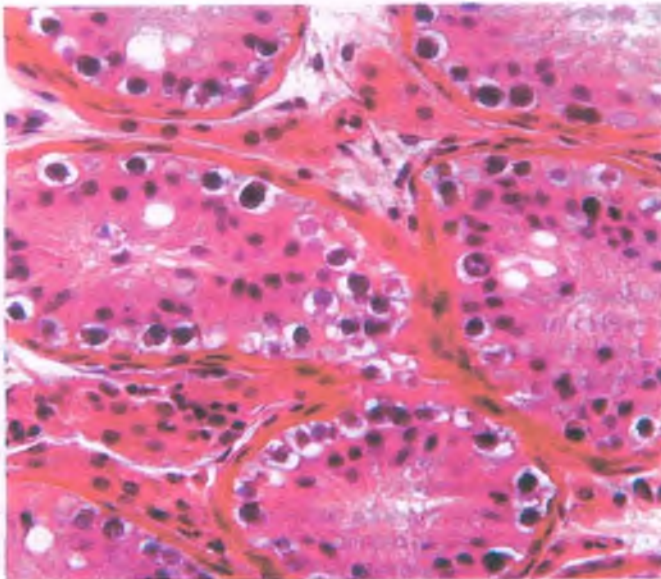


Figura 17-31. Neoplasia intratubular de células germinales (NITCG). Los túbulos seminíferos no demuestran signos de espermatogonia y en vez de ello contienen células atípicas de gran tamaño que corresponden a un carcinoma intratubular *in situ*.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La NITCG es precursora de un carcinoma invasivo que se desarrolla con velocidad impredecible. La mitad de los varones con NITCG desarrolla un cáncer invasivo en un lapso de 5 años y el 70% en un lapso de 7 años. El diagnóstico microscópico de NITCG en la biopsia testicular es indicación para una orquiectomía profiláctica.

Los seminomas contienen células monomorfas que recuerdan a las espermatogonias



EPIDEMIOLOGÍA: Los seminomas son el cáncer testicular más común y representan el 40% de todos los tumores de células germinales. Su incidencia máxima se produce entre los 30 y 40 años de edad. Los seminomas nunca se han encontrado en niños prepuberales, excepto en aquellos con gónadas disgenéticas.



PATOLOGÍA: Al microscopio, un seminoma equivale a un **disgerminoma ovárico** (v. cap. 18). El tumor presenta una sola población de células poligonales uniformes con núcleos vesiculares de ubicación central. El amplio citoplasma puede tener aspecto pálido y eosinófilo o ser transparente en cortes histológicos estándar porque contiene grandes cantidades de glucógeno y algo de lípidos. Las células tumorales están ordenadas como nidos o capas separadas por tabiques fibrosos infiltrados con linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. En ocasiones, los tabiques contienen granulomas con células gigantes. Las células tumorales invaden el parénquima testicular, pero también se diseminan a través de los túbulos seminíferos hacia el área testicular. Por lo regular, la invasión del epidídimo se presenta en etapas posteriores de la enfermedad, en general antes de la diseminación a los ganglios linfáticos abdominales.

Las células del seminoma se asemejan a espermatogonias inmaduras. Al igual que las espermatogonias fetales y las células germinales primordiales del feto, expresan fosfatasa alcalina placentaria en la membrana plasmática. Inmunohistoquímicamente, las células del seminoma también reaccionan con anticuerpos a *c-KIT* (CD-117) y a los factores de transcripción OCT3/4, los cuales son marcadores confiables de este tumor.

Los patólogos reconocen dos subtipos de seminomas: 1) **seminoma con células sincitiotrofoblásticas gigantes**, y 2) **seminoma anaplásico**. El primer subgrupo incluye el 20% de los tumores que contienen células sincitiotrofoblásticas. Estas células gigantes multinucleadas se demuestran mejor con anticuerpos a gonadotropina coriónica humana (hCG). Aunque secretan hCG, los niveles sanguíneos de hCG suelen encontrarse por debajo de los límites de detección. Cerca del 5% de los seminomas presenta actividad mitótica rápida y polimorfismo nuclear y se clasifica como seminoma anaplásico. No hay diferencias clínicas entre seminomas clásicos y estas dos variantes microscópicas del tumor.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El seminoma se manifiesta como una masa escrotal que crece de manera progresiva y suele diagnosticarse cuando aún puede curarse por orquiectomía, con o sin disección de ganglios linfáticos abdominales. Los seminomas son muy radiosensibles, y la radioterapia desempeña un papel importante en el tratamiento de tumores que no pueden curarse sólo mediante una intervención quirúrgica. Los que se hallan en un estadio avanzado de diseminación se tratan con quimioterapia adicional. **La tasa de curación de todos los subtipos histológicos de seminoma es superior al 90%.**

El **seminoma espermatocítico** es un tumor poco frecuente, el cual, a pesar de su nombre, no se relaciona con el seminoma clásico. Se trata de un tumor benigno en varones de más de 40 años de edad. No guarda relación con la NITCG y no produce una reacción linfocitaria. Los

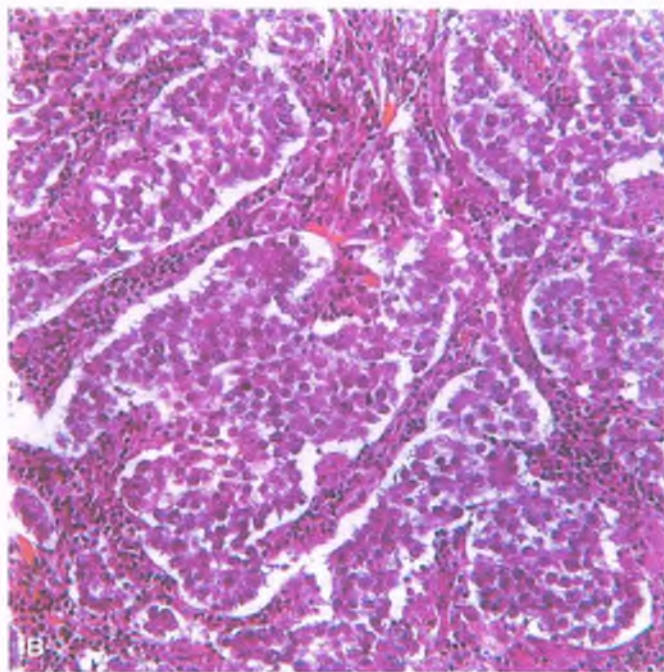


Figura 17-32. Seminoma. **A.** La superficie de corte de este tumor nodular es bronceada y abultada, lo cual sugiere que el tumor es firme y ahulado. **B.** Grupos de células tumorales rodeados por tabiques fibrosos infiltrados por linfocitos. Las células tumorales tienen núcleos vesiculares, que son de tamaño mucho mayor que los pequeños núcleos redondos de los linfocitos.

seminomas espermatocíticos contienen tres tipos de células: células de tamaño grande, pequeño e intermedio. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, las células de estos tumores no expresan marcadores típicos de seminoma. La orquiectomía es curativa.

Los tumores no seminomatosos de células germinales derivan de células embrionarias

Los TNSCG del testículo incluyen varias entidades patológicas, dos de las cuales constituyen la mayoría de los casos: 1) carcinomas embrionarios puros, y 2) teratocarcinomas, conocidos también como teratomas malignos o tumores mixtos de células germinales. El carcinoma coriónico puro, el carcinoma puro de saco vitelino de testículos adultos y el teratoma llamado de crecimiento benigno son TNSCG raros. Los tumores mixtos de células germinales son TNSCG combinados con seminomas.



EPIDEMIOLOGÍA: Los TNSCG constituyen el 55% de todos los tumores testiculares de células germinales. Los teratocarcinomas representan dos tercios de todos los TNSCG, seguidos por los tumores mixtos de células germinales y carcinomas embrionarios puros. Todos los demás tumores de este grupo son de suma rareza. Igual que los seminomas, los TNSCG tienen una incidencia máxima en el grupo de 25 a 40 años de edad. En el diagnóstico, estos pacientes suelen ser algo más jóvenes que los que presentan seminomas.



PATOLOGÍA: Los tumores no seminomatosos varían de tamaño y forma y pueden ser sólidos o parcialmente quísticos. Las áreas sólidas varían de color blanco a amarillo con rojo, lo cual indica que están compuestos de células tumorales viables, focos de necrosis y hemorragia, respectivamente (fig. 17-33).

La histología de los TNSCG es de gran variabilidad. Los carcinomas embrionarios puros están compuestos de manera exclusiva de células de carcinoma embrionario indiferenciadas similares a células de embriones en el estadio previo al implante (fig. 17-34). Como estas células tumorales tienen poco citoplasma, sus núcleos desproporcionadamente grandes e hipercromáticos parecen superponerse. Las células del carcinoma embrionario pueden estar ordenadas como capas sólidas amplias, cordones, túbulos similares a glándulas y ácinos, y en ocasiones llegan a recubrir estructuras capilares. Numerosas células en mitosis y apoptóticas son características. El carcinoma embrionario invade testículos, epidídimo y vasos sanguíneos, y experimenta metástasis a ganglios linfáticos abdominales, pulmones y otros órganos.



Figura 17-33. Tumor testicular de células germinales no seminomatoso. La superficie de corte de este pequeño tumor testicular muestra una considerable heterogeneidad, y varía en color de blanco a rojo oscuro.

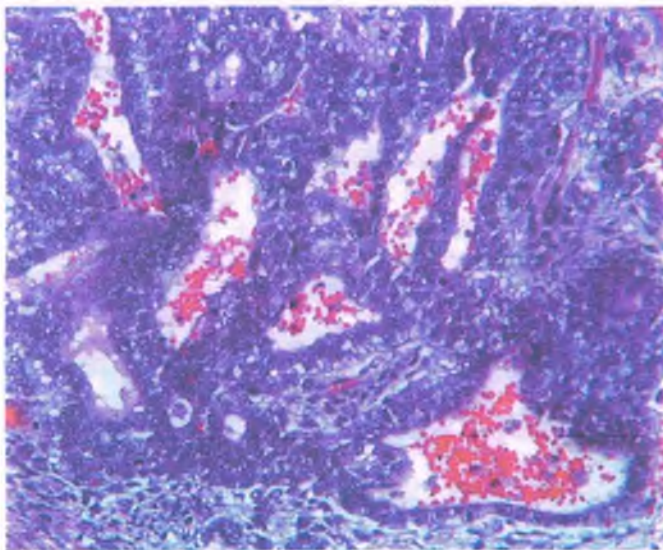


Figura 17-34. Componente de carcinoma embrionario de un tumor no seminomatoso de células germinales. Como estas células indiferenciadas tienen citoplasma escaso, sus núcleos hiper cromáticos proporcionan un color azulado al tumor. Los núcleos aparecen agrupados y muestran apariencia de estar superpuestos. Las células forman cordones y láminas que rodean canales vasculares dilatados rellenos de eritrocitos.

Las células del carcinoma embrionario se asemejan a las células del seminoma porque reaccionan con los anticuerpos a la fosfatasa alcalina placentaria y OCT3/4. Sin embargo, las células del carcinoma embrionario pueden diferenciarse del seminoma y de muchos otros tumores por su expresión de citoqueratinas y de CD-30, pero no de c-KIT (CD-117).

Las células del carcinoma embrionario son blastocitos de **teratocarcinomas (teratomas malignos)**, ya que presentan elementos somáticos diferenciados (es decir, tejidos que de manera usual se encuentran en diversos órganos y elementos extraembrionarios, como células de saco vitelino y células trofoblásticas). Al microscopio, este tipo de tumores no seminomatosos revela focos de carcinoma embrionario y otros tejidos diversos (fig. 17-35). Por ejemplo, un tumor puede estar compuesto de componentes de carcinoma embrionario de saco vitelino y componentes trofoblásticos que correspondan a un coriocarcinoma. Un tumor similar que también contenga células de seminoma se llamaría, sin embargo, **tumor mixto de células germinales**. En la mayoría de los tumores, la enfermedad maligna reside en las células del carcinoma embrionario. Como hecho de interés, cuando estas células producen metástasis, pueden diferenciarse en tejidos somáticos o extraembrionarios, en cuyo caso el tumor metastásico se asemejará al del tipo original.

Los TNSCG también dan lugar a clonas de células citotrofoblásticas y sincitiotrofoblásticas de alta malignidad que crecen más que otros elementos. Los tumores compuestos exclusivamente de epitelio coriónico maligno reciben el nombre de coriocarcinomas. Del mismo modo, las clonas de epitelio maligno de saco vitelino producen **carcinoma de saco vitelino**.

En varones pospuberales, algunos teratomas que por su aspecto histológico son benignos pueden tener un curso clínico maligno, aunque sólo parezcan ser tejido somático no proliferante maduro sin elementos embrionarios (fig. 17-36). En algunos casos, se asume que el tumor en realidad era un teratocarcinoma en el que casi todas las células embrionarias se habían diferenciado en tejidos somáticos maduros, pero en el que existían algunas células malignas que el patólogo no detectó o que experimentaron metástasis antes de la resección. En el terreno clínico, estos tumores se conocen como **síndrome de teratoma en crecimiento**. En otros casos, los tejidos del teratoma permanecen

indiferenciados y se asemejan a órganos embrionarios o tumores embrionarios como el neuroblastoma. Estos **teratomas inmaduros** también son tumores malignos en potencia.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los TNSCG se manifiesta como masas testiculares. Tienen a crecer más rápido que los seminomas y experimentan metástasis con mayor facilidad y amplitud. Por lo tanto, en algunos TNSCG, la metástasis puede constituir el primer signo de la neoplasia.

En contraste con los seminomas, a menudo los TNSCG contienen componentes de saco vitelino y células sincitiotrofoblásticas. Las células de saco vitelino secretan fetoproteína- α , una proteína plasmática fetal que de manera habitual no se encuentra en la sangre. Las células sincitiotrofoblásticas liberan hCG, una hormona del embarazo que tampoco se encuentra en los varones. **Se encuentra elevación de fetoproteína- α o hCG en el suero del 70% de los pacientes que presentan TNSCG y por lo tanto constituye un marcador tumoral confiable.** Estos antígenos son más útiles en el seguimiento postoperatorio de pacientes que han recibido tratamiento para TNSCG. Los niveles de fetoproteína- α , hCG, o ambos, que persisten altos indican que el paciente no está libre de tumor. Los pacientes cuyos niveles iniciales altos de fetoproteína- α y hCG se normalizan tras el tratamiento pero se elevan después, portan metástasis.

El tratamiento del TNSCG incluye la orquiectomía para retirar el tumor primario, después quimioterapia a base de platino y, en caso de que esté indicado, disección quirúrgica de los ganglios linfáticos abdominales. En general, la quimioterapia elimina las células metastásicas del carcinoma embrionario, pero los tejidos diferenciados que se originan de ellas son resistentes. Este tipo de tejidos no crece y tal vez no constituyen un riesgo para el paciente. Sin embargo, es mejor extirpar cualquier tumor residual que correr el riesgo de que haya algunas células tumorales malignas ocultas en los tumores residuales y no hacer nada por no existir la certeza. Hace tan sólo tres décadas, los pacientes con TNSCG tenían una posibilidad de supervivencia a 5 años de sólo el 35%. **En contraste, en la actualidad se registra la curación completa en más del 90% de los casos.**

Los tumores testiculares son poco frecuentes en niños prepuberales

Durante los cuatro primeros años de vida, casi todas las neoplasias testiculares son tumores del saco vitelino. Los teratomas benignos son el tumor del saco vitelino más común en el grupo de edad de 4 a 12 años.

TUMORES DEL SACO VITELINO: Estas neoplasias están compuestas de células dispuestas en estructuras que recuerdan partes del saco vitelino fetal. El diagnóstico se basa en el reconocimiento de patrones tumorales microscópicos múltiples y de los **cuerpos de Schiller-Duval**, llamados glomeruloides (fig. 17-37). El aspecto histológico de los tumores neonatales es semejante al de los elementos del saco vitelino en los TNSCG. Los tumores del saco vitelino de la niñez y principios de la infancia se consideran malignos, pero la orquiectomía oportuna y la eliminación del tumor curan a más del 95% de los pacientes.

TERATOMAS: En testículos prepuberales, estos tumores son benignos y están compuestos por tejido somático maduro. La orquiectomía e incluso la operación que preserva los testículos son curativas.

Los tumores gonadales estrómicos y del cordón sexual están compuestos por células que se asemejan a las células de Sertoli o de Leydig

Los tumores del estroma gonadal y del cordón sexual constituyen el 5% de todos los tumores testiculares.

TUMORES DE CÉLULAS DE LEYDIG: Son neoplasias poco frecuentes que están formadas por células que se parecen a las células

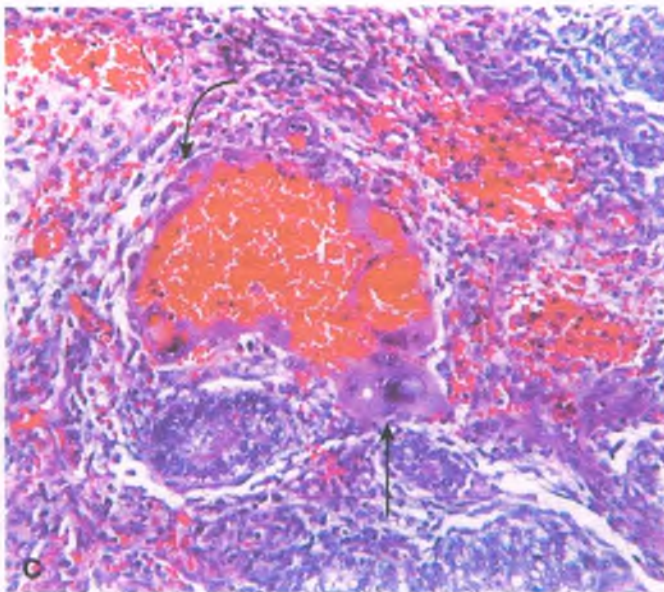
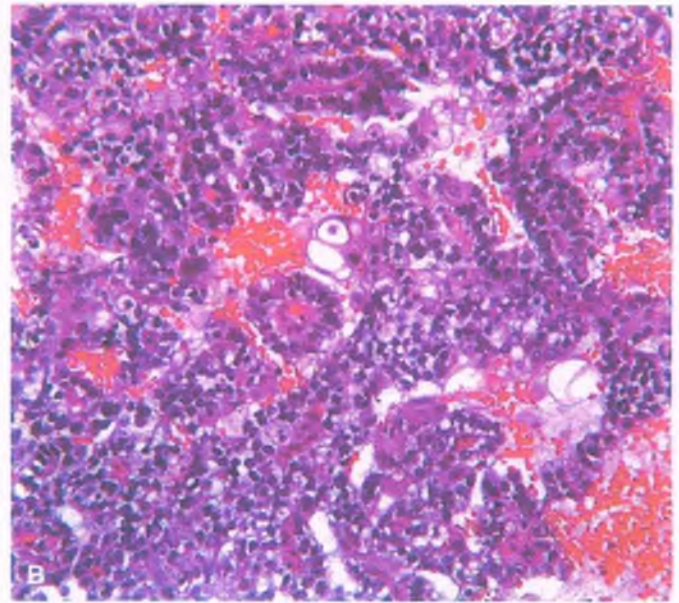
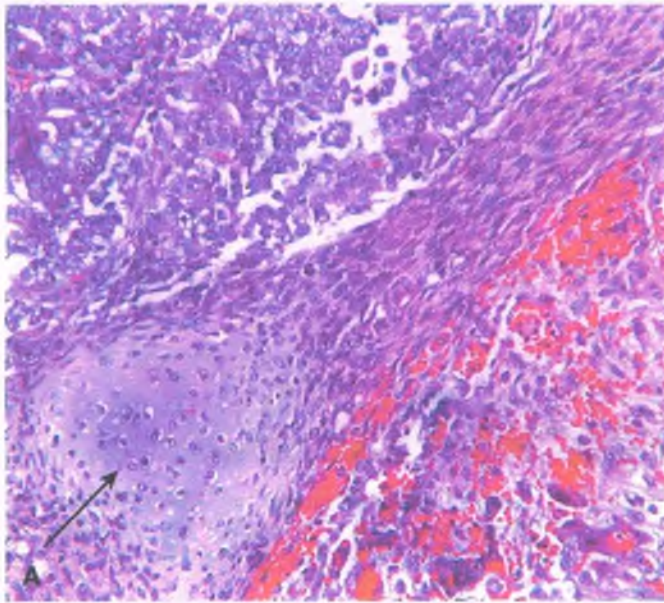


Figura 17-35. Tumor no seminomatoso de células germinales (TNSCG). **A.** El tejido somático de este tumor incluye cartilago bien diferenciado (*flecha*) y tejido conjuntivo indefinido que separa el carcinoma embrionario (*extremo superior izquierdo*) del coriocarcinoma hemorrágico (*extremo inferior derecho*). **B.** El componente del saco vitelino consta de un cordón entrelazado de células epiteliales rodeado por estroma laxo que semeja al saco vitelino temprano. **C.** El componente del coriocarcinoma del TNSCG consta de células gigantes sincitiotrofoblásticas multinucleadas (*flecha recta*) y células citotrofoblásticas mononucleadas (*flecha curva*). El crecimiento invasivo del trofoblasto suele acompañarse de hemorragia.

intersticiales (de Leydig) del testículo. Pueden ser tumores con actividad hormonal y secretar andrógenos, estrógenos o ambos. Los tumores de células de Leydig pueden presentarse a cualquier edad, con dos picos distintivos: uno durante la niñez y otro en la tercera a sexta décadas de la etapa adulta.



PATOLOGÍA: Los tumores de células de Leydig están bien circunscritos y algunos hasta tienen apariencia encapsulada. Varían de 1 a 10 cm de diámetro. La superficie de corte es de color amarillento a marrón, y los tumores de mayor tamaño tienen trabéculas fibrosas que les proporcionan una apariencia lobulillar. Los tumores de células de Leydig están compuestos por células uniformes con núcleos redondos y citoplasma eosinófilo o vacuolado bien desarrollado (fig. 17-38). Los **crisales de Reinke**, inclusiones citoplásmicas, eosinófilas, rectangulares, se observan de manera típica en las células de Leydig normales y están presentes en el 30% de los tumores. Aunque la mayoría (90%) de los tumores de células de Leydig es benigna (sólo el 10% es maligno), es difícil predecir el comportamiento biológico sobre bases histológicas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los efectos androgénicos de los tumores testiculares de células de Leydig en niños prepuberales conducen al desarrollo físico y sexual precoz. En contraste, se observa feminización y ginecomastia en algunos adultos con este tumor. Los niveles de estrógeno o de testosterona pueden estar altos, pero no existe un patrón característico. Todos los tumores de células de Leydig en niños y casi todos los tumores en adultos se curan por orquiectomía.

TUMORES DE CÉLULAS DE SERTOLI: Algunos tumores testiculares del cordón sexual están compuestos por células neoplásicas de Sertoli. La mayoría (90%) de los tumores es benigna y produce pocos o ningún síntoma hormonal.



PATOLOGÍA: Los tumores de células de Sertoli suelen ser nódulos de color amarillo grisáceo, bien circunscritos, sólidos y pequeños (1 a 3 cm). Al microscopio, contienen células tumorales columnares ordenadas en túbulos o cordones que dan lugar a una red trabecular fibrosa (fig. 17-39). La poco frecuente variante maligna muestra mayor pleomorfismo celular, áreas de necrosis y poca

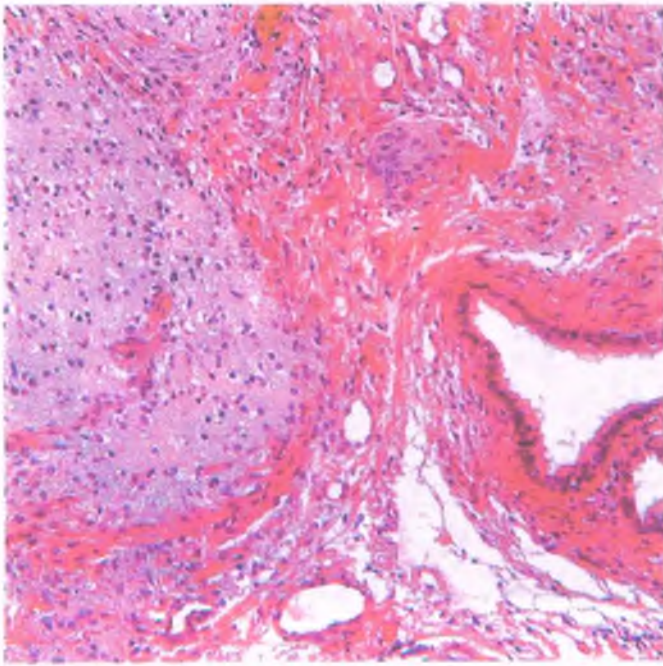


Figura 17-36. Teratoma. El tumor consta de tejido neural (*izquierda*), tejido conjuntivo y células de músculo liso (*porción media*) y glándulas recubiertas por epitelio columnar (*lado derecho de la foto*).

tendencia a la formación de cordones. La mayoría de los pacientes con tumores de células de Sertoli tiene menos de 40 años de edad y solicita atención médica por una masa en el escroto. Los efectos endocrinos son poco comunes y si están presentes son ambiguos. La orquiectomía es curativa.

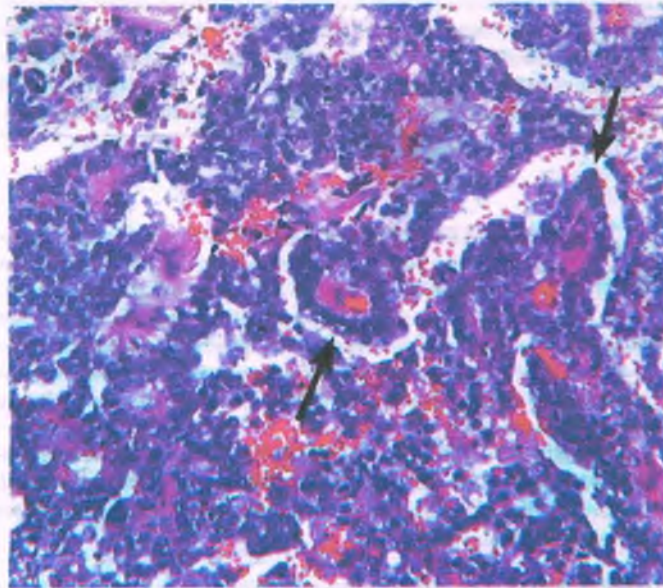


Figura 17-37. Tumor de saco vitelino. Este tumor infantil está compuesto de tiras entrelazadas de células epiteliales rodeadas por estroma conjuntivo laxo. Las estructuras glomeruloides (cuerpos de Schiller-Duval) están marcadas por flechas.

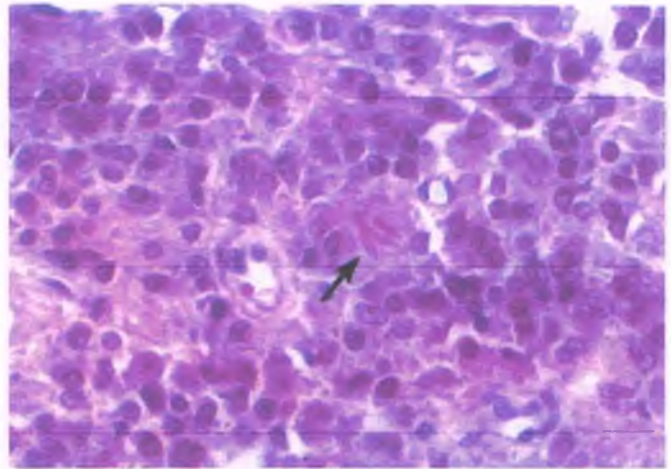


Figura 17-38. Tumor de células de Leydig. Las células tumorales tienen núcleos redondos uniformes y citoplasma eosinófilo bien desarrollado. Se observan tres cristales citoplasmáticos de Reinke en el centro del campo (*flecha*).

Todos los demás tumores de células germinales son poco frecuentes

Los tumores pueden originarse del epitelio o el epidídimo, del estroma de tejido conjuntivo y del mesotelio y la túnica vaginal testicular, pero todos estos tumores son poco frecuentes. Del mismo modo, los tumores metastásicos, incluido el linfoma, son muy poco frecuentes. Todos estos tumores constituyen menos del 5% de todas las masas intraescrotales.

TUMOR ADENOMATOIDE: El tumor adenomatoide (*mesotelioma benigno*) es un tumor benigno que se origina de la capa mesotelial de la túnica vaginal testicular. Estas neoplasias suelen observarse en el polo superior del epidídimo, con menos casos que afectan la túnica vaginal o el cordón espermático. Son nódulos bien demarcados que se descubren durante la palpación testicular y del epidídimo. Al microscopio, están compuestos por células mesoteliales que forman cordones o pequeñas estructuras similares a conductos embebidas en un estroma fibroso denso.

METÁSTASIS: La mayor parte de los casos se debe a la diseminación de un cáncer primario de la próstata, del intestino grueso o de la vejiga (es decir, órganos ubicados en la pelvis).

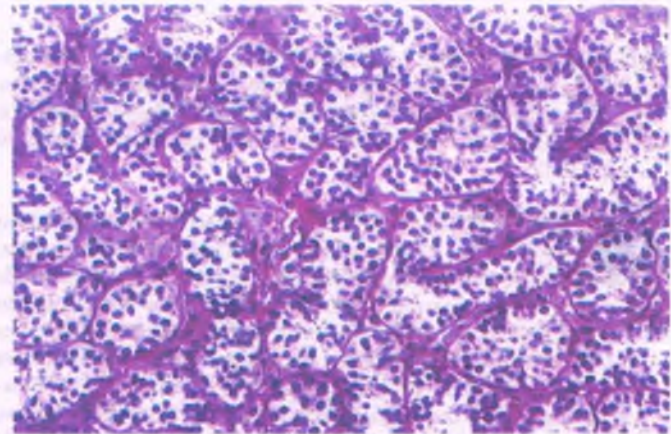


Figura 17-39. Tumor de células de Sertoli. Las células neoplásicas están ordenadas en túbulos rodeados por membrana basal. Estas estructuras recuerdan túbulos seminíferos que no contienen células germinales.

LINFOMA MALIGNO: Este cáncer es la neoplasia más común en los testículos de los varones mayores de 60 años. Puede localizarse en el testículo, pero con mayor frecuencia representa una colonización secundaria de un linfoma que se encuentra en otros sitios, o se ve en pacientes con leucemia. La mayoría de los pacientes con compromiso linfomatoso de los testículos tiene un mal pronóstico.

PRÓSTATA

Los procesos patológicos que afectan la próstata pueden simplificarse si sólo se consideran tres procesos: 1) inflamación; 2) hiperplasia, y 3) neoplasia.

Prostatitis

La prostatitis es la inflamación de la próstata, que sucede de forma crónica y aguda. Suele ser provocada por uropatógenos coliformes, pero a menudo la causa es imposible de determinar.

PROSTATITIS AGUDA: Complicación típica de otras infecciones de las vías urinarias, la prostatitis aguda se debe al reflujo de orina infectada hacia la próstata. Se observa un infiltrado inflamatorio agudo en los ácinos prostáticos y el estroma. El trastorno provoca malestar intenso durante la micción y a menudo cursa con fiebre, escalofrío y dolor en el perineo. La mayor parte de los pacientes responde bien al tratamiento estándar con antibióticos.

PROSTATITIS BACTERIANA CRÓNICA: Esta infección es de duración más prolongada y puede ir o no precedida por un episodio de prostatitis aguda. La mayoría de los pacientes con prostatitis crónica se queja de disuria y sensación urente en el meato uretral. También puede estar presente un dolor suprapúbico, perineal y en la espalda baja o malestar y nocturia. La orina suele contener bacterias. Además del reflujo de orina, otros factores como cálculos de la próstata y obstrucción local del conducto prostático pueden contribuir al desarrollo de una prostatitis bacteriana crónica. Al microscopio, los infiltrados de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos constituyen la norma. La terapia prolongada con antibióticos es a menudo, pero no de manera forzosa, curativa.

PROSTATITIS NO BACTERIANA: Existe una forma de prostatitis crónica en la cual no se identifica el microorganismo causal. Constituye la forma más común de inflamación en especímenes de biopsia prostática o en muestras de prostatectomía o en la autopsia. De manera típica, la prostatitis no bacteriana afecta a varones mayores de 50 años, pero puede observarse a cualquier edad. Se ha propuesto la hipótesis de que algunos casos pueden deberse a *C. trachomatis*, *Mycoplasma* o *U. urealyticum*. Sin embargo, en la práctica, es un diagnóstico por exclusión. El patrón histológico más común consta de glándulas dilatadas rellenas de neutrófilos y macrófagos espumosos y rodeados de células inflamatorias. La afección puede ser asintomática o provocar síntomas similares a los de la prostatitis bacteriana crónica. De manera usual, se carece de un tratamiento específico disponible.

PROSTATITIS GRANULOMATOSA: En la mayoría de los casos, la causa de una prostatitis granulomatosa no puede establecerse. Rara vez, la prostatitis granulomatosa puede deberse a agentes causales específicos, como *Mycobacterium tuberculosis* y bacilo de Calmette-Guerin, o a hongos patógenos, como *Histoplasma capsulatum*. Una lesión granulomatosa semejante a nódulos reumatoides ha sido reconocida y relacionada con la resección transuretral previa de una porción de la próstata. Los síntomas de prostatitis granulomatosa crónica son ambiguos, y el diagnóstico se realiza al examen microscópico. Los granulomas caseificantes o no caseificantes se relacionan con la destrucción localizada de conductos y ácinos prostáticos y, en etapas posteriores, con fibrosis.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Como se indicó con anterioridad, los síntomas de prostatitis crónica son demasiado variables y el tratamiento puede ser bastante frustrante. Lo más importante es que la prostatitis crónica puede provocar la elevación sérica del antígeno prostático específico (PSA), y así aumentar el espectro de una afección maligna prostática. Con frecuencia, el diagnóstico se realiza por biopsia para excluir un carcinoma.

Hiperplasia nodular de la próstata

La hiperplasia prostática nodular, también llamada hiperplasia prostática benigna (HPB), es un trastorno común que se caracteriza clínicamente por un aumento de tamaño de la próstata y la obstrucción del flujo urinario de salida, y patológicamente por la proliferación de las glándulas y el estroma.



EPIDEMIOLOGÍA: La HPB es más frecuente en Europa Occidental y en Estados Unidos y menos común en Asia. La prevalencia de este trastorno en Estados Unidos es mayor entre afroamericanos que entre caucásicos. El prostatismo clínico (es decir, una HPB de suficiente gravedad como para interferir con la micción) alcanza su pico en la séptima década. Sin embargo, la prevalencia de HPB es mucho mayor en la autopsia que lo que sugiere el prostatismo clínicamente aparente. De hecho, el 75% de los varones de 80 años de edad o mayores tiene algún grado de hiperplasia prostática. El trastorno es poco frecuente en varones menores de 40 años.



PATOGENIA MOLECULAR: Los cambios histogénéticos iniciales de la HPB no acaban por comprenderse debido a la prueba clínica conflictiva. La testosterona es necesaria para el desarrollo prostático y para preservar la función secretora. La forma androgénica activa es la dihidrotestosterona (DHT), un producto de la enzima reductasa- α -5. La DHT se enlaza con receptores nucleares en células tanto glandulares como estromáticas. En el varón adulto, la testosterona exógena no induce cambios hiperplásicos, e incluso no estimula glándulas atroficas. La edad avanzada se acompaña de una reducción comparable de testosterona en circulación en los varones con y sin HPB. Además, no se observa ningún cambio de la DHT sérica en varones con HPB, aunque la relación circulatoria de la testosterona respecto de la DHT sea anormalmente baja. Por otra parte, los fármacos que bloquean la reductasa- α -5 (por ejemplo, finasterida o dutasterida), reducen el tamaño de la próstata en varones con HPB. Entre paréntesis, la castración prepuberal impide el desarrollo de la HPB relacionada con la edad y ofrece una protección total contra el cáncer de próstata.



PATOLOGÍA: La hiperplasia nodular temprana se inicia en la submucosa de la uretra proximal (la zona de transición). El aumento de tamaño de los nódulos comprime la luz uretral de ubicación central y la próstata normal ubicada en la parte más periférica (fig. 17-40). En la HPB bien desarrollada, la glándula normal suele limitarse a un borde atenuado de tejido por debajo de la cápsula. En el corte transversal, se observa un nódulo individual demarcado por unaseudocápsula fibrosa que lo recubre (fig. 17-41 B). Pueden estar presentes una hemorragia y un infarto focales en especial en los nódulos más grandes. En ocasiones, hay pequeños cálculos dentro de ácinos hiperplásicos dilatados.

Al examen histológico, la HPB incluye la proliferación de células epiteliales de ácinos y conductillos, células de músculo liso y fibroblastos estromáticos, todos en proporción variable. En estos nódulos fibroadenomatosos típicos, los ácinos prostáticos hiperplásicos de tamaño variable se encuentran dispersos de forma aleatoria en todo

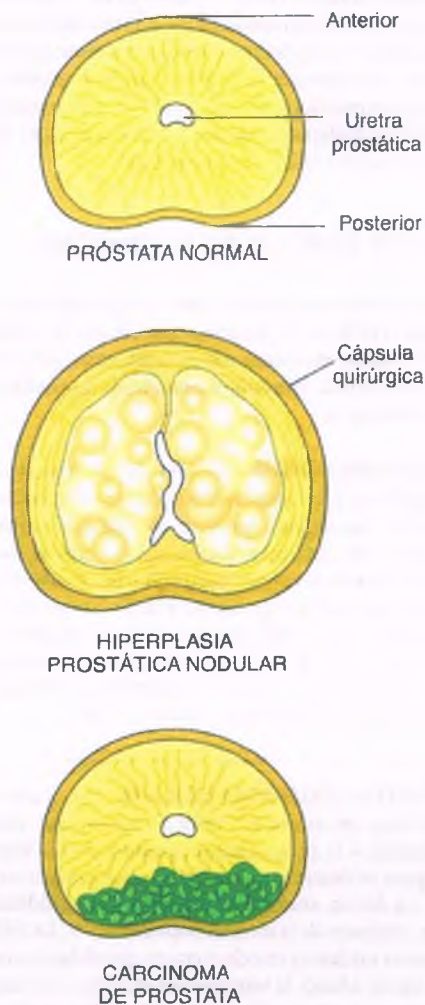


Figura 17-40. Próstata normal, hiperplasia nodular y adenocarcinoma. En la hiperplasia prostática (que afecta de forma predominante la región periuretral de la glándula), los nódulos comprimen y distorsionan la uretra. La expansión de las glándulas prostáticas centrales conduce a la compresión de las partes periféricas y a fibrosis, que da lugar a la formación de la llamada cápsula quirúrgica. El carcinoma prostático suele derivarse de las glándulas periféricas y la compresión de la uretra es un hecho clínico tardío.

el estroma del nódulo. El componente epitelial (adenomatoso) está formado por una doble capa de células, con células columnares altas que recubren la capa basal (fig. 17-41 C). La hiperplasia papilar del epitelio glandular es característica. A menudo, los nódulos hiperplásicos contienen células inflamatorias crónicas y cuerpos amiláceos (concreciones eosinófilas laminadas) que se observan con frecuencia junto a los ácinos. Las glándulas de la región periférica indemne de la próstata suelen observarse atróficas y comprimidas por los nódulos en expansión.

Una prostatitis inespecífica se observa con frecuencia en muestras de hiperplasia nodular. Hay un infiltrado intraglandular y periglandular denso de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, a menudo con células inflamatorias agudas y destrucción glandular focal. Se pueden observar infartos focales de antigüedad variable en el 20% de los casos. La metaplasia escamosa del epitelio ductal en la periferia del infarto es típica.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas clínicos de la hiperplasia nodular se deben a la compresión de la uretra prostática y la consecuente obstrucción del flujo de salida de la vejiga (fig. 17-42). El antecedente de reducción del vigor del chorro urinario y del aumento de la frecuencia urinaria es típico. El examen rectal revela una próstata nodular firme y de mayor tamaño. Si la duración de la obstrucción grave se prolonga, la presión contraria produce hidrouréter, hidronefrosis y en último término insuficiencia renal y la muerte.

El tratamiento de la HPB es quirúrgico o farmacológico, con fármacos que bloquean la acción de la reductasa- α -5. Además, algunos pacientes reciben un bloqueador adrenérgico- α -1 para aumentar el flujo de orina. En el candidato quirúrgico, la ablación por radiofrecuencia transuretral y la crioterapia han suplantado a los métodos tradicionales de resección.

Adenocarcinoma y lesiones precursoras



EPIDEMIOLOGÍA: En 1990, el adenocarcinoma prostático se convirtió en el cáncer que se diagnostica con mayor frecuencia en varones estadounidenses, con lo cual sobrepasó al cáncer pulmonar por primera vez. Se diagnostican alrededor de 220 000 nuevos casos al año en Estados Unidos. Alrededor de 30 000 estadounidenses mueren al año por esta causa, cifra que equivale a la del carcinoma colorrectal. El cáncer de próstata es en mayor medida una afección de varones de edad avanzada: el 75% de los pacientes tiene de 60 a 80 años de edad. Los estudios en la autopsia confirman la correlación del aumento de la frecuencia del tumor con una mayor edad del paciente. El carcinoma de próstata se identifica en la autopsia en el 20% de los varones que se encuentran en la década de los 40 años y en el 70% en la década de los 70 años. La probabilidad acumulada de por vida de recibir el diagnóstico de carcinoma prostático latente o sintomático es de 1 en 6 en los varones estadounidenses. Existe una considerable variación geográfica en las tasas de muerte relacionada con la edad por adenocarcinoma de próstata en el mundo, y la mayor se observa en Estados Unidos y países de Escandinavia, mientras que la más baja se da en México, Grecia y Japón. La mayoría de los países de Europa Occidental presenta una tasa intermedia. Los afroamericanos, que presentan una tasa dos veces más alta que los caucásicos estadounidenses, tienen en proporción la mayor tasa de muerte relacionada con carcinoma de próstata en todo el mundo. Los estudios migratorios demuestran que, en Estados Unidos, los descendientes de emigrantes polacos y japoneses presentan una mayor incidencia de carcinoma de próstata que los varones en sus países de origen. De manera similar, la mortalidad por carcinoma de próstata entre afroamericanos excede a la de sus pares de África.

Además de las diferencias geográficas, raciales y por edad, la herencia y, tal vez, la dieta influyen en el riesgo de sufrir un cáncer de próstata. Una décima parte de los casos tiene factores familiares con un riesgo significativamente mayor en personas cuyos parientes en primer grado se ven afligidos por un cáncer de próstata. Existen ciertas pruebas de que el contenido de grasa de la dieta puede aumentar el riesgo de cáncer de próstata, pero no se ha determinado que los factores del entorno o de la dieta sean causales.

Desafortunadamente, en la actualidad no es posible predecir el curso clínico del cáncer de próstata en muchos casos. Algunos tumores pueden tratarse, mientras que otros son agresivos y mortales a pesar de la intervención. Lo más interesante es que existe un subgrupo amplio de cánceres de próstata que es indolente (o latente) y quizá no llegue a adquirir importancia clínica en el margen de vida del paciente.

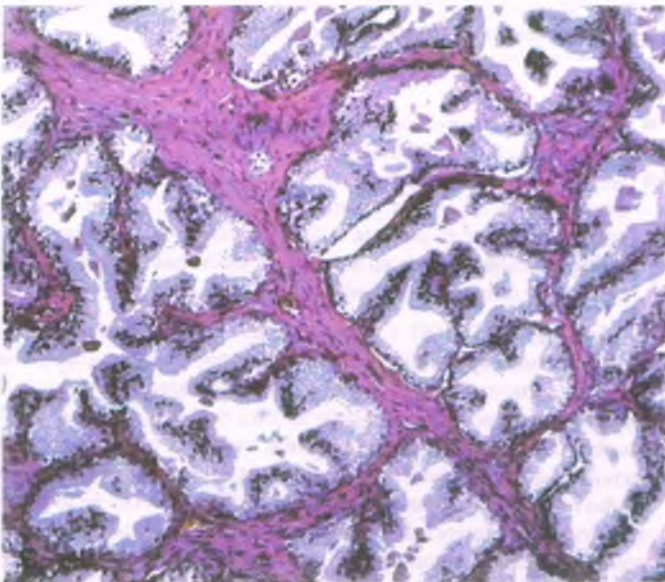
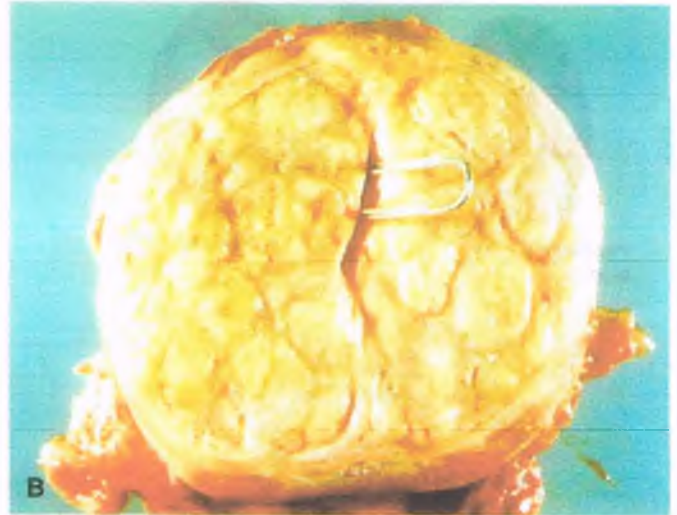
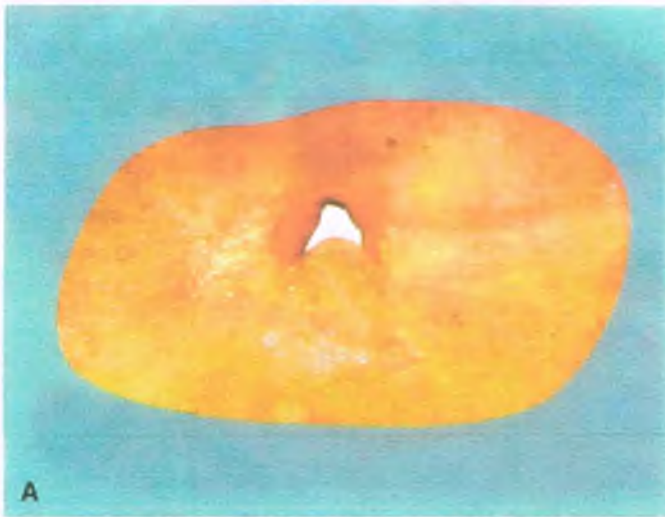


Figura 17-41. Hiperplasia nuclear de próstata. **A.** Próstata normal. **B.** El corte de la superficie de una próstata que aumentó de tamaño debido a una hiperplasia nodular muestra numerosos nódulos bien circunscritos de tejido prostático rodeados por seudocápsulas. La uretra prostática (*clip de papel*) ha quedado comprimida hasta convertirse en una rendija angosta. **C.** Glándulas de próstata hiperplásica en la hiperplasia nodular. El epitelio columnar que recubre los ácinos está formado por dos capas de células: células coloidales transparentes polarizadas que recubren la luz del ácino y células basales aplanadas dispersas entre las células acinares cuboidales y el estroma. Las células hiperplásicas recubren las proyecciones papilares sobresaliendo hacia la luz de los ácinos.



PATOGENIA MOLECULAR: Uno de los principales focos de interés en investigación es el de las influencias endocrinas. El control androgénico del desarrollo prostático normal y el hecho de que el cáncer de próstata responda a la castración y los estrógenos exógenos apoyan un papel de las hormonas masculinas. Las ratas han desarrollado el tumor tras la administración prolongada de testosterona. Sin embargo, de manera típica, los pacientes humanos con cáncer de próstata no presentan valores altos de andrógenos en suero. La elevación de las tasas urinarias de estrona respecto a la testosterona ha sido reportada. El gen de andrógeno humano ha mostrado una considerable variación de repeticiones CAG en el exón 1. Los varones con menor número de repeticiones CAG en el andrógeno corren mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Algunos tumores presentan mutaciones somáticas que colocan al gen del factor de transcripción ETV-1 bajo el control del promotor TMRSS-2 regulado por andrógenos. Otros casos demuestran una hipermetilación del gen de la S-transferasa

del glutatión. La regulación alterada de la familia STAT de factores de transcripción ha sido documentada, igual que una desregulación del gen supresor tumoral PTEN.

Existe consenso de que la proliferación epitelial displásica intraconductal llamada neoplasia prostática intraepitelial es una lesión precursora del adenocarcinoma prostático. La *neoplasia prostática intraepitelial se refiere a conductos prostáticos revestidos por células luminales citológicamente atípicas y una reducción concomitante de células basales*. Los núcleos de la neoplasia prostática intraepitelial de alto grado son de mayor tamaño, contienen nucléolos y muestran un hacinamiento notable (fig. 17-43). Pruebas sustanciales indican que las lesiones neoplasia prostática intraepitelial son premalignas y progresan a adenocarcinoma. La neoplasia prostática intraepitelial de alto grado está presente en la vecindad de la mayoría de los carcinomas invasivos. Este tipo de lesiones podría preceder al cáncer invasivo hasta por dos décadas, y su gravedad aumenta a medida que la edad es mayor.

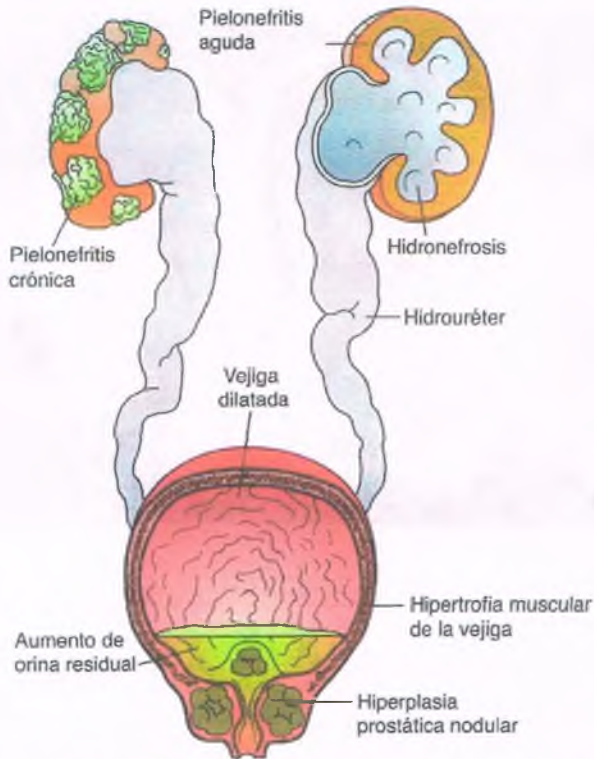


Figura 17-42. Complicaciones de la hiperplasia nodular prostática.

Las pruebas morfológicas que relacionan a la neoplasia prostática intraepitelial con el cáncer invasivo de próstata incluyen 1) que ambas lesiones son primordialmente periféricas; 2) la semejanza citológica de la neoplasia prostática intraepitelial de alto grado con el cáncer invasivo, y 3) la proximidad topográfica entre la neoplasia prostática intraepitelial de alto grado y el cáncer invasivo. Por último, las lesiones de la neoplasia prostática intraepitelial son más frecuentes en próstatas que albergan cáncer que en aquellas sin tumores. Ciertos marcadores son similares en la neoplasia prostática intraepitelial de alto grado y el cáncer invasivo (p. ej., aneuploidía, factor de crecimiento transformante [TGF]- α , colagenasa tipo IV y expresión de los oncogenes *bcl-2* y *c-erb-2*). Es importante reconocer la neoplasia prostática intraepitelial de grado alto en la biopsia con aguja porque muchos pacientes con este tipo de neoplasia prostática intraepitelial en la biopsia inicial presentan carcinoma invasivo en la biopsia de seguimiento.



PATOLOGÍA: Los adenocarcinomas constituyen la gran mayoría de todos los tumores prostáticos primarios. De manera habitual, son multicéntricos y se ubican en las zonas periféricas en más del 70% de los casos. La superficie de corte de la próstata carcinomatosa muestra nódulos subcapsulares indurados, amarillo-blanquecinos, irregulares.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEL CARCINOMA INVASIVO: La mayoría de los adenocarcinomas es de origen acinoso y presenta glándulas de tamaño pequeño a mediano que carecen de organización e infiltran el estroma. Los tumores bien diferenciados presentan glándulas uniformes de tamaño intermedio o pequeño (fig. 17-44) recubiertas por una sola capa de células de epitelio neoplásico. Los ácidos malignos han perdido sus células basales y ya no crecen de manera lobulillar. La pérdida de diferenciación progresiva de los adenocarcinomas prostáticos se caracteriza por:

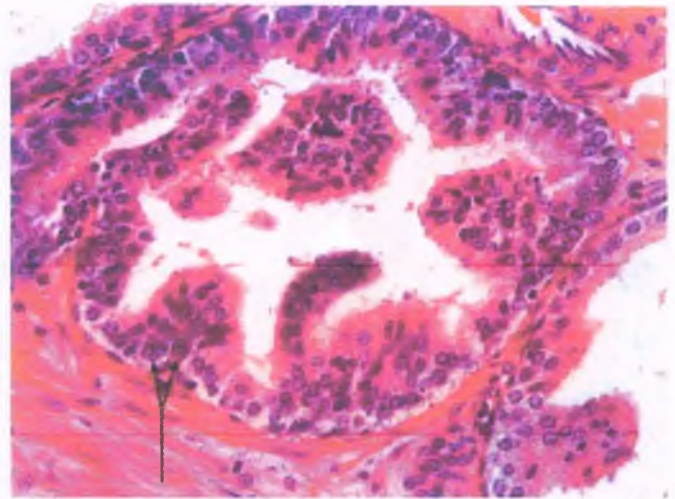


Figura 17-43. Neoplasia intraepitelial prostática (NIP) de grado alto. El conducto grande del centro está revestido por células atípicas con núcleos de mayor tamaño y nucléolos prominentes (flechas).

- Aumento de la variabilidad del tamaño y la configuración de la glándula
- Patrones papilares y cribriformes
- Formación (o ausencia) de una glándula rudimentaria, sólo con cordones sólidos de células tumorales infiltrantes. De manera poco común, el cáncer de próstata está compuesto por células pequeñas indiferenciadas que crecen de manera individual o en capas, sin pruebas de ninguna organización estructural.

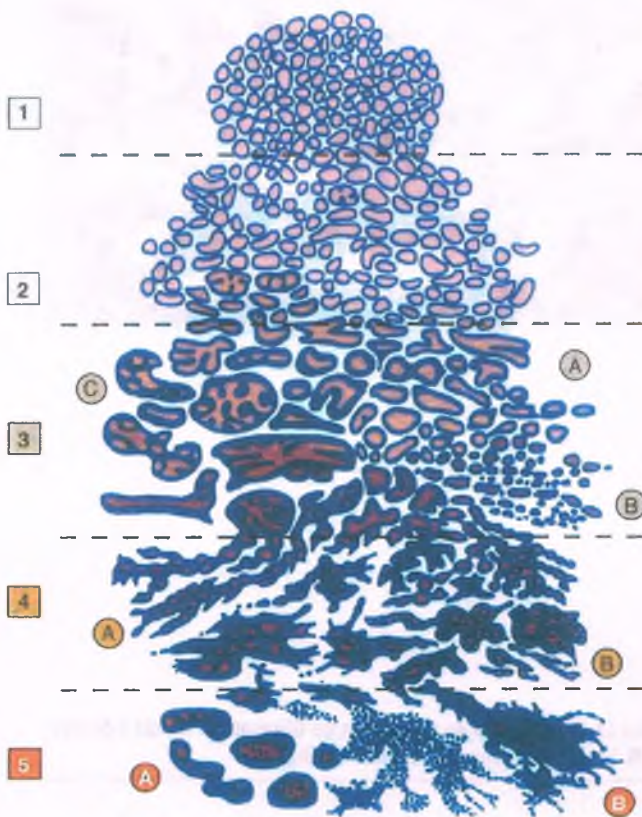
CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS: La prominencia de los núcleos pleomórficos e hiper cromáticos es muy variable. Uno o dos nucléolos conspicuos en un fondo de cromatina agrupada cerca de la membrana nuclear suele ser la característica nuclear más frecuente. El citoplasma se tiñe de manera levemente eosinófila o puede estar tan vacuolado que se parezca a las células transparentes del carcinoma de células renales. Los bordes de las células se distinguen con facilidad en tumores mejor diferenciados, pero no están bien demarcados en los que presentan escasa diferenciación.

ESTADIO: Por lo regular, el adenocarcinoma prostático se clasifica por medio del sistema de gradación de Gleason (fig. 17-44 y 17-45), el cual se basa en cinco patrones histológicos de formación de glándulas tumorales e infiltración. En función de la alta frecuencia de patrones tumorales mixtos, la calificación de Gleason es la suma de los estadios (1 a 5) atribuidos al patrón más destacado y al patrón minoritario. Los tumores mejor diferenciados tienen una calificación de Gleason de 2 (1 + 1), mientras que los cánceres muy mal diferenciados tienen calificaciones de 10 (5 + 5). Los patrones de Gleason de 1 y 2 son poco comunes. El más común es el patrón 3 de Gleason. Cuando se combina con el estadio tumoral, el sistema de calificación de Gleason tiene un valor pronóstico: las calificaciones más bajas correlacionan con un mejor pronóstico.

INVASIÓN Y METÁSTASIS: La alta frecuencia de invasión de la cápsula prostática por un adenocarcinoma se relaciona con la ubicación subcapsular del tumor. La invasión perineural del tumor dentro de la próstata y los tejidos adyacentes es usual. Como los nervios periféricos carecen de conductos linfáticos perineurales, este modo de invasión representa la diseminación contigua del tumor a lo largo de un espacio tisular que ofrece el plano de menor resistencia.

Las vesículas seminales casi siempre se afectan por la extensión directa del cáncer de próstata. La invasión de la vejiga urinaria es menos

GLÁNDULAS



Diferenciación	Distribución
1. Glándulas pequeñas pero con una forma más o menos cuboica.	Empaquetamiento cercano de masas redondeadas; borde definido.
2. De tamaño y forma más variables.	Separadas por una distancia hasta de una glándula de diámetro; borde "fluido".
3a. Forma irregular de tamaño mediano a grande.	Espaciadas de manera irregular; "borde" mal definido; rodean estructuras normales.
3b. Glándulas pequeñas a diminutas no fusionadas ni encadenadas.	Espaciamiento y distribución muy irregular; sin borde; rodean estructuras normales.
3c. Masas de epitelio papilar o cribiforme con superficie externa lisa.	Espaciamiento y distribución muy irregular; sin borde; rodean estructuras normales.
4a. Masas irregulares de epitelio glandular fusionado; células de tumor desnudas en el estroma.	Masas de infiltración irregular que sobrepasan a las estructuras normales.
4b. Igual que 4a; células grandes transparentes.	No hay superficies lisas contra el estroma.
5a. Masa lisa cribiforme o sólida, a menudo necrosis central "comedocarcinoma".	Masas de infiltración irregular que infiltran las fibras estromáticas.
5b. Carcinoma anaplásico con vacuolas y glándulas que sugieren adenocarcinoma.	Masas de infiltración irregular que infiltran las fibras estromáticas.

Figura 17-44. Adenocarcinoma de próstata. Sistema de gradación de Gleason.

común hasta que el curso clínico se encuentra más avanzado. Las primeras metástasis se producen en el ganglio linfático obturador, con diseminación subsecuente a los ganglios linfáticos ilíacos y periaórticos.

Las metástasis pulmonares reflejan una diseminación linfática más amplia a través del conducto torácico y una diseminación a través del plexo venoso prostático a la vena cava inferior. Las metástasis óseas, en especial a la columna vertebral (fig. 17-46), las costillas y los huesos pélvicos, son dolorosas y difíciles de tratar.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los programas actuales de detección de cáncer de próstata que emplean la exploración rectal digital combinada con los valores séricos de PSA detectan la mayoría de las afecciones malignas. Los pacientes con elevación del PSA sérico se evalúan con mayor profundidad mediante la biopsia con aguja. *Los niveles postoperatorios de PSA se correlacionan con el volumen del cáncer.* De manera poco común, los pacientes con cáncer de próstata presentan obstrucción de la salida vesical o síntomas referibles a un tumor metastásico.

Los principios para determinar el estadio clínico del cáncer de próstata se muestran en la fig. 17-47 y en la tabla 17-8. En el momento de la presentación inicial, un 10% de los cánceres de próstata se

encuentran en el estadio T1. En pacientes con tumores que desde el punto de vista clínico se consideran localizados en la próstata (estadio T2), el 60% muestra pruebas microscópicas de penetración capsular o invasión de las vesículas seminales (estadio T3). Se observan metástasis a ganglios linfáticos, huesos, pulmón e hígado, por orden de reducción de frecuencia. La diseminación amplia del tumor (carcinomatosis) con neumonía o sepsis es la causa más común de muerte.

La demostración inmunohistoquímica de PSA en muestras de biopsia de sitios metastásicos ha comprobado ser valiosa para identificar a la próstata como sitio primario del tumor. El PSA también se detecta en el suero de pacientes con cáncer de próstata. El PSA sérico es útil para la detección del tumor y como indicador de una recaída de la enfermedad tras la terapia. Un nuevo marcador del carcinoma de próstata, la **racemasa de alfametilacil-CoA**, también es útil para identificar un adenocarcinoma prostático dentro de la glándula así como en sitios metastásicos. El PSA también se detecta en el suero de pacientes con cáncer de próstata. El PSA sérico se usa tanto para detección tumoral como de indicador de recaída de la enfermedad tras la terapia. Los valores séricos de la **fosfatasa alcalina** se encuentran elevados en pacientes con metástasis óseas, osteoblásticas, porque esta enzima se libera de los osteoblastos que forman nuevo hueso en el sitio de la metástasis.

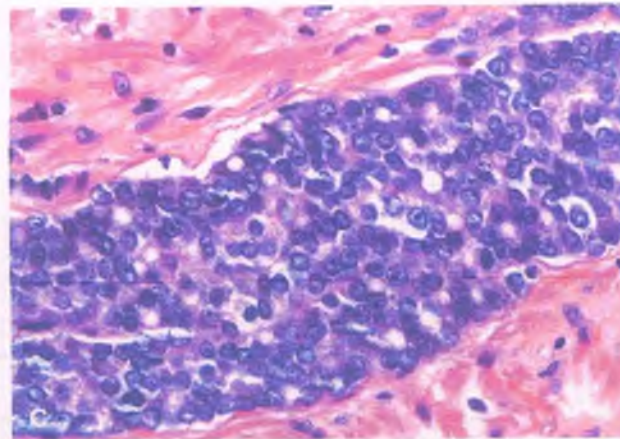
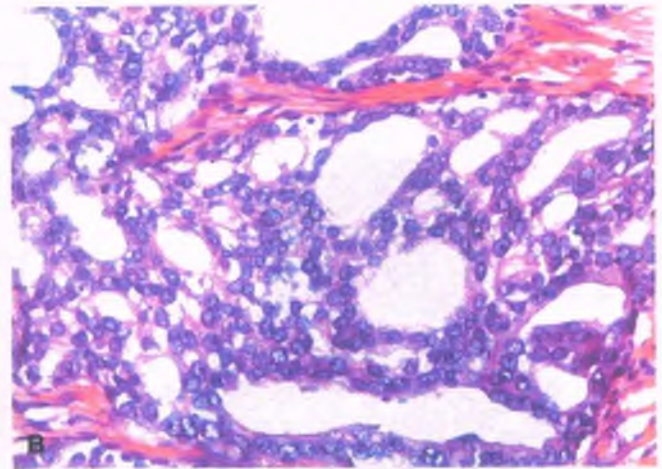
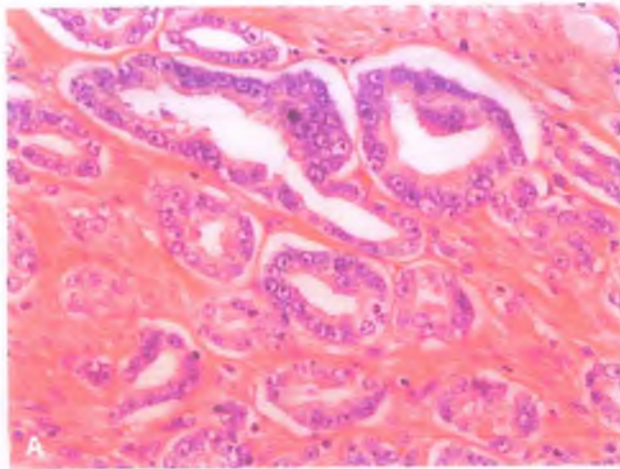


Figura 17-45. Sistema de gradación de Gleason. A. Grado 3 de Gleason. B. Grado 4 de Gleason. C. Grado 5 de Gleason.



Figura 17-46. Adenocarcinoma prostático con metástasis a la columna. Los cuerpos vertebrales contienen varias metástasis osteoblásticas nodulares.

Tabla 17-8

Estadio TNM del carcinoma de próstata

T—Tumor primario

T1 Sin tumor clínicamente detectable

T1a Se encuentran datos histológicos tumorales en el 5% o menos del tejido examinado

T1b Se encuentran datos histológicos tumorales en más del 5% del tejido examinado

T2 Tumor confinado a la próstata

T2a Tumor en un solo lóbulo

T2b Tumor en ambos lóbulos

T3 Tumor que se extiende a través de la cápsula

T3a Sólo extensión extracapsular

T3b Tumor que se extiende hasta las vesículas seminales

T4 Tumor que invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales

N—Ganglios linfáticos regionales

N0 Sin afectación de ganglio linfático regional

N1 Hay metástasis presente a ganglio linfático regional

M—Metástasis distante

M0 Sin metástasis distante

M1 hay metástasis distante presente

Datos de Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer, 2009.

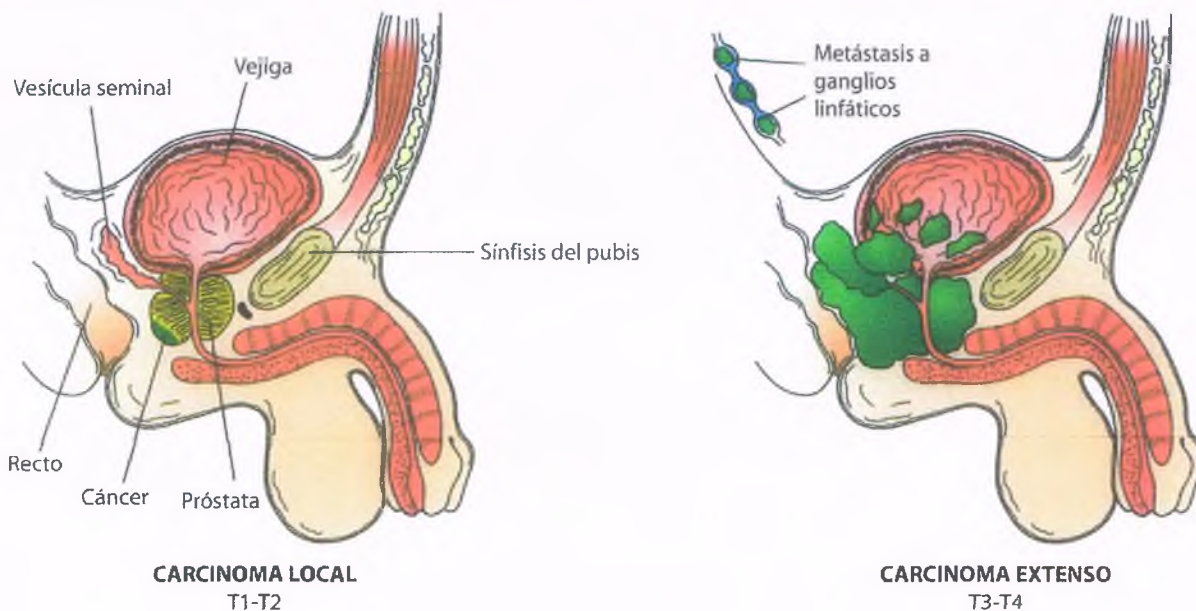


Figura 17-47. Estadio del carcinoma de próstata. El sistema de tumor-ganglio-metástasis (TNM) se usa de forma extensa para determinar el estadio del carcinoma de próstata. Los tumores en estadio T1 y T2 se localizan en la próstata, mientras que los tumores en estadio T3 y T4 se han diseminado fuera de ella.

El tratamiento del cáncer de próstata ha provocado muchas controversias debido a estudios recientes en los que se sugiere que lo mejor quizá sea dejar sin tratamiento a la mayoría de los tumores y a la considerable dificultad para diferenciar entre tumores que tal vez se beneficien con el tratamiento de aquellos que no. Sin embargo, en general, los tratamientos que se emplean dependen del estadio del tumor. Los pacientes con cáncer en estadio T1 y T2 se tratan mediante prostatectomía radical, ablación con radiofrecuencia, procedimientos criogénicos o radioterapia. La radioterapia puede ser con haz externo o por implantación de semillas radiactivas (braquiterapia). En tumores en estadio T3, la radioterapia combinada con la terapia de anulación de andrógenos es el tratamiento de elección, sin dejar de reconocer que la mitad de estos pacientes tiene metástasis ocultas en ganglios linfáticos

periféricos (y posiblemente una diseminación sistémica más amplia), que no pueden curarse por métodos quirúrgicos. Los pacientes con tumores de bajo volumen y grado bajo pueden optar por un tratamiento que se limita a una vigilancia activa.

En pacientes con enfermedad metastásica o cuyos tumores muestran progresión clínica, la quimioterapia tradicional combinada con la anulación de andrógenos constituye la estrategia principal. Las metástasis óseas pueden tratarse con radiación local, bisfosfonatos y suplementos de calcio y vitamina D.

Las tasas de supervivencia a 5 años dependen del estadio y de la calificación de Gleason (fig. 17-44). Mediante datos del estadio, la supervivencia es como sigue: estadios T1 y T2, 90%; estadio T3, 40% y estadio T4, 10%.



Figure 1. Illustration of a person with a large dark shape on the face.



Figure 2. Illustration of a person with a large dark shape on the face.

The first illustration (Figure 1) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The second illustration (Figure 2) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The third illustration (Figure 3) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The fourth illustration (Figure 4) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The fifth illustration (Figure 5) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The sixth illustration (Figure 6) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The seventh illustration (Figure 7) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The eighth illustration (Figure 8) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The ninth illustration (Figure 9) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The tenth illustration (Figure 10) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose.

The first illustration (Figure 1) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The second illustration (Figure 2) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The third illustration (Figure 3) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The fourth illustration (Figure 4) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The fifth illustration (Figure 5) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The sixth illustration (Figure 6) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The seventh illustration (Figure 7) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The eighth illustration (Figure 8) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The ninth illustration (Figure 9) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose. The tenth illustration (Figure 10) shows a person with a large, dark, irregular shape on the face, obscuring the eyes and nose.

18

Sistema reproductor femenino, peritoneo y embarazo

George L. Mutter • Jaime Prat • David A. Schwartz

Embriología

Infecciones genitales

- Infecciones genitales transmitidas por vía sexual
- Infecciones genitales que no se transmiten por vía sexual
- Síndrome de choque tóxico

VULVA

Anatomía

Anomalías y quistes del desarrollo

Dermatosis

- Dermatitis aguda
- Dermatitis crónica

Tumores benignos

Tumores malignos y afecciones premalignas

- Carcinoma de célula escamosa y neoplasia intraepitelial vulvar
- Carcinoma verrugoso
- Carcinoma de célula basal
- Melanoma maligno
- Enfermedad de Paget extramamaria

VAGINA

Anatomía

Afecciones que no son neoplásicas y tumores benignos

- Anomalías congénitas
- Vaginitis atrófica
- Adenosis vaginal
- Pólipo fibroepitelial
- Tumores mesenquimatosos benignos

Tumores malignos de la vagina

- Carcinoma de célula escamosa
- Rabdomiosarcoma embrionario (sarcoma botrioides)

CÉRVIX

Anatomía

Cervicitis

Tumores benignos y afecciones similares a tumores del cérvix

- Pólipo endocervical

Hiperplasia microglandular

Leiomioma

Neoplasias de células escamosas

- Neoplasia intraepitelial cervical
- Carcinoma microinvasivo de célula escamosa
- Carcinoma de célula escamosa invasivo
- Adenocarcinoma endocervical

ÚTERO

Anatomía

El ciclo menstrual

Endometrio del embarazo

Anomalías congénitas del útero

Endometritis

Lesiones traumáticas

Adeniosis

Efectos hormonales

- Esteroides anticonceptivos
- Sangrado uterino disfuncional
- Sangrado anovulatorio
- Defecto de la fase lútea

Tumores endometriales

- Pólipo endometrial
- Hiperplasia endometrial
- Neoplasia intraepitelial endometrial y adenocarcinoma
- Tumores estrómicos endometriales
- Leiomioma
- Leiomiomatosis intravenosa
- Leiomiomasarcoma

TROMPAS DE FALOPIO

Anatomía

Salpingitis

Embarazo ectópico

Tumores de la trompa de Falopio

OVARIO

Anatomía y embriología

Lesiones quísticas de los ovarios

- Quistes foliculares
- Quistes del cuerpo lúteo

Quistes luteínicos de la teca

Síndrome de ovarios poliquísticos

Hipertecosis estrómic

Tumores ováricos

- Tumores epiteliales
- Tumores de células germinales
- Tumores del cordón sexual/estrómico
- Tumores metastásicos al ovario

PERITONEO

Endometriosis

Tumores mesoteliales

- Tumor adenomatoide
- Mesotelioma papilar bien diferenciado
- Mesotelioma maligno difuso

Tumores serosos (primario y metastásico)

- Tumores serosos de malignidad limítrofe
- Adenocarcinoma seroso

Seudomixoma peritoneal

PATOLOGÍA DEL EMBARAZO

Placenta

- Anatomía placentaria

Infecciones placentarias

- Corioamnionitis
- Vellositis
- Vellositis de etiología desconocida

Trastornos vasculares de la placenta

- Vasculopatía trombótica fetal

Abruptio placentae

- Trombos intervillosos
- Placenta adherida
- Malperfusión uteroplacentaria crónica
- Hipoplasia vellosa
- Fibrina aumentada
- Infartos
- Corangiosis
- Nudos sincitiales aumentados

Restricción del crecimiento intrauterino

- Restricción asimétrica del crecimiento intrauterino

Aborto espontáneo

Gestaciones múltiples

Muerte materna

Preeclampsia y eclampsia

Síndrome HELLP

Embolia de líquido amniótico

Diabetes gestacional

Hígado graso agudo del embarazo

Efectos de fumar cigarrillos durante el embarazo

Enfermedad gestacional del trofoblasto

- Mola hidatidiforme completa
- Mola hidatidiforme parcial
- Mola hidatidiforme invasiva
- Coriocarcinoma
- Tumor trofoblástico del sitio placentario

Embriología

El esbozo gonadal, el cual forma una tumefacción en el reborde urogenital embrionario, se halla de manera inicial en un estado indiferenciado. Ambos cromosomas sexuales y los cromosomas autosómicos de las células estrómicas gonadales determinan si se habrán de diferenciar en testículos u ovarios. Si el estroma gonadal es masculino, un gen del cromosoma Y (gen determinante del testículo) interactúa con los componentes somáticos de la gónada primitiva para iniciar el desarrollo de los túbulos seminíferos. El desarrollo es ovárico si el estroma gonadal es femenino y no hay estímulo para formar un testículo. El ovario deriva del mesodermo, excepto las células germinales, que son endodérmicas. Alrededor del día 40, los ovarios y los testículos son histológicamente distintos.

Los conductos de Wolff (mesonéfricos) comienzan a desarrollarse alrededor del día 25, de manera independiente del sexo del embrión. Si la testosterona (secretada por las células de Leydig, que comienzan a hacerlo alrededor del día 70) los estimula, los conductos se diferencian en conducto deferente, epidídimo y vesícula seminal. Si no son estimulados hasta el día 84, los conductos se reabsorben y permanecen como vestigios en la mujer. Dichos vestigios pueden formar quistes en el cérvix o la vagina (quiste mesonéfrico).

Los conductos de Müller (paramesonéfricos), el esbozo de las trompas de Falopio, el útero y la pared vaginal, aparecen alrededor del día 37 como aberturas en forma de embudo del epitelio celómico. Se desarrollan como tubos pareados, indiferenciados, que emplean los conductos de Wolff como "alambres" guía para alcanzar el área del futuro himen. Si un conducto de Müller falta, como en la agenesia renal,

la vagina y el cérvix son casi siempre anormales o están ausentes. Para el día 54, los conductos de Müller se fusionan en un conducto uterovaginal recto.

Un principio rector del desarrollo del tracto genital en ambos sexos es que los conductos de Müller se desarrollan en la línea femenina, a menos que factores testiculares embrionarios lo impidan de manera específica. En varones, las células testiculares de Sertoli en desarrollo producen **hormona antimülleriana**, también llamada **sustancia inhibidora de los conductos de Müller**, la cual provoca que dichos conductos involucionen.

Los genitales externos adquieren el aspecto masculino si la testosterona se convierte de manera local en dihidrotestosterona. De otro modo (p. ej., exceso de estrógeno relativo), los genitales externos femeninos persisten. El tubérculo genital se convierte en el clítoris, los pliegues genitales en los labios menores y las tumefacciones genitales de los labios mayores. El esquema básico del tracto genital femenino está completado hacia el día 120.

Infecciones genitales

Las infecciones genitales suelen transmitirse por vía sexual

Las enfermedades infecciosas del tracto genital femenino son comunes y causadas por numerosos microorganismos (tabla 18-1; v. cap. 9). La mayoría de las enfermedades infecciosas importantes del tracto genital femenino se transmite por vía sexual.

Tabla 18-1

Enfermedades infecciosas del tracto genital femenino

Microorganismos	Enfermedad	Característica diagnóstica
Enfermedades transmitidas por vía sexual		
Bastones y cocos gramnegativos		
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	Granuloma inguinal	Cuerpo de Donovan
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Infección por <i>Gardnerella</i>	Célula pista
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Chancroide (chancro blando)	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gonorrea	Diplococo gramnegativo
Espiroquetas		
<i>Treponema pallidum</i>	Sífilis	Espiroqueta
Mycoplasmas		
<i>Mycoplasma hominis</i>	Vaginitis inespecífica	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Vaginitis inespecífica	
Rickettsias		
<i>Chlamydia trachomatis</i> type D-K	Formas diversas de enfermedad inflamatoria pélvica	
<i>Chlamydia trachomatis</i> type L ₁₋₃	Linfogranuloma venéreo	
Virus		
Virus del papiloma humano (VPH)	Condiloma acuminado/plano Neoplásica potencial	Coilocitos
Tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 57	Bajo riesgo	Lesión intraepitelial escamosa de grado bajo
Tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66	Alto riesgo	Lesión intraepitelial escamosa de grado alto
Herpes simple tipo 2	Herpes genital	Células gigantes multinucleadas con homogeneización intranuclear y cuerpos de inclusión
Citomegalovirus (CMV)	Enfermedad de inclusión citomegálica	Cuerpo de inclusión intranuclear bulboso
<i>Molluscum contagiosum</i>	Infección por <i>Molluscum</i>	Cuerpo de <i>Molluscum</i>
Protozoarios		
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Tricomonosis	Tricomonas
Enfermedades seleccionadas que no se transmiten por vía sexual		
Actinomyces y microorganismos relacionados		
<i>Actinomyces israelii</i>	Enfermedad inflamatoria pélvica	Gránulos de azufre (uno de muchos microorganismos)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculosis	Granulomas necrosantes
Hongos		
<i>Candida albicans</i>	Candidiasis	<i>Candida</i> sp.

Infecciones bacterianas

Gonorrea

La gonorrea es causada por *Neisseria gonorrhoeae*, un diplococo gramnegativo exigente. Al año, en Estados Unidos, se produce un millón de casos. La infección es una causa frecuente de salpingitis aguda y de enfermedad inflamatoria pélvica (fig. 18-1).

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:**

Los microorganismos ascienden a través del cérvix hacia la cavidad endometrial, donde causan **endometritis aguda**. Después, pueden atacar las células mucosas de la trompa de Falopio y provocar una inflamación aguda, la cual queda confinada a la superficie mucosa (**salpingitis aguda**). La infección puede diseminarse hacia los ovarios y en ocasiones causar un **absceso tuboová-**

rico. Las cavidades pélvica y abdominal pueden afectarse y originar abscesos supradiafragmáticos y pélvicos.

Las complicaciones sistémicas de la gonorrea incluyen la septicemia y la artritis séptica. En todos los sitios de infección, los microorganismos inducen reacciones inflamatorias purulentas que rara vez se resuelven por completo. Por lo regular, permanecen adherencias fibrosas densas, lo que distorsiona y destruye las plicas de las trompas de Falopio, y suele convertirse en una causa de esterilidad.

Sífilis

La sífilis (v. cap. 9) es causada por *Treponema pallidum*, una bacteria delgada, móvil, de forma helicoidal, denominada espiroqueta. La diseminación es por contacto sexual con una persona infectada, o por diseminación transplacentaria (sífilis congénita). El treponema pálido penetra por pequeñas abrasiones de la piel o de las superficies mucosas normales.

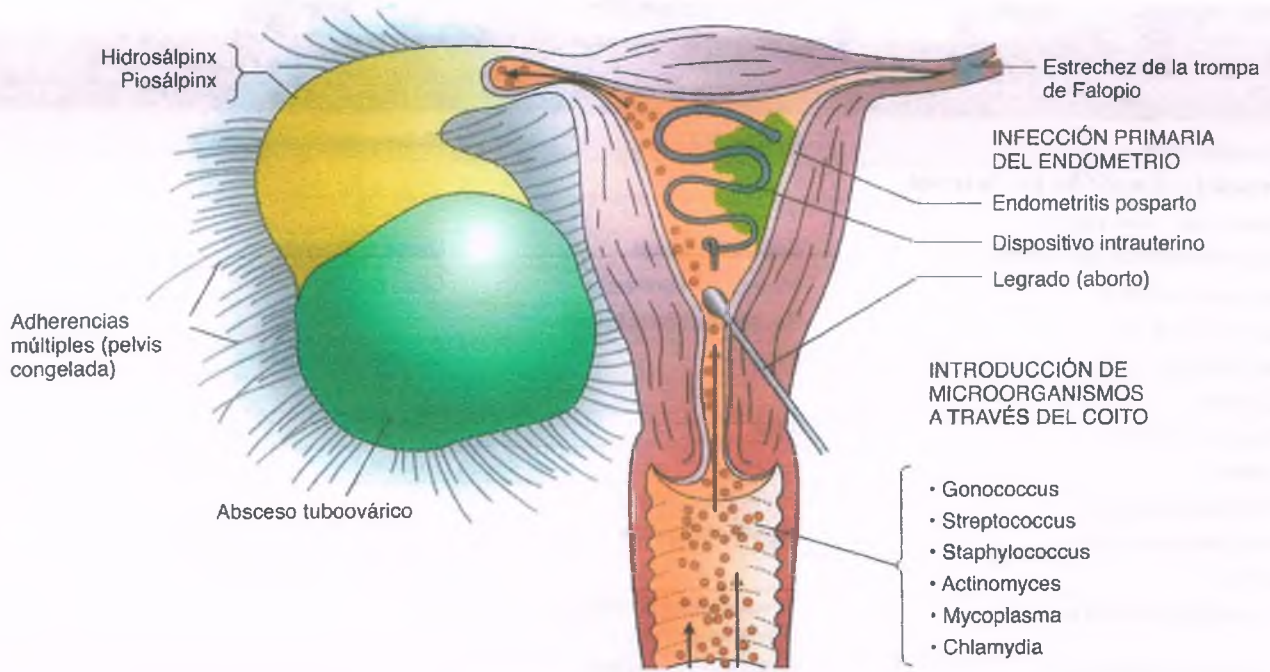


Figura 18-1. Enfermedad inflamatoria pélvica.

La sífilis que no se trata persiste, con frecuencia con ascensos y descensos, a lo largo de tres etapas.

- En la **etapa primaria**, un **chancro** suele aparecer después de alrededor de 3 semanas en la puerta de entrada bacteriana. Es una pápula indolora, indurada, de 1 a varios centímetros de diámetro, rodeada por un manguito inflamatorio que se cavita para formar una úlcera. La lesión puede persistir durante 2 a 6 semanas. Luego cicatriza de manera espontánea.
- La **sífilis secundaria** aparece después de un período latente de varias semanas a meses, y se caracteriza por fiebre de grado bajo, cefalea, malestar, linfadenopatía y lesiones sífilíticas importantes, llamadas **condiloma latum** (verrugas sífilíticas). Estas lesiones infecciosas secundarias cicatrizan después de 2 a 6 semanas y los síntomas desaparecen de manera espontánea.
- La **etapa terciaria** se desarrolla en cualquier momento de ahí en adelante y puede incluir daño grave a los sistemas cardiovascular y nervioso.



PATOLOGÍA: En los especímenes de biopsia, el hecho distintivo característico de la sífilis es un infiltrado inflamatorio denso con linfocitos y células plasmáticas, en particular adyacente a los vasos sanguíneos, y tumefacción endotelial prominente. Las técnicas de impregnación con plata (tinción de Warthin-Starry o sus modificaciones) ayudan a demostrar las espiroquetas. Las etapas más avanzadas de la enfermedad muestran endoarteritis obliterante notable y destrucción tisular subsiguiente.

Granuloma inguinal

El granuloma inguinal es causado por *Calymmatobacterium granulomatis*, un bastón de transmisión sexual, gramnegativo, encapsulado. La enfermedad se produce con frecuencia similar en la mujer y el varón.



PATOLOGÍA: La lesión primaria comienza como un nódulo indoloro, ulcerado que incluye genitales, piel inguinal o perianal. Los microorganismos penetran a través de las abrasiones cutáneas y se diseminan de manera local por extensión directa, durante la cual destruyen la piel y los tejidos subyacentes. La diseminación local extensa y la permeación linfática se producen más tarde. Abundan los macrófagos vacuolados con bacterias intracelulares características (**corpos de Dono-**

van). El microorganismo, que se observa mejor con la tinción de Wright, recuerda a los alfileres de seguridad cerrados. La hiperplasia del epitelio escamoso suprayacente puede ser tan exuberante como para que se confunda con un carcinoma de célula escamosa. Las recaídas después del tratamiento antibiótico son comunes.

Chancroide

El chancroide, también denominado **chancro blando**, es causado por *Haemophilus ducreyi*, un bacilo gramnegativo. Esta enfermedad es rara en Estados Unidos, pero es común en los países en desarrollo.



PATOLOGÍA: Lesiones únicas o en ocasiones múltiples lesiones vesicopustulares pequeñas aparecen en el cérvix, vagina, vulva y región perianal 3 a 5 días después del contacto sexual con un compañero infectado. En esta etapa, los exámenes muestran una inflamación granulomatosa. La lesión puede romperse para formar una úlcera dolorosa, purulenta que sangra con facilidad. También pueden hacer su aparición una linfadenopatía inguinal, fiebre, escalofríos y malestar general. Una complicación importante es la formación de una cicatriz durante la fase de curación, la que puede causar una estenosis uretral.

Gardnerella

La transmisión sexual de *Gardnerella vaginalis*, un cocobacilo gramnegativo, causa muchos casos de "vaginitis inespecífica". Como el microorganismo no penetra la mucosa, no causa inflamación y las biopsias se aprecian normales, una preparación en fresco de la secreción vaginal o un extendido teñido de Papanicolaou (frotis de Pap) pueden identificar las bacterias. Los **odontoblastos**, células escamosas cubiertas por cocobacilos, son patognomónicas. Otra ayuda diagnóstica son una secreción vaginal delgada, homogénea, similar a la leche, con un pH vaginal por encima de 4.5 y el olor a pescado cuando el exudado se alcaliniza con hidróxido de potasio al 10%.

Micoplasma

Los micoplasmas (v. cap. 9) son microorganismos pleomórficos diminutos que recuerdan a las formas bacterianas L, de las que difieren por

carecer de pared celular. Son comensales comunes orofaríngeos y de las vías urogenitales, y colonizan el tracto genital bajo a través del contacto sexual. *Ureaplasma urealyticum* puede ser aislado del tracto genital bajo en el 40% de las mujeres sanas y puede causar infertilidad, efectos adversos del embarazo y también infecciones perinatales. *Mycoplasma hominis* se encuentra en el tracto genital inferior del 5% de las mujeres sanas, y causa una pequeña proporción de los casos de cervicitis y vaginitis sintomática. *M. hominis* se aísla con frecuencia junto con *G. vaginalis* o en la infección por *Trichomonas vaginalis*. Aunque el papel del micoplasma en las infecciones del tracto genital no se comprende del todo, este microorganismo se encuentra en la enfermedad inflamatoria pélvica, la salpingitis aguda, el aborto espontáneo y la fiebre puerperal. El tejido afectado no suele mostrar complicaciones histológicas.

Infecciones por *Chlamydia*

Chlamydia trachomatis es una rickettsia intracelular estricta gramnegativa, común, transmitida por vía venérea. Se conocen unos 50 serotipos. *C. trachomatis* causa una diversidad de trastornos en la mujer, varón y niños. Se ha encontrado en el tracto genital de alrededor del 8% de las mujeres asintomáticas y el 20% de las mujeres con síntomas del tracto genital inferior. La clamidia se confunde con facilidad con la gonorrea, debido a que los síntomas de ambas infecciones son similares.



PATOLOGÍA: Los serotipos D a K causan las infecciones genitales más comunes. La mucosa cervical se encuentra muy inflamada y las células escamosas metaplásicas contienen pequeños cuerpos de inclusión. Al examen citológico, se observan inclusiones intracitoplasmáticas perinucleares con bordes definidos y cuerpos cocoides intracitoplasmáticos. Las complicaciones incluyen la infección ascendente del endometrio, la trompa de Falopio y el ovario, la cual puede producir oclusión tubaria e infertilidad. La clamidia también puede infectar las glándulas de Bartholin y causar uretritis aguda. Los lactantes que nacen por un parto vaginal de madres infectadas pueden desarrollar conjuntivitis, otitis media y neumonía.

Linfogranuloma venéreo

El linfogranuloma venéreo es una infección venérea del varón y la mujer que es endémica en países tropicales. Es causada por la forma L de *C. trachomatis*, perteneciente a los serotipos L1 a L3.



PATOLOGÍA: Después de unos pocos días a 1 mes, se forma una vesícula pequeña e indolora en el sitio de inoculación. Cicatriza con rapidez y con frecuencia ni siquiera se advierte. En la segunda etapa, los ganglios linfáticos inguinales se agrandan y pueden romperse para formar fistulas supurativas. Los ganglios linfáticos perirectales de la mujer se enmarañan y se vuelven dolorosos. En las pacientes que no reciben tratamiento, puede aparecer una tercera etapa después de un período de latencia de varios años. En esta fase, la cicatrización causa obstrucción linfática, lo que determina la aparición de elefantiasis genital y estrecheces rectales. Los tejidos infectados en las etapas segunda y tercera muestran granulomas necrosantes e infiltrados neutrófilos. Pueden observarse cuerpos de inclusión dentro de los macrófagos.

Infecciones virales

Virus del papiloma humano

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus ADN que infecta diversas superficies de la piel y las mucosas, donde produce lesiones similares a verrugas referidas como **verrugas** y **condilomas**. Se conocen más de 100 serotipos de VPH, una tercera parte de los cuales causa lesiones del tracto genital. El tiempo mediano desde la infección a la primera detección del VPH es de 3 meses. En Estados Unidos, cerca de dos terceras partes de las mujeres graduadas en los colegios tiene infecciones genitales por el VPH, las cuales resultan del contacto sexual con una persona infectada. Incluso en mujeres que tienen solo un compañero sexual, el riesgo de adquirir el VPH cervical a los 3 años de la primera relación sexual fue del 50% según un estudio. En otro estudio,

la prevalencia de VPH entre mujeres de 14 a 59 años excedió el 25%. Casi 20 millones de personas se encuentran infectadas en la actualidad con el VPH en ese país, donde los serotipos 6 y 11 representan más de 80% de los condilomas visibles.

Varias cepas del VPH son los factores etiológicos principales del cáncer de células escamosas del tracto genital inferior femenino, así como de los cánceres anal y orofaríngeo en ambos sexos. Los tipos 16, 18, 31 y 45 son los que con mayor frecuencia se relacionan con las neoplasias intraepiteliales y los cánceres invasivos (v. a continuación).

La mayor parte de los casos de VPH se diagnostica mediante un extendido de Pap cervical. Pruebas recientes tratan de demostrar en forma directa el ADN del VPH. El tratamiento actual de las infecciones por el VPH es inadecuado, pero la mayoría desaparece de forma espontánea. La *U.S. Food and Drug Administration* (Oficina de Alimentos y Medicamentos de EUA, FDA) aprobó vacunas que evitan la infección con los serotipos 6, 11, 16 y 18 del VPH.

Condiloma acuminado

El condiloma acuminado, causado por la infección con el VPH, es una lesión benigna, exofítica, papilomatosa de la piel o las membranas mucosas del tracto genital femenino bajo, el cual con frecuencia es visible a la inspección directa, pero que en ocasiones requiere coloscopia para poder verlo. En el cérvix y la vagina, se conocen como lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (v. a continuación).



PATOLOGÍA: El condiloma acuminado se produce en la vulva, región perianal, perineo, vagina y cérvix. También puede afectar la uretra, la vejiga y el recto. Los condilomas crecen como pápulas, placas o nódulos y terminan por tener proyecciones o excrescencias tipo coliflor (fig. 18-2 A). Muestran una proliferación epitelial escamosa papilomatosa, con los **coilocitos** característicos (de la palabra griega *koilos*, "orificios"), células epiteliales con un halo perinuclear y un núcleo arrugado que contiene partículas del VPH (fig. 18-2 B). De manera característica, los virus ADN son episómicos y la replicación viral extensa causa lesión citoplasmática importante, que es lo que origina los coilocitos (fig. 18-2 C).

Virus herpes

El **tipo 2 del virus del herpes** simple es un virus ADN de doble hebra muy grande que de manera habitual causa infecciones genitales transmitidas por vía sexual. Después de un período de incubación de 1 a 3 semanas, se desarrollan pequeñas vesículas en la vulva que evolucionan hasta convertirse en úlceras dolorosas. Lesiones similares se producen en la vagina y el cérvix. Las células epiteliales adyacentes a las vesículas intraepiteliales muestran degeneración en balón y muchas contienen grandes núcleos con inclusiones eosinófilas.

Las infecciones con el virus herpes siguen un curso de recaídas y remisiones. Mientras están latentes, los virus residen en los ganglios locales (en este caso, sacros). Se reactivan durante el embarazo, y al pasar a través del canal del parto pueden contagiar al recién nacido, lo que con frecuencia tiene consecuencias fatales. Las lesiones herpéticas activas de la vagina en el momento del parto son indicación para una cesárea.

Citomegalovirus

Cytomegalovirus (El citomegalovirus (CMV) es un virus ADN de doble hebra, ubicuo de la familia *Herpesvirus*. Más del 80% de las personas mayores de 35 años tiene anticuerpos contra el CMV. Muchas líneas de evidencias sugieren que numerosos casos son de transmisión sexual: 1) la seroprevalencia del CMV se eleva en los adultos jóvenes; 2) el virus se recupera con más frecuencia de secreciones cervicales y del semen que de cualquier otro lugar del cuerpo, y 3) los títulos virales en el semen son 100 000 veces más altos que en la orina. Más aún, el CMV rara vez causa infecciones genitales en la mujer. La infección del endometrio puede producir aborto espontáneo o infección del recién nacido. Las células infectadas muestran grandes inclusiones eosinófilas, intranucleares características y, en ocasiones, inclusiones citoplasmáticas.

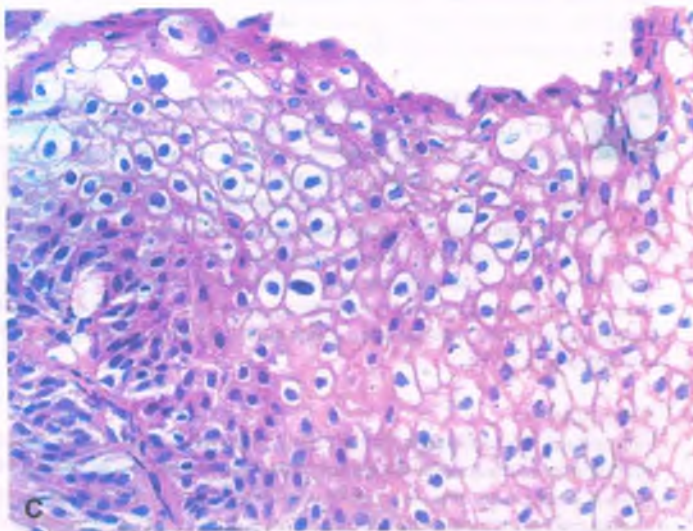
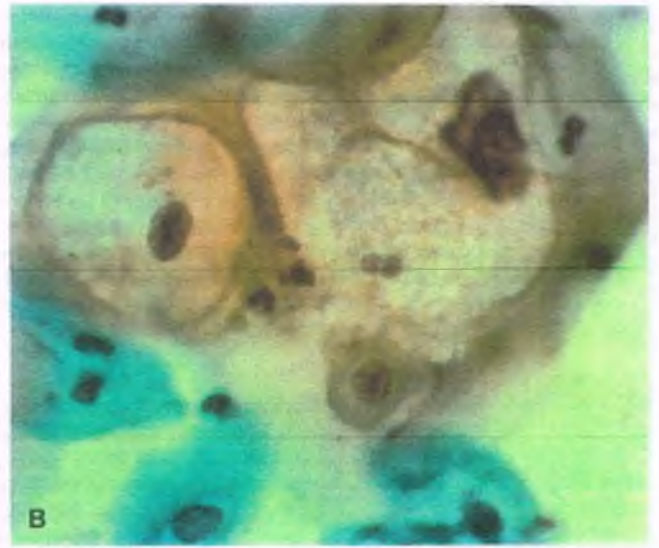
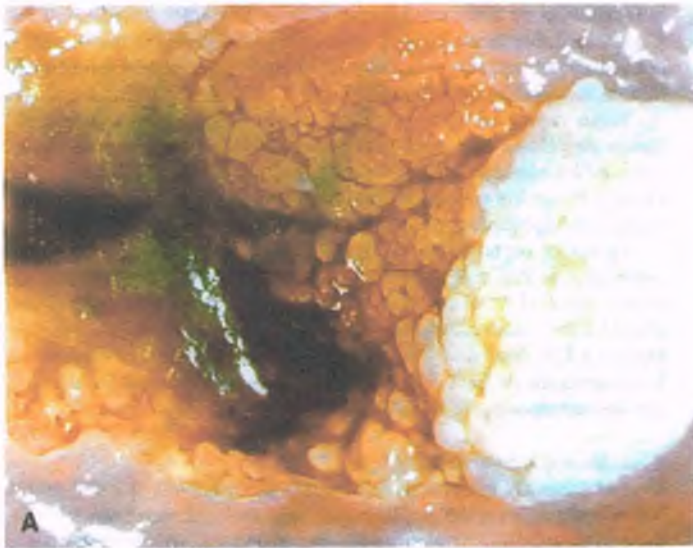


Figura 18-2. Infecciones condilomatosas inducidas por el virus del papiloma humano. **A.** Condiloma acuminado del cérvix, visible a simple vista como excrescencias similares a una coliflor. **B.** Un extendido cervical contiene coilocitos característicos con un halo perinuclear y un núcleo arrugado con partículas virales en su interior. **C.** La biopsia de los condilomas muestra coilocitos con halos perinucleares y pleomorfismo nuclear significativo con densidad alterada de la cromatina.

Molluscum contagiosum

El *Molluscum contagiosum* (v. cap. 24) es un virus ADN de doble hebra muy contagioso. La infección lleva a la aparición de múltiples nódulos blandos, de color gris claro, que presentan una umbilicación central y exudan un material caseoso. Las lesiones se producen de manera predominante en la región genital, pero pueden encontrarse en cualquier sitio. Grandes inclusiones virales, citoplasmáticas (**cuerpos del molusco**) se aprecian en las células epiteliales infectadas. La mayoría de las lesiones se recupera de manera espontánea, pero aquellas que no se tratan pueden persistir durante años.

Tricomonosis

T. vaginalis es un protozooario grande, en forma de pera, flagelado, que de manera habitual causa bartholinitis. Se transmite por vía sexual, y el 25% de las mujeres infectadas es portador asintomático. La infección se manifiesta como un exudado espeso, de color gris amarillento, con prurito acentuado, dispareunia (coito doloroso) y disuria (micción dolorosa). Las tricomonas móviles se identifican en preparaciones en fresco y también pueden mostrarse en frotis de Pap.

Enfermedad inflamatoria pélvica

La enfermedad inflamatoria pélvica hace referencia a la infección de los órganos pélvicos debido a la extensión de cualquiera de una gran variedad de microorganismos más allá del cuerpo uterino (fig. 18-1). El ascenso de la infección da como resultado una salpingitis aguda bilateral, piosálpinx y abscesos tuboováricos. *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia son los principales microorganismos causales de la enfermedad inflamatoria pélvica, pero la mayoría de las infecciones es polimicrobiana.* La enfermedad inflamatoria pélvica es mucho más común en mujeres sexualmente promiscuas que en las monogámicas. En ocasiones, se produce después de una endometritis posparto o como una complicación de un legrado endometrial.

Las pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica presentan de manera típica dolor abdominal bajo. La exploración revela sensibilidad bilateral en los anexos y malestar marcado cuando se manipula el cérvix (signo de la candela). Las complicaciones de la enfermedad inflamatoria pélvica incluyen 1) rotura de un absceso tuboovárico, que puede producir una peritonitis que pone en riesgo la vida; 2) infertilidad a causa de la cicatrización de las plicas tubarias; 3) tasas incrementadas de embarazo ectópico, y 4) obstrucción intestinal a causa de bandas fibrosas y adherencias.

Algunas infecciones genitales no son de transmisión sexual

Tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis puede afectar cualquier parte del tracto genital femenino. La tuberculosis genital se encuentra en el 1% de las mujeres infértiles de Estados Unidos y en más del 10% de tales mujeres en los países con menor desarrollo. La identificación de bacilos resistentes al ácido (BAAR) confirma el diagnóstico.



PATOLOGÍA:

SALPINGITIS TUBERCULOSA: La salpingitis suele ser la lesión inicial de la infección genital tuberculosa debida a la diseminación hematogena de la infección de las vías respiratorias. La salpingitis tuberculosa produce adherencias fibrinosas y cicatrización de las trompas de Falopio. Estas complicaciones conducen a múltiples anomalías funcionales (p. ej., infertilidad, gestación ectópica, dolor pélvico). Las trompas pueden volverse nodulares. El **piosálpinx** (trompa llena de líquido) son secuelas tardías y el ovario adyacente puede infectarse.

ENDOMETRITIS TUBERCULOSA: La endometritis complica la mitad de los casos de salpingitis tuberculosa. Los granulomas no caseosos, deficientemente formados, con escasas células gigantes son típicos. Aunque otras áreas afectadas pueden mostrar granulomas formados con necrosis caseosa y las células gigantes de Langhans características, la descamación menstrual limita el tiempo durante el cual tales granulomas maduros pueden desarrollarse.

Candidiasis

El 10% de las mujeres es portador asintomático de hongos en la vulva y la vagina, y *Candida albicans* es el agente agresor más común. Sin embargo, solo un 2% de las mujeres se presenta con vulvovaginitis candidiásica aparente en el terreno clínico. No obstante, la diabetes mellitus, el uso de anticonceptivos orales y el embarazo hacen a las mujeres mucho más susceptibles a la candidiasis vaginal. La infección se manifiesta como prurito vulvar y un exudado blanco. La exploración clínica revela pequeñas placas blancas, adheridas con firmeza a la membrana mucosa ("algodoncillo"). La biopsia muestra edema submucoso e inflamación crónica. Los hongos no penetran el epitelio y las placas blancas corresponden a focos de células epiteliales descamadas y necróticas, restos celulares, flora bacteriana, esporas candidiásicas y pseudohifas. Las infecciones que no se tratan cursan con altibajos, y con frecuencia desaparecen después del parto. Las esporas y las pseudohifas características en una preparación en fresco o con un extendido de Pap son diagnósticas.

Actinomicosis

La actinomicosis de la vía genital es rara, pero se reporta cada vez más en relación con el uso de dispositivos intrauterinos (DIU). *Actinomyces israelii*, el microorganismo causal, es un bastón grampositivo que se encuentra en el 4% de los tractos genitales normales. El agente entra a la cavidad uterina a través de la cola de un DIU, asciende hacia las trompas de Falopio, el ovario y los ligamentos anchos, y acaba por formar un absceso tuboovárico. Las lesiones supurativas muestran tractos de drenaje que contienen microcolonias densas del microorganismo ("gránulos de azufre"). La actinomicosis produce fibrosis extensa y cicatrización del tracto genital femenino.

El síndrome de choque tóxico se relaciona con una infección estafilocócica vaginal

El síndrome de choque tóxico en un trastorno agudo, a veces fatal, que se caracteriza por fiebre, choque y exantema eritematoso descamativo. De manera adicional, son comunes vómito, diarrea, mialgias, signos neurológicos y trombocitopenia. Ciertas cepas de *Staphylococcus aureus* liberan una exotoxina denominada **toxina 1 del síndrome de choque tóxico**, la cual altera la función de los fagocitos mononucleares, lo que les impide realizar la depuración de otras sustancias con potencial tóxico como las endotoxinas. Las alteraciones patológicas características de choque y las lesiones de la coagulación intravascular diseminada suelen ser acentuadas. El síndrome de choque tóxico se reconoció en primer lugar cuando se introdujeron los tampones de larga duración, lo que otorgó el tiempo suficiente para que los estafilococos proliferasen. También se relacionó a las "esponjas" anticonceptivas con este cuadro. La incidencia del síndrome de choque tóxico ha disminuido de manera marcada desde el reconocimiento del papel de los tampones como promotores de la colonización de la vagina por *S. aureus*.

VULVA

Anatomía

La vulva se compone del monte púbico, los labios mayores y menores, el clitoris y el vestíbulo. En la pubertad, el monte del pubis y los bordes laterales de los labios mayores adquieren abundante grasa subcutánea así como pelo abundante y tosco. Las glándulas sebáceas y apocrinas de estas regiones se desarrollan de manera paralela. Las aberturas externas pareadas de las glándulas parauretrales (**glándulas de Skene**) flanquean el meato uretral. Las **glándulas de Bartholino**, situadas inmediatamente por detrás y hacia fuera del introito, son glándulas tubuloalveolares ramificadas secretoras de moco que drenan mediante un conducto corto revestido por epitelio de transición. Además, hay glándulas mucosas microscópicas diseminadas a través de la vía que limitan los labios menores. Los ganglios linfáticos inguinales y femorales proporcionan rutas de drenaje linfático primarias, excepto para el clitoris (el homólogo del pene), el cual comparte su drenaje linfático con la uretra.

Anomalías y quistes del desarrollo

TEJIDO MAMARIO ECTÓPICO: Pequeños nódulos aislados de tejido mamario ectópico pueden extenderse a lo largo de la "línea de la leche" hasta la vulva y agrandarse durante el embarazo.

QUISTES DE LAS GLÁNDULAS DE BARTHOLIN: Las glándulas pareadas de Bartholin producen una secreción mucosa clara que lubrica de manera continua la superficie vestibular. Los conductos tienden a obstruirse y en consecuencia a formar quistes (fig. 18-3). La infección del quiste puede condicionar la **formación de un absceso**. El absceso de la glándula de Bartholin se relacionó de manera formal con la gonorrea, pero estafilococos, clamidias y anaerobios son ahora la causa más frecuente. El tratamiento consiste en la incisión, drenaje, marsupialización y administración de antibióticos apropiados.

QUISTES FOLICULARES: Los quistes foliculares se parecen a la porción más distal del folículo piloso. También se denominan **quistes de inclusión epitelial** o **quistes queratínicos**, y son quistes foliculares que aparecen con frecuencia en la vulva, en especial sobre los labios mayores. Contienen un material caseoso blanquecino y de manera típica están revestidos por epitelio escamoso estratificado.

QUISTES MUCINOSOS: Las glándulas mucinosas de la vulva, un dato normal que por lo regular permanece sin reconocerse, en ocasio-



Figura 18-3. Quiste de la glándula de Bartholin. La lesión de 4 cm (flechas) es posterior al introito vaginal.



Figura 18-4. Dermatitis aguda vulvar (eccema). Están presentes eritema, edema y vesículas que gotean (flecha).

nes se obstruyen y de manera subsecuente forman quistes. Las células columnares mucinosas que revisten el quiste pueden infectarse.

Dermatosis

La dermatitis aguda de la vulva aparece como piel vesicular y enrojecida



PATOLOGÍA: Cuando las vesículas se rompen (fig. 18-4) en la superficie, el líquido forma una costra sobre la superficie de la piel. La epidermis muestra un espectro de células inflamatorias y las áreas espongióticas forman vesículas espongióticas que se rompen para producir lesiones exudativas. La dermis muestra un infiltrado linfocitario perivascular y edema, con separación de las fibras colágenas. Los vasos linfáticos telangiectásicos y los capilares dilatados son típicos.

Los tipos más comunes de dermatitis aguda endógena son la **dermatitis atópica (hipersensibilidad)** y la **dermatitis seborreica**, las cuales se observan como erosiones maculares escamosas. Las dermatitis con causas exógenas incluyen la dermatitis irritante (orina sobre la piel vulvar) y la dermatitis alérgica por contacto (una reacción de hipersensibilidad retardada de tipo 4), que se manifiesta como dermatitis aguda o crónica.

La dermatitis crónica, o liquen crónico simple, es la etapa final de muchas enfermedades inflamatorias vulvares

La dermatitis crónica vulvar (fig. 18-5) sigue a muchas enfermedades desde el punto de vista clínico son pruriginosas y por lo tanto sujetas a



Figura 18-5. Liquen simple crónico en el labio mayor derecho. Se observa un engrosamiento y acentuación de las marcas cutáneas, con excoiación superficial debida al rascado reciente.

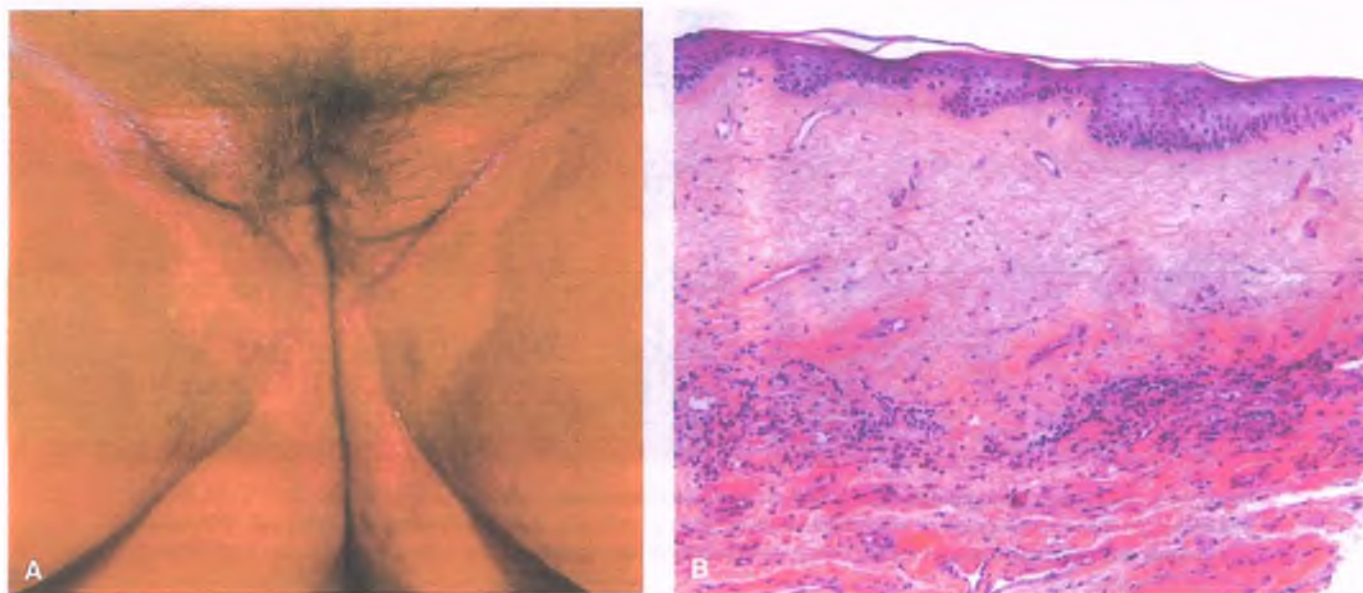


Figura 18-6. Liquen escleroso de la vulva. **A.** La lesión blanca demarcada con claridad afecta la vulva y el perineo. **B.** La epidermis es delgada y muestra hiperqueratosis y carencia del patrón normal con invaginaciones. La dermis muestra una zona acelular, homogénea superpuesta a un infiltrado inflamatorio crónico.

rascado repetido en su fase activa. Puede producirse en otros trastornos como el liquen plano, la psoriasis y el liquen escleroso (cap. 24). La piel está engrosada con marcas cutáneas exageradas (“liquenificación”) y blancas como consecuencia de la hiperqueratosis marcada. La formación de escamas suele estar presente y las excoriaciones debidas al rascado reciente también pueden verse con frecuencia.

LIQUEN ESCLEROSO: El liquen escleroso es una enfermedad inflamatoria que se relaciona con trastornos autoinmunitarios como el vitiligo, la anemia perniciosa y la tiroiditis. La etiología autoinmunitaria del liquen escleroso la sugiere de manera adicional la presencia de células ‘T’ activadas en la dermis.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Esta afección está representada por placas blancas, piel atrófica, un aspecto apergaminado o arrugado y, en ocasiones, contractura marcada de los tejidos vulvares (fig. 18-6 A). Se observa hiperqueratosis, pérdida de crestas interpapilares, adelgazamiento epitelial con aplanamiento de las clavijas interpapilares, vacuolización citoplasmática de la capa basal y una zona homogénea, acelular en la dermis superior (fig. 18-6 B). Una banda de células inflamatorias crónicas, linfocitos con unas pocas células plasmáticas, se encuentra por lo regular por debajo de esta capa. Los síntomas más comunes son prurito y dispareunia. La enfermedad se desarrolla de manera gradual y es progresiva. Las mujeres con liquen escleroso sintomático tienen un 15% de probabilidad de desarrollar carcinoma de célula escamosa.

Tumores benignos

HIDROADENOMA: este tumor benigno de la glándula sebácea apocrina aparece sobre todo en los labios mayores como un nódulo de piel circunscrito rara vez mayor de 1 cm. Al microscopio, está compuesto por túbulos papilares y ácinos recubiertos por dos capas de células: una capa interna de células columnares apocrinas y otra externa de células mioepiteliales.

SIRINGOMA: Este tumor benigno de la glándula sebácea apocrina aparece sobre todo en los labios mayores como un nódulo de piel circunscrito rara vez mayor de 1 cm. Al microscopio, está compuesto por túbulos papilares y ácinos recubiertos por dos capas de células: una capa

interna de células columnares apocrinas y otra externa de células mioepiteliales.

SIRINGOMA: Un adenoma de las glándulas ecrinas, el siringoma, se manifiesta como una pápula de color carnoso dentro de la dermis de los labios mayores. Este tumor asintomático está compuesto por una proliferación de conductos pequeños embebidos en un estroma fibroso denso y esclerótico (v. cap. 24). Las paredes de los conductos tienen dos capas celulares: una capa interna de células serosas y una externa de células mioepiteliales. La luz contiene material eosinófilo y restos amorfos.

TUMORES DE TEJIDO CONECTIVO: Los hemangiomas seniles (hemangiomas en cereza) son pápulas pequeñas, de color púrpura, que pueden sangrar en caso de un traumatismo en su superficie. El hemangioma capilar lobulillar (denominado de manera formal granuloma piógeno), que se pensaba que era una reacción a una infección de una herida superficial, es una variante del hemangioma. La infección secundaria se produce porque la superficie de la lesión es frágil y se traumatiza con facilidad. Los tumores de tejidos blandos que se encuentran en cualquier sitio del cuerpo también se producen en la vulva, como el tumor de célula granular, el leiomioma, el fibroma, el lipoma y el histiocitoma.

LESIONES VULVARES PIGMENTADAS: El lentigo se suscita en alrededor de 10% de las mujeres y se presenta como máculas pequeñas. Los nevos y la queratosis seborreica también se producen en esta área (v. cap. 24).

Tumores malignos y afecciones premalignas

La neoplasia intraepitelial vulvar es un precursor del carcinoma de célula escamosa invasivo

El carcinoma de la vulva representa el 3% de todos los cánceres genitales femeninos y se presenta sobre todo en mujeres mayores de 60 años. El carcinoma de célula escamosa es el tipo más común (86%). Estos tumores se dividen en dos grupos: carcinomas de células escamosas queratinizantes sin relación con el VPH (>70% de los casos), y carcinomas verrugosos y basaloides relacionados con el VPH de alto riesgo (<25% de los casos).

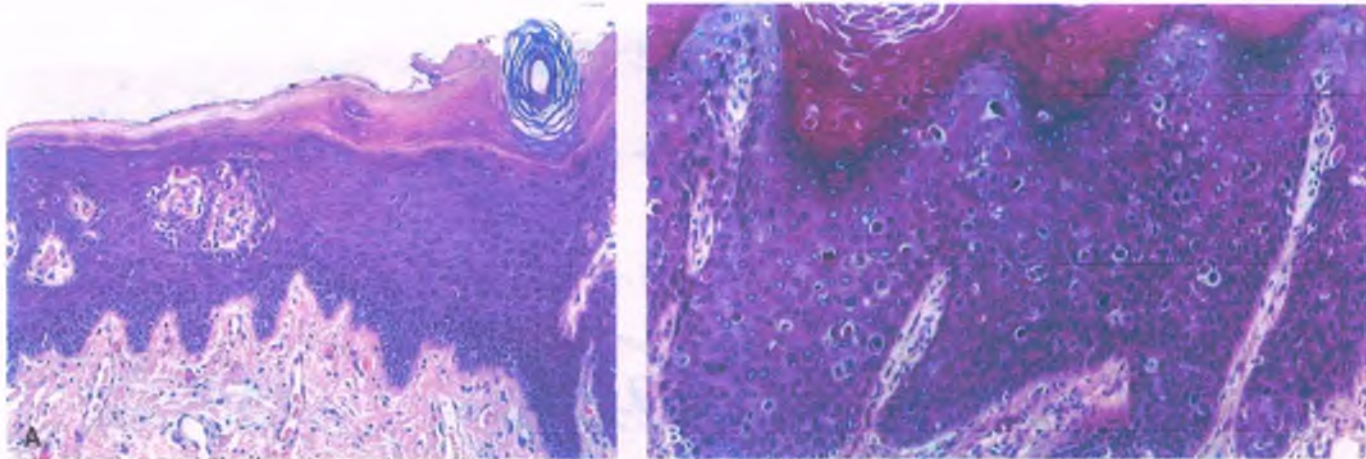


Figura 18-7. Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV). A. Tipo bien diferenciado (simple). La atipia se acentúa en las capas basal y parabasal. Se observa maduración epitelial llamativa en las capas superficiales. **B. NIV indiferenciada (clásica) relacionada con el virus del papiloma humano (VPH).** Debajo de la superficie hiperqueratósica, las células epiteliales son displásicas. Se aprecian numerosas mitosis.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Los carcinomas escamosos queratinizantes se desarrollan con frecuencia en mujeres mayores (edad media, 76 años), a veces en el contexto de líquenes esclerosos de larga duración. La lesión precursora se refiere como **neoplasia intracépitelial vulvar diferenciada (NIV) o NIV simple** (fig. 18-7 A), la cual es portadora de un cáncer en desarrollo de alto riesgo. Los carcinomas se desarrollan como nódulos o masas en una lesión antecesora de "leucoplaquia" (*placas blancas*, un término descriptivo inespecífico). Se han notificado casos de liquen escleroso de NIV diferenciada y de carcinoma de célula escamosa invasivo con mutaciones idénticas del gen p53. La mutación del gen p53, sin embargo, es un hecho tardío y casual en la carcinogénesis vulvar.

En contraste, la verruga menos común relacionada con el VPH y los carcinomas basaloides se desarrollan a partir de una lesión precursora denominada **NIV indiferenciada o clásica** (fig. 18-7 B). Desde 1980, ha habido un incremento de 5 a 10 veces en la frecuencia de NIV clásica en la mujer menor de 40 años, de manera típica relacionada con el VPH 16. Las lesiones NIV relacionadas con el VPH tienen un riesgo bajo de progresión a carcinoma invasivo (alrededor del 6%), excepto en la mujer mayor o inmunodeprimida. En general, las lesiones relacionadas con los tipos de VPH oncógenos muestran un p-16 activado. Las mujeres con NIV pueden tener neoplasias escamosas similares a la NIV en cualquier sitio dentro del tracto genital inferior.



PATOLOGÍA: La NIV refleja un espectro de cambios neoplásicos desde la atipia celular mínima a la grave. Estas lesiones pueden ser únicas o múltiples, y también maculares, papulares o tipo placa. Los grados histológicos que califican a la NIV son I, II y III, que corresponden a displasia leve, moderada y grave, respectivamente. Sin embargo, el grado III (que incluye al carcinoma de célula escamosa in situ [CIS]) es de lejos el más común. La NIV diferenciada muestra atipia nuclear grave de la capa basal, con maduración epitelial sorprendente en las capas superficiales (fig. 18-7A). Los queratinocitos de esta última contienen núcleos redondeados con nucléolos agrandados y citoplasma eosinófilo abundante con puentes intercelulares prominentes. Las clavijas dérmicas contienen por lo general perlas de queratina.

Como sucede con las lesiones comparables del cérvix (v. a continuación), los criterios utilizados para establecer el grado de NIV clásico incluyen 1) tamaño y atipia nuclear; 2) número y grado de mitosis atípicas y 3) falta de diferenciación citoplasmática hacia la superficie epi-

telial. En la forma indiferenciada que se observa en las mujeres más jóvenes, el epitelio completo consiste en células con núcleos muy atípicos y citoplasma escaso. Las mitosis, atípicas por lo regular, son comunes (fig. 18-7 B). La **enfermedad de Bowen**, un término que todavía se utiliza en la literatura dermatológica, es sinónimo de NIV III.

Por lo general, los carcinomas queratinizantes de células escamosas siguen a la NIV diferenciada (NIV simple). Dos terceras partes de los tumores más grandes son exofíticas (fig. 18-8 A); el resto muestra un comportamiento ulcerativo y endofítico. Al microscopio, el tumor está compuesto de nidos invasivos de epitelio escamoso maligno con perlas de queratina centrales (fig. 18-8 B). Los tumores crecen en forma lenta mientras se extienden a la piel, vagina y recto contiguos. De manera inicial, hacen metástasis en los ganglios linfáticos inguinales superficiales, y luego en los ganglios linfáticos inguinales profundos, femorales y pélvicos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de las pacientes con NIV se presenta con prurito vulvar, sensación urente y lesiones en la piel elevadas y bien definidas, de tamaños variables, que pueden ser rosadas, rojas, café o blancas. Los carcinomas, pero no la NIV, pueden ulcerarse, sangrar e infectarse en forma secundaria. Asimismo, se ha informado de la regresión espontánea de la NIV, con frecuencia en las mujeres más jóvenes.

La estadificación del cáncer vulvar de 2009 de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) define a los tumores de cualquier tamaño limitados a la vulva como carcinomas de etapa I, a los tumores que se extienden a las estructuras perineales (tercio bajo) como etapa II, a los tumores con ganglios linfáticos inguinofemorales positivos como la etapa III y a los tumores que invaden las estructuras perineales (tercio superior) o que produjeron metástasis distantes como etapa IV (tabla 18-2). El grado tumoral y el número, tamaño y localización de las metástasis en los ganglios linfáticos determinan la supervivencia. Los tumores bien diferenciados tienen una supervivencia media mejor, que se acerca al 90% si los ganglios son negativos. Dos terceras partes de las mujeres con metástasis ganglionares sobreviven 5 años, pero sólo una cuarta parte de las que tienen metástasis ganglionares pélvicas viven este tiempo.

El pronóstico se correlaciona con la etapa de la enfermedad y el estado ganglionar. El número de ganglios linfáticos inguinales con metástasis es el factor más importante. El pronóstico de las pacientes con cáncer vulvar es por lo general bueno, con una supervivencia total a 5 años del 70%.

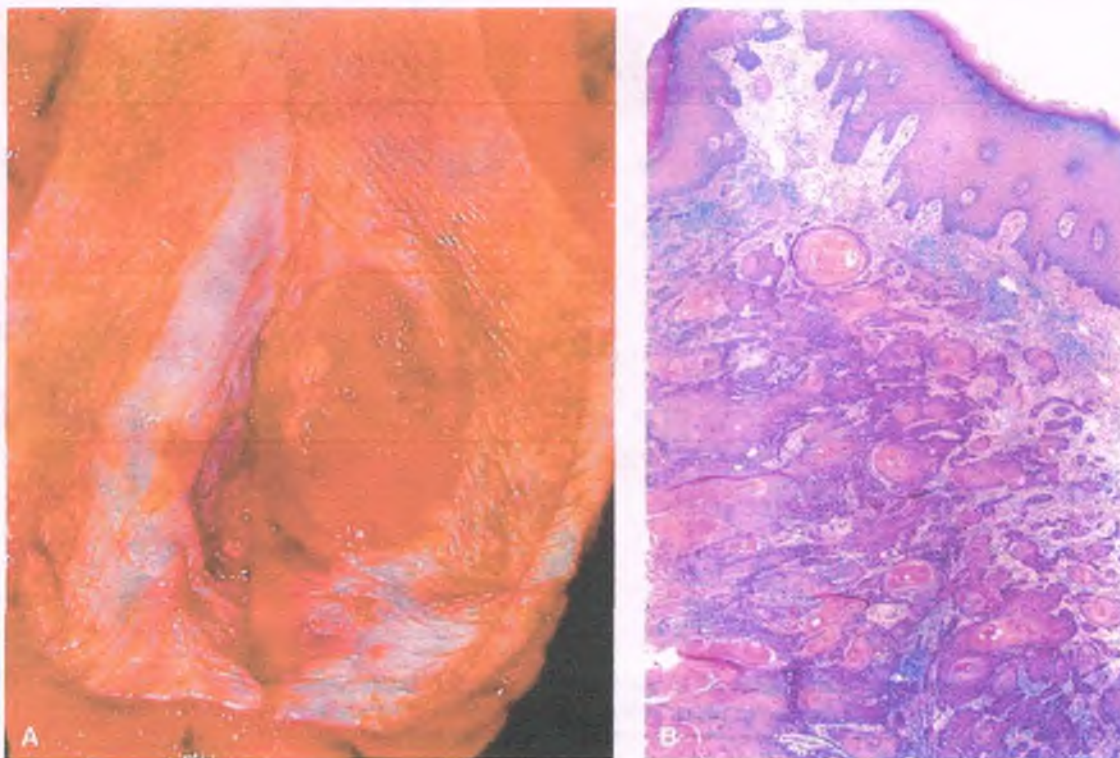


Figura 18-8. Carcinoma de célula escamosa de la vulva. A. El tumor está situado en un área extensa de liquen escleroso (blanca). B. En este tumor bien diferenciado, son evidentes nidos de células escamosas neoplásicas, algunas con perlas de queratina.

Tabla 18-2

Estadificación de la IFGO del carcinoma vulvar

Etapa I	Tumor confinado a la vulva
IA	Tumor ≤ 2 cm con invasión estrómic ≤ 1 mm*
IB	Tumor > 2 cm o con invasión estrómic > 1 mm*
Etapa II	Tumor de cualquier tamaño con extensión hacia las estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de la uretra, tercio inferior de la vagina, ano)
Etapa III	Tumor de cualquier tamaño con ganglios inguinofemorales positivos
IIIA	(i) Con 1 metástasis ganglionar (≥ 5 mm) o (ii) con 1-2 metástasis ganglionares (< 5 mm)
IIIB	(i) Con 2 o más metástasis ganglionares (≥ 5 mm) o (ii) con 3 o más metástasis ganglionares (< 5 mm)
IIIC	Con ganglios positivos y diseminación extracapsular
Etapa IV	El tumor invade estructuras regionales o distantes
IVA	(i) Uretra superior y/o mucosa vaginal alta, mucosa vesical, mucosa rectal o hueso pélvico, o
	(ii) Ganglios linfáticos inguinofemorales fijos o ulcerados
IVB	Las metástasis distantes incluyen los ganglios pélvicos

IFGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics.

*La profundidad de la invasión se define con la medición del tumor desde la unión epitelial-estrómic de la papila dérmica adyacente más superficial al punto de invasión más profundo.

El carcinoma verrugoso es bien diferenciado

El carcinoma verrugoso vulvar es una variedad diferente de carcinoma de célula escamosa que se manifiesta como una masa fungosa grande que recuerda a un condiloma acuminado gigante. El VPH, por lo regular de tipo 6 u 11, se identifica de manera frecuente. El tumor es muy bien diferenciado, con nidos grandes de células escamosas con abundante citoplasma y núcleos pequeños, difusos y centrales. Las perlas escamosas son comunes y las mitosis raras. El tumor invade con amplias lenguas y la interfaz estrómic muestra con frecuencia un infiltrado grueso de linfocitos y células plasmáticas. Los carcinomas verrugosos rara vez producen metástasis. La escisión quirúrgica local amplia es el tratamiento de elección, pero otras formas de tratamiento (criocirugía y retinoides) se han utilizado con éxito.

Carcinoma de células basales

Los carcinomas de células basales de la vulva son idénticos a sus contrapartes de la piel. No se relacionan con el VPH, rara vez producen metástasis y suelen curarse mediante escisión quirúrgica.

Melanoma maligno

Aunque es excepcional, el melanoma maligno es el segundo cáncer más frecuente de la vulva (5%). Se presenta en la sexta y séptima décadas, pero en ocasiones se encuentra en mujeres más jóvenes. El tumor tiene las características biológicas y microscópicas del melanoma que surge en cualquier sitio del cuerpo. Es muy agresivo y el pronóstico, malo.

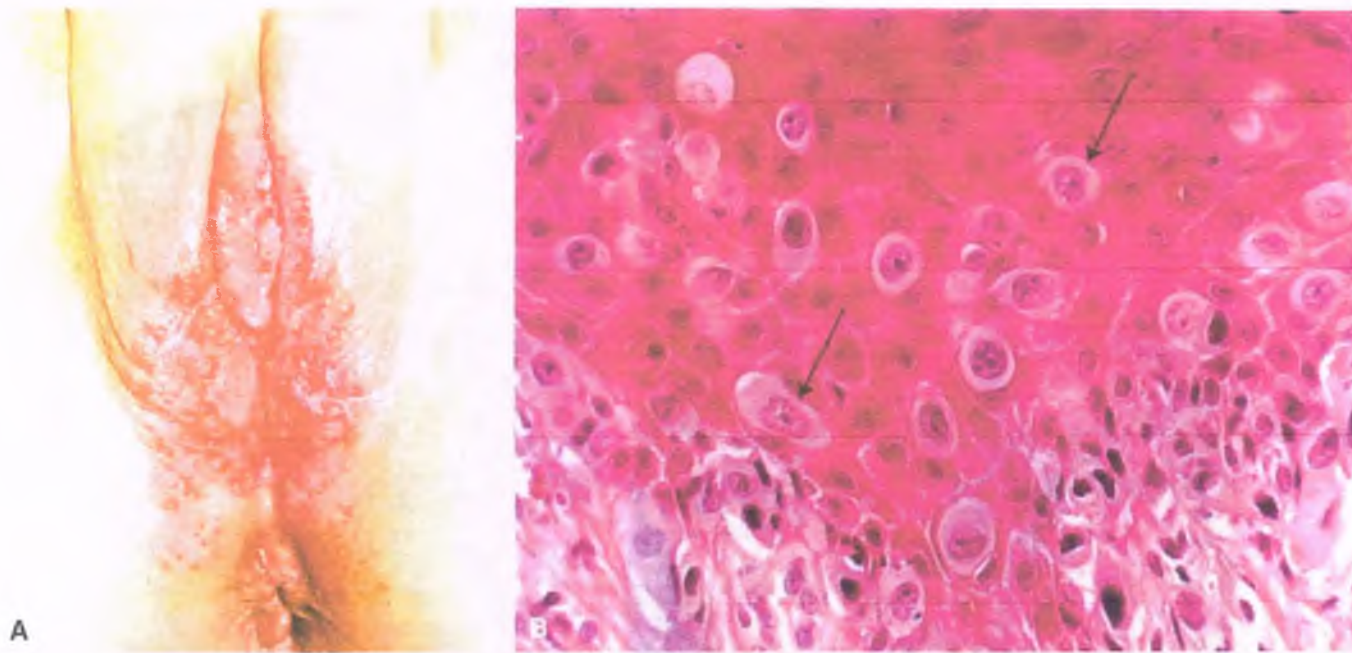


Figura 18-9. Enfermedad de Paget de la vulva. A. La lesión es roja, húmeda y claramente demarcada. B. Las células de Paget (flechas), que se caracterizan por un citoplasma abundante y pálido, infiltran el epitelio y están intercaladas entre los queratinocitos normales.

La enfermedad de Paget extramamaria recuerda a tumores similares de la mama y otros sitios

El trastorno suele presentarse en los labios mayores de mujeres ancianas. La mujer con enfermedad de Paget de la vulva se queja de prurito o de una sensación urente durante muchos años.



PATOLOGÍA: La lesión de la enfermedad de Paget es grande, roja, húmeda y demarcada de manera precisa. El origen de las células diagnósticas (células de Paget) es controvertido: pueden originarse en la epidermis o derivar de estructuras epidérmicas anexas. Las células de Paget tienen citoplasma pálido y vacuolado (fig. 18-9) con abundantes glucosaminoglucanos; se tiñen con la coloración ácida peryódica de Schiff (PAS) y con el mucicarmín y expresan el antígeno carcinoembrionario (ACE). Aparecen como células únicas grandes o, con menor frecuencia, como agrupamientos de células que pierden los puentes intercelulares y en general están confinadas a la epidermis.

La enfermedad de Paget intraepidérmica puede haber estado presente por muchos años y con frecuencia se extiende a través de la epidermis más de lo que las biopsias preoperatorias indican. A diferencia de la enfermedad de Paget de la mama, la cual casi siempre se relaciona con un carcinoma subyacente de un conducto, la enfermedad de Paget extramamaria rara vez se relaciona con un carcinoma de los anexos de la piel. Las metástasis se producen con poca frecuencia, de manera que el tratamiento requiere tan solo la escisión local amplia o una vulvectomy simple.

VAGINA

Anatomía

La vagina se extiende desde el útero al vestíbulo de la vulva y está revestida por un epitelio escamoso dependiente de hormonas. Los estrógenos estimulan, y los progestágenos inhiben, la proliferación y maduración de las

células epiteliales de la vagina. Por consiguiente, durante la fase secretoria del ciclo menstrual o durante el embarazo, cuando los niveles de progesterona son altos, las células intermedias, más que las células superficiales, predominan en los frotis vaginales. Las células epiteliales en maduración acumulan glucógeno, lo que suministra a su citoplasma un aspecto claro.

Los conductos linfáticos drenan a través del plexo perivaginal lateral. Los conductos linfáticos de la cúpula vaginal y de la vagina superior se comunican con ramas del cérvix que drenan en los ganglios pélvicos y luego en los paraaórticos. La vagina baja también drena en los ganglios inguinales y femorales.

Afecciones que no son neoplásicas y tumores benignos

Las anomalías congénitas de la vagina son raras

Por lo general, la ausencia congénita de la vagina se relaciona con anomalías del útero y de la vía urinaria. Si hay un útero funcional, la ausencia de vagina puede condicionar que la sangre menstrual se acumule en el útero.

La vagina tabicada es resultado de que los conductos embrionarios de Müller no se fusionen de manera apropiada, con lo que la pared mediana resultante no se reabsorbe.

La atresia vaginal y el himen imperforado evitan la transformación del revestimiento embrionario vaginal de los conductos de Müller en epitelio escamoso, un efecto que es causa de adenosis vaginal.

La vaginitis atrófica es resultado de la estimulación estrogénica disminuida

La vaginitis atrófica es un adelgazamiento con atrofia del epitelio vaginal. El epitelio adelgazado es una barrera deficiente a las infecciones o las

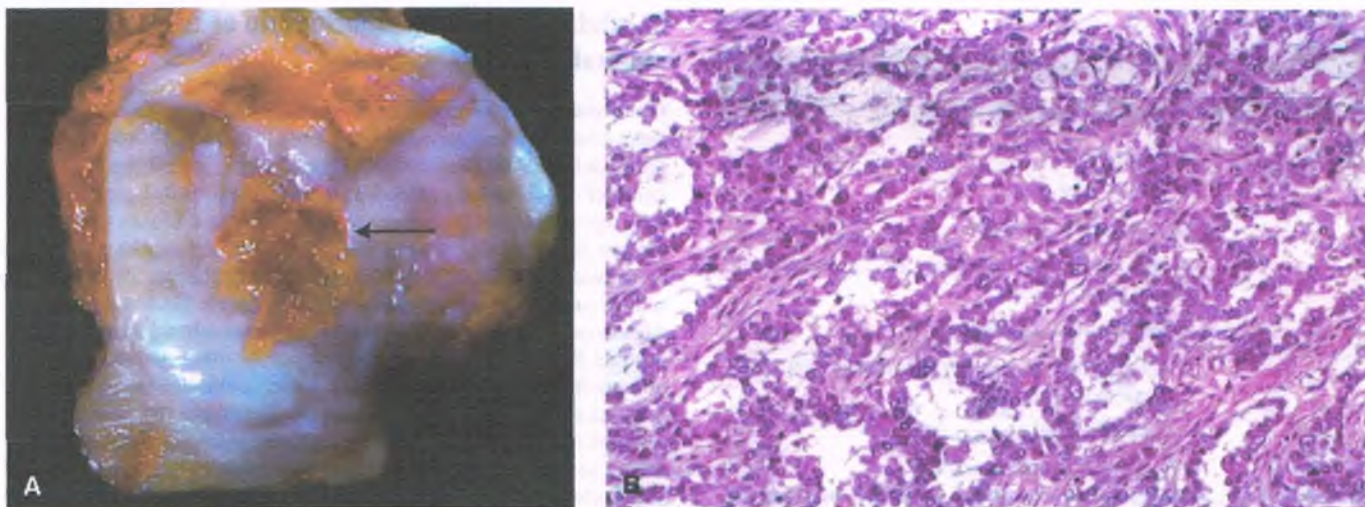


Figura 18-10. Adenocarcinoma de célula clara de la vagina (exposición en el útero al dietilestilbestrol [DES]). A. El tumor se ha originado en el tercio superior de la pared anterior (*flecha*), que corresponde al sitio más frecuente de adenosis. B. Al examen microscópico, las glándulas tubulares están revestidas por células en tachueta.

abrasiones. Esto se produce con más frecuencia en la mujer posmenopáusicas con niveles de estrógeno bajos. La dispareunia y las manchas vaginales son síntomas comunes.

La adenosis vaginal se produce en mujeres que se exponen al dietilestilbestrol mientras están en el útero

En la adenosis vaginal, el epitelio glandular que de manera habitual reviste la vagina embrionaria falla en ser reemplazado por epitelio escamoso durante la vida embrionaria. El uso de dietilestilbestrol (DES) para prevenir el aborto en mujeres que muestran tendencia a abortos repetitivos produjo, en la década de los años 70, un incremento sustancial en las cifras de este trastorno en tales mujeres. Entre las semanas 10 y 18 de la gestación, el desarrollo de un epitelio escamoso derivado de los senos urogenitales reemplaza al revestimiento glandular (de Müller) de la vagina y el exocérnix. La exposición al DES durante este tiempo crítico detiene el proceso de transformación y parte del tejido glandular permanece (es decir, se produce una adenosis).

La adenosis se manifiesta como placas rojas, granulares de mucosa vaginal, que a la observación microscópica están compuestas de células columnares mucinosas (similares a las que revisten el endocérnix) y células ciliadas (como aquellas que revisten el endometrio y las trompas de Falopio). De manera típica, los adenocarcinomas de células claras se originan en el tercio superior de la vagina (fig. 18-10). Muchas de estas lesiones desaparecen a medida que la mujer joven crece y se hace mayor. También se han dado casos raros de adenocarcinoma de células claras de la vagina en las hijas de las mujeres tratadas con DES. Los adenocarcinomas de células claras son casi siempre curables cuando son pequeños y asintomáticos, pero en etapas más avanzadas pueden diseminarse por vía hematogena o linfática.

Pólipo fibroepitelial

Los pólipos vaginales son crecimientos benignos raros con un centro de tejido conectivo y un revestimiento externo de epitelio escamoso vaginal. Son por lo general únicos, de color gris claro y menores de 1 cm de diámetro. La escisión suele ser curativa.

Tumores mesenquimatosos benignos

La mayor parte de los tumores vaginales benignos recuerda a los que se localizan en cualquier sitio del tracto genital femenino (p. ej., leiomiomas, rabdomiomas y neurofibromas). Son tumores submucosos sólidos, por lo general menores de 2 cm de diámetro.

Tumores malignos de la vagina

Los tumores malignos primarios de la vagina son raros, constituyen alrededor del 2% de todos los tumores genitales. La mayoría (80%) de las enfermedades malignas vaginales representan **diseminación metastásica**. Los síntomas más comunes son exudados vaginales y sangrado durante el coito, pero los tumores avanzados pueden causar dolor pélvico o abdominal y edema de las piernas. Los tumores confinados a la vagina suelen tratarse mediante histerectomía radical y vaginectomía.

El carcinoma de célula escamosa representa más del 90% de las enfermedades vaginales primarias

Es en general una enfermedad de la mujer mayor, con una incidencia pico entre las edades de 60 y 70 años. Es más común en la pared anterior del tercio superior de la vagina, donde suele manifestarse como una masa exofítica. La **neoplasia intraepitelial vaginal**, un término que reemplaza a “displasia vaginal” y a “carcinoma *in situ*”, precede con frecuencia al carcinoma invasivo. El carcinoma de célula escamosa vaginal puede desarrollarse algunos años después de un carcinoma cervical o vulvar, lo que sugiere que puede ser un efecto carcinógeno de campo en el tracto genital inferior relacionado con una infección por el VPH.

Como la mayoría de los cánceres preinvasivos e invasivos iniciales son clínicamente silentes, el uso rutinario de la citología vaginal es el método más efectivo para detectar al carcinoma escamoso de la vagina. El pronóstico se relaciona con la extensión de la diseminación tumoral en el momento de su descubrimiento (tabla 18-3). La tasa de supervivencia a 5 años es del 80% para los tumores confinados a la vagina (etapa I), mientras que es solo del 20% para aquellos que presentan diseminación extensa (etapas III/IV).

Tabla 18-3

Estadificación clínica del carcinoma de vagina

Etapa	Descripción
0	Carcinoma <i>in situ</i>
I	Limitado a la pared vaginal
II	Compromete el tejido subvaginal, pero no se extiende hacia la pared pélvica
III	Se extiende hacia la pared pélvica
IV	Se extiende más allá de la pelvis verdadera o afecta la mucosa vesical o del recto
IVa	Se disemina a órganos adyacentes
IVb	Se disemina a órganos distantes

El rhabdomyosarcoma embrionario es un tumor vaginal de la infancia raro

Con frecuencia, este tumor se parece a masas polipoides confluentes que recuerdan a un racimo de uvas, y por lo tanto se justifica llamarlo sarcoma botrioides (de la palabra griega *botrys*, "uvas") (fig. 18-11). Se produce casi de manera exclusiva en niñas menores de 4 años de edad. Se origina en la lámina propia de la vagina y consiste en rhabdomioblastos fusiformes primitivos (fig. 18-11 C), algunos de los cuales muestran estriaciones transversales. Las miofibrillas de miosina y actina pueden aparecer con frecuencia. Una zona densa de rhabdomioblastos redondeados (la capa cambio) está presente debajo del epitelio vaginal (fig. 18-11 B). En la profundidad de esta capa, el estroma es mixomatoso y muestra unos pocos rhabdomioblastos neoplásicos. En general, el tumor se detecta debido al manchado que muestran los pañales. Los tumores menores de 3 cm en su dimensión mayor tienden a ser localizados y pueden curarse mediante escisión amplia y quimioterapia. Los tumores más grandes presentan con frecuencia diseminación a las estructuras adyacentes, a los ganglios linfáticos regionales o a sitios más distantes. Incluso en los casos avanzados, la mitad de las pacientes sobrevive con cirugía radical y quimioterapia.

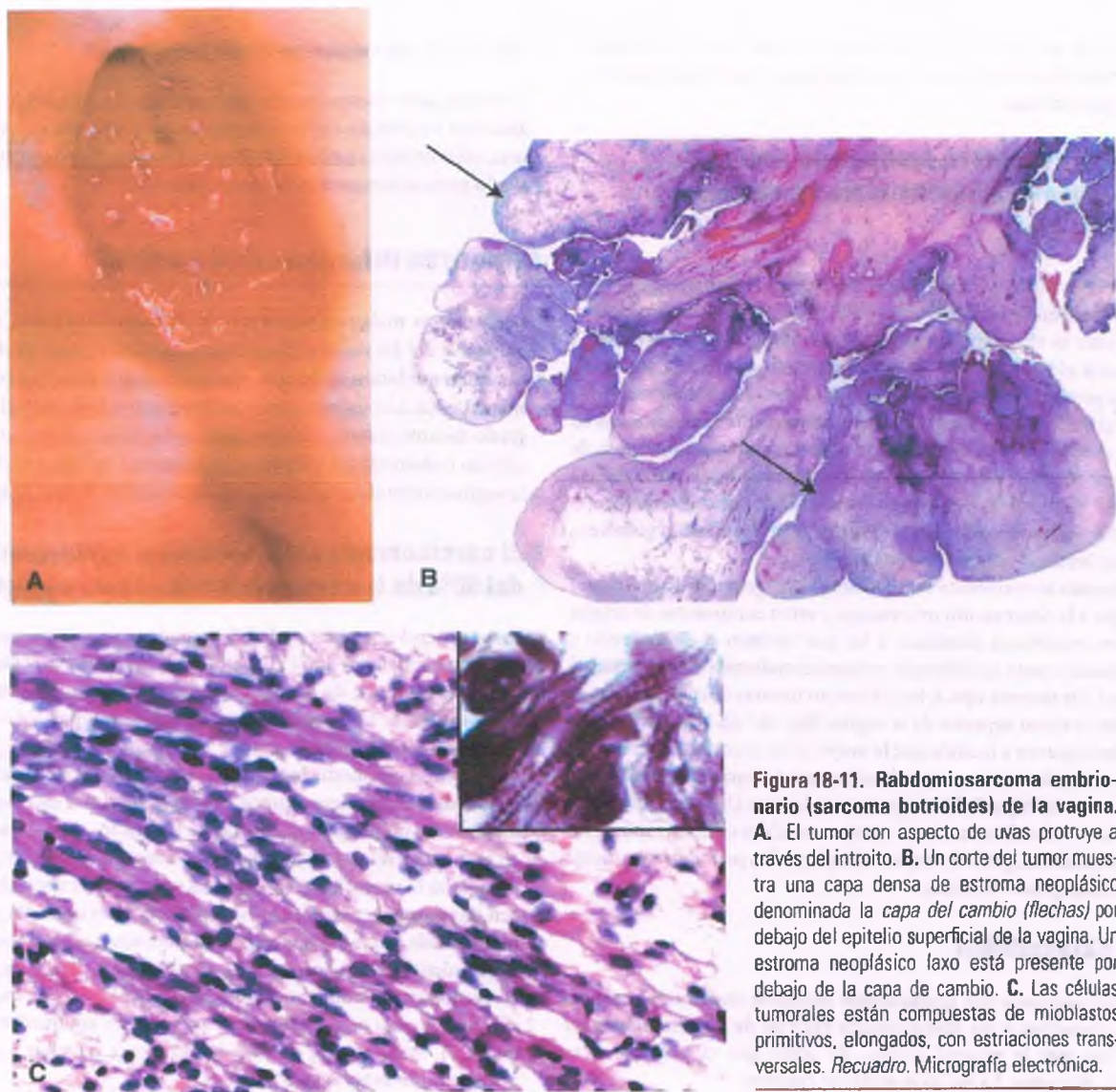


Figura 18-11. Rhabdomyosarcoma embrionario (sarcoma botrioides) de la vagina. **A.** El tumor con aspecto de uvas protruye a través del introito. **B.** Un corte del tumor muestra una capa densa de estroma neoplásico denominada la *capa del cambio* (flechas) por debajo del epitelio superficial de la vagina. Un estroma neoplásico laxo está presente por debajo de la capa de cambio. **C.** Las células tumorales están compuestas de mioblastos primitivos, elongados, con estriaciones transversales. *Recuadro.* Micrografía electrónica.

CÉRVIX

Anatomía

El **cérvix** (o cuello del útero) (de la palabra latina *collare*, "cuello") es la porción inferior del útero que conecta al cuerpo de este con la vagina (fig. 18-12). Su porción expuesta (también denominada **exocérvix**, **ectocérvix** o **porción vaginal**) protruye en la vagina alta y es cubierta por epitelio escamoso rico en glucógeno. El **endocérvix** es el conducto que conduce a la cavidad endometrial. Está revestido por rebordes mucosos longitudinales integrados por centros fibrovasculares revestidos por una capa única de células columnares mucinosas. En ocasiones, la salida de una glándula endocervical se bloquea y la mucina se retiene, lo que produce dilataciones quísticas de estas glándulas, denominadas **quistes de Naboth**. El orificio externo es la unión **macroscópica** entre el exocérvix y el endocérvix. La **unión escamocolumnar** es la unión **microscópica** del epitelio escamoso con el epitelio columnar mucinoso. El área situada entre el endocérvix y la cavidad endometrial se denomina **istmo** o **segmento uterino inferior**.

El exocérvix se remodela de manera continua a lo largo de la vida. Durante el desarrollo embrionario, la migración superior de las células escamosas se encuentra con el epitelio columnar del endocérvix para formar la unión escamocolumnar inicial (fig. 18-13). En algunas mujeres jóvenes, esta unión escamocolumnar "original" se localiza a nivel del orificio interno. En la mayoría de las mujeres jóvenes, sin embargo, el epitelio columnar se extiende hacia el exocérvix. En este último caso, las áreas del exocérvix revestidas por epitelio columnar se denominan **ectropión endocervical** y aparecen al examen colposcópico como decoloraciones rojizas. Con la edad, el epitelio columnar del ectropión sufre metaplasia escamosa y se encuentra una nueva unión escamocolumnar a nivel del orificio interno.

El área entre la unión escamocolumnar más distal y el orificio externo se denomina **zona de transformación**. El epitelio escamoso inmaduro de esta zona muestra maduración nuclear progresiva y el incremento de citoplasma sin glucógeno hacia la superficie. La colposcopia revela el desarrollo de una delgada membrana blanca, la cual ter-

mina por volverse más gruesa y más blanca a medida que el epitelio escamoso madura (figs. 18-13 y 18-14). De manera subsecuente, las células acumulan glucógeno y son indistinguibles del epitelio escamoso normal que reviste el exocérvix. La zona de transformación es el sitio del carcinoma escamoso cervical (v. a continuación).

El examen de la zona de transformación mediante tinciones con yodo es la base de la **prueba del yodo de Schiller**. Si las células escamosas que revisten el exocérvix están maduras (ricas en glucógeno), como es normal, se tiñen con el yodo y el exocérvix se ve marrón caoba. Si son inmaduras (deficientes en glucógeno), no se produce la tinción con el yodo y el exocérvix es pálido.

Cervicitis

La inflamación del cérvix es común y se relaciona con la exposición constante a la flora bacteriana de la vagina. La cervicitis aguda y la crónica son causadas por muchos microorganismos, en particular aerobios y anaerobios vaginales endógenos, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Enterococcus*. Otros microorganismos específicos son *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y, en ocasiones, el herpes simple tipo 2. Algunos agentes se transmiten por vía sexual; otros pueden ser introducidos por cuerpos extraños, como fragmentos residuales de tampones y pesarios.



PATOLOGÍA: En la **cervicitis aguda**, el cérvix está ostensiblemente rojo, hinchado y edematoso a simple vista, con "goteo" de pus copioso por el orificio externo. Al microscopio, los tejidos muestran un infiltrado extenso de leucocitos polimorfonucleares y edema estrómic.

La **cervicitis crónica** es más común. La mucosa cervical se encuentra hiperémica (fig. 18-15) y puede mostrar erosiones epiteliales verdaderas. El estroma está infiltrado, sobre todo por linfocitos y células plasmáticas. El epitelio escamoso metaplásico de la zona de transformación puede extenderse hacia las glándulas endocervicales, donde forma agrupamientos de epitelio escamoso, que deben diferenciarse del carcinoma.

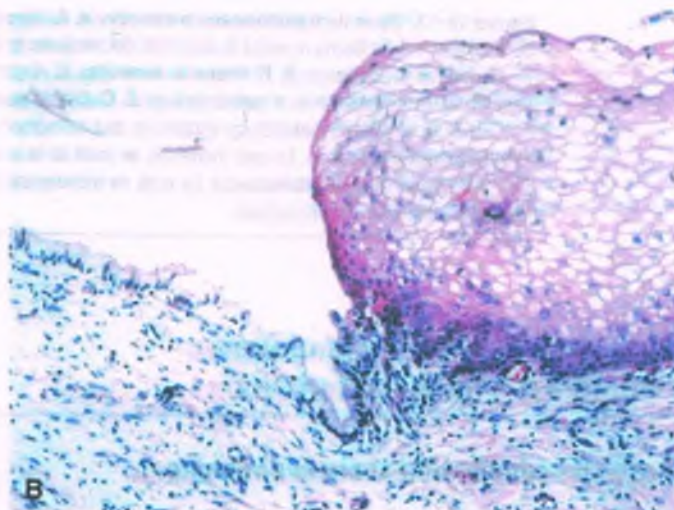
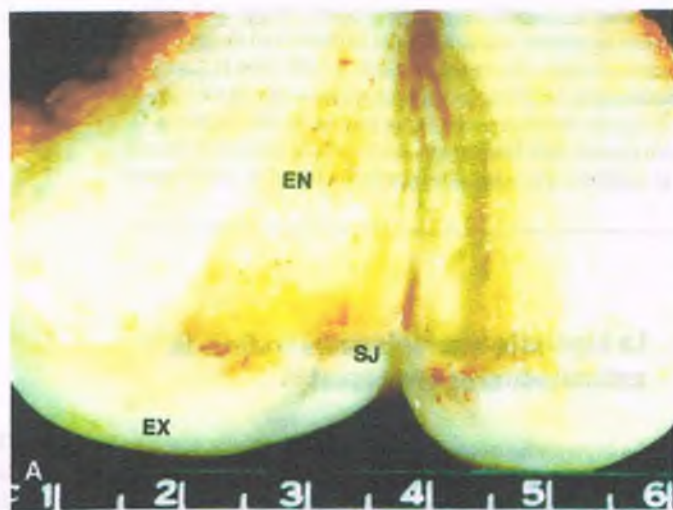


Figura 18-12. Anatomía del cérvix. **A.** El cérvix ha sido abierto para mostrar el endocérvix (EN), la unión escamocolumnar (UE) y el exocérvix (EX). La capa gruesa de células escamosas que cubre el exocérvix le otorga su color blanco. **B.** Vista microscópica de la unión escamocolumnar. El endocérvix está revestido por una capa de células columnares productoras de moco que de manera abrupta se encuentra con el exocérvix revestido por células escamosas maduras. *Nota:* en los especímenes en los cuales la unión escamocolumnar está sobre el ectocérvix o en el conducto endocervical, la región entre este y el orificio externo se denomina **zona de transformación** (fig. 18-13).

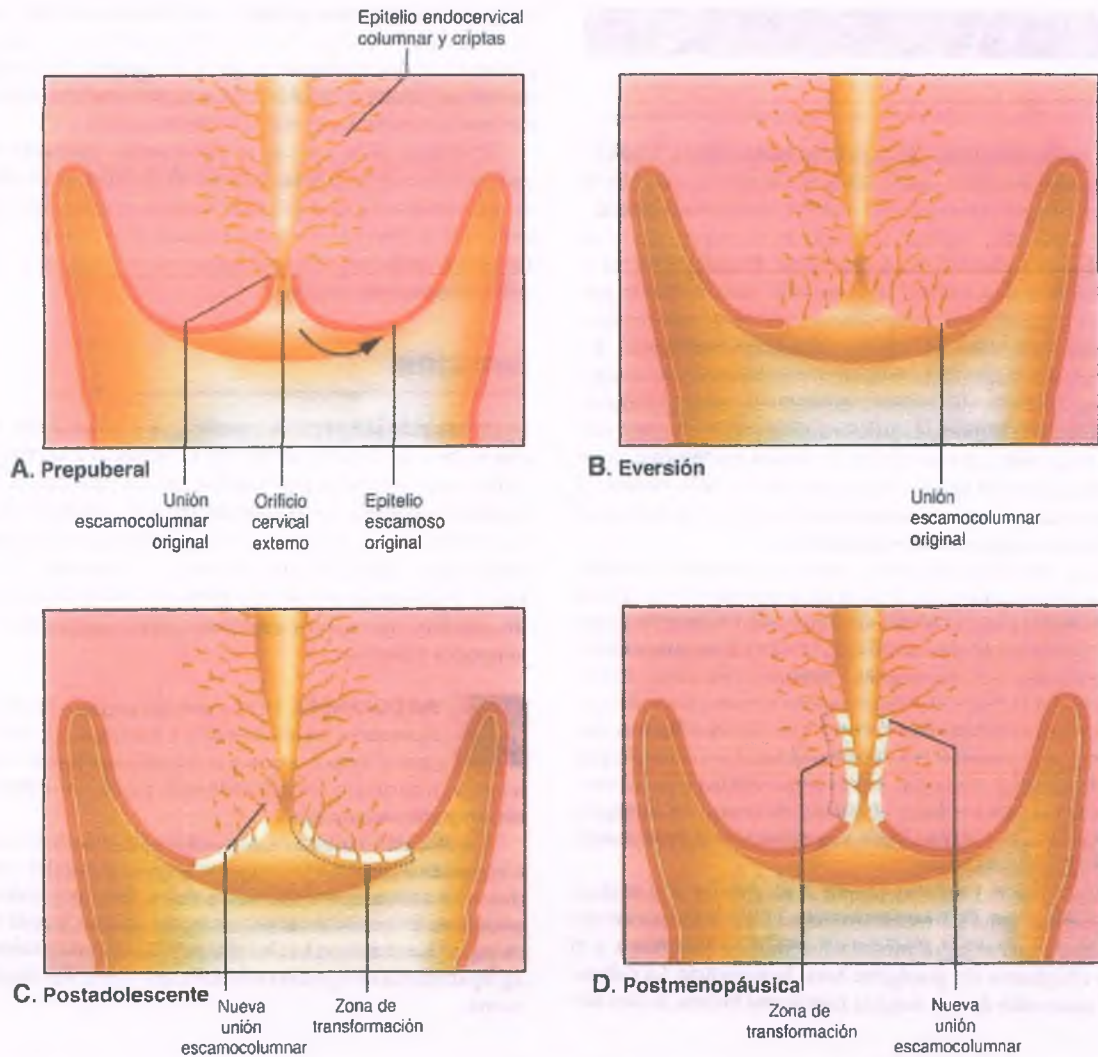


Figura 18-13. Zona de transformación del cérvix. **A. Cérvix prepuberal.** La unión escamocolumnar está situada en el orificio cervical externo. La flecha muestra la dirección del movimiento que tiene lugar como consecuencia del incremento del tamaño del cérvix durante la adolescencia. **B. Proceso de eversión.** Al completarse, el tejido columnar endocervical se halla sobre la superficie vaginal del cérvix y se expone al ambiente vaginal. **C. Cérvix postadolescente.** La acidez del ambiente vaginal es uno de los factores que estimula el cambio metaplásico escamoso, lo que reemplaza al epitelio columnar expuesto por epitelio de tipo escamoso. **D. Cérvix posmenopáusico.** En este momento, se produce la inversión cervical. Este fenómeno es lo contrario de la eversión, la cual es muy importante en la adolescencia. La zona de transformación se establece ahora dentro del conducto cervical, lo que la vuelve inaccesible al examen colposcópico.

Tumores benignos y afecciones similares a tumores del cérvix

El pólipo endocervical suele ser benigno

Los pólipos endocervicales son los crecimientos cervicales más comunes (fig. 18-16). Aparecen como masas únicas blandas o lobuladas, por lo general menores de 3 cm en su diámetro mayor. De manera típica, se manifiestan por sangrado o exudado vaginal. El epitelio de revestimiento es mucinoso, con metaplasia escamosa variable, pero puede mostrar erosiones y tejido de granulación si la mujer es sintomática. La escisión simple o el legrado son curativos. El cáncer rara vez se origina en un pólipo endocervical (0.2% de los casos).

La hiperplasia microglandular refleja la estimulación progestacional

La hiperplasia microglandular cervical es una afección benigna en la que se observan glándulas vacuoladas apretadas sin estroma y mezcladas con un infiltrado neutrófilo. Las glándulas varían en tamaño y están revestidas por un epitelio plano a cuboideo (fig. 18-17). Los núcleos son uniformes y las mitosis raras. La metaplasia escamosa y la hiperplasia de las células de reserva son comunes. No debe confundirse con un adenocarcinoma bien diferenciado. La hiperplasia microglandular suele ser asintomática y, como de manera típica se relaciona con estimulación de progestina, suele presentarse durante el embarazo, en el período posparto y en mujeres que toman anticonceptivos orales.

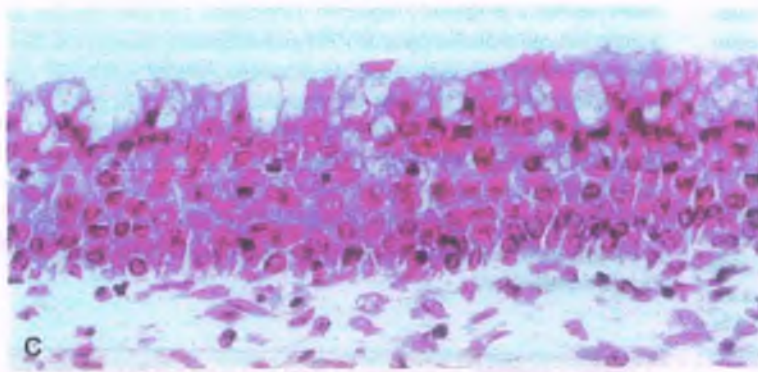
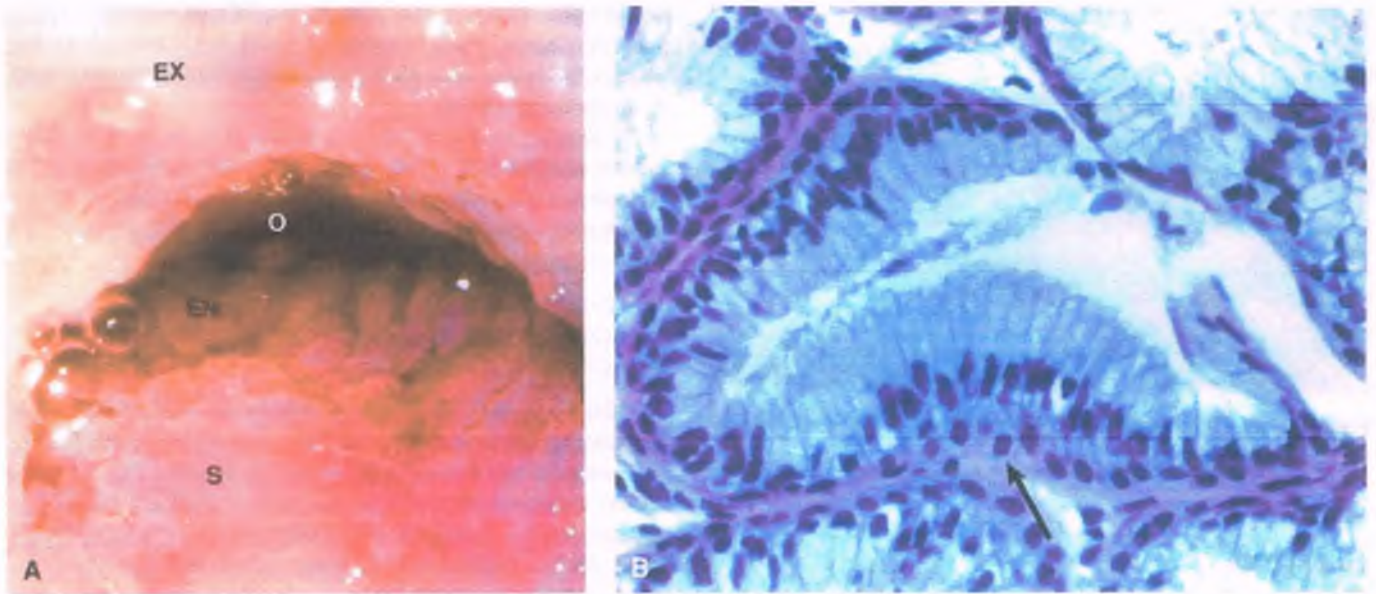


Figura 18-14. Metaplasia escamosa en la zona de transformación. **A.** En esta vista colposcópica del cérvix, un área blanca de epitelio escamoso metaplásico (S) se sitúa entre el exocérnix (EX) y el endocérnix mucinoso (EN), el cual termina a nivel del orificio interno (O). **B.** En las etapas iniciales de la metaplasia escamosa de la zona de transformación, las células de reserva, que de manera habitual constituyen una sola capa, comienzan a proliferar (flecha). **C.** En una etapa posterior, las células de reserva proliferantes desplazan el epitelio glandular. En un paso final, las células metaplásicas maduran para convertirse en células escamosas ricas en glucógeno, semejantes a las que se observan en la figura 18-12 B.

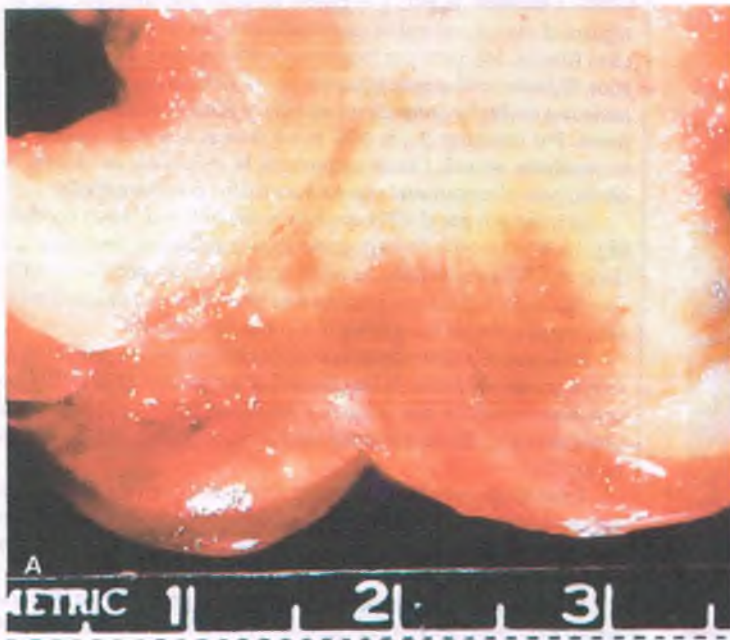


Figura 18-15. Cervicitis crónica. **A.** El cérvix ha sido abierto para revelar el engrosamiento del exocérnix. **B.** El examen microscópico descubre una inflamación crónica y la formación de un folículo linfoide.

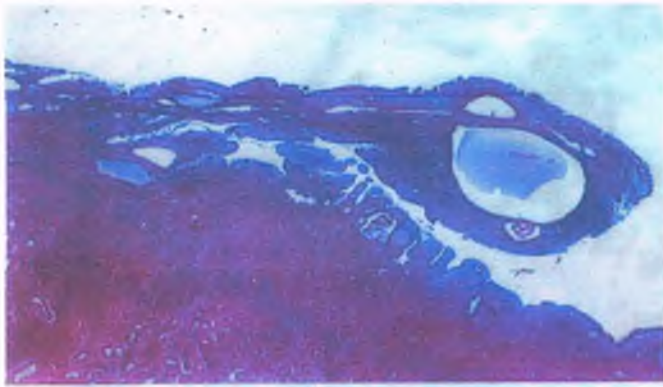


Figura 18-16. Pólipo endocervical. Un revestimiento epitelial cubre un centro fibrovascular.

Leiomioma

Los leiomiomas del cérvix pueden sangrar o prolapsarse en el conducto endocervical, lo que produce contracciones uterinas y dolor que recuerdan a las fases iniciales del parto. El aspecto es similar al de los leiomiomas uterinos (v. a continuación).

Neoplasias de células escamosas

Hace 50 años, el cáncer cervical era la principal causa de muerte por cáncer en la mujer estadounidense. La introducción y el uso amplio de la detección citológica redujeron el carcinoma cervical en un 50 al 85% en los países occidentales. Es el sexto cáncer femenino más común en Estados Unidos y la tasa de mortalidad se redujo en un 70%. Sin embargo, alrededor del mundo, el cáncer cervical se mantiene como el segundo cáncer más común en la mujer.

La neoplasia intraepitelial cervical es el precursor del cáncer invasivo

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es un espectro de cambios intraepiteliales que comienza con atipia mínima y progresa a través

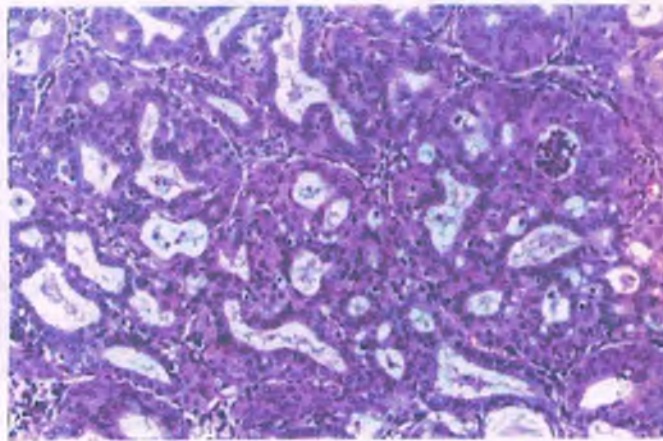


Figura 18-17. Hiperplasia microglandular. Glándulas proliferadas pequeñas se encuentran entremezcladas con un infiltrado neutrófilo.

de diferentes etapas de anomalías intraepiteliales mayores a carcinoma de célula escamosa invasivo (fig. 18-18). Los términos NIC, displasia, CIS y lesión intraepitelial escamosa se usan de manera común en forma intercambiable.

La displasia en el epitelio cervical representa un riesgo de transformación maligna (figs. 18-18 y 18-19). El concepto de NIC remarca que la displasia y el carcinoma *in situ* son puntos pertenecientes al espectro de la misma enfermedad y no entidades diferentes. Los grados de NIC son los siguientes:

- NIC-1: Displasia leve
- NIC-2: Displasia moderada
- NIC-3: Displasia grave y CIS

El sistema Bethesda para reportar diagnósticos citológicos cervicales/vaginales agrupa estas lesiones de una manera un poco diferente y las denomina lesiones intraepiteliales escamosas de grado bajo y alto (fig. 18-18). Las lesiones intraepiteliales escamosas de grado bajo reflejan afecciones que rara vez progresan en gravedad y de manera habitual desaparecen (NIC-1, displasia leve). La lesión intraepitelial escamosa de alto grado describe lesiones histológicas más graves (NIC-2 y NIC-3), las cuales tienden a progresar y requieren tratamiento. Las fases iniciales de la infección con todos los tipos de VPH probablemente muestran la diseminación episómica viral a través de un campo epitelial policlonal, con una citología de lesión intraepitelial escamosa de grado. Los tipos oncogénos de VPH tienden al crecimiento monoclonal de estas células, con integración genómica del virus, elaboración de proteínas virales transformantes (E-6/E-7) y progresión a lesión intraepitelial escamosa de grado alto. Con frecuencia, las lesiones relacionadas con los tipos no oncogénos no progresan más allá de una lesión intraepitelial escamosa de grado bajo y luego desaparecen.



EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA MOLECULAR:

Las características epidemiológicas de la NIC y el cáncer invasivo son similares. Por lo regular, el cáncer cervical se manifiesta entre los 40 y los 60 años de edad (media, 54), pero por lo general la NIC aparece antes de los 40 años. **El factor crítico es la infección por el VPH, la cual está relacionada con múltiples compañeros sexuales y edad de iniciación sexual joven.** Por consiguiente, la NIC es en esencia una enfermedad de transmisión sexual. Fumar incrementa la incidencia de cáncer de cérvix, pero el mecanismo que subyace a ello no se comprende.

La infección por el VPH conduce a una NIC y al cáncer cervical (fig. 18-19). La NIC de bajo grado es una infección permisiva (es decir, el VPH es episómico, se replica con libertad y por ello causa la muerte celular). Números inmensos de virus deben acumularse en el citoplasma antes de hacerse visibles como un **coilocito**.

En la mayoría de los casos de NIC de grado más alto, el ADN viral se integra en el genoma de las células. Los genes E6 y E7 del VPH-16 codifican proteínas que se unen e inactivan respectivamente a las proteínas p53 y Rb, lo que anula sus funciones supresoras tumorales (v. cap. 5).

Después de que el VPH se integra en el ADN del hospedador, las copias del virus completo no se acumulan y los coilocitos están ausentes en muchos casos de displasia de alto grado y en todos los cánceres invasivos.

Cerca del 85% de las lesiones NIC de bajo grado tienen VPH de riesgo bajo. Muchas verrugas genitales (condiloma acuminado) del cérvix contienen VPH-6 u 11, los cuales se consideran como tipos de VPH de riesgo bajo. En contraste, las células de las NIC de alto

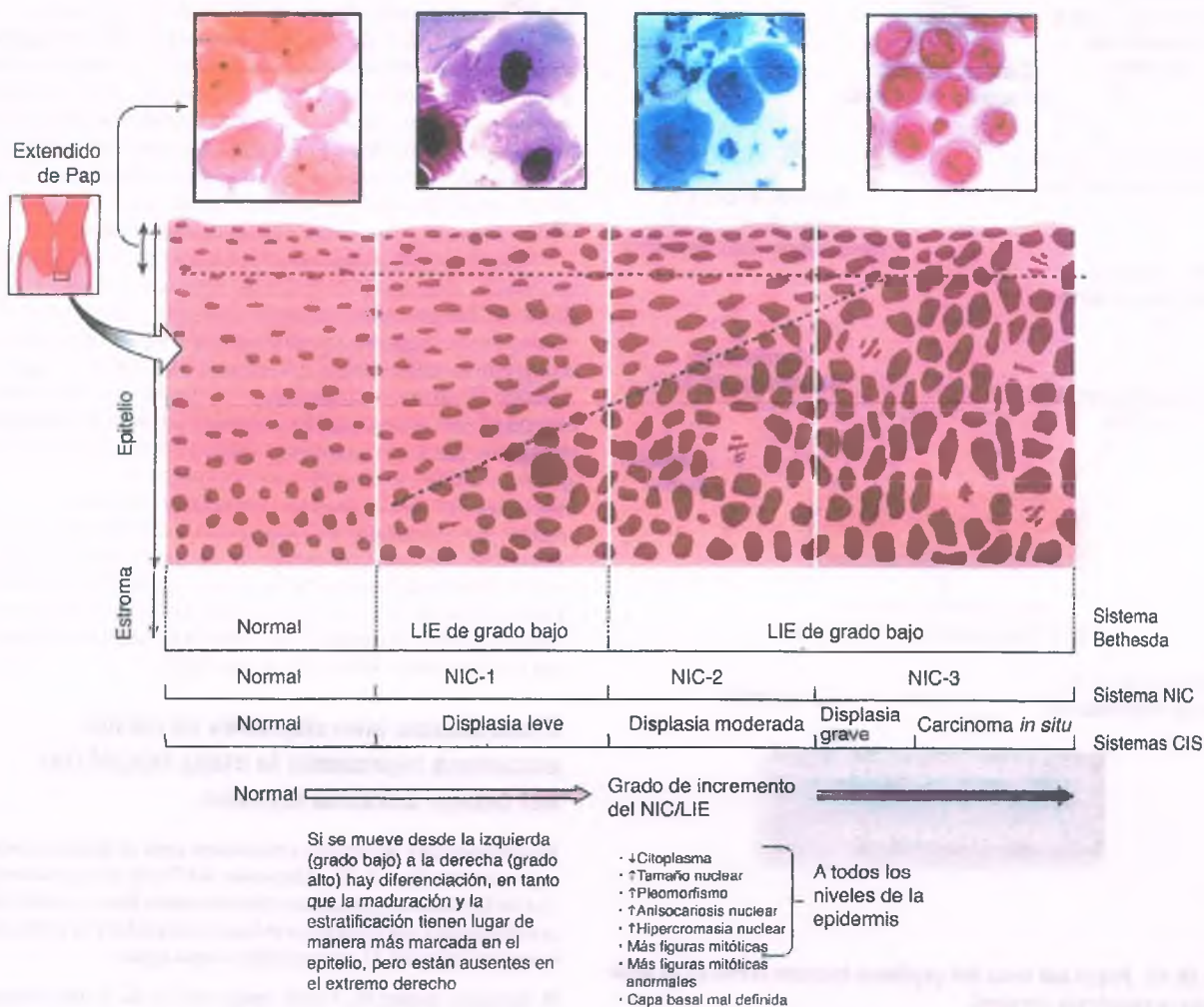


Figura 18-18. Interrelaciones de sistemas de nomenclatura en la enfermedad cervical premaligna. Este gráfico integra múltiples aspectos del complejo de la enfermedad. Lista las características cualitativas y cuantitativas que se vuelven más anormales de manera gradual a medida que la enfermedad premaligna avanza en gravedad. También ilustra los cambios en los estados de enfermedad que cada vez son más anormales y suministra una nomenclatura para traducir el sistema de displasia/carcinoma *in situ* (CIS), el sistema de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y el sistema Bethesda. Para finalizar, el esquema ilustra el extendido citológico correspondiente resultado de la exfoliación de las células más superficiales, lo que indica que incluso en el estado de enfermedad más leve, las células anormales alcanzan la superficie y se descaman. LIE, lesión intraepitelial escamosa.

grado suelen contener los tipos de VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. Los tipos 16 y 18 del VPH se encuentran en el 70% de los cánceres invasivos; los otros tipos de alto riesgo representan el restante 25%.

La eversión del cérvix inducida por medios hormonales y un ambiente vaginal ácido incentivan el desarrollo de la zona de transformación. Bajo condiciones fisiológicas, la metaplasia escamosa benigna es el resultado final. En presencia de VPH o de otros agentes carcinógenos, el proceso metaplásico benigno se desvía hacia la transformación maligna, cuyo primer resultado es el incremento de la NIC grave, que luego progresa a carcinoma de célula escamosa invasivo en una proporción desconocida de mujeres.

Las células de la etapa inicial de la hiperplasia de las células de reserva suelen considerarse en un riesgo más alto de transformación, y el epitelio escamoso metaplásico maduro no está en riesgo. Sin embargo, se desconoce el riesgo potencial de las células que se

encuentran entre estos dos extremos de sufrir una transformación maligna. Las defensas inmunitarias locales y sistémicas pueden ser importantes para rechazar los cambios generados por los agentes carcinógenos.



PATOLOGÍA: La NIC es casi siempre una enfermedad del epitelio escamoso metaplásico de la zona de transformación o del endocérvix. *En pocos términos, la localización de la zona de transformación en la porción expuesta del cérvix determina la distribución de la NIC, y por lo tanto del cáncer cervical.*

El proceso normal por el cual el epitelio escamoso cervical madura se altera en la NIC, como lo evidencian los cambios morfológicos en la celularidad, diferenciación, polaridad, características nucleares y la actividad mitótica. En la NIC-1 (displasia leve), los cambios más pronunciados se producen en el tercio basal del epitelio. No obstante, células

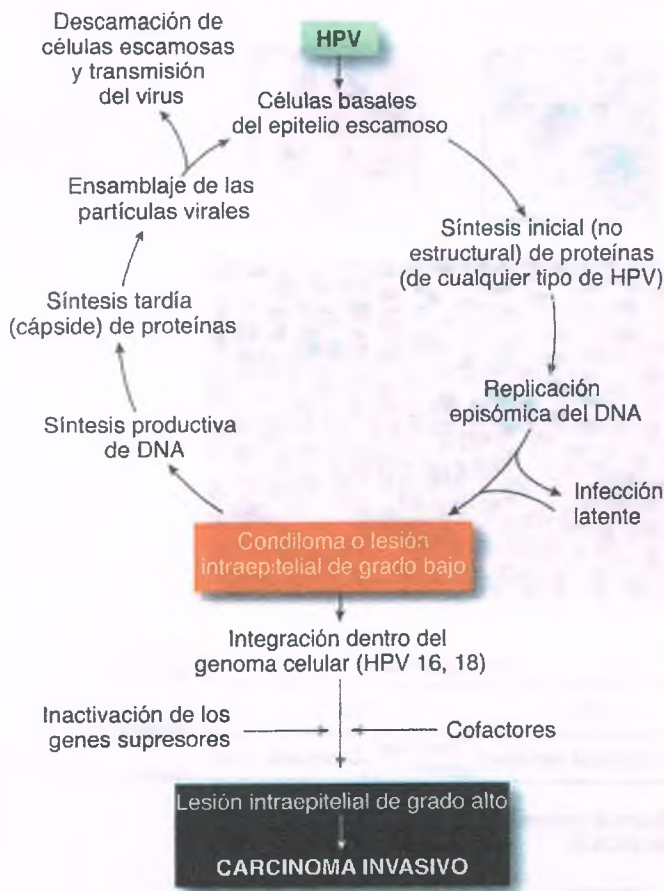


Figura 18-19. Papel del virus del papiloma humano (VPH) en la patogenia de la neoplasia cervical.

anormales están presentes a través de todo el grosor del epitelio. La diferenciación citoplasmática sustancial tiene lugar a medida que las células anormales migran a través de los dos tercios superiores del epitelio, pero los núcleos de los niveles más altos son todavía anormales desde el punto de vista morfológico. Por lo tanto, las células despreñadas pueden detectarse como anormales en los frotis de Pap. En el NIC-2 (displasia moderada), la mayoría de las anomalías celulares se encuentran en los tercios bajo y medio del epitelio. La diferenciación histológica se verifica en las células del tercio superior, pero en menor grado que en el NIC-1.

El NIC-3 es sinónimo de displasia grave y de CIS. En la displasia grave, las células del epitelio superficial (parte alta) muestran alguna diferenciación, aunque sea mínima, pero en el CIS no existe ninguna. La secuencia de cambios histológicos desde NIC-1 a NIC-3 se muestra en la figura 18-20. La displasia y el CIS se detectan con frecuencia durante la exploración colposcópica por signos relacionados con su vasculatura alterada y los cambios epiteliales. El mosaicismo (superficie irregular que recuerda a incrustaciones de madera) (fig. 18-21) y los puntos que difieren de la superficie de los tejidos circundantes por su color y textura son los dos patrones que se observan con mayor frecuencia en la NIC de alto grado. El proceso oncogénico se produce con más frecuencia en el labio cervical anterior, y de manera usual incluye las glándulas endocervicales.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La edad media a la cual la mujer desarrolla NIC es de 24 a 27 años para la NIC-1 y NIC-2, y de 35 a 42 años para la NIC-3. Según criterios morfológicos, la mitad de los casos de NIC-1 se recupera, el 10% progresa a NIC-3 y menos del 2% se convierte en cáncer invasivo. La frecuencia es mucho mayor y el tiempo requerido mucho más breve para la progresión a CIS de los grados iniciales más altos de NIC. El tiempo promedio de todos los grados de displasia para progresar a carcinoma in situ es de alrededor de 10 años. **Al menos el 20% de los casos de NIC-3 progresa a carcinoma invasivo en este tiempo.**

Cuando la NIC se descubre, la colposcopia, junto con una prueba de Schiller, delimitan la extensión de la lesión e indican cuáles son las áreas de las que deben tomarse muestras para biopsia. El legrado endocervical diagnóstico también ayuda a determinar la extensión del compromiso endocervical. Las mujeres con NIC-1 se siguen con frecuencia de manera conservadora (es decir, con extendidos de Pap repetidos más un seguimiento estrecho), aunque algunos ginecólogos defienden ahora el tratamiento ablativo local. Las lesiones de alto grado se tratan de acuerdo con la extensión de la enfermedad. El procedimiento de escisión con un asa electroquirúrgica, un procedimiento para pacientes externos, se usa con bastante frecuencia. La conización cervical (extirpación de un cono de tejido alrededor del orificio externo), la criocirugía y (rara vez) la histerectomía también pueden llevarse a cabo. Los extendidos de seguimiento y los exámenes clínicos deben continuar de por vida, ya que el cáncer escamoso vaginal o vulvar puede desarrollarse más tarde.

El carcinoma microinvasivo de célula escamosa representa la etapa inicial (Ia) del cáncer cervical invasivo

En este contexto, la invasión del estroma suele originarse desde una NIC suprayacente (fig. 18-22). Alrededor del 7% de los especímenes resecados de CIS muestra un cáncer microinvasivo focal. La estadificación de la enfermedad microinvasiva se basa en el ancho y la profundidad de la invasión (tabla 18-4), que se define como sigue:

- Invasión menor de 3 mm (etapa Ia1) o de 5 mm (etapa Ia2) por debajo de la membrana basal
- Extensión lateral máxima de 7 mm

Los cambios invasivos iniciales ("invasión estrómic inicial") aparecen como brotes epiteliales irregulares diminutos que emanan desde la base de las lesiones NIC-3 (fig. 18-23). Estas pequeñas lengüetas (<1 mm) de células epiteliales neoplásicas no afectan el pronóstico de las lesiones NIC-3; por lo tanto, ambas pueden tratarse en forma similar con cirugía conservadora. En la clasificación de la IFGO de 2009, la invasión estrómic inicial fue excluida de la etapa Ia1. La mayoría de los ginecólogos oncólogos estadounidenses limitó de manera adicional el carcinoma microinvasivo a tumores que carecen de invasión vascular y de metástasis a los ganglios linfáticos. Las metástasis ganglionares se encuentran en solo el 3 al 5% de los tumores microinvasivos en etapa Ia2. La conización o la histerectomía simple curan por lo general los cánceres microinvasivos menores de 3 mm de profundidad.

El carcinoma de célula escamosa invasivo conserva su alta frecuencia alrededor del mundo



EPIDEMIOLOGÍA: El carcinoma de célula escamosa es de lejos el tipo más común de cáncer cervical. Incluso en Estados Unidos (tabla 18-5), se producen 11 000 nuevos casos todos los años, una cifra menor que la del cáncer endometrial ovárico. Sin embargo, en áreas de bajo desarrollo, donde la detección citológica está menos disponible, el cáncer escamoso cervical es todavía una causa principal de muerte por cáncer. La vacuna contra el VPH (con frecuen-

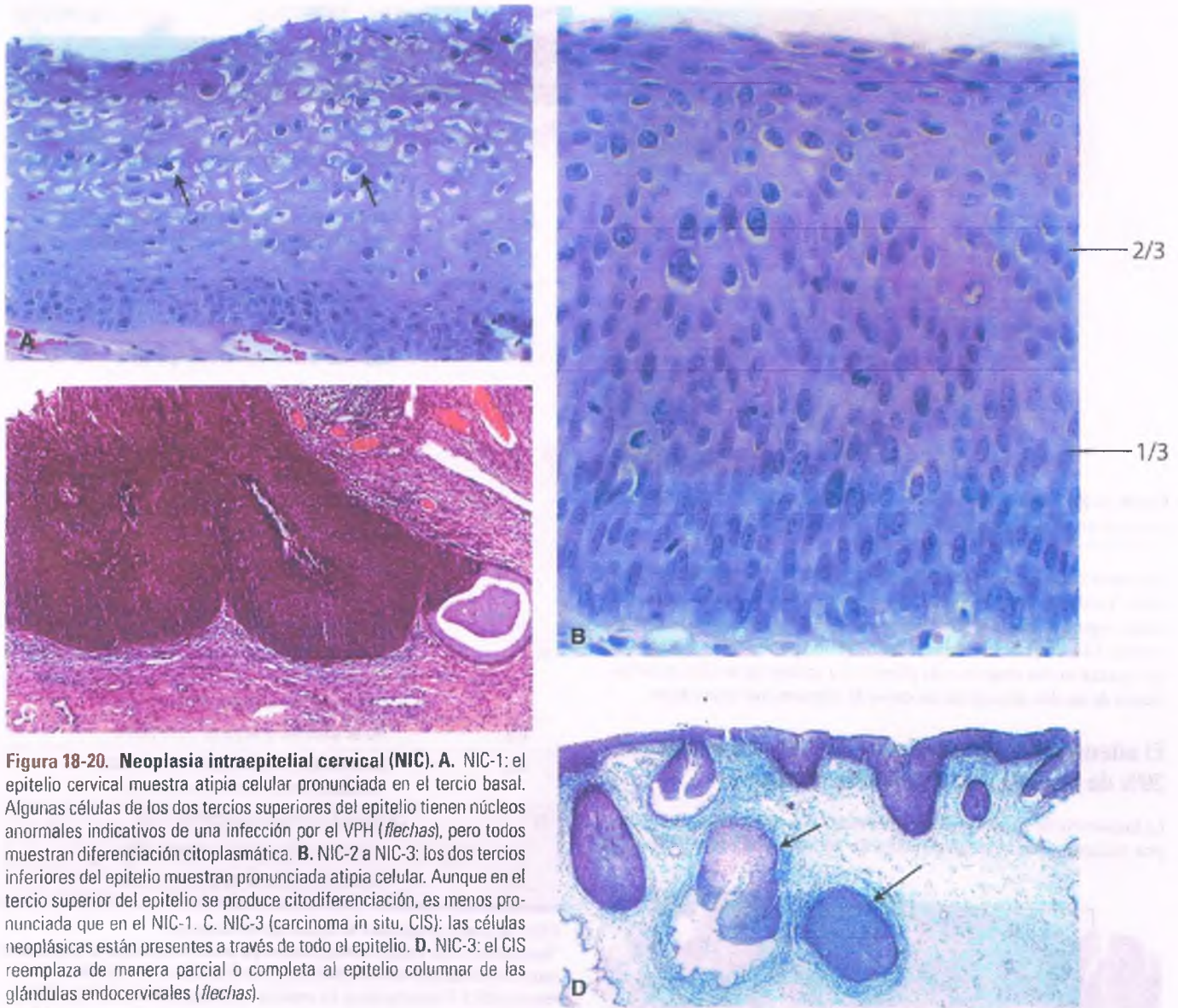


Figura 18-20. Neoplasia intraepitelial cervical (NIC). **A.** NIC-1: el epitelio cervical muestra atipia celular pronunciada en el tercio basal. Algunas células de los dos tercios superiores del epitelio tienen núcleos anormales indicativos de una infección por el VPH (flechas), pero todos muestran diferenciación citoplasmática. **B.** NIC-2 a NIC-3: los dos tercios inferiores del epitelio muestran pronunciada atipia celular. Aunque en el tercio superior del epitelio se produce citodiferenciación, es menos pronunciada que en el NIC-1. **C.** NIC-3 (carcinoma in situ, CIS): las células neoplásicas están presentes a través de todo el epitelio. **D.** NIC-3: el CIS reemplaza de manera parcial o completa al epitelio columnar de las glándulas endocervicales (flechas).

cia denominada la vacuna contra el cáncer cervical) redujo el riesgo de cáncer cervical en el 97%. La mujer vacunada no desarrolla precáncer ni cáncer cervical invasivo relacionado con el VPH.

PATOLOGÍA: Con frecuencia, las etapas iniciales del cáncer cervical corresponden a lesiones con escasa definición, granulares, erosionadas o a masas nodulares y exofíticas (fig. 18-24 A). Si el tumor predomina dentro del conducto endocervical, puede ser una masa endofítica, infiltrar el estroma y causar agrandamiento y endurecimiento difuso del cuello. La mayoría de los tumores pertenece al tipo no queratinizante, con nidos sólidos de grandes células escamosas malignas y no más que la queratinización de cada célula. La mayoría de los cánceres restantes muestra nidos de células queratinizadas en espirales concéntricas, llamados perlas de queratina (fig. 18-24 B). El tumor menos común y más agresivo es el carcinoma de célula pequeña. Consiste en masas infiltrantes de células malignas pequeñas, cohesivas, no queratinizadas, y tiene el peor pronóstico.

El cáncer cervical se disemina por extensión directa, a través de los vasos linfáticos (fig. 18-25) y solo rara vez por vía hematógena. La extensión local a los tejidos circundantes (parametrios) produce

una **compresión ureteral** (etapa IIb; tabla 18-4); las complicaciones clínicas correspondientes son el hidrouréter, hidronefrosis y la insuficiencia renal, que es la causa más común de muerte (50% de las pacientes). El compromiso vesical y rectal (etapa IVa) puede conducir a la formación de fístulas. Las metástasis a los ganglios linfáticos regionales incluyen a los ganglios linfáticos paracervicales, hipogástricos e ilíacos externos. En total, el crecimiento y la diseminación tumoral son relativamente lentos, ya que la edad promedio de las pacientes con el tumor en etapa 0 (NIC-3) es de 35 a 40 años; para la etapa IA, 43 años, y para la etapa IV, 57 años.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En las etapas iniciales del cáncer cervical, las pacientes se quejan con más frecuencia de sangrado vaginal después del coito y de las duchas vaginales. Cuando los tumores están más avanzados, los síntomas se refieren a la ruta y el grado de diseminación. El frotis de Pap permanece como la prueba de detección más confiable para descubrir un cáncer cervical.

La etapa clínica del cáncer cervical es el mejor predictor de supervivencia (tabla 18-4). En total, la supervivencia a 5 años es del 60%, y

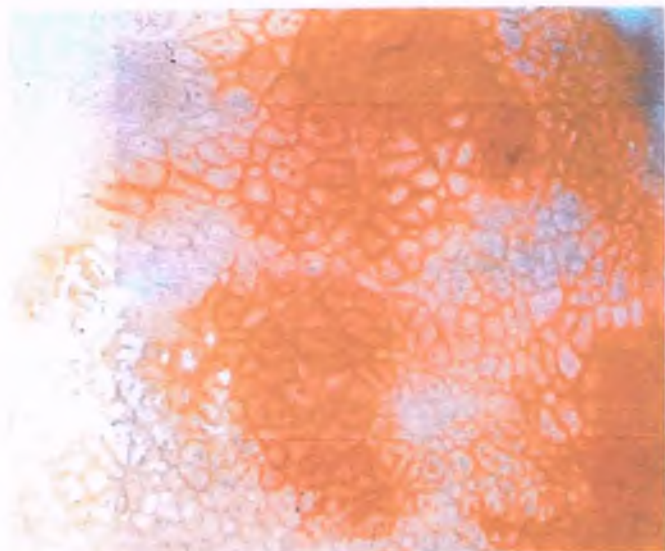


Figura 18-21. Displasia del cérvix. El examen con el colposcopio descubre un patrón en mosaico que recuerda a las incrustaciones de madera.

para cada etapa es de: la I, el 90%; la II, el 75%; la III, el 35%, y la IV, el 10%. Alrededor del 15% de las pacientes desarrolla recurrencias en la pared vaginal, vejiga, pelvis o recto en los 2 años que siguen al tratamiento. La histerectomía radical es favorecida por un tumor localizado, en especial en las mujeres más jóvenes. La radioterapia o las combinaciones de las dos se usan en los casos de tumores más avanzados.

El adenocarcinoma endocervical produce hasta un 20% de los tumores cervicales malignos

La incidencia de adenocarcinoma cervical se ha incrementado en tiempos recientes, con una edad media de 56 años en el momento de la

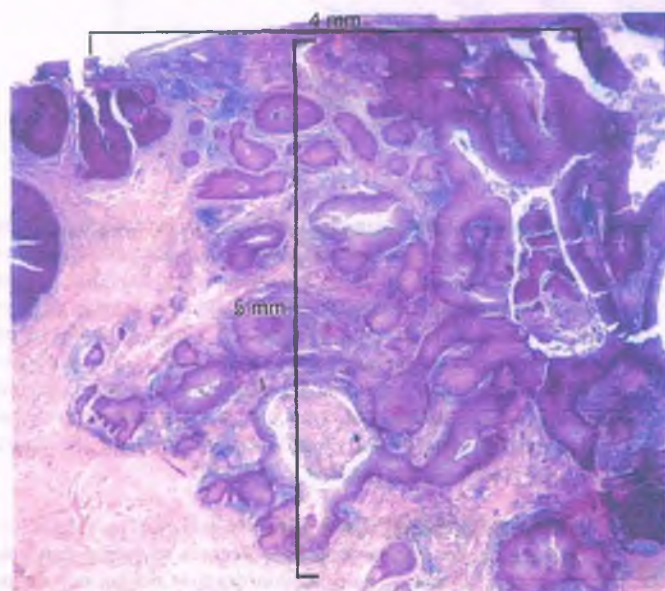


Figura 18-22. Carcinoma microinvasivo de célula escamosa. El tumor invade a una profundidad de 5 mm y con un ancho de 4 mm. Este tumor pertenece a la etapa IA2 de acuerdo con la norma de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (IFGO), pero a la etapa IB de la *Society of Gynecologic Oncology* (SGO).

Tabla 18-4

Estadificación clínica del cáncer cervical (IFGO)

Etapa	Descripción
I	Carcinoma confinado al cérvix (la extensión al cuerpo se pasa por alto)
Ia	Cáncer invasivo identificado solo microscópicamente. Profundidad máxima, 5 mm; anchura máxima, 7 mm*
Ia1	Profundidad ≤3 mm
Ia2	Profundidad 3-5 mm
Ib	Cualquier cáncer visible a simple vista
Ib1	Tamaño clínico ≤4 cm
Ib2	Tamaño clínico >4 cm
II	El carcinoma se extiende más allá del cérvix, pero no a la pared lateral de la pelvis; el compromiso vaginal está limitado a los 2/3 superiores
IIa	Sin invasión del parametrio
IIa1	Tamaño clínico ≤4 cm
IIa2	Tamaño clínico >4 cm
IIb	Sin invasión obvia al parametrio
III	Carcinoma invasivo que se extiende a la pared lateral de la pelvis o al tercio inferior de la vagina o causa hidronefrosis o pérdida de la función renal
IIIa	No se extiende a la pared de la pelvis
IIIb	Se extiende a la pared pélvica, o causa hidronefrosis o riñón no funcionante
IV	La diseminación extensa compromete:
IVa	La mucosa de la vejiga urinaria o del recto
IVb	Tejidos que están más allá de la pelvis

IFGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics.

*Invasión estrómic inicial: brotes epiteliales que emanan de lesiones de la base de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC)-3 no tienen diferencia en el resultado con las lesiones NIC-3. El compromiso de los espacios vasculares (venosos o linfáticos) no modifica la etapa.

presentación. La mayoría de los tumores es de células endocervicales (mucinosas), pero los diferentes subtipos tienen poca importancia en la supervivencia total. El adenocarcinoma comparte factores epidemiológicos con el carcinoma de célula escamosa del cérvix y se disemina de manera similar. Estos tumores se relacionan con frecuencia con adenocarcinomas in situ y es frecuente que estén infectados con los tipos 16 y 18 del VPH.

PATOLOGÍA:
ADENOCARCINOMA IN SITU: También llamado **neoplasia intraepitelial glandular cervical**, esta lesión se origina por lo general en la unión escamocolumnar y se extiende dentro del conducto endocervical. Muestra células columnares altas con citoplasma eosinófilo o mucinoso, que a veces recuerdan a las células caliciformes. El patrón de diseminación y compromiso de las glándulas endocervicales recuerda a los del CIN. El adenocarcinoma in situ es intraepitelial de manera típica, con mantenimiento de la arquitectura glandular endocervical normal. Las células muestran agrandamiento leve, núcleos hiper cromáticos atípicos, relación entre núcleo

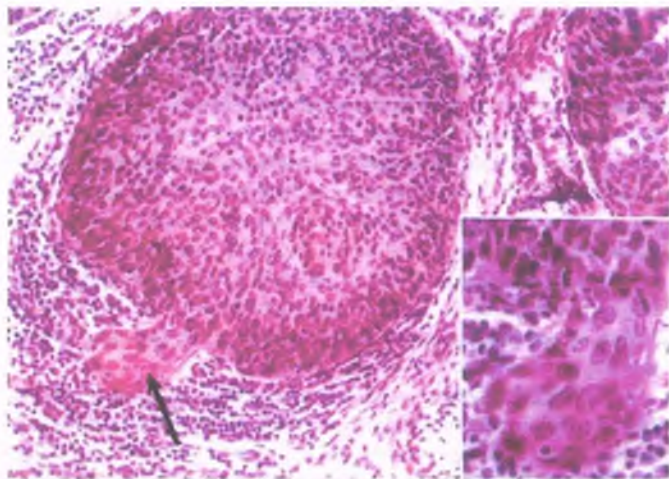


Figura 18-23. Invasión endométrica temprana. El corte del cérvix muestra que el carcinoma *in situ* de una glándula endocervical rompió la membrana basal (flecha) para invadir el estroma. *Recuadro.* Una vista con mayor aumento del foco invasivo inicial.

y citoplasma aumentada y mitosis variables. Las transiciones abruptas ayudan a distinguir las neoplasias de las células endocervicales normales vecinas. El NIC de célula escamosa de alto grado asociado se produce en el 40% de los casos de adenocarcinoma *in situ*.

ADENOCARCINOMA INVASIVO: De manera típica, este tumor se presenta como un pólipo fungoide (fig. 18-26 A) o una masa papilar. Con frecuencia, los tumores exofíticos tienen un patrón papilar (fig. 18-26 B), mientras que los endofíticos muestran patrones tubular o glandular. Los tumores con escasa diferenciación están compuestos de manera predominante por láminas sólidas de células.

El adenocarcinoma del endocérvix se disemina por invasión local y metástasis linfática, pero la supervivencia total es a veces peor que la del carcinoma escamoso. El tumor se trata en forma similar al carcinoma escamoso.

Tabla 18-5

Incidencia de cáncer ginecológico en Estados Unidos (2004)

	Nuevos casos		Muerte	
	Casos	%*	Casos	%*
Endometrio	40 320	6	7 090	3
Ovario	25 580	4	16 090	6
Cérvix, invasivo	10 520	3	3 900	2
Vulva, invasivo	3 970	<1	850	
Vagina, invasivo	1 000	<1		
Otros	2 000	<1		

*% = porcentaje de todos los casos de cáncer en mujeres.

Carcinoma *in situ* del cérvix >50 000 nuevos casos/año.

ÚTERO

Anatomía

El cuerpo uterino es más pequeño que el cérvix al nacer y durante la infancia, pero incrementa con rapidez su tamaño después de la pubertad. El endometrio está compuesto de glándulas y estroma. Es delgado al nacer, cuando consiste en una superficie continua de epitelio cuboideo que se sumerge para alinear algunas escasas glándulas tubulares diseminadas. Después de la pubertad, se engruesa. Los dos tercios superficiales, la "zona funcional", responden a las hormonas y se descaaman con cada fase menstrual. El tercio más profundo, la capa basal, es la porción germinativa y con cada ciclo regenera una nueva zona funcional.

El endometrio es irrigado por las arterias arqueadas, que atraviesan el miometrio externo y dan origen a dos grupos de vasos, uno para el miometrio y el otro, las arterias radiales, para el endometrio. A su vez las arterias radiales se ramifican en dos tipos de vasos. Las arterias basales riegan el endometrio basal y las arterias espirales nutren los dos tercios superficiales.

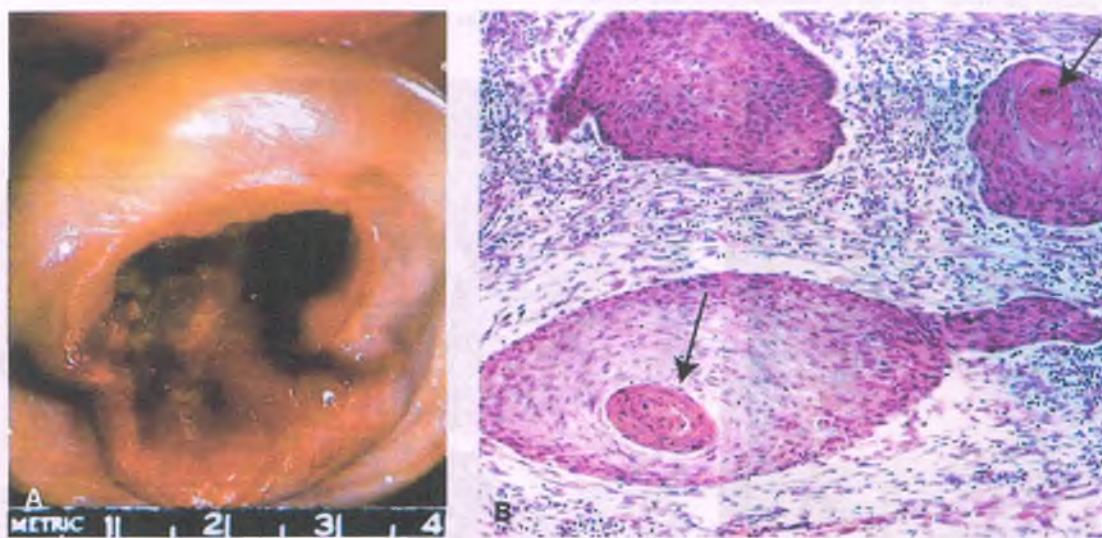


Figura 18-24. Cáncer de célula escamosa. A. El cérvix está distorsionado por la presencia de un carcinoma de célula escamosa exofítico, ulcerado. B. El patrón queratinizante del tumor se manifiesta como remolinos de células queratinizadas ("perlas de queratina") (flechas).

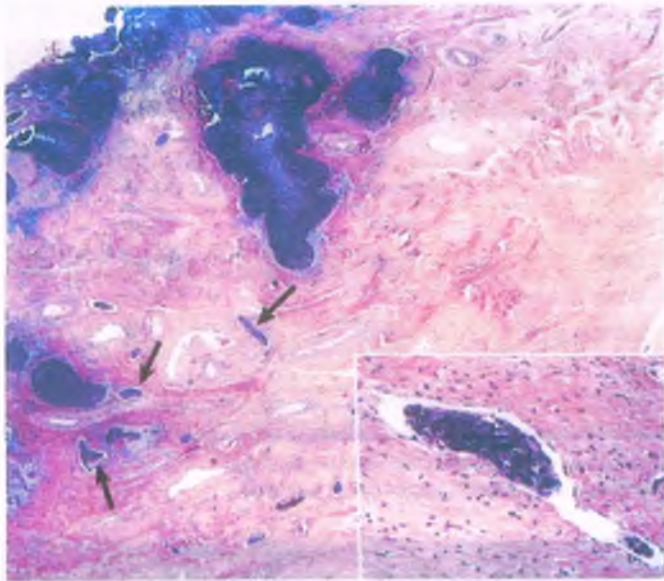


Figura 18-25. Cáncer de célula escamosa del cérvix con invasión linfática. La imagen con poco aumento muestra un carcinoma de célula escamosa que ha invadido el estroma y permeado los linfáticos (flechas). Recuadro. Vista con gran aumento de la invasión linfática.

El ciclo menstrual

El endometrio normal sufre una serie de cambios secuenciales que dan sostén al crecimiento del huevo fertilizado implantado (cigoto) (fig. 18-27). Si la concepción no sucede, el endometrio se descama y luego se regenera para apoyar a un huevo fertilizado en el siguiente ciclo.

FASE MENSTRUAL: Sin embarazo (es decir, la falta de un blastocisto que secreta gonadotropina coriónica humana [GCh]), la granulosa ovárica y las células tecales degeneran y los niveles de progesterona caen. El endometrio se deseca, las arterias espirales colapsan y el estroma se desintegra. La menstruación comienza en el día 28, dura entre 3 y 7 días y produce un flujo de alrededor de 35 ml de sangre. Acto seguido, el epitelio glandular residual se extiende para reepitelizar la superficie denudada.

FASE PROLIFERATIVA: En los días 3 a 15 del ciclo menstrual, el endometrio se encuentra bajo estimulación estrogénica. En la zona funcional, las glándulas tubulares a helicoidales se distribuyen de manera uniforme y se apoyan en un estroma celular monomórfico (fig. 18-27 A). Al principio de la fase proliferativa, las glándulas son estrechas, pero se vuelven helicoidales e incrementan ligeramente de calibre a medida que transcurre el tiempo. Las células columnares que revisten los túbulos se incrementan desde un grosor de una capa a un epitelio pseudoestratificado activo en el terreno mitótico. Las glándulas producen una secreción acuosa alcalina que facilita el paso de los espermatozoides a través de la cavidad endometrial hacia las trompas de Falopio. El estroma también muestra actividad mitótica. Las arterias espirales son estrechas y sobre todo discretas.

FASE SECRETORIA: La ovulación se produce alrededor de 14 días después del último período menstrual. Entonces, el folículo de De Graaf que descargó el huevo se convierte en un cuerpo lúteo. Las células granulosa del cuerpo lúteo comienzan a secretar progesterona, la cual transforma el endometrio de un estado proliferativo a uno secretor.

- **Días 17 a 19 (días 3 a 5 postovulatorios):** Las glándulas endometriales se agrandan, dilatan y vuelven más helicoidales, las células de revestimiento desarrollan abundantes y prominentes vacuolas subnucleares ricas en glucógeno (día 17). Durante los siguientes días, estas células producen secreciones copiosas que pueden dar sostén a un cigoto mientras se desarrollan las vellosidades coriónicas iniciales capaces de invadir el endometrio.
- **Días 20 a 22 (días postovulatorios 6 a 8):** El endometrio muestra edema estrómico marcado y las glándulas tienen unas pocas vacuolas discretas, pero predomina un citoplasma homogéneo. Las glándulas se dilatan y son más tortuosas.
- **Día 23 (día 9 postovulatorio):** Las células estrómicas se agrandan y muestran grandes núcleos redondeados, vesiculares y citoplasma eosinófilo abundante en una distribución específica: circundan a las arteriolas espirales (forman "manguitos vasculares"). Con el tiempo, estas células se distribuyen en forma más extensa hasta que cubren la capa funcional. Estas son las precursoras de las células deciduas del embarazo y se refieren como "predeciduas".
- **Día 27 (día 13 postovulatorio):** Ahora, el estroma completo se predecidualiza y prepara para la menstruación. Las glándulas tubulares continúan su dilatación y desarrollan bordes aserrados (dientes tipo sierra).

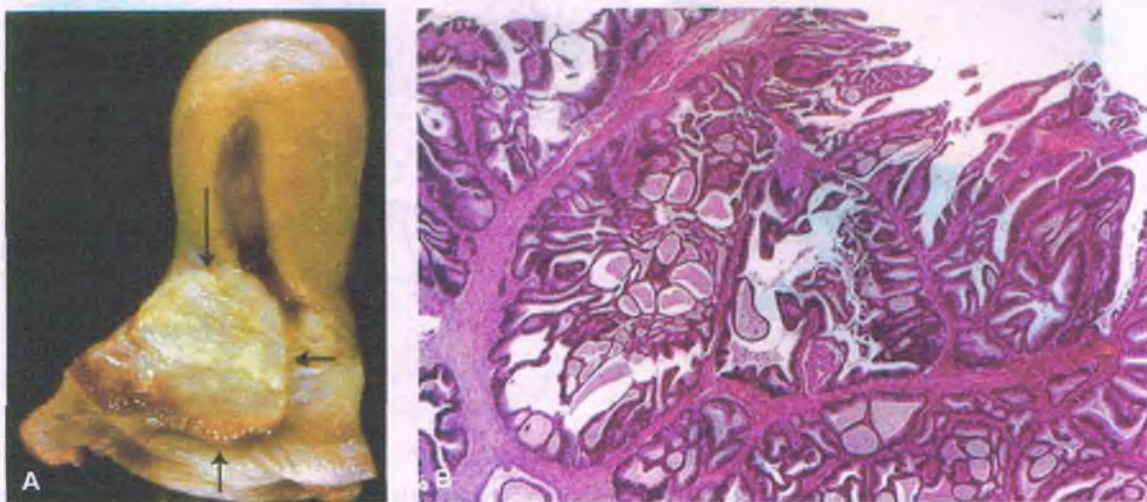


Figura 18-26. Adenocarcinoma endocervical. A. El tumor endocervical aparece como una masa polipoide (flechas). B. Vista microscópica de un adenocarcinoma endocervical en el que se muestra un patrón papilar de crecimiento.


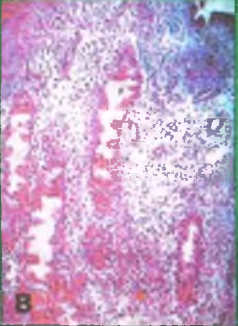
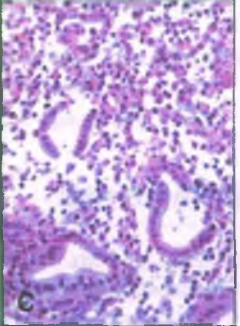
<i>Día del ciclo</i>	3-15	15-16	17	18	19-22	23	24-25	26-27	1-2	
<i>Día postovulatorio</i>		1-2	3	4	5-6	9	10-11	12-13	14+	
<i>Fases del ciclo</i>	Proliferativa	Intervalo	Secretoria inicial		Secretoria media		Secretoria tardía	Menstrual		
<i>Característica clave</i>	Mitosis	Mitosis y vacuolas subnucleares	Vacuolas subnucleares máximas	Vacuolas subnucleares presentes	Edema estrómic	Predecidua focal alrededor de las arterias espirales	Predecidua irregular	Predecidua extensa	Desmoronamiento del estroma	
<i>Características microscópicas de la zona funcional</i>	<i>Estroma</i>	Estroma suelto. Mitosis	Igual a la proliferativa	Estroma suelto. Mitosis escasas	Estroma suelto	Edema estrómic	Predecidua local alrededor de las arterias espirales. Edema marcado	Predecidua en todo el estroma. Algo de edema	Predecidua extensa. Numerosos linfocitos granulados	Desmoronamiento del estroma. Hemorragias
	<i>Glándulas</i>	Tubúlos rectos a muy enrollados. Mitosis	Algunas vacuolas subnucleares y lo demás como la proliferativa	Numerosas vacuolas subnucleares	Glándulas dilatadas. Algunas vacuolas subnucleares	Glándulas dilatadas, con límites irregulares. Secreción luminal	Glándulas en "dientes de sierra" simples	Glándulas en "dientes de sierra" prominentes	Glándulas destruidas. Secreción máxima. Regeneración del epitelio	Glándulas destruidas. Secreción máxima. Regeneración del epitelio
<i>Aspectos</i>										

Figura 18-27. Principales características histológicas de las fases endometriales del ciclo menstrual normal. A. Fase proliferativa. Las glándulas tubulares rectas están embebidas en un estroma celular monomórfico. B. Fase secretoria, día 24. Glándulas tortuosas, dilatadas con bordes aserrados están situadas en un estroma predecidual. C. Endometrio menstrual. Son evidentes las glándulas fragmentadas, la disolución del estroma y numerosos neutrófilos.

ENDOMETRIO ATRÓFICO: Después de la menopausia, el número de glándulas y la cantidad de estroma se reducen de manera progresiva. Con frecuencia, las glándulas restantes se orientan de manera paralela a la superficie y el estroma contiene colágeno abundante. Las glándulas del endometrio atrófico están por lo general dilatadas de manera notoria, un aspecto que se denomina *atrofia quística senil del endometrio*.

Endometrio del embarazo

El cuerpo lúteo del embarazo requiere estimulación continua por la GCn secretada por el trofoblasto placentario del embrión en desarrollo. El trofoblasto comienza a desarrollarse alrededor del día 23. Bajo estimulación de la GCn, el cuerpo lúteo incrementa su producción de progesterona, lo que estimula la secreción de líquidos por las glándulas endometriales. En el endometrio hipersecretor del embarazo, las glándulas muy dilatadas están revestidas por células con abundante glucógeno. Estas características pueden persistir hasta por 8 semanas después del parto.

La respuesta hipersecretora puede volverse exagerada con el embarazo intrauterino, el embarazo ectópico o la enfermedad trofoblástica. Los núcleos de las células glandulares pueden agrandarse y aparecer bulbosos y poliploides, debido a que su ADN se replica, pero las células no se dividen. Sus núcleos se proyectan más allá de los límites citoplasmáticos celulares aparentes dentro de la luz glandular, un aspecto referido como

fenómeno de Arias-Stella (fig. 18-28). Los núcleos agrandados son poliploides, y no deben confundirse con aneuploidía, una complicación que a veces surge en el adenocarcinoma.

Anomalías congénitas del útero

Las anomalías congénitas del útero son raras.

- **La ausencia congénita del útero (agenesia)** refleja la falta de desarrollo de los conductos de Müller. Como la elongación de estos conductos durante la vida embrionaria requiere los conductos de Wolff como guías, la agenesia uterina casi siempre se acompaña de otras anomalías del tracto urogenital, así como de una vagina o de las trompas de Falopio ausentes.
- **El útero didelfo** se refiere a un útero doble, y se debe a un fallo en la fusión de los dos conductos de Müller en la vida embrionaria temprana. Por lo regular, una vagina doble acompaña a esta anomalía.
- **El útero doble bicorne** es un útero con una pared fusionada común entre dos cavidades endometriales diferentes. La pared común entre los conductos de Müller adecuados falla en desintegrarse para formar una sola cavidad uterina.
- **El tabique uterino** es un útero único con un tabique parcial debido a la reabsorción incompleta de la pared de los conductos de Müller fusionados. Estas pacientes tienen un riesgo mayor de sufrir aborto habitual.

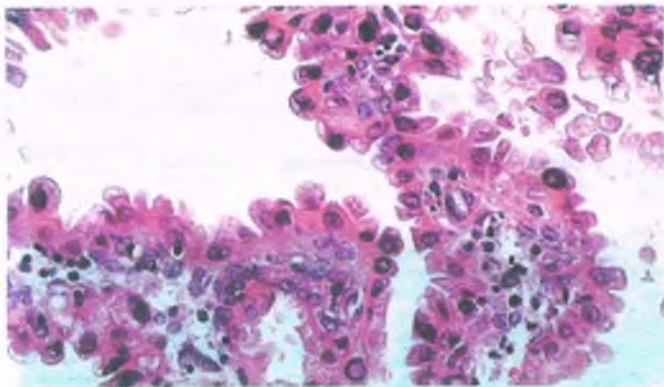


Figura 18-28. Reacción de Arias-Stella del embarazo debida a la estimulación con gonadotropina coriónica humana (hCG). Una sección del endometrio muestra núcleos agrandados, bulbosos que protruyen en la luz glandular.

- El **útero bicorne** se refiere a un útero con dos cuernos (astas) y un cérvix común. Los defectos de fusión uterinos didelfo y bicorne incrementan ligeramente el riesgo de parto prematuro.

Endometritis

En la **endometritis**, o **endometrio inflamado**, hay un **infiltrado inflamatorio anormal en el endometrio**. Esto debe distinguirse de la presencia normal de leucocitos polimorfonucleares durante la menstruación y un infiltrado linfocitario leve en cualquier otro momento. En la mayoría de los casos de endometritis los hallazgos son inespecíficos y rara vez apuntan a una causa determinada.

ENDOMETRITIS AGUDA: Esta afección se define como la presencia anormal de leucocitos polimorfonucleares en el endometrio. La mayoría de los casos es resultado de una infección ascendente desde el cérvix (p. ej., después que la barrera cervical impermeable usual es interrumpida por un aborto, parto o instrumentación médica). El legrado es diagnóstico y con frecuencia curativo, debido a que elimina el tejido necrótico que ha servido de nido a la infección en curso. Hoy en día, esta afección es de poca importancia, aunque fue muy peligrosa antes de los antibióticos.

ENDOMETRITIS CRÓNICA: Aunque en ocasiones los linfocitos y los folículos linfoides están dispersos en un endometrio normal, las células plasmáticas en el endometrio son diagnósticas de endometritis crónica (fig. 18-29). Este trastorno se relaciona con el DIU, la enfermedad inflamatoria pélvica y productos retenidos de la concepción después de un aborto o parto. Sin un cultivo, los hallazgos patológicos solos no distinguen entre causas infecciosas y no infecciosas. Las pacientes suelen quejarse de sangrado, dolor pélvico o ambos. Esta afección es por lo regular autolimitada.

PIOMETRIO: Se define como pus en la cavidad endometrial, donde el endometrio se relaciona con defectos anatómicos groseros como trayectos fistulosos entre el intestino y la cavidad uterina, enfermedades malignas voluminosas o perforadas, o estenosis cervical. El piometrio de larga duración puede asociarse muy rara vez con el desarrollo de cáncer de célula escamosa endometrial.

Lesiones traumáticas

DISPOSITIVO INTRAUTERINO: El DIU predispone a las portadoras a 1) flujo menstrual mayor; 2) perforación uterina y 3) aborto espontá-

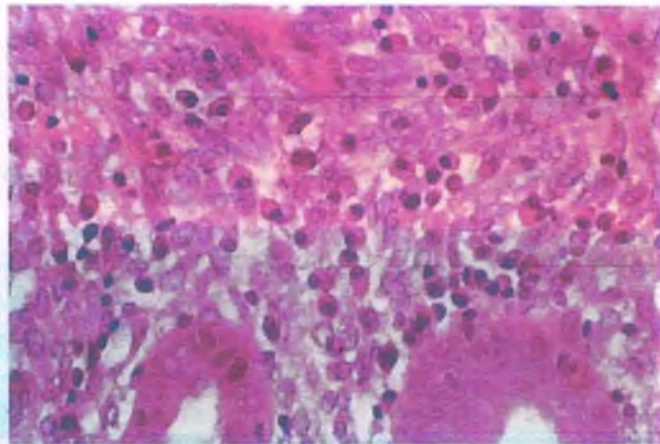


Figura 18-29. Endometritis crónica. El infiltrado inflamatorio está compuesto en gran medida por linfocitos y células plasmáticas.

neo si la concepción se produce con el DIU en su lugar. Sin embargo, el uso de este dispositivo reduce a la mitad el riesgo de cáncer endometrial. Gran parte de la publicidad adversa acerca del DIU se relaciona con los dispositivos iniciales, y solo un 1% de las mujeres que desean anticoncepción usan en la actualidad un DIU.

ADHERENCIAS INTRAUTERINAS (SÍNDROME DE ASHERMAN): A veces, se desarrollan adherencias fibrosas intrauterinas después de un legrado uterino, en particular por complicaciones posparto o por un aborto terapéutico. Estas bandas atraviesan, pero no obliteran por fuerza, la cavidad endometrial. Las complicaciones adicionales incluyen amenorrea o, en el caso de un embarazo subsecuente, tasas de aborto mayor, parto de pretérmino y placenta adherida.

Adenomiosis

La adenomiosis es la presencia de glándulas endometriales y estroma dentro del endometrio. La mayor parte de la correlación con significación clínica entre síntomas de dolor, dismenorrea o menorragia y los hallazgos patológicos de adenomiosis se verifica si las glándulas se ubican cuando menos a 1 mm o más de la unión entre endometrio y miometrio. Es más probable que la adenomiosis sea sintomática cuanto más profundamente penetre en el miometrio. El dolor se produce en la medida que los focos de adenomiosis se agrandan cuando la sangre queda atrapada durante la menstruación. Una quinta parte de todos los úteros extirpados por vía quirúrgica muestran algún grado de adenomiosis.



PATOLOGÍA: El útero puede estar agrandado. El miometrio muestra áreas pequeñas, blandas, pronunciadas, algunas de las cuales son quísticas (fig. 18-30). El examen microscópico revela glándulas revestidas por endometrio proliferativo o inactivo y rodeadas por estroma endometrial con grados variables de fibrosis. Los cambios secretorios son raros, excepto durante el embarazo o en pacientes tratadas con progestinas. Con frecuencia, el miometrio cercano se hipertrofia y vuelve nodular. A lo largo del tiempo, el útero también puede agrandarse a causa del sangrado cíclico de estos focos. La extensión de endometrio hiperplásico o neoplásico desde el endometrio funcional dentro de focos adenomióticos se puede producir.

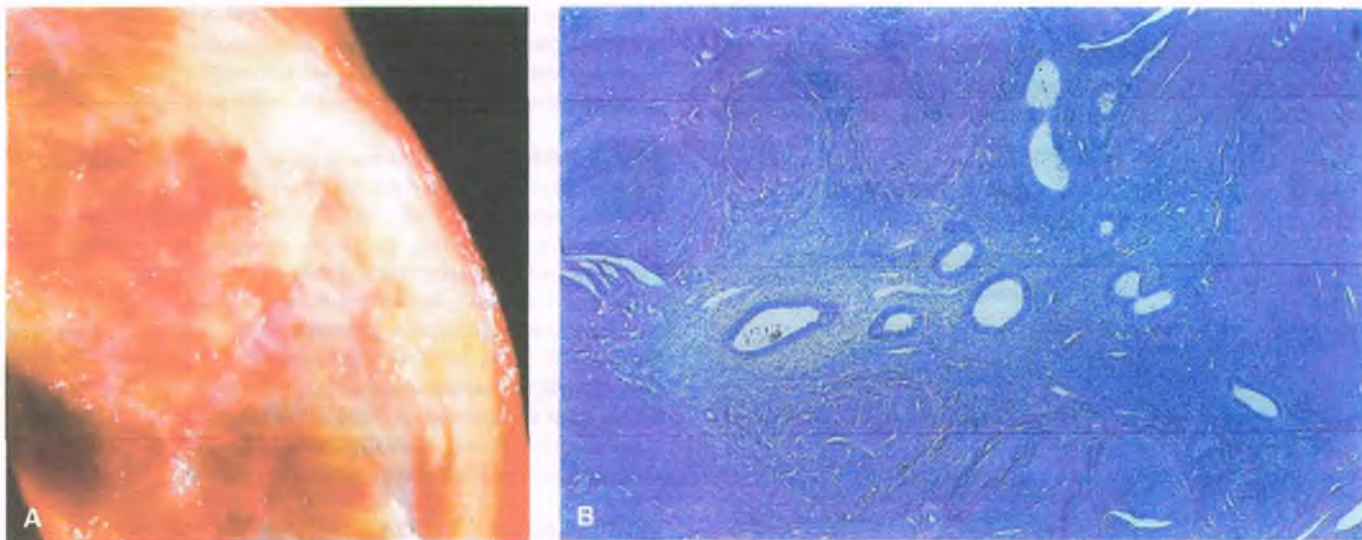


Figura 18-30. Adenomiosis. **A.** La superficie de corte del útero revela áreas pequeñas, rojas, que corresponden a las glándulas endometriales en el endometrio. **B.** Una vista microscópica muestra una glándula endometrial con su estroma en el miometrio.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Muchas pacientes con adenomiosis son asintomáticas, pero son comunes los grados variables de dolor pélvico, sangrado uterino disfuncional, dismenorrea y dispareunia. Estos síntomas aparecen en mujeres en edad reproductiva que tuvieron hijos y desaparecen después de la menopausia. La causa de la adenomiosis se desconoce.

Efectos hormonales

Los esteroides anticonceptivos evitan el embarazo y muchos cánceres ginecológicos

Los agentes anticonceptivos orales inducen cambios endometriales que reflejan los tipos, potencias y dosificaciones de los estrógenos y las progestinas en formulaciones individuales. En general, las preparaciones combinadas contienen progestinas potentes y estrógenos débiles. Luego, aparece el cambio pseudodecidual temprano que sobrepasa el débil crecimiento glandular. Después de numerosos ciclos, las glándulas endometriales se atrofian. Novedosas combinaciones anticonceptivas contienen dosis más bajas de hormonas y de manera correspondiente provocan menos cambios. Las mujeres que usan esteroides anticonceptivos que incluyen agentes progestacionales tienen tasas significativamente más bajas de cáncer endometrial y ovárico, lo que refleja las propiedades inhibitorias del crecimiento de la progesterona, y en el ovario, una reducción en el número de ovulaciones (v. a continuación).

El sangrado uterino disfuncional se produce durante los períodos menstruales o entre éstos

Las causas del sangrado disfuncional se localizan fuera del útero. Este es uno de los trastornos ginecológicos más comunes de la mujer en edad reproductiva pero que todavía se comprende poco. La mayoría de

los casos se relaciona con una perturbación que afecta algún aspecto del eje hipotálamico-hipofisario-ovárico (tabla 18-6). La disfunción ovárica es usual, en especial en presencia de anovulación.

Algunas causas de la irregularidad menstrual son intrínsecas del útero y no se consideran disfuncionales. Entre estas se incluyen 1) crecimientos (p. ej., carcinoma, neoplasia intraepitelial endometrial [NIE], leiomiomas y pólipos submucosos); 2) inflamación (p. ej., endometritis), y 3) embarazo (p. ej., complicaciones de un embarazo intrauterino o ectópico) y 4) los efectos del DIU (tabla 18-6).

El sangrado anovulatorio es la forma más común de sangrado disfuncional

El sangrado anovulatorio es un síndrome complejo de muchas causas que se manifiesta por falta de ovulación durante los años reproductivos. Con más frecuencia, se nota en la parte final de la vida reproductiva (es decir, en la menarquía y la menopausia).



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:

En un ciclo anovulatorio, la falla en ovular conduce a una estimulación excesiva y prolongada de estrógenos, sin un aumento postovulatorio de la progesterona. En consecuencia, el endometrio permanece en un estado proliferativo en el que domina un aspecto desordenado, glandular quístico y de crecimiento excesivo. Al faltar la progesterona, las arterias espirales del endometrio no se desarrollan de manera normal. El "sangrado intermenstrual" puede suscitarse a causa del daño de estas frágiles arteriolas espirales. Las trombosis resultantes determinan que la rotura del tejido local recuerde a la del endometrio menstrual pero con la adición de trombos intravasculares, los cuales experimenta la paciente como sangrado sintomático carente de sincronía con otras áreas del endometrio. Los niveles altos de estrógenos acaban por reducirse, a través de una ovulación retrasada o de la involución del folículo estimulante. Si la disminución del estrógeno es rápida, el endometrio sufre un flujo menstrual abundante y sincronizado.

Tabla 18-6

Causas de sangrado uterino anormal (incluidas las causas uterinas y extrauterinas)

Recién nacido	Estrógeno materno
Infancia	Yatrógena (traumatismo, cuerpo extraño, infección de la vagina)
	Neoplasias vaginales (sarcoma botrioides)
	Tumores ováricos (funcional)
Adolescencia	Inmadurez hipotalámica
	Problemas psíquicos y nutricionales
	Función lútea inadecuada
Edad reproductiva	Anovulatoria
	Central: psicógena, estrés
	Sistémica: nutricional y enfermedad endocrina
	Gonadal: tumores funcionales
	Órgano final: hiperplasia endometrial benigna
	Embarazo: ectópico, placenta retenida, aborto, mola
	Ovulatoria
	Orgánica: neoplasia, infecciones (EIP), leiomiomas
	Polimenorrea: fases folicular o lútea cortas
	Yatrógena: anticoagulantes, DIU
Menopausia	Desprendimiento irregular
Postmenopausia	Carcinoma, NIE, hiperplasias benignas, pólipos, leiomioma
	Carcinoma, NIE, pólipos, leiomioma

DIU = dispositivo intrauterino; EIP = enfermedad inflamatoria pélvica, NIE = neoplasia intraepitelial endometrial.

El defecto de la fase lútea es causado por progesterona inadecuada

El defecto de la fase lútea produce un ciclo menstrual anormalmente corto: las menstruaciones tienen lugar 6 a 9 días después del pico de la hormona luteinizante (LH) relacionado con la ovulación. Un defecto de la fase lútea se produce cuando el cuerpo lúteo se desarrolla de manera inadecuada o desaparece en forma prematura. Los defectos de la fase lútea son la causa del 3% de los casos de infertilidad, por lo que deben tenerse en mente en la valoración de la infertilidad o en el análisis del sangrado uterino anormal. El diagnóstico se confirma mediante una biopsia que muestra un endometrio con una falta de sincronía de 2 días con respecto al día cronológico del ciclo menstrual.

Tumores endometriales

El pólipo endometrial es una neoplasia estrómica benigna en la cavidad endometrial

Estos tumores se producen de manera preponderante en el período perimenopáusicos. Los pólipos son sobrecrecimientos monoclonales de células estrómicas endometriales alteradas por translocaciones cromosómicas,

con inducción secundaria de elementos glandulares policlonales. El estroma y las glándulas de los pólipos endometriales responden de manera deficiente a la estimulación hormonal y no se desprenden con la menstruación. Esto no se produce antes de la menarquía.



PATOLOGÍA: La mayor parte de los pólipos endometriales se origina en el fondo (fig. 18-31), pero se encuentran en cualquier otro sitio del endometrio. Varían desde varios milímetros a crecimientos que llenan toda la cavidad endometrial. Casi todos son solitarios, pero el 20% son múltiples. El centro del pólipo está compuesto de 1) glándulas endometriales, con frecuencia con dilataciones quísticas e hiperplásicas; 2) estroma endometrial fibroso, y 3) vasos sanguíneos engrosados, helicoidales, dilatados, derivados de una arteria recta que de manera normal debería irrigar la zona basal del endometrio. Están cubiertos por un epitelio endometrial que por lo regular se encuentra en una etapa del ciclo diferente del que muestra el endometrio normal adyacente.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: De manera típica, los pólipos endometriales se presentan con un sangrado intermenstrual debido a ulceraciones superficiales o infartos hemorrágicos. Como un sangrado en una mujer mayor puede deberse a un cáncer endometrial, este signo debe valorarse con todo cuidado. De manera habitual, los pólipos endometriales no son precancerosos, pero hasta un 0.5% de estos puede albergar un adenocarcinoma.

La hiperplasia endometrial benigna es causada por una estimulación estrogénica anormal

Se caracteriza por cambios estructurales y citológicos difusos y distribuidos al azar (fig. 18-32). La estimulación estrogénica del endometrio más allá de las 2 semanas normales de la fase proliferativa causa cambios progresivos que se relacionan con un riesgo aumentado de cáncer endometrial de dos a diez veces. Sin contar a las mujeres con cáncer coexistente (v. a continuación), no es posible asignar riesgo de cáncer a estas pacientes por un simple examen histológico. Sin embargo, la histopatología endometrial no varía en gran medida en función de la secuencia y el tiempo de la estimulación hormonal entre las mujeres con hiperplasia endometrial benigna. Los cambios iniciales son expansiones quísticas aisladas de glándulas proliferativas dispersas sin un cambio sustancial en la densidad glandular, con frecuencia designado endometrio proliferativo persistente o proliferativo desordenado. La transición morfológica a hiperplasia endometrial benigna es gradual y se define de manera arbitraria, pero puede decirse que se produce cuando la densidad glandular se vuelve completamente irregular, con algunas regiones con más glándulas que estroma.



PATOLOGÍA: La hiperplasia endometrial benigna afecta a todo el endometrio, donde la remodelación de las glándulas y el estroma genera una densidad irregular de glándulas tubulares quísticas entremezcladas y con algunas ramificaciones. Al menos en algunas áreas, la densidad glandular puede exceder al estroma, pero la citología de los focos más densos es representativa de la que se observa en otras partes. Mientras los estrógenos circulantes persisten, las glándulas proliferan, y si se produce producción de cilios sugiere una diferenciación tubaria.

Existen dos clasificaciones de la hiperplasia endometrial: 1) el esquema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1994 y 2) el esquema de hiperplasia benigna-NIE compilado en el año 1990 a partir de las nuevas pruebas. El primero enfatiza la atipia citológica y la arquitectura glandular normal, tiene más subcategorías y se enfoca casi de manera exclusiva en la atipia citológica como la característica pronóstica más importante:

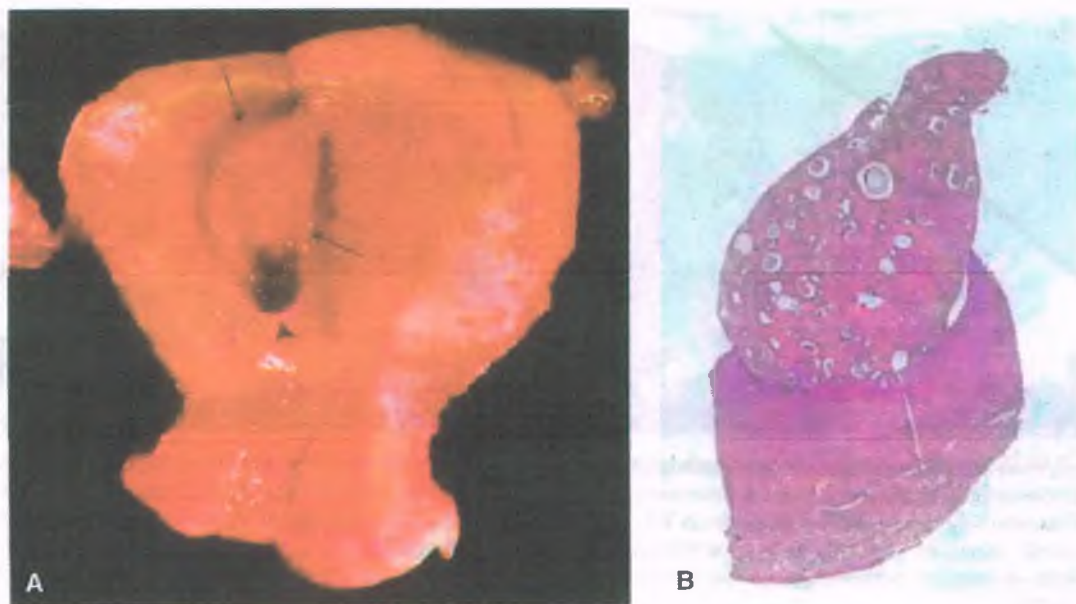


Figura 18-31. Pólipo endometrial. A. Un pólipo (*flecha*) se extiende en la cavidad endometrial. La punta de la necrosis (*flecha*) es responsable de la hemorragia clínica. B. A la observación microscópica, un pólipo exhibe glándulas endometriales algo dilatadas embebidas en un estroma marcadamente fibroso.

- **Hiperplasia simple:** Esta lesión proliferativa muestra complejidad glandular mínima y apiñamiento y falta de atipia citológica. El epitelio suele ser de una sola capa de grosor y el estroma interglandular es abundante. De estos, el 1% progresa a adenocarcinoma.
- **Hiperplasia compleja:** Esta variante muestra una marcada complejidad glandular y apiñamiento pero no atipia citológica (fig. 18-32). Las glándulas están incrementadas en número y pueden variar de tamaño. El estroma interglandular es escaso. El adenocarcinoma se desarrolla en el 3% de estos casos.
- **Hiperplasia atípica:** Esta lesión muestra atipia citológica y marcado apiñamiento glandular, con frecuencia como glándulas apuestas unas contra las otras. La arquitectura glandular puede ser compleja, con ordenamientos papilares intraluminales o glándulas en las que aparecen brotes hacia el estroma. Las células epiteliales son grandes e hiperromáticas, con nucléolos prominentes y relación incrementada entre el núcleo y el citoplasma. De estos, el 25% progresa a adenocarcinoma, el cual casi siempre es de tipo endometriode.

Con la mayor exposición al estrógeno, se produce la descomposición estrómic y el colapso glandular resultante, con frecuencia con trombos vasculares de fibrina. Aunque son característicos de una lesión estrogénica, los cambios en la arquitectura y metaplásicos que persisten después de la reducción gradual del estado hiperestrogénico pueden interpretarse como manifestaciones de hiperplasia endometrial benigna, en la cual la actividad proliferativa es débil o está ausente. La predecidualización estrómic causada por la terapia progestacional superimpuesta o la ovulación retrasada puede desarrollarse entre las glándulas irregulares de la hiperplasia benigna. La pérdida repentina de estrógenos conduce a un desprendimiento masivo con menstruaciones abundantes concomitantes.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La hiperplasia endometrial benigna puede ser resultado de ciclos anovulatorios, del síndrome de ovario poliquístico, de un tumor productor de estrógeno, de la administración de estrógenos o de la obesidad. En

tales casos, el tratamiento dirigido a la causa primaria puede aliviar la estimulación estrogénica. Grandes dosis de progestinas pueden producir alivio sintomático temporal o remisión objetiva, lo que depende de la persistencia de la afección hormonal subyacente. El riesgo de corto plazo de cáncer endometrial es bajo cuando se trata de una hiperplasia endometrial benigna, y si muestros extensos del endometrio no ponen de manifiesto una NIE. Los riesgos a largo plazo de la hiperplasia endometrial benigna refractaria se valoran mejor mediante biopsias repetidas.

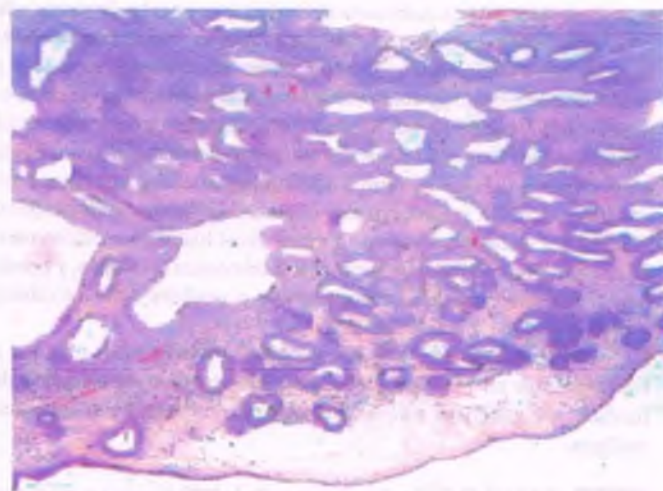


Figura 18-32. Hiperplasia endometrial benigna. Las glándulas endometriales proliferativas están distribuidas de manera irregular y dilatadas al azar. La densidad glandular varía por regiones, pero las áreas congestionadas y las descongestionadas tienen una citología consistente en cualquier sitio. Este es un endometrio benigno alterado por la presencia de estrógeno sin oposición.

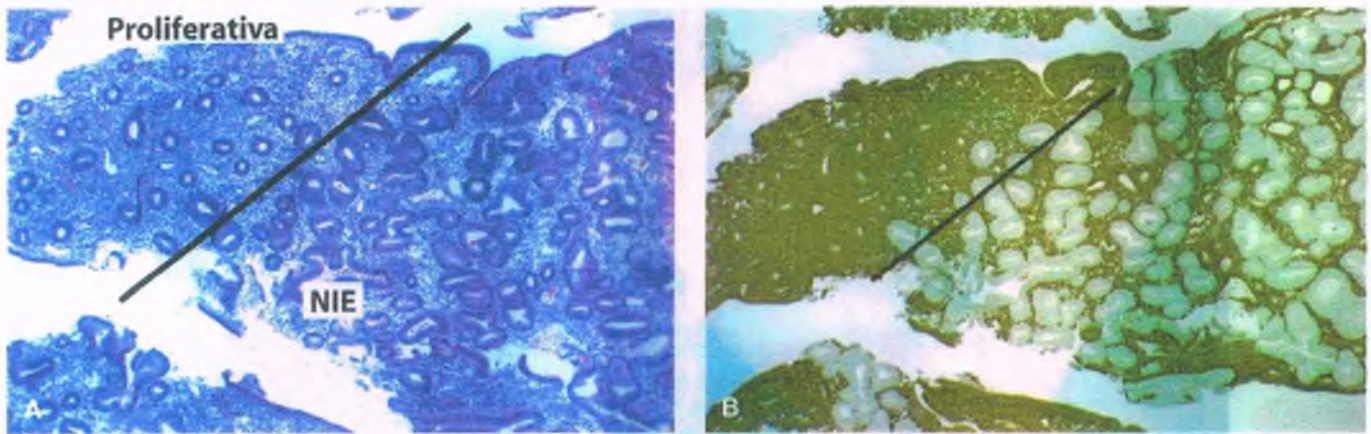


Figura 18-33. Neoplasia intraepitelial endometrial (NIE). A. Conjuntos apiñados de glándulas endometriales neoplásicas, en las que se aprecian alteraciones citológicas que consisten en citoplasma abundante y núcleos redondeados (*derecha*), están desplazadas del plano del endometrio (*izquierda*) en este foco geográfico de NIE. Las mediciones a través del perímetro de este agregado de glándulas tubulares individuales excede de 1 mm, y faltan las características arquitectónicas cribiforme, laberíntica y sólida del adenocarcinoma. B. Las glándulas afectadas por la NIE muestran pérdida de expresión de PTEN cuando se recurre a técnicas inmunohistoquímicas (pérdida de tinción café).

La neoplasia intraepitelial endometrial y el adenocarcinoma son entidades independientes de la hiperplasia endometrial benigna: terminología cambiante

Cualquier clasificación de proliferaciones endometriales debe incorporar el conocimiento actual de la biología molecular y del comportamiento biológico. Por lo tanto, la nomenclatura patológica está siempre en evolución. La categorización más clásica de líneas previas puede sustituirse o suplementarse por agrupamientos que representan mejor el conocimiento molecular y los parámetros biológicos. Por lo tanto, ahora se entiende que la clase amplia de "hiperplasia endometrial" contiene dos entidades discretas: los efectos de campo del estrógeno de la hiperplasia endometrial benigna, que acaba de verse, y la NIE. *Con este paradigma, la NIE se observa como crecimientos neoplásicos monoclonales de células con alteraciones genéticas y riesgo incrementado de convertirse en el tipo endometriode de adenocarcinoma endometrial.* En contraste, la hiperplasia endometrial benigna es de manera intrínseca endometrio normal con los cambios morfológicos globales que induce la influencia de los estrógenos sin oposición. La NIE y la hiperplasia endometrial benigna coexisten en muchos pacientes pero tienen características histológicas diferentes. Los factores hormonales sistémicos son relevantes en ambas, y puede haber una selección de factores positiva o negativa para las células mutadas dentro de una lesión de NIE.

La NIE es una proliferación neoplásica monoclonal proclive a transformarse en una lesión maligna. Muestra una continuidad de marcadores genéticos adquiridos en transformación en una fase maligna.



PATOLOGÍA: Las lesiones de la NIE tienen un epicentro que se extiende de manera centrípeta al interponer glándulas neoplásicas entre glándulas normales. Las primeras son agregados estrechos de glándulas discretas que difieren en su aspecto citológico del endometrio principal, tienen áreas glandulares que exceden a sus áreas estrómicas y miden más de 1 mm en un solo fragmento. A diferencia de la arquitectura difusa y de los cambios citológicos disper-

sos al azar del estrógeno sin oposición, la NIE comienza como un foco de glándulas que muestran alteraciones citológicas, y que se vuelve difuso solo más tarde (fig. 18-33). La transformación maligna de la NIE es evidente cuando las glándulas desarrollan patrones sólidos, filiformes o tipo laberinto característicos del adenocarcinoma.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las mujeres con diagnóstico reciente de NIE tienen un 39% de posibilidades de tener un cáncer endometrial diagnosticado en el año siguiente. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, el cáncer estaba presente en el momento de la biopsia inicial. Esto también explica el adagio clínico, "no hay cáncer, pero es mejor quitarlo", ya que las pacientes que con el viejo sistema de clasificación de la OMS tienen un diagnóstico de "hiperplasia atípica" con frecuencia tienen cáncer si el útero se extirpa de inmediato. Si se excluye a las mujeres con cáncer concurrente (es decir, solo se revisan aquellas con un intervalo libre de cáncer de 1 año), las pacientes positivas para la NIE tienen un riesgo incrementado en 45 veces de desarrollar cáncer endometrial.

Las acciones se dirigen a reseca cualquier cáncer coexistente y a prevenir un cáncer futuro. La histerectomía, la cual suele ser el tratamiento de elección, alcanza ambos objetivos en una mujer que no desea tener más hijos; las mujeres que desean tener más hijos, o con riesgos operatorios importantes, pueden tratarse con progestinas.

Adenocarcinoma endometrial



EPIDEMIOLOGÍA: El carcinoma endometrial es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer estadounidense y el cáncer ginecológico más común (tabla 18-5). Causó 6 000 muertes en Estados Unidos en 2002 (7% de todos los cánceres femeninos). La incidencia de este cáncer se mantuvo estable desde 1950 a 1970, pero luego se incrementó en un 40% desde 1975, lo que tal vez refleja el uso de estrógenos para aliviar los síntomas de la menopausia. En 1985, las tasas habían regresado a valores cercanos a los niveles de 1950, una tendencia que se correlaciona con el uso de dosis bajas de estrógenos, la incorporación de progestinas (antagonistas del estrógeno) dentro de los regímenes de restitución de estrógeno, aunado a una vigilancia mayor de las mujeres tratadas con estrógenos.

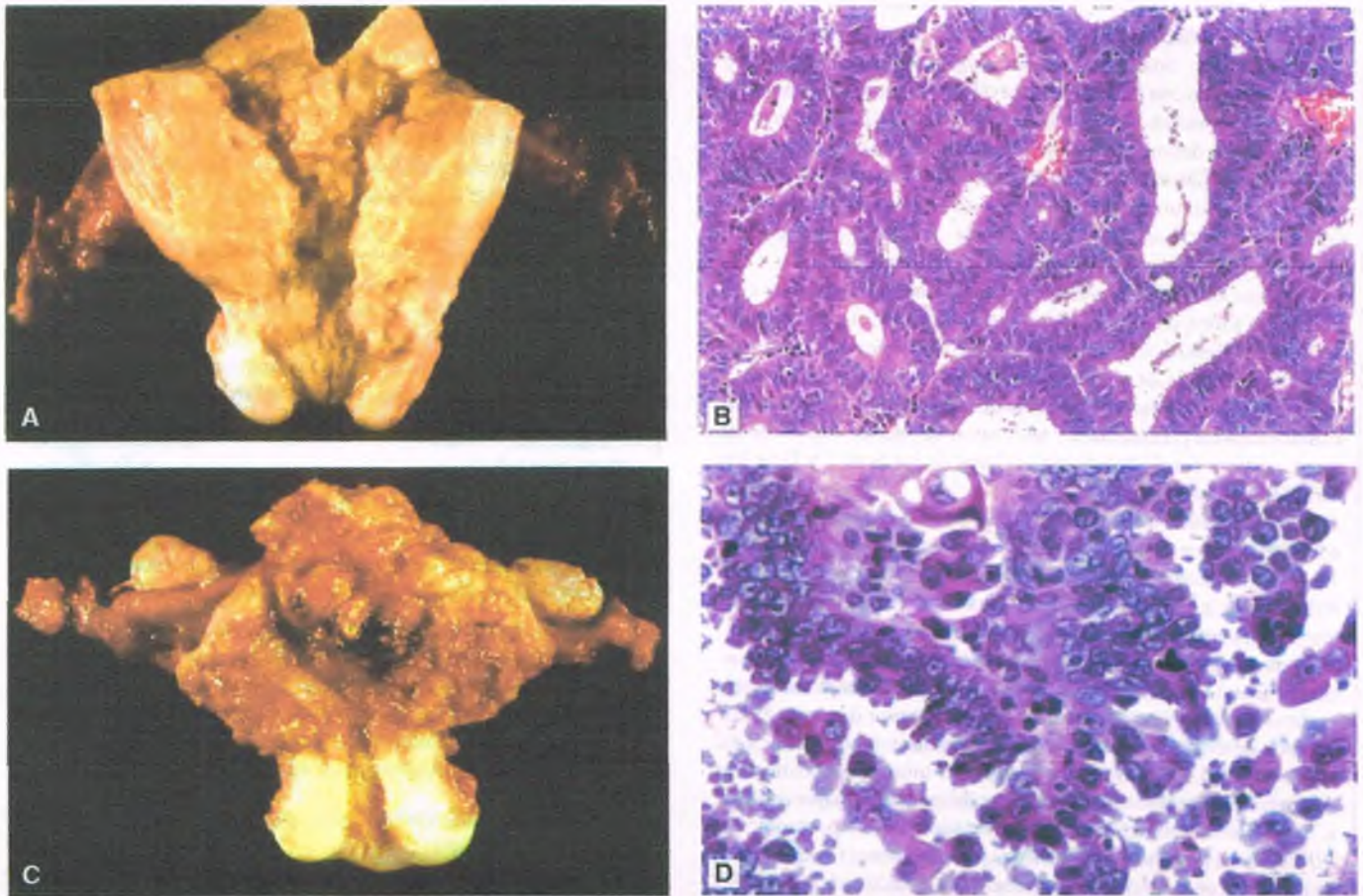


Figura 18-34. Adenocarcinoma del endometrio. **A, B. Carcinoma endometriode.** Tumor polipoides sólo con invasión superficial del miometrio. Adenocarcinoma bien diferenciado (grado 1). Las glándulas neoplásicas se parecen a las glándulas endometriales normales. **C, D. Carcinoma no endometriode.** Gran tumor hemorrágico y necrótico con invasión profunda del miometrio. Carcinoma seroso (atipia citológica grave) que exhibe estratificación de células tumorales aplásicas y mitosis anormales.

La incidencia del cáncer endometrial varía con la edad, de 12 casos por 100 000 mujeres a la edad de 40 años, a una tasa siete veces más alta a los 60 años. Tres cuartas partes de las mujeres con cáncer endometrial son menopáusicas. La edad media en el momento del diagnóstico es de 63 años.

El carcinoma endometrial se clasifica en dos tipos diferentes (fig. 18-34 y tabla 18-7). Los tumores tipo I (alrededor del 80%), carcinomas endometrioides, con frecuencia van precedidos por precursores NIE y se relacionan con estimulación estrogénica. Se producen sobre todo en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas y se asocian con obesidad, hiperlipidemia, anovulación, infertilidad y menopausia tardía. De manera característica, la mayoría de los carcinomas endometrioides están confinados en el útero y siguen un curso favorable. En contraste, los tumores tipo II (alrededor de 10%) son carcinomas serosos en gran medida papilares, no endometrioides, que se originan de manera ocasional en pólipos endometriales o en lesiones precancerosas de endometrios atróficos (carcinoma "intraepitelial" endometrial). Los tumores tipo II no guardan relación con la estimulación estrogénica o la hiperplasia, invaden con facilidad el miometrio y los espacios vasculares y son muy letales. Las alteraciones moleculares de los carcinomas endometrioides (tipo I) son diferentes de las de los carcinomas no endometrioides (tipo II).

El cáncer endometrial también se produce en asociación con una incidencia más alta de cáncer de mama y ovario en mujeres con relación cercana, lo que sugiere una predisposición genética. Es también el cán-

cer extracolónico más común en mujeres con el síndrome de cáncer colónico no poliposo hereditario, un defecto en la reparación del ADN que no coincide que también se relaciona con los cánceres de mama y ovario.

Tabla 18-7

Características clinicopatológicas del carcinoma endometrial

	Tipo I: carcinoma endometriode	Tipo II: carcinoma seroso
Edad	Premenopausia y perimenopausia	Postmenopausia
Estrógeno sin oposición	Presente	Ausente
Precursor de hiperplasia	Presente	Ausente
Grado	Bajo	Alto
Invasión del miometrio	Superficial	Profunda
Comportamiento del crecimiento	Estable	Progresivo
Alteraciones genéticas	Inestabilidad del microsatélite, PTEN, PIK3CA, catenina- β	Mutaciones de p53, pérdida de la heterocigosidad



PATOGENIA MOLECULAR: Ha sido propuesto un modelo dualístico de carcinogénesis endometrial. De acuerdo con este modelo, las células endometriales normales se transforman en carcinoma endometriode a través de errores de replicación denominados "inestabilidad del microsatélite" y la acumulación subsecuente de mutaciones en los oncogenes y en los genes supresores tumorales. En el tipo no endometriode de carcinoma, las alteraciones de p53 y la pérdida de la heterocigosidad en numerosos cromosomas dirige la transformación maligna.

Aunque este modelo describe casos paradigmáticos, hay con frecuencia superposición en las características clínicas, patológicas, inmunohistoquímicas y moleculares de los tumores. Por consiguiente, algunos de los carcinomas no endometrioides (tipo II) parecen desarrollarse como consecuencia de la progresión de carcinomas endometrioides preexistentes y tales tumores pueden compartir las características patológicas y moleculares de los tipos I y II de los carcinomas endometriales.

En la transición de la hiperplasia endometrial al carcinoma endometriode se producen numerosas alteraciones genéticas (fig. 18-35). En tumores esporádicos, la inestabilidad del microsatélite es resultado de la hipermetilación del promotor de *hMLH1* y lleva a mutaciones en numerosos genes críticos que contienen microsatélites, y que participan en la apoptosis, la proliferación y la diferenciación celular. La amplia gama de mutaciones tal vez es suficiente para explicar la heterogeneidad tumoral. El gen supresor de tumor *PTEN* también desempeña un papel en la tumorigénesis endometrial (figs. 18-33 y 18-35). El *PTEN* es el gen supresor tumoral que se inactiva con más frecuencia (dos terceras partes de los casos), lo que conduce a la delección, mutación y/o hipermetilación del promotor. El *PIK3CA* es el gen que muta de manera más frecuente (hasta un 39% de los casos) en el carcinoma endometrial. La inactivación del *PTEN* libera a la vía PI3K-AKT, lo que evita la apoptosis y otorga la ventaja resultante en el crecimiento tumoral; las mutaciones de *PIK3CA* se observan rara vez en tales casos.

La mutación del gen de la catenina- β se da en el 50% de las hiperplasias atípicas (con diferenciación escamosa) y el 20% de los carcinomas endometrioides. Las mutaciones están relacionadas con

MMP-7 y la sobreexpresión de ciclina D-1. Aunque se encuentran con más frecuencia en tumores iniciales relacionados con un buen pronóstico, su importancia clínica todavía no ha sido establecida.

Por lo tanto, cinco alteraciones moleculares principales han sido descritas en los carcinomas endometrioides de tipo I (fig. 18-35): inestabilidad de microsatélites (25 al 30% de los casos), mutaciones del *PTEN* (30 al 60% de los casos), mutaciones en el *PIK3CA* (26 al 39%), mutaciones del *k-RAS* (10 al 30%), y mutaciones en la catenina- β (*CTNNB1*) con acumulación de proteínas nucleares (25 al 38% de los casos). En contraste, la mayor parte de los carcinomas no endometrioides de tipo II muestra mutaciones p53, amplificación de *Her-2/neu* y pérdida de la heterocigosidad en varios cromosomas. Los carcinomas no endometrioides también pueden derivar de carcinomas endometrioides con inestabilidad del microsatélite a través de la progresión tumoral y de mutaciones subsecuentes del p53.



PATOLOGÍA: El cáncer endometrial crece con un patrón difuso o exofítico (fig. 18-34). Sin relación con su sitio de origen, el tumor tiende con frecuencia a comprometer múltiples áreas. Los tumores grandes suelen ser hemorrágicos y necróticos.

ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE DEL ENDOMETRIO:

Este tipo de cáncer endometrial está compuesto por completo por células glandulares y es la variante histológica más común (80 al 85% de los casos). El sistema FIGO divide este tumor en tres grados según la relación entre elementos glandulares con respecto a los sólidos, donde esto último implica poca diferenciación (tabla 18-8; fig. 18-36).

- **Grado 1:** Bien diferenciado; casi solo glándulas neoplásicas, con áreas sólidas mínimas (<5%)
- **Grado 2:** Diferenciación moderada; sobre todo glándulas y menos de la mitad de tumor sólido
- **Grado 3:** Escasa diferenciación; áreas grandes (más del 50%) de tumor sólido

Los núcleos de los adenocarcinomas endometriales tienen un espectro que va de pleomorfismo escaso a marcado, de manera habitual con nucléolos prominentes. Las figuras mitóticas son abundantes y pue-

Figura 18-35. De la hiperplasia endometrial al carcinoma endometriode: acontecimientos moleculares y genéticos. IM, inestabilidad del microsatélite.

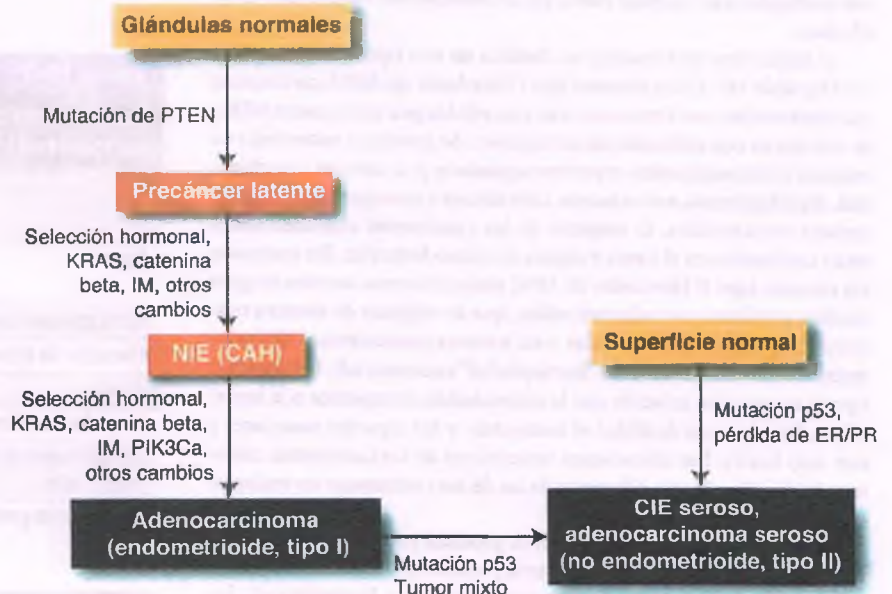


Tabla 18-8

Estadificación quirúrgica y gradación histopatológica del cáncer endometrial

Etapa	Descripción
I	Confinado al cuerpo
Ia	Sin invasión o con invasión del miometrio menor de la mitad
Ib	La invade la mitad o más del miometrio
II	Invade el estroma cervical*
III	Se extiende más allá del útero, pero no fuera de la pelvis verdadera
IIIa	Compromete la serosa o los anexos†
IIIb	Compromiso vaginal o del parametrio
IIIc	Metástasis a los ganglios pélvicos y/o paraaórticos
IIIc1	Ganglios linfáticos pélvicos positivos
IIIc2	Ganglios linfáticos paraaórticos positivos con o sin ganglios linfáticos pélvicos positivos
IV	Se extiende más allá de la pelvis verdadera o afecta la mucosa de la vejiga o el recto
IVa	Se disemina a los órganos adyacentes
IVb	Se disemina a órganos distantes

*El compromiso glandular endocervical solo debe considerarse como etapa I.
 †La citología peritoneal positiva debe reportarse de manera separada sin cambiar la etapa.

Gradación del tejido glandular (International Federation of Gynecology and Obstetrics): G-1, <5% sólido (muy diferenciado); G-2, 5-50% sólido (diferenciado con áreas parcialmente sólidas); G-3, >50% sólido (predominantemente sólido o completamente indiferenciado).

den ser anormales en los tumores menos diferenciados. Las células tumorales que crecen en láminas sólidas tienen en general escasa diferenciación.

ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE CON DIFERENCIACIÓN ESCAMOSA: Una tercera parte de los carcinomas endometriales contiene células escamosas y glándulas. Si el elemento escamoso solo muestra atipia mínima, el tumor es un **adenocarcinoma bien diferenciado con diferenciación escamosa** (antes llamado **adenoacantoma**) (fig. 18-37). Si el elemento escamoso parece maligno, el tumor es un **adenocarcinoma con escasa diferenciación y diferenciación escamosa** (también conocido como **carcinoma adenoescamoso**). Estas variantes representan el 22 y el 7% de todos los cánceres endometriales, respectivamente.

ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE DE TIPO SECRETOR: Por lo regular, esta variante se produce en la mujer premenopáusica. Es un adenocarcinoma endometrial típico, y por otra parte presenta una muy buena diferenciación. En algunos casos, las grandes vacuolas subnucleares de glucógeno se deben a la estimulación progestacional y pueden verse en solo uno de varios especímenes seriados. El carcinoma secretor, quizá debido a que es muy bien diferenciado, tiene el pronóstico más favorable.

OTROS TIPOS (NO ENDOMETRIOIDES) DE CARCINOMA ENDOMETRIAL: Los tipos no endometrioides de carcinoma endometrial son menos comunes y no se relacionan con la exposición a estrógenos. Son agresivos como grupo y la gradación histológica no es de utilidad clínica ni se diagnostica de manera independiente. Todos los casos se consideran de alto grado.

- El **adenocarcinoma seroso** recuerda al adenocarcinoma seroso del ovario por su aspecto histológico y comportamiento parecido (fig. 18-34 D). Con frecuencia, muestra diseminación transtubaria hacia

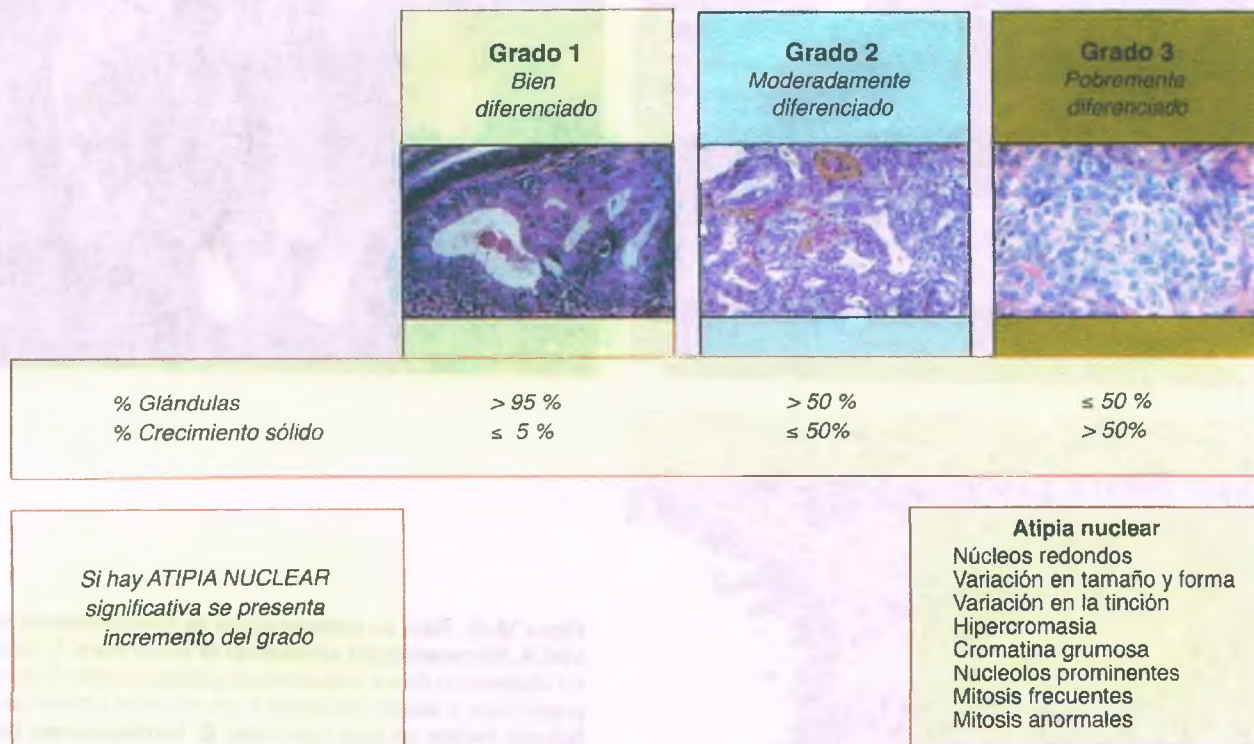


Figura 18-36. Gradación del adenocarcinoma endometrial. En primer lugar, el grado depende del patrón arquitectónico, pero la atipia nuclear significativa cambia de un grado tumoral 1 a uno de grado 2, y de un grado tumoral 2 a un grado 3. La atipia nuclear se caracteriza por núcleos redondeados; variaciones en la forma, tamaño y tinción; la hiperchromasia; la coloración grumosa; los nucleolos prominentes, y las mitosis frecuentes y anormales. Se considera atipia nuclear significativa si presenta incremento en el grado tumoral.

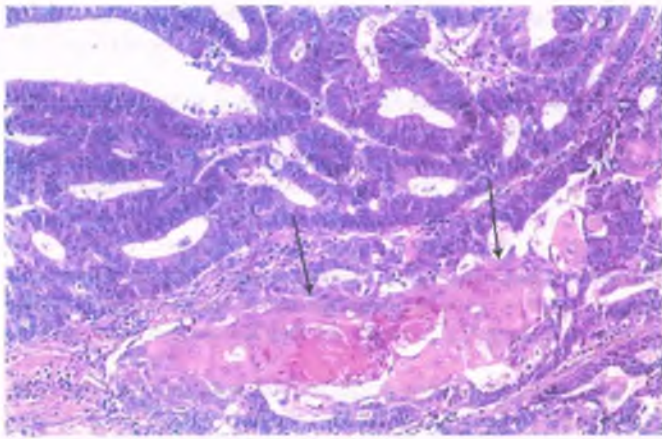


Figura 18-37. Diferenciación escamosa en el adenocarcinoma endometriode del endometrio. Las células escamosas bien diferenciadas (*flechas*) muestran atipia mínima. El patrón se denomina adenoacantoma cuando las células escamosas forman nidos y mórulas escamosas entre las glándulas.

las superficies peritoneales. Una forma in situ se ha denominado "carcinoma intraepitelial endometrial seroso" (CIE seroso), y no debe confundirse con la NIE descrita antes. Las pacientes con este tipo de tumor necesitan ser estadificadas y tratadas como si fuera un cáncer de ovario.

- El adenocarcinoma de célula clara es un tumor de la mujer mayor. Contiene grandes células con abundante glucógeno citoplasmático ("células claras") o células con núcleos bulbosos que revisten la luz glandular ("células en tachuelas") (fig. 18-38 A). Los carcinomas seroso y de célula clara tienen el peor pronóstico.
- El carcinosarcoma (tumor mesodérmico mixto maligno): en este tumor de gran malignidad (fig. 18-38 B), las células epiteliales pleomórficas se entremezclan con áreas que muestran diferenciación mesenquimatoso (fig. 18-38 C). Esta neoplasia mixta deriva de un clon común que se cree es de origen epitelial. El pronóstico está determinado por la presencia de un componente mesenquimatoso mezclado con el componente epitelial maligno, más que por el tipo específico de histología mesenquimatoso mostrada. La supervivencia total a 5 años es del 25%.

Aunque la mayoría de los carcinomas endometriales se origina en el cuerpo del útero, una pequeña proporción se origina en el segmento uterino inferior (istmo). Con frecuencia, estos tumores aparecen en mujeres menores de 50 años y suelen ser de alto grado y muy invasivos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: De manera habitual, los cánceres endometriales se desarrollan en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. La queja principal es el sangrado uterino anormal, en especial si el tumor se encuentra en etapas iniciales de crecimiento (es decir, confinado al endometrio). Desafortunadamente, la detección citológica cervicovaginal no muestra al cáncer endometrial temprano. El legrado fraccional es necesario para valorar la diseminación hacia el cérvix, mientras que el lavado perito-

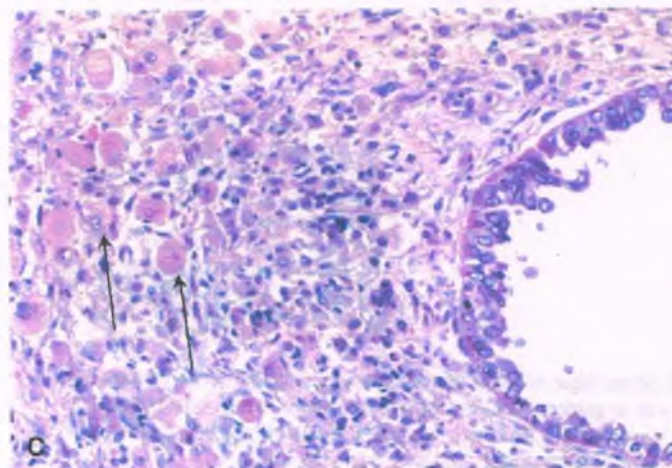
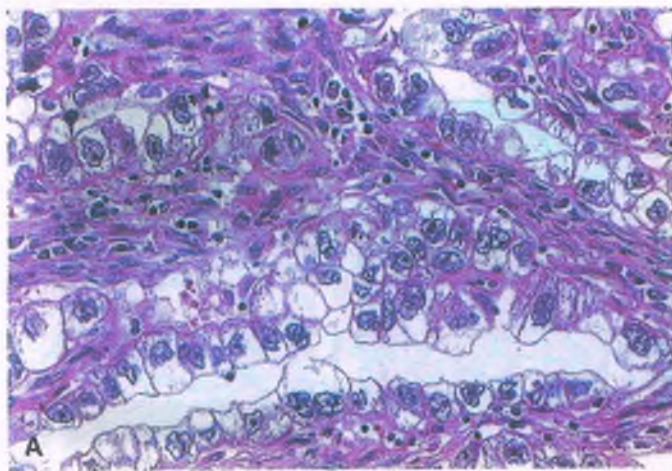


Figura 18-38. Tipos no endometrioides de adenocarcinoma endometrial. A. Adenocarcinoma endometrial de célula clara. El aspecto claro del citoplasma se debe a la disolución del glucógeno cuando el espécimen se procesó para su examen microscópico. Las células en tachuela con núcleos bulbosos revisten las luces glandulares. B. Carcinosarcoma (tumor de Müller mixto maligno). Masa sólida, parcialmente quística y necrótica que expande la cavidad uterina. C. Los rabdomioblastos (*elementos heterólogos, flechas*) aparecen como células pleomórficas, redondeadas, con un amplio citoplasma eosinófilo adyacente al epitelio maligno.

neal detecta el reflujo tubárico y la contaminación abdominal. La ultrasonografía transvaginal es una modalidad diagnóstica valiosa; un endometrio mayor de 5 mm de grosor se considera sospechoso. A diferencia del cáncer cervical, el cáncer endometrial puede diseminarse directamente hacia los ganglios linfáticos paraaórticos, lo que implica que se salta a los ganglios pélvicos. Las pacientes con cánceres avanzados también pueden desarrollar metástasis pulmonares (40% de los casos con metástasis).

Las mujeres con cánceres bien diferenciados confinados al endometrio suelen tratarse mediante histerectomía simple. La irradiación postoperatoria se considera si 1) el tumor muestra escasa diferenciación o es de tipo no endometrioide; 2) el miometrio presenta invasiones profundas; 3) el cérvix está afectado o 4) los ganglios linfáticos contienen metástasis.

La supervivencia del carcinoma endometrial se relaciona con múltiples factores: 1) etapa, tipo histológico y, en el caso de los tumores endometrioideos, grado; 2) edad, y 3) otros factores de riesgo como actividad del receptor de la progesterona, invasión miometrial profunda, extensión de la invasión linfovascular y resultados de los lavados peritoneales. Los niveles tumorales altos de receptores de estrógeno y progesterona y las tasas mitóticas bajas se correlacionan con un mejor pronóstico. La supervivencia actuarial de todas las pacientes con cáncer endometrial que siguen tratamiento es de 80% después de 2 años, para reducirse a 65% después de 10 años. Es más probable que los tumores que han penetrado el miometrio o invadido los ganglios linfáticos se hayan diseminado más allá del útero. Los cánceres endometriales que afectan el cérvix tienen un peor pronóstico. La diseminación fuera del útero supone el peor panorama (tabla 18-9).

Los tumores estrómicos endometriales representan menos del 2% de todos los cánceres uterinos

Algunos tumores estrómicos endometriales son sarcomas puros; en otros, los elementos sarcomatosos (estrómicos) y epiteliales están entre-

Tabla 18-9

Etapa, grado y supervivencia del cáncer endometrial

Etapa	Supervivencia a 5 años (%)		
	G-1*	G-2	G-3
I	90	69	52
II	80	42	12
III, IV	25	33	17

*G = grado IFGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*).

mezclados. La nomenclatura de estos tipos tumorales, el espectro de sus componentes histológicos y la correlación de cada tipo tumoral con su potencial para mostrar un comportamiento maligno se presentan en la tabla 18-10.

Sarcoma estrómico endometrial

Los tumores estrómicos puros se dividen en dos categorías principales basados en si el borde tumoral se expande o es infiltrante. Las lesiones expansivas que no invaden son **nódulos estrómicos benignos**, los cuales tienen poca importancia clínica. Los tumores con márgenes infiltrantes se denominan **sarcomas estrómicos**.



PATOLOGÍA: Los sarcomas estrómicos endometriales pueden ser polipoides y llenar la cavidad endometrial, o pueden invadir de manera difusa el miometrio. Grandes masas de células fusiformes con escaso citoplasma disecan el miometrio e invaden los conductos vasculares (fig. 18-39). Las células tumorales se parecen a las células estrómicas endometriales en la fase de proliferación. La atipia nuclear puede ser de mínima a grave, y la actividad mitótica puede ser

Tabla 18-10

Nomenclatura de los tumores uterinos

Tumor	Epitelio	Estroma	Conducta clínica
Epitelio y estroma			
Pólipo endometrial	Policlonal benigno	Neoplásico	Benigna
Hiperplasia endometrial benigna	Policlonal benigno	Policlonal benigno	Benigna
Neoplasia intraepitelial endometrial	Neoplásico	—	Premaligna
Adenocarcinoma endometrial	Neoplásico	—	Maligna
Nódulo estrómico endometrial	—	Neoplásico	Benigna
Sarcoma estrómico endometrial	—	Neoplásico	Maligna de bajo grado
Sarcoma indiferenciado	—	Neoplásico	Maligno
Adenosarcoma	Desconocido	Neoplásico	Maligna de bajo grado
Carcinosarcoma	Neoplásico	Neoplásico, células epiteliales transformadas	Maligno
Músculo liso			
Leiomioma	—	Neoplásico	Benigna
Leiomioma celular	—	Neoplásico	Benigna
Leiomiomatosis intravenosa	—	Neoplásico	Agresiva localmente
Leiomiomasarcoma	—	Neoplásico	Maligna

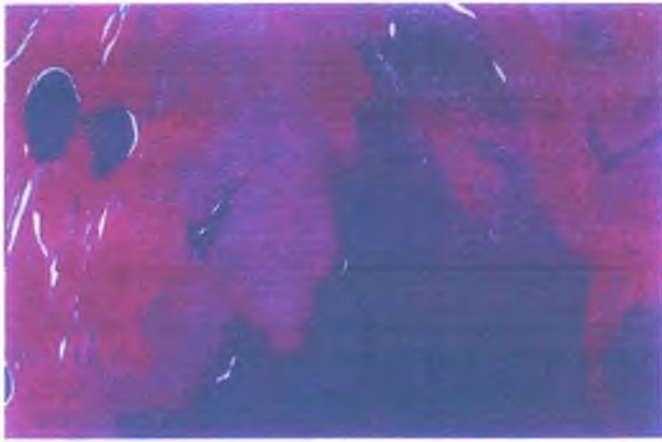


Figura 18-39. Sarcoma estromático endometrial de grado bajo. El miometrio está irregularmente invadido por el tumor, el cual invade los espacios vasculares.

restringida. La expresión de CD-10 y de receptores de estrógeno y progesterona ayuda a confirmar el diagnóstico. El sarcoma de alto grado que se origina en el endometrio pierde todo parecido antigénico y morfológico con el estroma endometrial y por lo tanto se designa como **sarcoma endometrial indiferenciado**.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Pueden transcurrir muchos años antes de que los sarcomas estromáticos endometriales recurran clínicamente, y las metástasis pueden suscitarse incluso si el tumor original estaba confinado en el útero en la operación inicial. De manera habitual, las recurrencias afectan la pelvis, en primer lugar, seguidas por las metástasis pulmonares. La supervivencia prolongada e incluso la cura son factibles, pese a las metástasis. En contraste, los sarcomas endometriales indiferenciados recurren pronto, por lo general con amplia diseminación de metástasis, incluso si produjeron poca invasión miometrial. Los sarcomas estromáticos endometriales pueden tratarse con éxito mediante cirugía y tratamiento con progestinas, con una expectativa del 90% de supervivencia 10 años después del diagnóstico.

Adenosarcoma uterino

El adenosarcoma uterino (de Müller) es un tumor de bajo grado diferente con epitelio glandular benigno y estroma maligno (fig. 18-40).

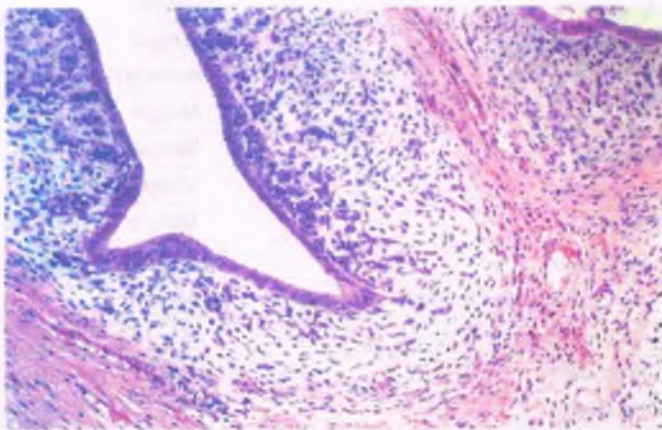


Figura 18-40. Adenosarcoma. Hay manguitos periglandulares de células estromáticas atípicas con actividad mitótica.

Debe distinguirse del carcinosarcoma, en el cual los elementos epiteliales y estromáticos son malignos y que es altamente agresivo.

De manera típica, el adenosarcoma se presenta como una masa polipoide dentro de la cavidad endometrial. El epitelio glandular se parece a la fase proliferativa de las glándulas endometriales, pero en ocasiones pueden reconocerse el epitelio escamoso y el epitelio de tipo mucinoso. El estroma es celular, puede mostrar actividad mitótica, es con frecuencia más denso con respecto al epitelio glandular (manguitos periglandulares) y recuerda a las células estromáticas endometriales en la fase proliferativa del ciclo. Una cuarta parte de las pacientes con adenosarcoma termina por sucumbir a la recurrencia local o a la diseminación metastásica.

El leiomioma es el tumor más común del tracto genital femenino

Los leiomiomas, tumores benignos que se originan en el músculo liso, se conocen de manera coloquial como "miomas" o "fibroides". Si se incluyen los tumores diminutos, los leiomiomas aparecen en el 75% de las mujeres mayores de 30 años. Son raros antes de los 20 años, y la mayoría se retrae o involuciona después de la menopausia. Aunque con frecuencia son múltiples, cada tumor es monoclonal (cap. 5). Los estrógenos promueven su crecimiento, pero no lo inician.



PATOLOGÍA: A simple vista, los leiomiomas son firmes, de color gris pálido, verticilados y carentes de cápsula (fig. 18-41 y 18-42). Pueden variar desde 1 mm a más de 30 cm de diámetro. Su superficie de corte es abultada y los bordes son blandos y se diferencian del miometrio cercano. La mayoría de los leiomiomas es intramural, pero algunos son submucosos, subserosos o pediculados. Muchos, en especial los más grandes, muestran áreas de hialinización

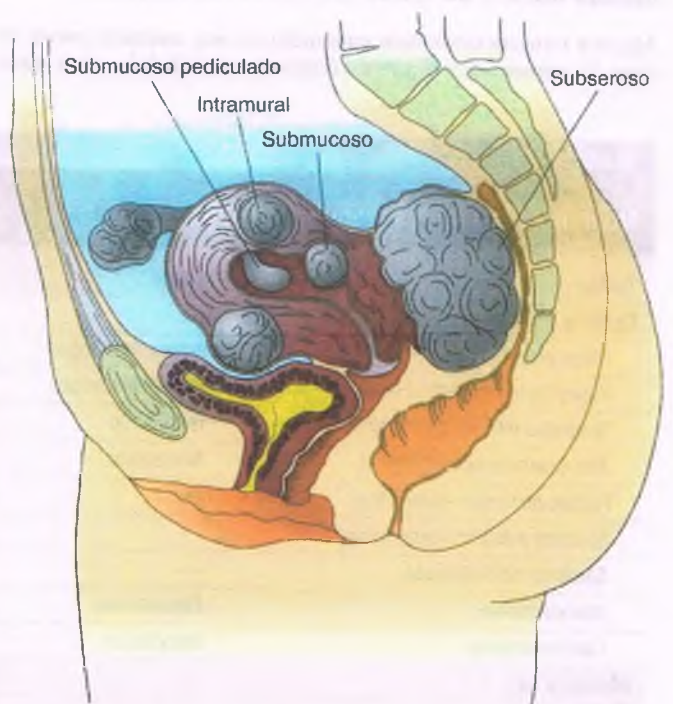


Figura 18-41. Leiomiomas en el útero. Los leiomiomas son intramurales, submucosos (uno pediculado aparece en la forma de un pólipo endometrial) y subserosos (uno comprime la vejiga y otro, el recto).

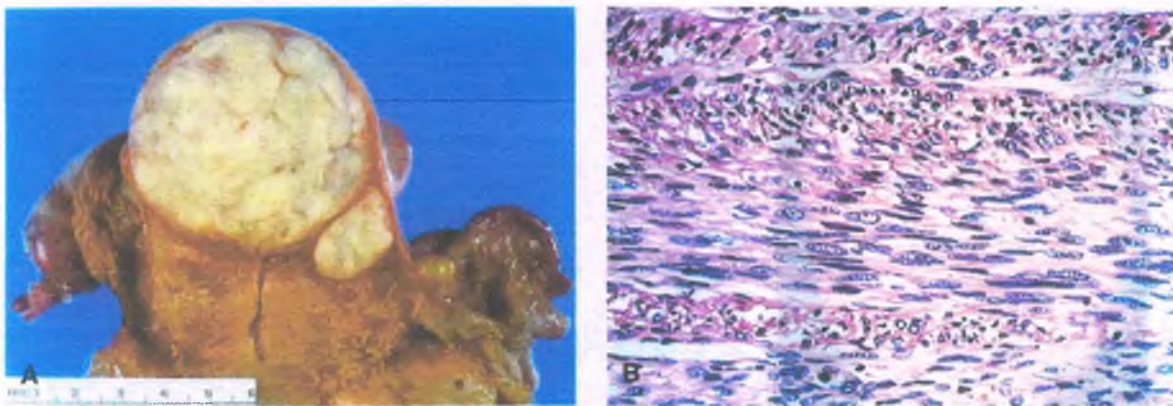


Figura 18-42. Leiomoma del útero. A. Un útero seccionado en dos partes muestra un tumor prominente, claramente delimitado, y voluminoso. B. Al examen microscópico, las células de músculo liso se organizan en fascículos, algunos de los cuales se cortaron de manera longitudinal (núcleos elongados) y otros en forma transversal.

degenerativa que está claramente demarcada del miometrio normal adyacente. Los leiomiomas muestran poca actividad mitótica (menos de cuatro mitosis por un aumento de 10 campos de alto poder, pérdida o falta de atipia nuclear y necrosis geográfica y tienen escaso potencial maligno o ninguno. “El leiomioma activo desde el punto de vista mitótico” es uno que muestra actividad mitótica vigorosa pero es relativamente pequeño, muestra una demarcación clara del miometrio normal adyacente y carece de necrosis geográfica y atipia celular significativa. Suele ser benigno.

Al examen microscópico, los leiomiomas muestran fascículos entrelazados de células en forma de huso uniformes, en las cuales se observan núcleos alargados y extremos romos (fig. 18-42 B). El citoplasma es abundante, eosinófilo y fibrilar. Las células de los leiomiomas y del miometrio adyacente son idénticas desde el punto de vista citológico, pero los leiomiomas son fáciles de distinguir por su circunscripción, nodularidad y celularidad más densa.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los leiomiomas submucosos pueden causar hemorragias debido a ulceración o adelgazamiento, superposición al endometrio o a que se vuelven pediculados y protruyen a través del orificio cervical, lo que provoca dolores tipo calambre. Muchos leiomiomas intramurales son sintomáticos debido a su propia masa, y los grandes pueden interferir con la función intestinal o vesical o causar distocia durante el parto. Los leiomiomas pediculados que se extienden sobre la serosa uterina pueden interferir con la función de las vísceras cercanas. Los leiomiomas también pueden infectarse y volverse dolorosos si sufren torsión.

Los leiomiomas suelen mostrar un crecimiento lento, pero en ocasiones crecen con rapidez durante el embarazo. Los grandes leiomiomas sintomáticos se resecan mediante miomectomía o histerectomía. Su ablación mediante trombosis arterial también ha sido usada en tiempos recientes.

La leiomiomatosis intravenosa no metastatiza

La leiomiomatosis intravenosa es una rara afección en la que el músculo liso benigno crece dentro de las venas uterinas y pélvicas. Esta afección puede originarse tras la invasión vascular de un leiomioma uterino preexistente o debida al crecimiento del músculo liso venoso. Puede ser evidente durante la operación como extensiones agusanadas cercanas a la superficie uterina externa o como proyecciones que se introducen

dentro de las venas uterinas en los ligamentos anchos. Aunque pueden crecer de manera extensa dentro de los vasos sanguíneos, estas neoplasias no metastatizan. Han resultado pocos casos fatales de la extensión directa de los leiomiomas desde las venas pélvicas a la vena cava inferior y a la aurícula derecha. El tratamiento consiste en una histerectomía abdominal total.

El leiomiosarcoma es muy raro comparado con el leiomioma

El leiomiosarcoma es una enfermedad maligna del músculo liso cuya incidencia es solo una milésima parte de su contraparte benigna. Representa el 2% de las enfermedades malignas uterinas. Su patogenia es incierta, pero cuando menos algunos parecen originarse dentro de los leiomiomas. Las mujeres con leiomiosarcomas tienen en promedio 10 años más (edad por encima de 50 años) que aquellas con leiomiomas, y los tumores malignos son más grandes (10 a 15 cm comparados con 3 a 5 cm) (fig. 18-43 A).



PATOLOGÍA: El leiomiosarcoma debe sospecharse si un aparente leiomioma es blando, muestra áreas de necrosis durante el examen directo, tiene bordes irregulares (invasión del miometrio adyacente) o no protruye por arriba de la superficie cuando se corta. La actividad mitótica, la atipia celular y la necrosis geográfica son los mejores criterios diagnósticos. Por lo regular, hay una transición brusca desde el tumor viable a grandes zonas de necrosis, con un borde intermedio de células tumorales parcialmente viables. Los vasos sanguíneos, si están presentes, pueden estar rodeados por un borde delgado de células tumorales viables. La evidencia de que un tumor de músculo liso uterino es un leiomiosarcoma incluye 1) presencia de necrosis geográfica (fig. 18-43 B); 2) 10 o más mitosis con un aumento de 10 campos de alto poder (fig. 18-43 C), si el tumor es mayor de 5 cm de diámetro; 3) cinco o más mitosis con un aumento de 10 campos de alto poder, con necrosis geográfica y atipia citoplasmática/nuclear difusa, y 4) tumores de músculo liso mixoide y epitelioide con cinco o más mitosis con un aumento de 10 campos de alto poder. El tamaño es importante: los tumores menores de 5 cm de diámetro casi nunca recurren.

La mayoría de los leiomiosarcomas son grandes y están avanzados cuando se detectan. Por lo tanto, suelen ser fatales a pesar de las combinaciones de operación, radioterapia y quimioterapia. Cerca de la mitad de las recurrencias se presenta primero en el pulmón y la supervivencia a 5 años es de alrededor del 20%.

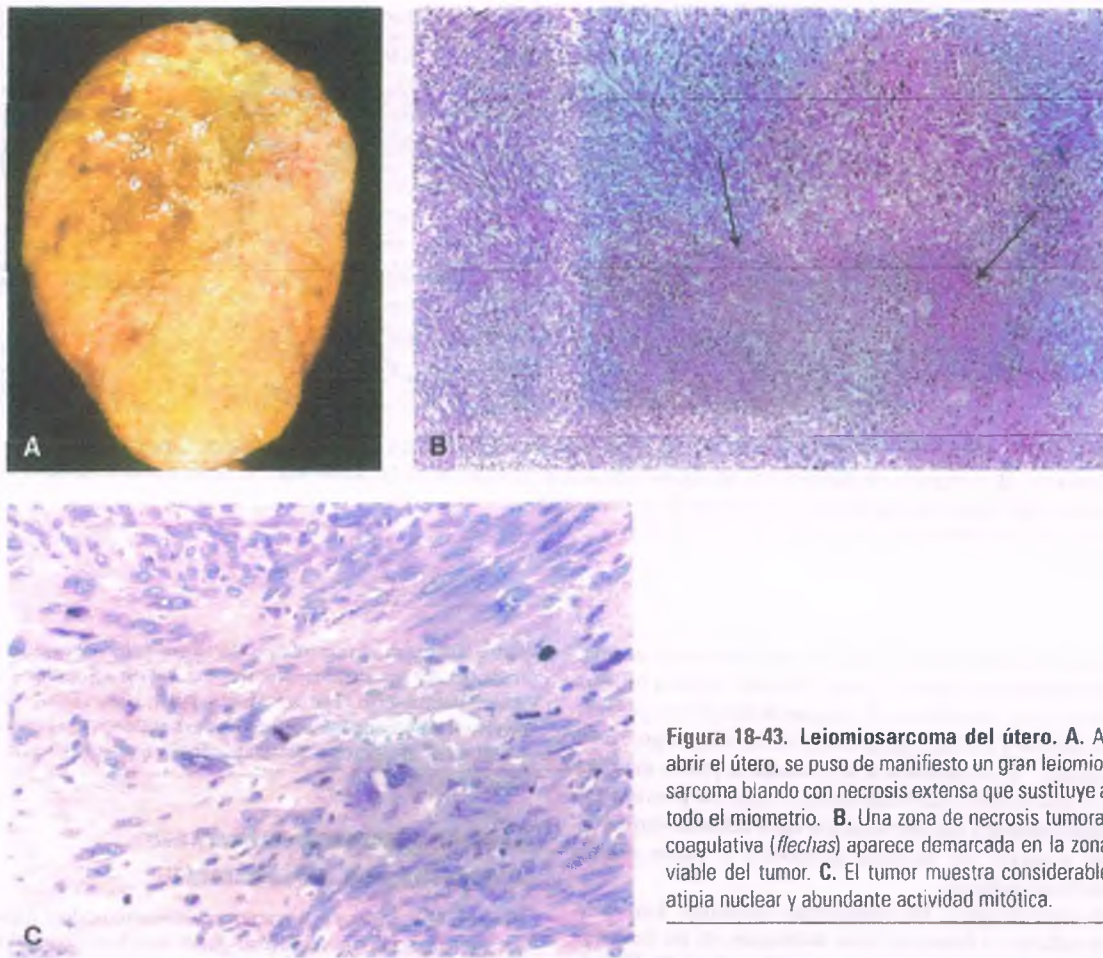


Figura 18-43. Leiomiosarcoma del útero. A. Al abrir el útero, se puso de manifiesto un gran leiomiosarcoma blando con necrosis extensa que sustituye a todo el miometrio. B. Una zona de necrosis tumoral coagulativa (flechas) aparece demarcada en la zona viable del tumor. C. El tumor muestra considerable atipia nuclear y abundante actividad mitótica.

TROMPA DE FALOPIO

Anatomía

Las trompas de Falopio se extienden desde el fondo uterino a los ovarios. Una porción intersticial, el **istmo**, se localiza dentro del cuerno del útero y conecta la cavidad uterina con la porción recta de la trompa. A medida que la trompa se extiende hacia el ovario, se incrementa su diámetro para formar la **ampolla**, la cual se fusiona con el **infundíbulo**. El extremo fimbriado se abre como la campana de una trompeta y tiene muchas extensiones similares a dedos que envuelven el ovario. Las células de revestimiento son ciliadas, y son importantes para el transporte del huevo.

Salpingitis

La **salpingitis** es la inflamación de las trompas de Falopio, de manera típica, debida a infecciones ascendentes desde la parte inferior del tracto genital. Los microorganismos causales más comunes son *N. gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Chlamydia* y *Mycoplasmas*, y la mayoría de las infecciones es polimicrobiana. Los episodios agudos de salpingitis (en particular si se relacionan con clamidia) pueden ser asintomáticos. Una trompa de Falopio dañada por una infección previa es particularmente susceptible de reinfección en la mayoría de los casos. La salpingitis crónica se desarrolla solo después de episodios repetidos de salpingitis aguda.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

En la salpingitis aguda, hay infiltrado polimorfonuclear marcado, edema pronunciado y congestión de los pliegues mucosos (plicas). En la salpingitis crónica, el infiltrado inflamatorio predominante es de linfocitos y células plasmáticas; el edema y la congestión suelen ser mínimos. En etapas tardías, las trompas de Falopio pueden cerrarse y distenderse con pus (**piosálpinx**) o trasudado (**hidrosálpinx**).

Las trompas de Falopio permiten que las infecciones del tracto genital inferior asciendan hacia la cavidad peritoneal y produzcan peritonitis y enfermedad inflamatoria pélvica. Las adherencias fibrinosas entre la serosa de la trompa y las superficies peritoneales circundantes se organizan en adherencias fibrosas delgadas (adherencias tipo "cuerda de violín"). El ovario adyacente también puede quedar incluido, y a veces dar origen a un **absceso tuboovárico**.

Las complicaciones también se deben al daño en sí de la trompa de Falopio. La destrucción del epitelio o el depósito de fibrina sobre la mucosa conducen a la formación de puentes de fibrina que causan la adherencia de las plicas entre sí. En la salpingitis crónica grave, las adherencias son densas y determinan la formación de un extremo romo, en palillo de tambor, en la trompa. La consecuencia de una luz bloqueada puede ser un hidrosálpinx o un piosálpinx. El daño causado por salpingitis crónica puede alterar la motilidad general y el pasaje de los espermatozoides, en cuyo caso resulta un cuadro de **infertilidad**. La salpingitis crónica es una causa común de **embarazo ectópico**, ya que las plicas mucosas adherentes crean bolsas en las cuales queda atrapado el huevo.

Embarazo ectópico

El embarazo ectópico implica la implantación de un huevo fertilizado fuera del endometrio. La frecuencia del embarazo ectópico en Estados Unidos se ha incrementado tres veces, al 1.5% de los nacimientos vivos, en las pasadas dos décadas, aunque la mortalidad disminuyó de manera acentuada. *Más del 95% de los embarazos ectópicos tiene lugar en la trompa de Falopio, la mayoría de estos en los tercios distal y medio.*



PATOLOGÍA: Se produce un embarazo ectópico cuando el paso de un concepto a lo largo de la trompa es impedido, por ejemplo, por adherencias mucosas o por una motilidad tubaria anormal debida a una enfermedad inflamatoria o endometriosis. El trofoblasto penetra con facilidad en la mucosa tubaria y en la musculatura. La sangre que se origina a causa de la implantación tubaria ingresa a la cavidad peritoneal y causa dolor abdominal. El embarazo ectópico también se relaciona con sangrado uterino anómalo después de un periodo de amenorrea y con las células de Arias-Stella en el endometrio. La delgada pared tubaria suele romperse alrededor de la semana 12 de gestación. *La rotura tubaria pone en riesgo la vida ya que puede causar una rápida exsanguinación.*

La rotura de la porción intersticial de la trompa produce una hemorragia intraabdominal mayor que la rotura en otras localizaciones debido a que la vasculatura en ese sitio es mayor y la rotura se produce en una etapa de la gestación más avanzada. En el istmo, la trompa se rompe pronto (dentro de las primeras 6 semanas) debido a que su gruesa pared muscular no permite mucha distensión. Los embarazos tubáricos en la ampolla tienden a ser de duración más prolongada debido a que la pared tubaria distensible puede acomodar a un embarazo en crecimiento por un periodo de tiempo mayor.

El embarazo ectópico debe tratarse con celeridad mediante una intervención quirúrgica o quimioterapia. La administración de metotrexato acaba con el embarazo ectópico y se usa cuando el concepto es menor de 4 cm.

Tumores de la trompa de Falopio

Los tumores de la trompa de Falopio son raros. El más común es el tumor adenomatoide, el cual es de origen mesotelial y es pequeño, circunscrito. Se origina en el mesosálpinx y muestra células mesoteliales benignas que revisten los espacios en forma de hendidura.

El compromiso de la trompa de Falopio por metástasis o implantes desde el ovario adyacente y por neoplasias uterinas excede de lejos la frecuencia del cáncer primario, que es excepcional. La mayoría de las enfermedades malignas primarias corresponde al adenocarcinoma, con una incidencia pico entre los 50 y 60 años de edad. Observaciones recientes sugieren que muchos casos de carcinoma ovárico seroso de alto grado (v. a continuación) pueden originarse en el extremo fimbriado de la trompa de Falopio. El tumor es bilateral en el 25% de los casos. El pronóstico es malo, puesto que la enfermedad casi siempre se detecta en una etapa tardía. El tratamiento es similar al del cáncer ovárico.

OVARIO

Anatomía y embriología

Los ovarios son órganos pares que flanquean el útero. Están fijos a la superficie posterior del ligamento ancho en una fosa peritoneal superficial entre los vasos ilíacos externos y el uréter. Cada ovario consta de 1) una superficie epitelial; 2) un estroma mesenquimatoso que contiene células productoras de esteroides y 3) células germinales. Tiene una corteza externa y una médula interna.

Los ovarios aparecen en una etapa temprana de la vida fetal como tumefacciones de la cresta genital. En el día gestacional 19, las células germinales migran desde el saco amniótico primitivo hacia las gónadas y se multiplican por división mitótica. Para el día 40, los ovarios y los testículos ya muestran diferencias histológicas. Hacia el tercer trimestre de la vida fetal, las células germinales detienen su multiplicación y en su lugar continúan su desarrollo a través de la meiosis. De 1 millón de folículos primordiales presentes al momento de nacer, solo el 70% permanece para la época de la pubertad y apenas un 15% persisten para la edad de 25 años. Solo unos 450 huevos se liberan en realidad durante la vida reproductiva promedio de 35 años de la mujer.

El mesénquima de la corteza ovárica consiste en células similares a los fibroblastos con forma fusiforme. Estas dan origen a las células de la ranulosa y de la teca, las cuales forman una unidad funcional alrededor de cada huevo (teca interna y teca externa). El complejo de una célula germinal y las células granulosa de apoyo se conoce primero como un folículo primordial. Durante el período reproductivo, cada mes se desarrolla un folículo dominante para convertirse en un folículo de De Graaf, el cual se rompe durante la ovulación. La ovulación en sí se relaciona con frecuencia con un dolor de tipo calambre leve, el cual, si es más acentuado, se llama *mittelschmerz* (es decir, dolor en la parte media del ciclo). Con frecuencia se lo confunde con apendicitis. Después de la ovulación, las células de la granulosa folicular se luteinizan, con hipertrofia y acumulación de lípidos. Entonces secretan progesterona además de estrógenos. El folículo colapsado se vuelve de color amarillo brillante y se convierte en cuerpo lúteo (cuerpo amarillo).

Las células ováricas de origen estrómicico incluyen a las células del hilio y a aquellas que recuerdan a las células luteinizadas de la teca interna, que son células que responden a las hormonas hipofisarias. Estas células especializadas producen y secretan andrógenos y estrógenos, los cuales estimulan la proliferación en los órganos finales (p. ej., útero). También inhiben la función hipotalámica por asas de retroalimentación negativas.

Lesiones quísticas de los ovarios

Los quistes son la causa más común de ovarios agrandados. Los que se originan en el epitelio superficial invaginado (quistes serosos) son muy comunes. Casi todos los demás derivan de los folículos ováricos.

Los quistes foliculares tienden a ser asintomáticos

Los quistes foliculares son estructuras de pared delgada llenas de líquido, revestidas por células de la granulosa y recubiertas por células de la teca interna. Aparecen a cualquier edad hasta la menopausia, son uniloculares y pueden ser únicos o múltiples, unilaterales o bilaterales. Estos quistes se originan en los folículos ováricos y guardan una relación probable con anomalías en la liberación hipofisaria de gonadotropinas.



PATOLOGÍA: Rara vez los quistes foliculares exceden de 5 cm de diámetro. Sin estímulos, las células de la granulosa de los quistes tienen núcleos uniformes, redondos y escaso citoplasma. Las células de la teca son pequeñas y en forma de huso. En ocasiones, las capas pueden luteinizarse y la pared de la luz contener grandes cantidades líquidas de estrógeno o progesterona. Si el quiste persiste, la producción hormonal puede causar pubertad precoz en una niña e irregularidad menstrual en una adulta. La única complicación significativa es el sangrado intraperitoneal leve (fig. 18-44).

El quiste del cuerpo lúteo puede sangrar

Un quiste del cuerpo lúteo es resultado de la resolución retardada de la cavidad central de un cuerpo lúteo. La síntesis continua de progesterona por

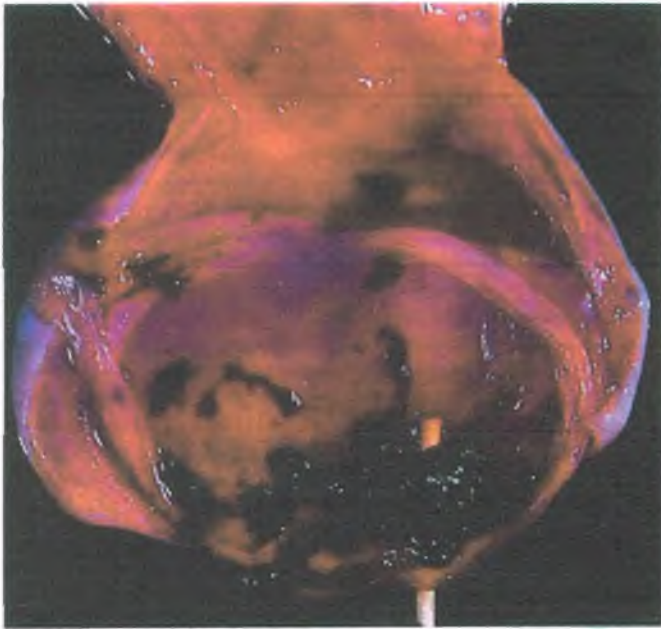


Figura 18-44. Quiste folicular del ovario. La rotura de este quiste folicular de paredes delgadas (palillo) produce una hemorragia intraabdominal.

el quiste lúteo provoca irregularidades menstruales. La rotura de un quiste puede causar hemorragia leve en la cavidad abdominal. De manera habitual, un quiste del cuerpo lúteo es unilocular, de 3 a 5 cm de tamaño y cuenta con una pared amarilla. El contenido del quiste varía desde un líquido serosanguinolento a sangre coagulada. El examen microscópico muestra numerosas células de la granulosa grandes y luteinizadas. Esta afección es autolimitada.

Los quistes luteínicos de la teca se relacionan con niveles altos de gonadotropina

Los quistes luteínicos de la teca también se conocen como *hiperreacción luteínica* y por lo regular son múltiples y bilaterales. Se relacionan con niveles altos de gonadotropina circulante (como en el embarazo, en la mola hidatidiforme, el coriocarcinoma y el tratamiento con gonadotropina exógena) o con impedimentos físicos (adherencias densas, fibrosis cortical) para la ovulación. Los niveles excesivos de gonadotropina conducen a una estimulación exagerada de la teca interna y a la formación quística extensa.



PATOLOGÍA: Múltiples quistes de pared delgada llenos con un líquido claro y una capa marcadamente luteinizada de la teca interna reemplazan ambos ovarios. El parénquima ovárico muestra edema y focos de células estrómicas luteinizadas. La hemorragia intraabdominal debida a la torsión o rotura del quiste puede requerir una intervención quirúrgica.

Síndrome de ovarios poliquísticos

La presentación del síndrome de ovario poliquístico, o **síndrome de Stein-Leventhal**, refleja 1) secreción excesiva de hormonas androgénicas; 2) anovulación persistente y 3) ovarios que contienen muchos quistes subcapsulares pequeños. De manera inicial, fue descrito como un síndrome de **amenorrea secundaria**, **hirsutismo** y **obesidad**. Sin

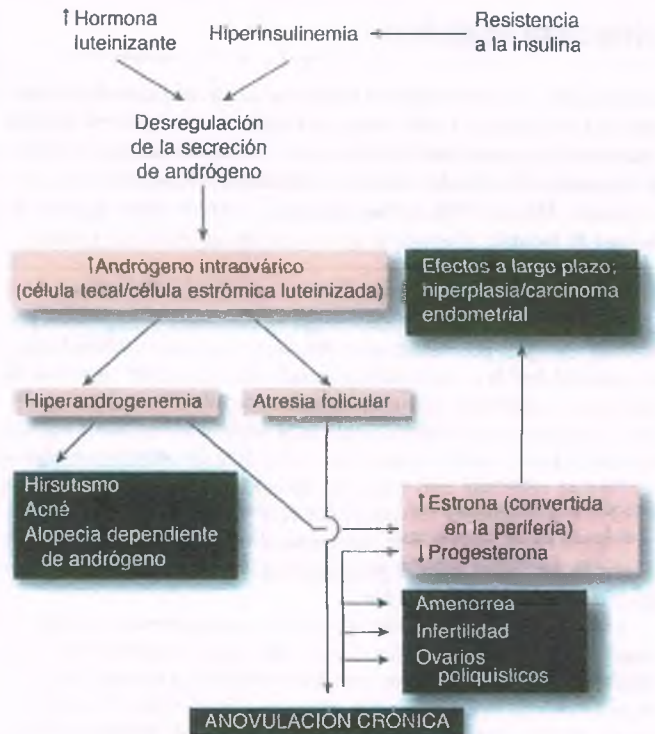


Figura 18-45. Patogénesis del síndrome de ovarios poliquísticos.

embargo, ahora se sabe que la presentación clínica es muy variable e incluye a mujeres amenorreicas que por otra parte son normales e, incluso más raro, carecen de características de ovarios poliquísticos. *Esta afección es una causa común de infertilidad: hasta el 7% de las mujeres experimenta el síndrome de ovarios poliquísticos.*



PATOGENIA MOLECULAR: El síndrome de ovario poliquístico es un estado de hiperandrogenismo ovárico funcional con niveles altos de LH, aunque este último incremento tal vez sea una consecuencia más que una causa de la disfunción ovárica (fig. 18-45).

1. Se piensa que la anomalía central es la producción ovárica aumentada de andrógenos, aunque la hipersecreción suprarrenal de andrógenos también puede estar presente. La enzima limitante de la velocidad biosintética de andrógenos, el citocromo P450 c17 α (17 α -hidroxilasa), la cual se expresa en el ovario y en la glándula suprarrenal, tiene alterada su regulación.
2. El exceso de andrógenos ováricos actúa de manera local para causar a) atresia folicular prematura, b) quistes foliculares múltiples y c) un estado anovulatorio persistente. La maduración folicular afectada causa secreción disminuida de progesterona. En la periferia, el hiperandrogenismo condiciona hirsutismo, acné y un patrón alopécico masculino (dependiente de andrógeno). Estas pacientes pueden presentar niveles altos de andrógenos séricos, como testosterona, androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona. Empero, hay variaciones individuales y algunas pacientes tienen niveles de andrógeno normales.
3. El exceso de andrógenos se convierte en estrógenos en el tejido adiposo periférico, un efecto que se exagera en la obesidad. La producción acíclica de estrógeno y la deficiencia de progesterona incrementan la secreción hipofisaria de LH.



Figura 18-46. Enfermedad poliquística del ovario. Secciones de corte de un ovario muestran numerosos quistes embebidos en un estroma esclerótico.

- Las mujeres con el síndrome de ovario poliquístico muestran marcada resistencia periférica a la insulina, desproporcionada con respecto al grado de obesidad. El mecanismo parece incluir un defecto posterior al receptor de la insulina, quizás relacionado con la expresión disminuida de un transportador de la glucosa. En cualquier caso, se ve que la hiperinsulinemia resultante contribuye a incrementar la hipersecreción ovárica de andrógenos y a la estimulación directa de la producción hipofisaria de LH.



PATOLOGÍA: Ambos ovarios están agrandados. La superficie es lisa debido a la falta de ovulación. En un corte, la corteza está engrosada y muestra numerosos quistes luteínicos de la teca, que de manera característica miden 2 a 8 mm de diámetro, dispuestos en la periferia, alrededor de un centro denso de estroma, o dispersos a través de una cantidad mayor de estroma (fig. 18-46). Las características microscópicas incluyen 1) numerosos folículos en etapas iniciales del desarrollo; 2) atresia folicular; 3) estroma incrementado, en ocasiones con células luteinizadas (hipertecosis), y 4) signos de falta de ovulación (cápsula gruesa, lisa, y ausencia de cuerpo lúteo y cuerpo albicans). Muchos quistes subcapsulares muestran zonas engrosadas de la teca interna, en las cuales algunas células pueden estar luteinizadas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Cerca de tres cuartas partes de las mujeres con infertilidad anovulatoria tienen síndrome de ovario poliquístico. Las pacientes se encuentran en la década de los 20 años y manifiestan obesidad temprana, problemas menstruales e hirsutismo. La mitad de las mujeres con el síndrome de ovario poliquístico es amenorrea y muchas otras tienen menstruaciones irregulares. En realidad, solo el 75% de las mujeres afectadas es infértil, lo que indica que algunas ovulan de manera ocasional. La actividad estrogénica acíclica sin oposición aumenta la incidencia de hiperplasia endometrial y adenocarcinoma.

El tratamiento del síndrome de ovario poliquístico abarca dos problemas comunes de la endocrinología reproductiva: hirsutismo y ano-

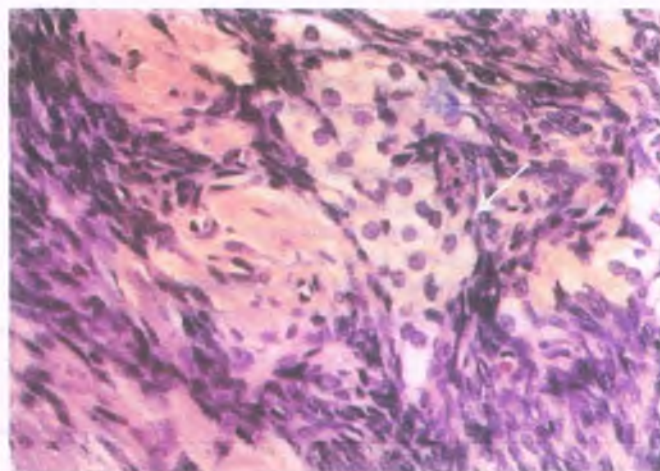


Figura 18-47. Hipertecosis del ovario. Están presentes (flecha) nidos de células estrómicas luteinizadas (ricas en lípidos).

vulación. El tratamiento predominante es hormonal y busca interrumpir el exceso constante de andrógenos. La resección en cuña del ovario proporciona la remisión temporal del síndrome, pero rara vez se usa hoy en día.

Hipertecosis estrómica

La hipertecosis estrómica es la luteinización focal de las células del estroma ovárico. Estas células estrómicas son funcionales con frecuencia y causan **virilización**. Esta afección es más común en la mujer posmenopáusica y, en una forma microscópica, se encuentra en una tercera parte de los ovarios posmenopáusicos.



PATOLOGÍA: Si se detecta hipertecosis estrómica clínica, por lo general debido a signos de masculinización, ambos ovarios están agrandados, a veces hasta una dimensión mayor de 8 cm. La serosa es lisa, y la superficie de corte es homogénea, firme y café a amarilla. En la corteza o la médula se observan (fig. 18-47) nidos solitarios o nódulos de células estrómicas hialinizadas con eosinofilia profunda, y con frecuencia con citoplasma vacuolado. Las células luteinizadas tienen un gran núcleo central con un nucléolo prominente, una característica que comparten con todas las células estrómicas con actividad hormonal del ovario.

Tumores ováricos

Hay muchos tipos de tumores ováricos, entre los que se incluyen los benignos, los limítrofes y los malignos. Alrededor de dos terceras partes surgen en mujeres en edad reproductiva; menos del 5% se desarrolla en niñas. Alrededor del 80% de los tumores ováricos es benigno. Casi el 90% de los tumores malignos y limítrofes se diagnostica después los 40 años de edad.

Los tumores ováricos se clasifican por el tipo de célula ovárica de origen (fig. 18-48). La mayoría son **tumores epiteliales comunes** (alrededor del 60%) y se origina en el epitelio seroso. Otros grupos importantes son tumores de células germinales (30%), del cordón sexual/estromales (8%) y tumores metastásicos del ovario. En el mundo occidental, los tumores epiteliales comunes representan alrededor del 90% de las enfermedades malignas del ovario, con el adenocarcinoma seroso como el más común de todos.

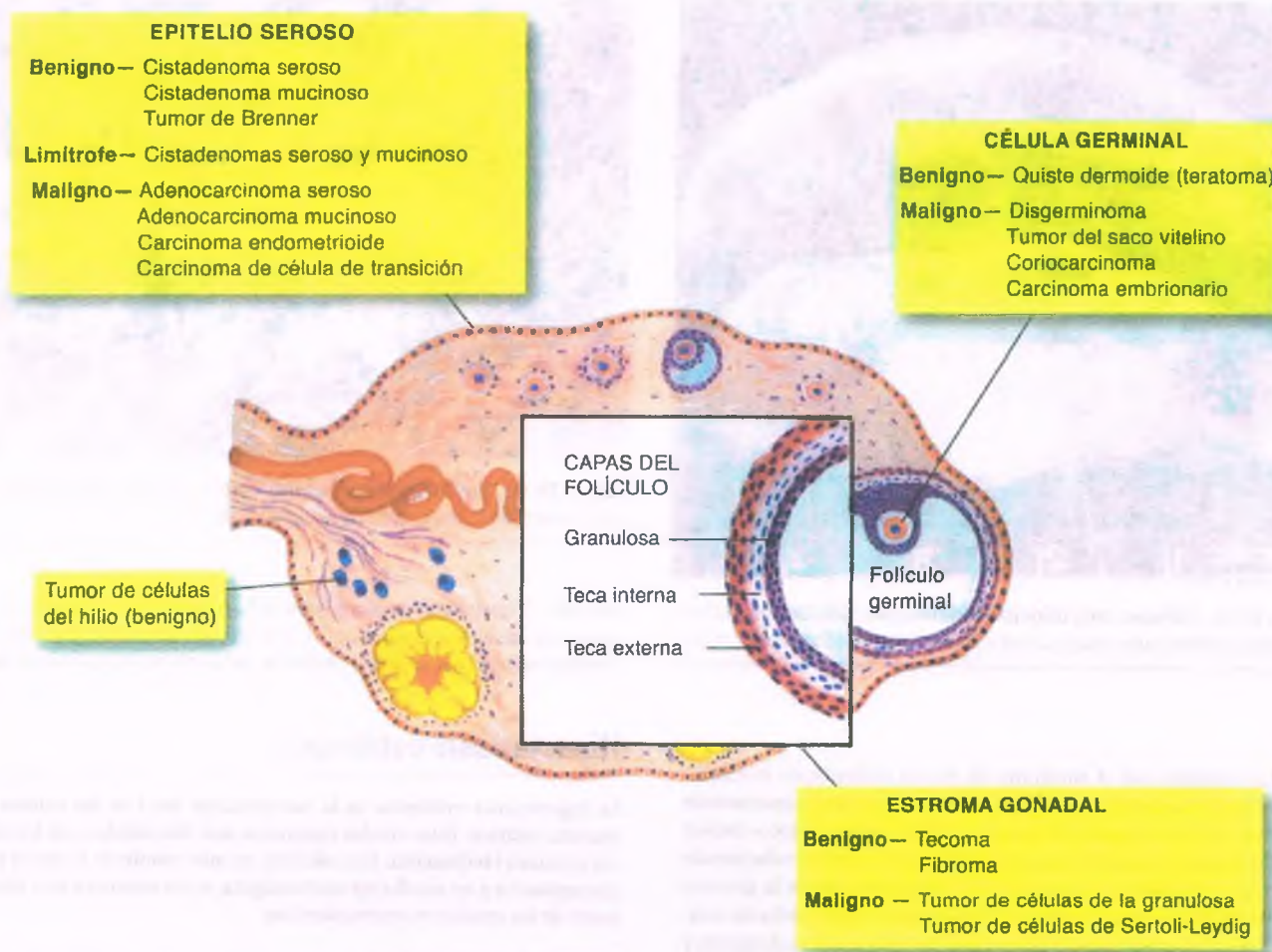


Figura 18-48. Clasificación de las neoplasias ováricas basada en la célula de origen.

El cáncer ovárico es la segunda enfermedad maligna ginecológica más frecuente detrás del cáncer endometrial y representa una tasa de mortalidad más alta que la de todos los otros cánceres genitales femeninos combinados (como es difícil de detectar al principio de su evolución donde todavía es curable, más de tres cuartas partes de las pacientes tienen tumores extraováricos diseminados en la pelvis o en el abdomen en el momento del diagnóstico). Hay 26 000 nuevos casos de cáncer ovárico diagnosticados cada año en Estados Unidos, y en ese mismo tiempo más de 16 000 mujeres mueren de la enfermedad (tabla 18-5). El riesgo de desarrollar cáncer ovárico a lo largo de la vida es del 2%. Estos tumores predominan en mujeres mayores de 60 años, pero pueden presentarse en mujeres más jóvenes con antecedentes familiares de la enfermedad.

Los tumores epiteliales representan más del 90% de los cánceres ováricos

Los tumores de origen epitelial común pueden clasificarse en forma amplia de acuerdo con la proliferación celular, grado de atipia nuclear y presencia o ausencia de invasión estrómic: 1) **benigno**; 2) de **malignidad limitrofe** (también llamado de **potencial maligno bajo**) y 3) **maligno** (fig. 18-49).



PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:

Los estudios epidemiológicos sugieren que las neoplasias epiteliales comunes se relacionan con la rotura y reparación repetida de la superficie epitelial que proviene la ovulación cíclica o "incesante". Por consiguiente, los tumores afectan en mayor medida a la mujer nulípara y, al contrario, se producen con menos frecuencia en mujeres en quienes la ovulación está suprimida (p. ej., por el embarazo o por el uso de anticonceptivos orales). También, después de la menopausia, las concentraciones altas persistentes de gonadotropinas hipofisarias pueden estimular a las células de la superficie epitelial y conducir las a la acumulación de cambios genéticos y carcinogénesis. Las sustancias irritantes como el talco o los asbestos también han sido implicadas, ya que pueden llegar hasta el tracto reproductivo y alcanzar los ovarios.

En ocasiones, existe un antecedente familiar de carcinoma ovárico. Si un familiar en primer grado tiene cáncer ovárico, el riesgo de cualquier mujer de desarrollar este cáncer se incrementa tres veces y media. Las mujeres con un antecedente de carcinoma ovárico están también en un riesgo mayor de cáncer mamario y viceversa. Los defectos en la reparación de los genes implicados en los

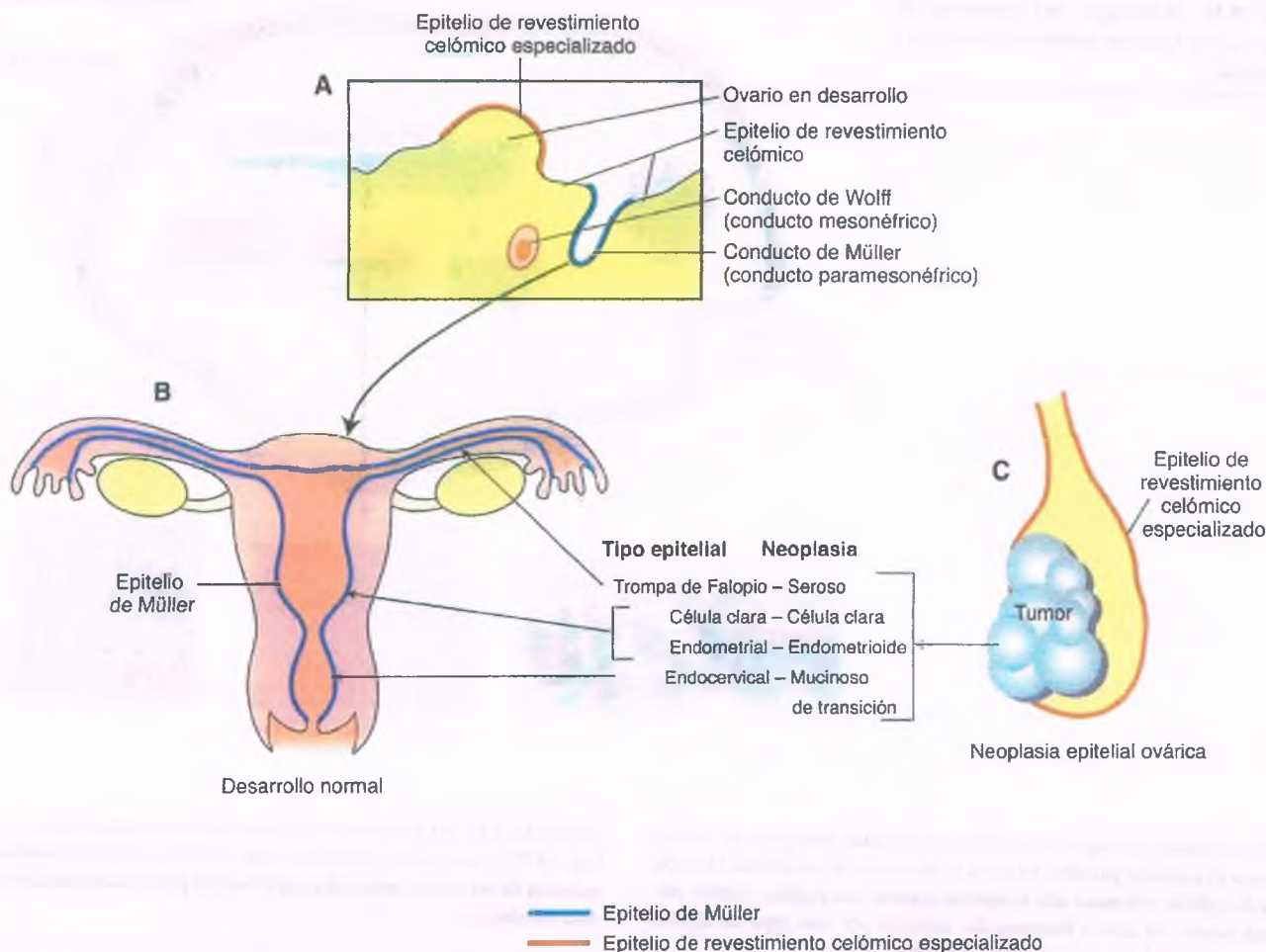


Figura 18-49. Histogénesis de los tumores ováricos epiteliales/estrómicos.

cánceres de mama hereditarios, *BRCA-1* y *BRCA-2*, se incriminan asimismo en los cánceres de ovario familiares. Las mujeres con mutaciones del *BRCA-1* tienden a desarrollar cánceres ováricos a edades menores que aquellas que desarrollan tumores ováricos esporádicos, pero los tumores relacionados con el *BRCA-1* tienen mejor pronóstico. Como en el caso del carcinoma endometrial, la mujer con cáncer de colon no poliposo hereditario también se encuentra en un riesgo más alto del sufrir un cáncer ovárico.

La mayoría de los tumores epiteliales comunes, en especial los carcinomas serosos, se origina en el epitelio superficial del ovario o de la serosa. Unos pocos, en especial el tumor de Brenner, se originan en cualquier sitio del ovario. Durante la vida embrionaria, la cavidad celómica está revestida por mesotelio, partes del cual se especializan para formar el epitelio seroso que cubre a la cresta gonadal. El mismo revestimiento epitelial da origen a los conductos de Müller, a partir de los cuales se desarrollan las trompas de Falopio, útero y vagina (fig. 18-50).

A medida que el ovario se desarrolla, el epitelio superficial puede extenderse dentro del estroma ovárico para formar glándulas y quistes. En algunos casos, estos quistes de inclusión se vuelven neoplásicos y muestran una variedad de diferenciaciones similares a las de los conductos de Müller (fig. 18-49). Investigaciones recientes sugieren que los tumores ováricos epiteliales derivan de células precursoras epiteliales con vías de diferenciación reguladas por vías embrionarias que incluyen a los genes *HOX*.



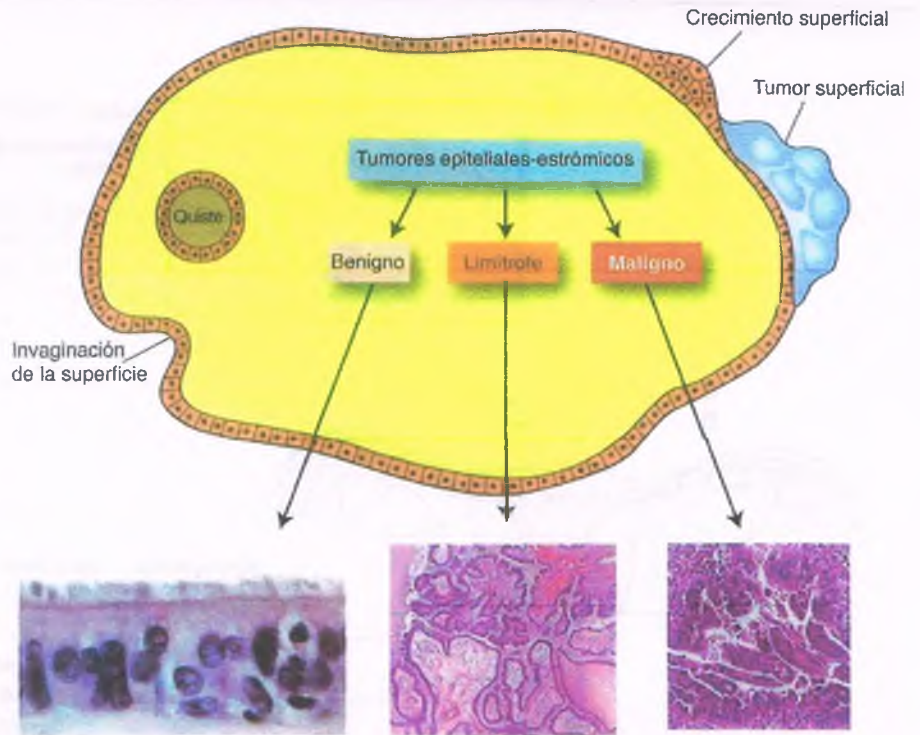
PATOLOGÍA: En orden de frecuencia decreciente, los tumores epiteliales comunes son:

- Tumores serosos que se parecen al epitelio de la trompa de Falopio
- Tumores mucinosos que se parecen a la mucosa del endocérvix
- Tumores endometrioides similares a los de las glándulas del endometrio
- Tumores de células claras con células ricas en glucógeno similares a las de las glándulas endometriales del embarazo
- Tumores de células de transición que se parecen a la mucosa de la vejiga
- Tumores mixtos

Cistoadenomas

Los tumores epiteliales benignos comunes son casi siempre adenomas serosos o mucinosos y por lo general se originan en mujeres de 20 a 60 años de edad. Estos tumores suelen ser grandes, con frecuencia de 15 a 30 cm de diámetro. Algunos, en particular los mucinosos, alcanzan proporciones masivas, que exceden los 50 cm de diámetro, y pueden presentar un aspecto similar al de un embarazo a término. Los tumores epiteliales benignos son de manera típica quísticos, de ahí el término **cistoadenoma**. Los cistoadenomas serosos son bilaterales con mayor frecuencia (15%) que los cistoadenomas mucinosos y tienden a ser uniloculares (fig. 18-51). En contraste, los tumores mucinosos suelen mostrar cientos de quistes pequeños (lículos) (fig. 18-52). En oposición

Figura 18-50. Relaciones del conducto de Müller con los tumores ováricos epiteliales y estrómicos.



a su contraparte maligna, los tumores epiteliales benignos del ovario tienden a presentar paredes delgadas y carecen de áreas sólidas. Una sola capa de epitelio columnar alto reviste los quistes. Las papilas, si están presentes, tienen un centro fibrovascular cubierto por una capa de epitelio columnar alto idéntico al que reviste el quiste.

Tumor de célula de transición (tumor de Brenner)

El tumor típico de Brenner es benigno y se produce a todas las edades. La mitad de los casos se presenta en mujeres mayores de 50 años. El tamaño varía desde focos microscópicos a masas de 8 cm o más de diámetro. Los tumores de Brenner son adenofibromas, y de manera típica muestran nidos sólidos de células similares a las de transición

(parecidas a las del urotelio) encerradas en un estroma denso y fibroso (fig. 18-53). Los nidos epiteliales son cavitados con frecuencia y la mayoría de las células epiteliales superficiales puede mostrar diferenciación mucinosa.

Tumores limitrofes (tumores de bajo potencial maligno)

“Los tumores limitrofes” son un grupo de tumores ováricos bien definido que se caracteriza por proliferación de células epiteliales y atipia nuclear, pero no invasión estrómic destructiva. Pese a sus características histológicas de agresividad, presentan un pronóstico excelente. En general, los tumores limitrofes serosos se producen en mujeres de 20 a 50 años de edad (promedio, 46 años), pero también se observan en

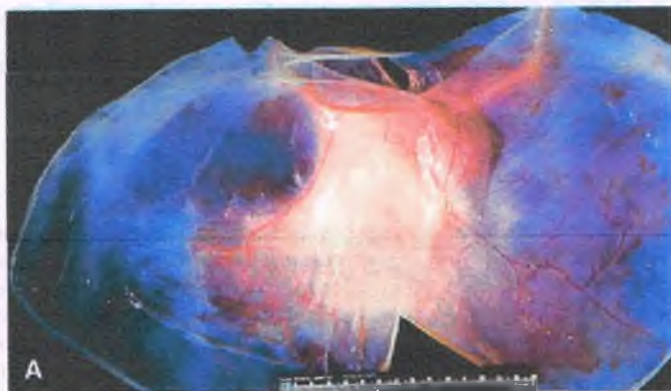


Figura 18-51. Cistadenoma seroso del ovario. A. Aspecto macroscópico del cistadenoma seroso del ovario. El líquido se eliminó de este enorme cistadenoma seroso unilocular. La pared es delgada y translúcida. **B.** Al examen microscópico, el quiste está revestido por una capa simple de epitelio cilíndrico de tipo tubario.

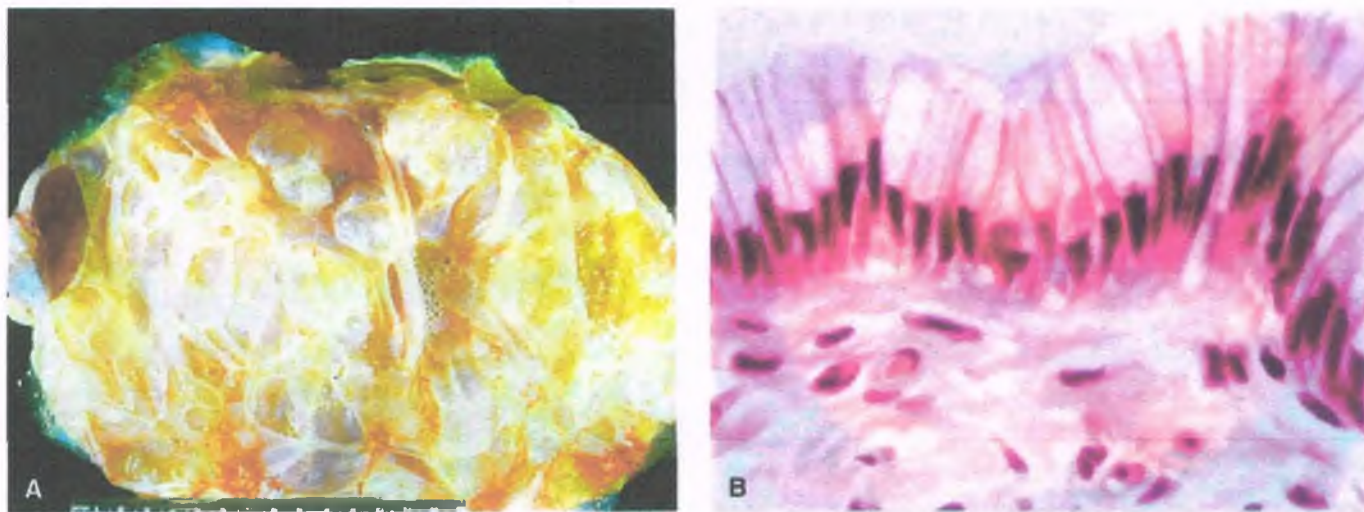


Figura 18-52. Cistadenoma mucinoso del ovario. A. El tumor se caracteriza por numerosos quistes llenos de un líquido espeso, viscoso. B. Una capa de células epiteliales mucinosas reviste el quiste.

mujeres mayores. La cura quirúrgica es casi siempre posible si el tumor está confinado a los ovarios. Incluso si se ha diseminado a la pelvis o el abdomen, un 80% de las pacientes está viva después de 5 años. Aunque existe una tasa significativa de recurrencia tardía, los tumores rara vez recurren después de los 10 años. La progresión tardía a carcinoma seroso de grado bajo ha sido reportada en casi el 7% de los casos.

Los tumores serosos de malignidad limitrofe suelen ser más bilaterales (34%) que los mucinosos (6%) o los de otros tipos. Los tumores varían de tamaño, aunque los mucinosos pueden ser gigantes (100 kg o más). En los tumores serosos de malignidad limitrofe, las proyecciones papilares, que varían desde finas y exuberantes a conjuntos parecidos a uvas que se originan en la pared del quiste, son comunes (fig. 18-54). Estas estructuras se parecen a las frondas papilares de los cistoadenomas benignos, pero muestran 1) estratificación epitelial; 2) atipia nuclear moderada y 3) actividad mitótica. El mismo criterio se aplica a los tumores mucinosos limitrofes, aunque las proyecciones papilares son menos obvias. *Por definición, la presencia de otros datos además de la microinvasión focal (es decir, nidos discretos de células epiteliales <3 mm dentro del estroma ovárico) identifica a un tumor como*

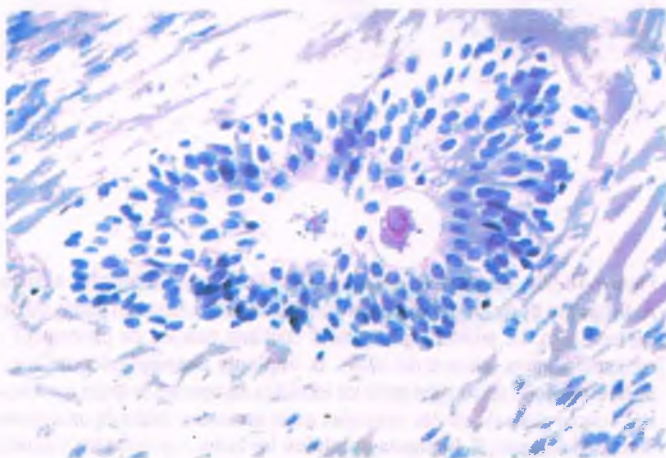


Figura 18-53. Tumor de Brenner. Un nido de células similares a las de transición está embebido en un estroma denso, fibroso.

carcinoma seroso invasivo de bajo grado más que como un tumor limitrofe. Sin embargo, los tumores limitrofes con metástasis ganglionares o implantes peritoneales (fig. 18-55), invasivos o no, todavía se consideran “limitrofes”, lo que refleja que esta categoría está bien definida y conduce a un pronóstico bastante mejor que el del adenocarcinoma usual. La presencia de excrecencias superficiales ováricas no parece predecir progresión de la enfermedad.

Tumores epiteliales malignos

Los carcinomas del ovario son más comunes en mujeres de 40 a 60 años y son raros en menores de 35 años. Basados en el microscopio de luz y en la genética molecular, los carcinomas ováricos se clasifican en cinco subtipos principales (tabla 18-11), que, en orden descendente de frecuencia, son los carcinomas serosos de alto grado (>70%), carcinomas endometrioides (10%), carcinomas de células claras (10%), carcinomas mucinosos (3 al 4%) y carcinomas serosos de grado bajo (<5%). Estos subtipos, que representan 98% de los carcinomas ováricos, pueden diagnosticarse en forma reproducible y son de manera inherente enfermedades distintas, como lo indican las diferencias en los factores de riesgo epidemiológico y genético, las lesiones precursoras, los patrones de diseminación, los acontecimientos moleculares durante la oncogénesis, las respuestas a la quimioterapia y los resultados. Con el progreso hacia el manejo del cáncer de ovario de acuerdo con el subtipo específico, la asignación precisa del subtipo ha adquirido una importancia cada vez mayor.

ADENOCARCINOMAS SEROSOS:



PATOGENIA MOLECULAR: Los carcinomas serosos de grado alto y bajo son ante todo tumores diferentes. Mientras los tumores de grado bajo se relacionan con frecuencia con tumores limitrofes serosos y tienen mutaciones de los oncogenes *KRAS* o *BRAF*, los carcinomas serosos de alto grado parecen originarse de novo sin lesiones precursoras identificables y tienen una alta frecuencia de mutaciones en el p53, pero no en *KRAS* o *BRAF*. Como hecho interesante, los carcinomas que se originan en pacientes con mutaciones *BRCA1* o *BRCA2* de la línea germinal (cánceres hereditarios del ovario) son casi de manera invariable del

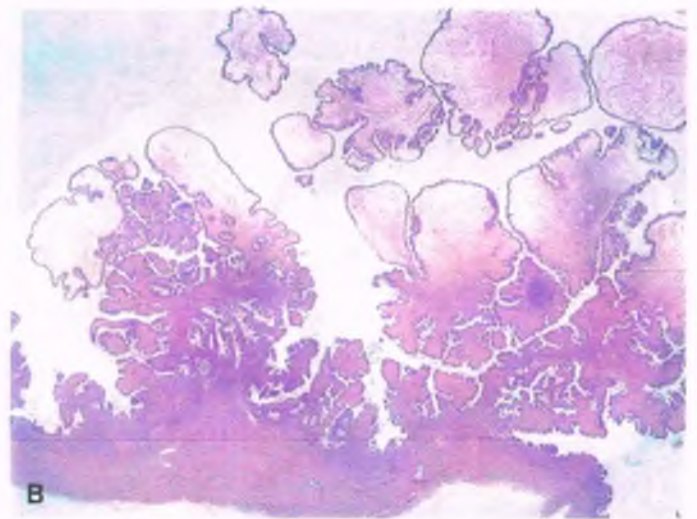
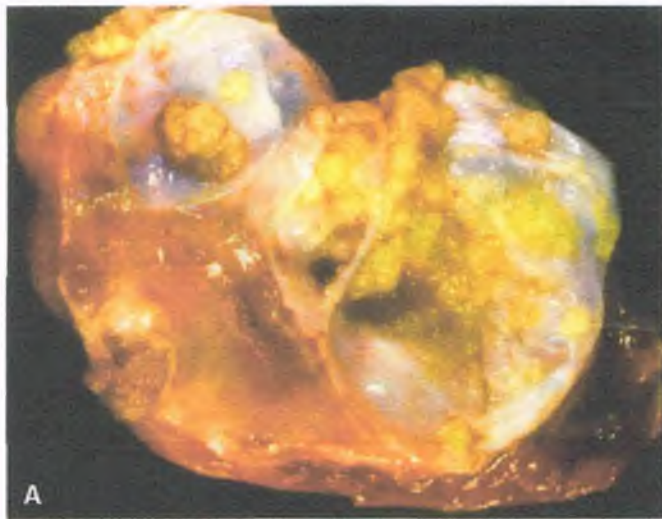


Figura 18-54. Tumor limítrofe quístico seroso. A. La superficie interna del quiste está cubierta de manera parcial por papilas agrupadas en forma estrecha (crecimiento endofítico). B. Vista microscópica del tumor papilar. La papila muestra ramificaciones jerárquicas y complejas sin invasión estrómic. Algunas papilas tienen tallos fibroedematosos.

tipo seroso de alto grado y por lo regular tienen mutaciones del p53. Un número significativo de tumores relacionados con *BRCA1* o *BRCA2* se originan en el epitelio del extremo fimbriado de la trompa de Falopio, lo que sugiere que cuando menos algu-

nos carcinomas ováricos de alto grado esporádicos y carcinomas serosos peritoneales "primarios" pueden en realidad desarrollarse de la parte distal de la trompa de Falopio y "extenderse" sobre los tejidos adyacentes.

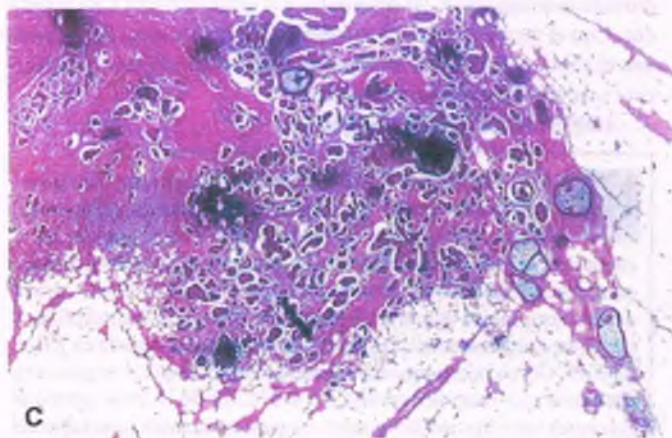
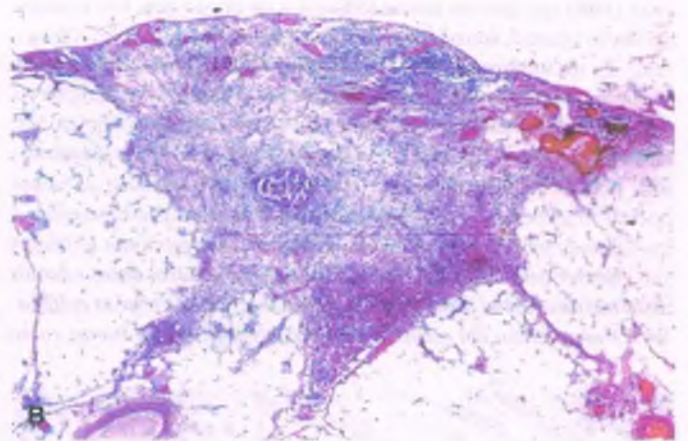
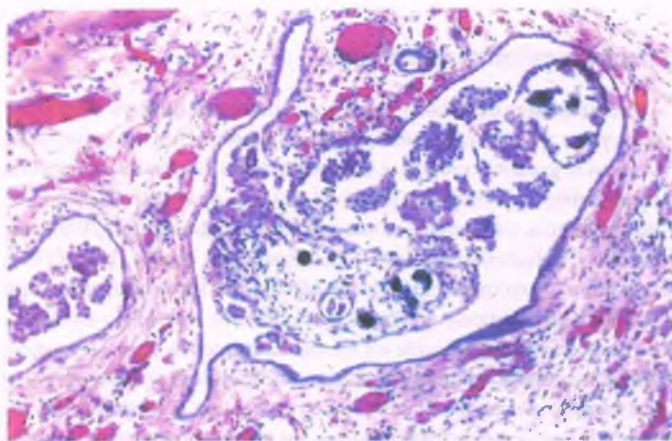


Figura 18-55. Implantes peritoneales de tumor limítrofe seroso. A. **Implante epitelial no invasivo** dentro de una invaginación peritoneal de contorno liso. La proliferación epitelial contiene cuerpos de psammoma y recuerda al tumor primario del ovario. B. **Implante desmoplásico no invasivo.** El implante se invagina entre los lobulillos adyacentes de grasa epiploica. Unos pocos nidos de células tumorales están presentes dentro de un estroma fibroso de tipo laxo. C. **Implante epiploico invasivo.** Las glándulas y papilas tumorales aparecen distribuidas de manera desordenada dentro de un estroma fibroso denso y se parecen a un carcinoma seroso de grado bajo.

Tabla 18-11

Principales subtipos de carcinoma ovárico

	Seroso de grado bajo	Seroso de grado alto	Célula clara	Endometrioide	Mucinoso
Etapa usual en el momento del diagnóstico	Inicial o avanzado	Avanzada	Inicial	Inicial	Inicial
Presunto tejido de origen/lesión precursora	Tumor limfótrofe seroso	Trompa de Falopio o metaplasia tubaria en inclusiones del epitelio	Endometriosis, adenofibroma	Endometriosis, adenofibroma	Secuencia adenoma-limfótrofe-carcinoma; teratoma
Riesgo genético	¿?	BRCA1/2	¿?	HNPCC	¿?
Anomalías moleculares significativas	BRAF o K-ras	Vías p53 y pRb	HNF-1 β	PTEN, β -catenin, K-ras, MI	K-ras
Proliferación	Baja	Alta	Baja	Baja	Intermedia
Respuesta a la quimioterapia primaria	26–28%	80%	15%	?	15%
Pronóstico	Favorable	Mala	Intermedio	Favorable	Favorable



PATOLOGÍA: Los carcinomas serosos de grado bajo se caracterizan por la invasión irregular del ovario por nidos pequeños y estrechos de células tumorales dentro de una desmoplasia variable (fig. 18-56). La uniformidad de los núcleos es el principal criterio para distinguir a los carcinomas serosos de grado bajo de los de grado alto, con una variabilidad tres veces menor. Los carcinomas serosos de grado bajo rara vez progresan a tumores de alto grado.

Los carcinomas serosos de alto grado (denominados por lo regular “cistoadenocarcinomas”) son sobre todo masas sólidas, multinodulares, que por lo regular presentan necrosis y hemorragia (fig. 18-57 A). En el momento en que el tumor alcanza 10 a 15 cm, con frecuencia se ha diseminado más allá del ovario y ha sembrado el peritoneo. Dos terceras partes de los cánceres serosos con diseminación extraovárica son bila-

terales. Los cánceres serosos de alto grado muestran de manera típica invasión estrómic obvia. La mayoría de los tumores tiene un grado nuclear alto con ramificaciones irregulares, papilas celulares abundantes, con estroma de apoyo escaso o sin él y luces glandulares parecidas a hendiduras dentro de áreas más sólidas (fig. 18-57 B). La tasa mitótica es muy alta. Los cuerpos de psamoma suelen estar presentes.

ADENOCARCINOMA MUCINOSO:

PATOGENIA MOLECULAR: Con frecuencia, los tumores ováricos mucinosos son heterogéneos. Dentro del mismo tumor pueden coexistir componentes de un tumor benigno, uno limfótrofe, uno no invasivo y de un carcinoma invasivo. Tal continuo morfológico sugiere que la progresión tumoral se pro-

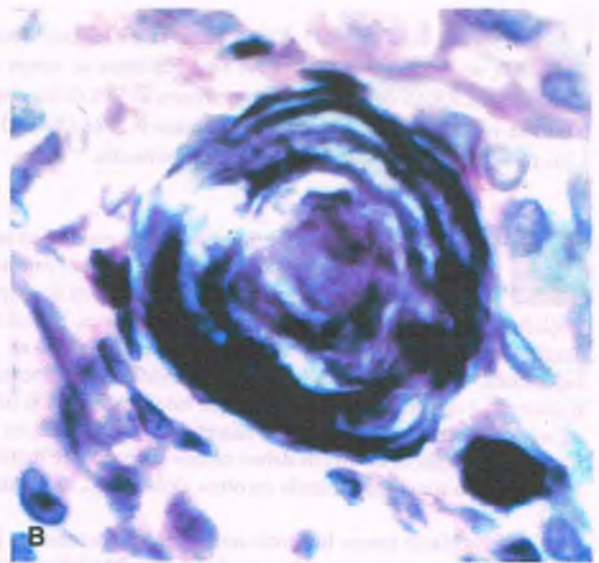
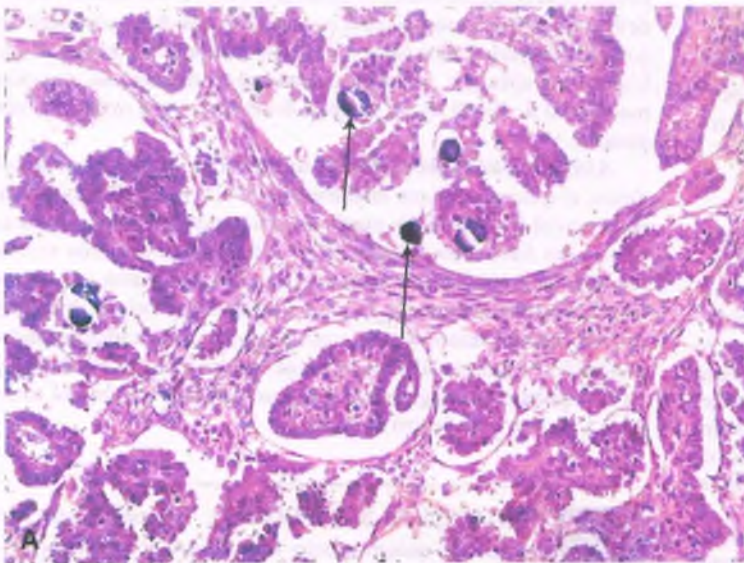


Figura 18-56. Carcinoma seroso de grado bajo. A. Los nidos de células tumorales están distribuidos de manera desordenada y aparecen rodeados por hendiduras. En contraste con el carcinoma seroso de grado alto, los núcleos son de grado bajo. También se ven cuerpos de psamomma (flechas). **B.** Una vista con gran aumento muestra la estructura laminada de un cuerpo de psamomma.

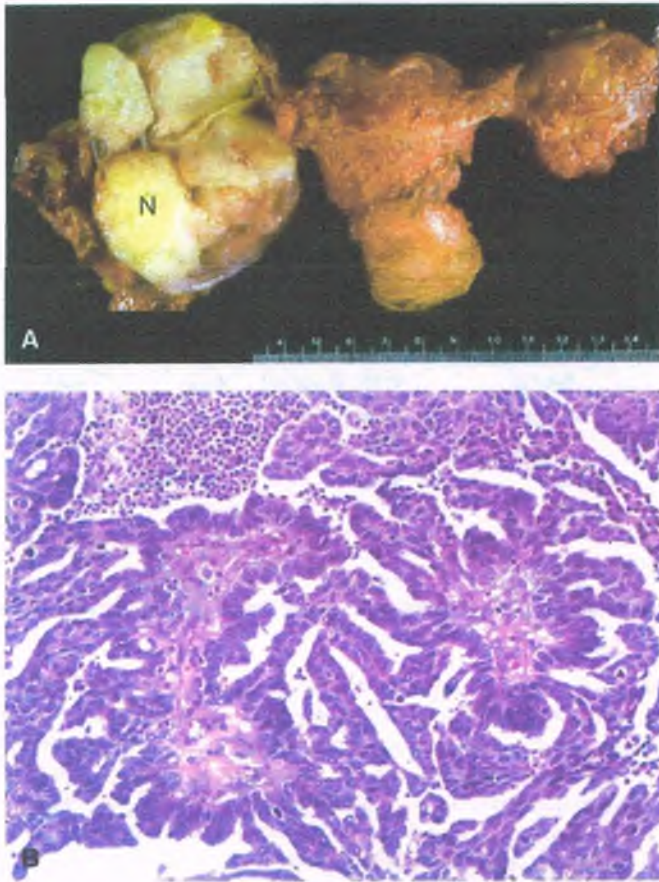


Figura 18-57. Cistadenocarcinoma seroso de grado alto. A. Además de los quistes (izquierda), el ovario está agrandado a raíz de un tumor sólido que exhibe necrosis extensa (N). B. El examen microscópico muestra papilas complejas, revestidas por núcleos atípicos, todo lo cual forma estructuras glomeruloides.

duce desde el cistoadenoma y el tumor limítrofe a los carcinomas no invasivo, microinvasivo e invasivo. Esta hipótesis se apoya en las mutaciones KRAS de los tumores mucinosos: el 56% de los cistoadenomas y el 85% de los carcinomas expresan el KRAS mutado, con los tumores limítrofes en una situación intermedia.



PATOLOGÍA: Los carcinomas mucinosos suelen ser masas quísticas multiloculares y uniloculares que contienen un líquido mucinoso. Con frecuencia, contienen áreas papilares y sólidas que pueden ser blandas y mucoides o firmes, hemorrágicas y necróticas. Los componentes malignos pueden coexistir en un solo espécimen, de manera que los tumores ováricos mucinosos deben muestrearse en forma extensa. Dado que estos tumores son bilaterales en solo el 5% de los casos, los datos bilaterales o unilaterales en tumores mucinosos menores de 10 cm deben causar sospecha de metástasis de un carcinoma mucinoso situado en otros sitios (p. ej., en el tubo digestivo).

La categoría de tumor limítrofe mucinoso con carcinoma intraepitelial se reserva para tumores que pierden las características arquitectónicas del carcinoma invasivo pero, que de manera focal, muestran espacios glandulares revestidos por células malignas en forma inequívoca. Los tumores limítrofes mucinosos con carcinoma intraepitelial tienen una probabilidad muy baja de recurrencia.

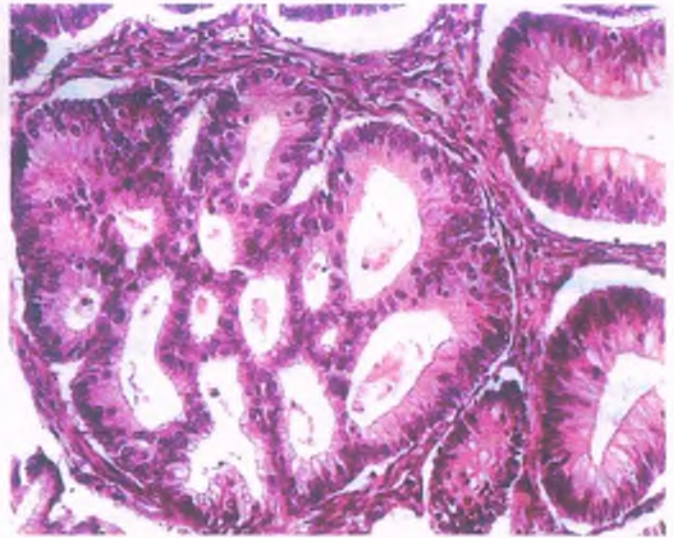


Figura 18-58. Cistadenocarcinoma mucinoso. Las glándulas malignas están ordenadas en un patrón cribiforme y están compuestas por células columnares productoras de mucina.

Propuestas recientes subdividen de manera adicional a los adenocarcinomas mucinosos en aquellos que tienen 1) un **patrón glandular expansible o confluyente**, donde la invasión estromática destructiva está ausente (fig. 18-58) pero hay glándulas malignas consecutivas o complejas con estroma mínimo o sin este, y en los que son 2) **infiltrativos**, es decir, donde se demuestra una invasión estromática glandular obvia. El primero parece tener un pronóstico más favorable que el tipo infiltrativo. La combinación de invasión estromática infiltrativa extensa, grado nuclear alto y rotura tumoral debe considerarse un predictor poderoso de recurrencia para los adenocarcinomas mucinosos en etapa I.

El **seudomixoma peritoneal** es una afección clínica con ascitis gelatinosa o mucinosa abundante en el peritoneo, adherencias fibrosas y con frecuencia tumores mucinosos que incluyen a los ovarios. El apéndice también está comprometido por tumores mucinosos similares en el 60% de los casos y parece normal en el restante 40%. Datos actuales sugieren que en la mayoría de los casos los tumores ováricos son metástasis de lesiones del apéndice. Se ha encontrado concordancia con el patrón mutacional de KRAS en los tumores del apéndice y el ovario de cada paciente.

ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE: Por su aspecto histológico, el adenocarcinoma endometriode recuerda a su contraparte endometrial (fig. 18-59 A), puede tener áreas de diferenciación escamosa y en frecuencia solo está detrás del adenocarcinoma seroso. Representa al 10% de todos los cánceres ováricos. Estos tumores se producen con más frecuencia después de la menopausia. A diferencia de las neoplasias serosas y mucinosas, la mayoría de los tumores endometrioides es maligna. Hasta una mitad de estos cánceres es bilateral y, en el momento del diagnóstico, la mayoría de los tumores está confinada a los ovarios o dentro de la pelvis.



PATOGENIA MOLECULAR: Se piensa que los carcinomas endometrioides se originan por la transformación maligna de la endometriosis y no del epitelio superficial del ovario (fig. 18-59 B). En el carcinoma endometriode esporádico del ovario, las anomalías genéticas más comunes son las mutaciones somá-

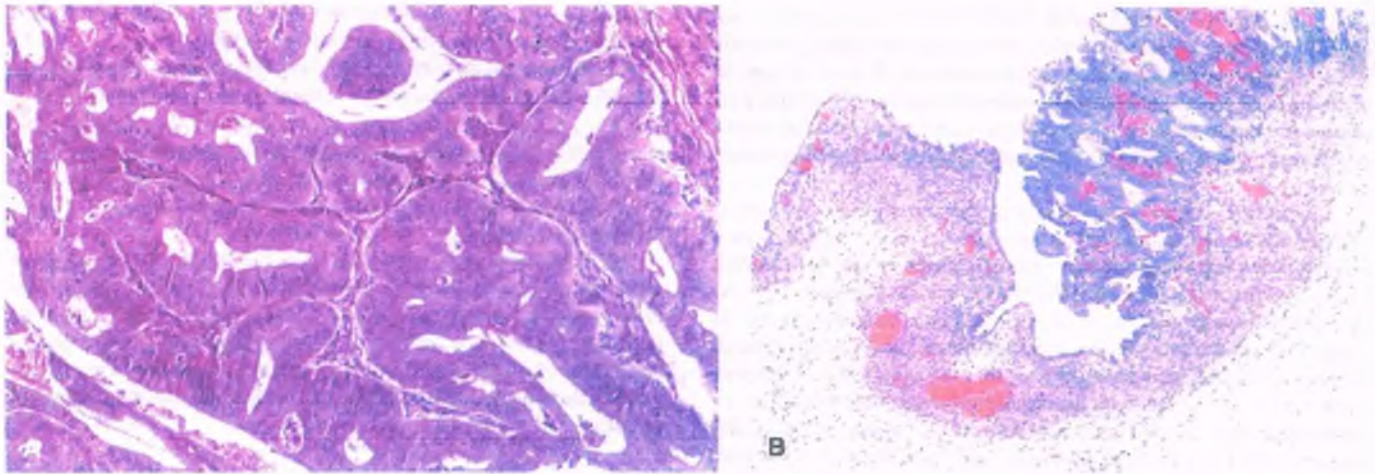


Figura 18-59. Adenocarcinoma endometriode. **A.** Las glándulas neoplásicas apiladas están revestidas por epitelio estratificado sin mucina. La atipia nuclear es moderada a grave. **B.** Adenocarcinoma endometriode (*derecha*) que se origina en una endometriosis. Nótese las células estromáticas de la endometriosis.

tics de los genes de la catenina- β (*CTNNB-1*) y de *PTEN* y la inestabilidad del microsátelite. Los tumores limítrofes endometrioides también presentan mutaciones en el gen de la catenina- β .



PATOLOGÍA: Los carcinomas endometrioides varían de 2 a más de 30 cm. La mayoría son en gran medida sólidos con áreas de necrosis, aunque pueden ser quísticos. Los tumores endometrioides se gradúan como sus contrapartes endometriales. Entre el 15 y el 20% de las pacientes con carcinoma endometriode del ovario también albergan un cáncer endometrial. Datos poderosos sugieren que si los cánceres de ovario y endometrio coexisten, por lo general se originan de manera independiente, aunque algunos pueden ser metastásicos de uno al otro. Esta distinción tiene importantes implicaciones pronósticas. Los análisis de clonalidad mediante métodos moleculares diferentes pueden ser de ayuda, y entre estos se incluye el análisis de la pérdida de la heterocigosidad, el de mutación génica y el análisis de inactivación clonal del cromosoma X. La supervivencia a 5 años excede del 85% en los tumores sincrónicos. Como en el caso de todos

los tumores epiteliales malignos del ovario, el pronóstico depende de la etapa en la cual se presentan.

ADENOCARCINOMA DE CÉLULA CLARA: Este enigmático cáncer de ovario se relaciona de forma cercana con el adenocarcinoma endometriode, y con frecuencia aparece en relación con la endometriosis (fig. 18-60 A). Constituye el 5 al 10% de todos los cánceres de ovario, y de manera habitual se presenta después de la menopausia. Aunque las pacientes se presentan de manera típica con la enfermedad en etapa I o II, los carcinomas de células clara tienen un peor pronóstico si se los compara con otros carcinomas de ovario de etapa baja. Los tamaños varían desde 2 a 30 cm, y el 40% es bilateral. La mayoría de estos tumores muestra una parte quística, así como necrosis y hemorragia en las áreas sólidas.

Los adenocarcinomas ováricos de células claras se parecen a sus contrapartes vaginales y tienen láminas o túbulos de células malignas con citoplasma claro (fig. 18-60 B). En su forma tubular, las células malignas muestran con frecuencia núcleos bulbosos que protruyen en la luz del túbulo ("célula en tachuela") y se parecen a la reacción de Arias-Stella del endometrio en gestación (fig. 18-28). El curso clínico es paralelo al del carcinoma endometriode.

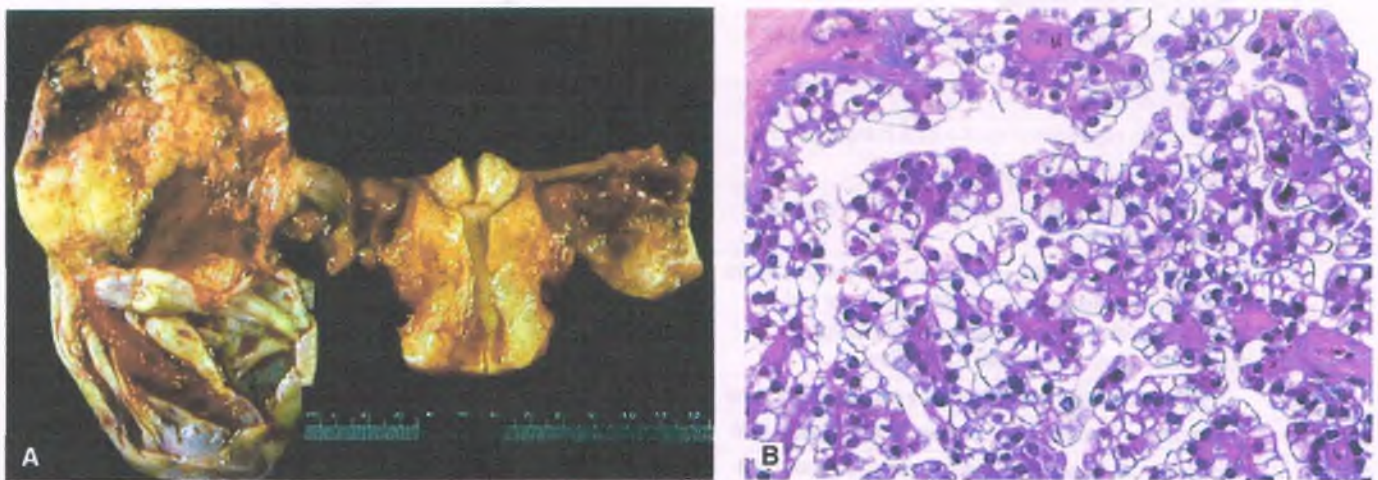


Figura 18-60. Adenocarcinoma de célula clara. **A.** El adenocarcinoma de células claras se origina como una masa ovárica en un quiste endometriósico grande y hemorrágico. **B.** Las células claras son poliédricas y tienen núcleos excéntricos, hiper cromáticos sin nucleolos prominentes.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los tumores ováricos no secreta hormonas; sin embargo, el antígeno canceroso CA-125 es detectable en el suero de casi la mitad de los tumores epiteliales que están confinados en el ovario y en alrededor del 90% de los que ya se diseminaron. La especificidad de esta prueba es muy alta cuando se la combina con la ultracografía transvaginal.

Las masas ováricas rara vez causan síntomas hasta que son grandes. Cuando distienden el abdomen, causan dolor, presión pélvica o compresión de los órganos regionales. Para el tiempo en que los cánceres ováricos se diagnostican, muchos han metastatizado a (es decir, implantado en) las superficies de la pelvis, en los órganos abdominales o en la vejiga. La evaluación de una paciente con un cáncer de ovario epitelial requiere conocimientos de estadificación, gradación y vías de diseminación tumoral. Por ejemplo, los tumores ováricos tienen tendencia a implantarse en la cavidad peritoneal sobre el diafragma, en los canales paracólicos y en el epiplón. La diseminación linfática es de manera preferencial hacia los ganglios linfáticos paraaórticos, cerca del origen de las arterias renales, y en una menor extensión a los ganglios linfáticos ilíacos externos (pélvicos) o inguinales. Además de los síntomas específicos, los cánceres metastásicos pueden causar ascitis, debilidad, pérdida de peso y caquexia.

La supervivencia de las pacientes con tumores ováricos malignos es más corta en general. El índice pronóstico más importante es la etapa quirúrgica del tumor en el momento en que se lo detecta (tabla 18-12). En total, la supervivencia a 5 años es solo del 35% debido a que más de la mitad de los tumores se ha diseminado en la cavidad abdominal (etapa 3) o en cualquier otro sitio en el momento en que se los descubre.

Tabla 18-12

Estadificación clínica del cáncer ovárico

Etapa	Descripción
I	Limitado a los ovarios; cápsula intacta, no hay tumor sobre la superficie externa
Ia	Limitado a un ovario; líquido ascítico, si está presente, carece de células malignas
Ib	Limitado a los dos ovarios; cápsula intacta; no hay tumor en la superficie externa; líquido ascítico, si está presente, carece de células malignas
Ic	Cualquiera de los anteriores, pero con ascitis o lavado peritoneal positivo
II	Con extensión pélvica
Ila	Extensión o metástasis al útero o a las trompas
Ilb	Extensión a otros tejidos pélvicos
Ilc	Cualquiera de los anteriores, pero con ascitis o lavados peritoneales positivos
III	Con metástasis intraperitoneal extrapélvica, o ganglios linfáticos retroperitoneales positivos, o ambos. El tumor está limitado a la pelvis verdadera con extensión maligna demostrada al intestino delgado o al epiplón
IIla	Siembra microscópica en la superficie peritoneal abdominal
IIlb	Implantes = 2 cm sobre la superficie peritoneal abdominal
IIlc	Implantes >2 cm sobre la superficie peritoneal abdominal
IV	Con metástasis distantes. Si hay derrame pleural presente, se requiere la citología positiva. Las metástasis hepáticas deben ser parenquimatosas

Los índices pronósticos de los tumores epiteliales también incluyen tipo histológico, grado y tamaño de la neoplasia residual.

La intervención quirúrgica, la cual elimina el tumor primario, establece el diagnóstico y determina la extensión de la diseminación, es la columna principal del tratamiento. Deben revisarse las superficies peritoneales, el epiplón, hígado, recessos subdiafragmáticos y todas las regiones abdominales, y researse tanto tumor metastásico como sea posible. La quimioterapia adyuvante se usa para tratar sitios distantes ocultos de diseminación tumoral.

En cualquier tiempo después de la operación inicial, la laparotomía exploradora (segunda mirada) puede usarse para valorar la efectividad del tratamiento. Sin embargo, incluso si no hay enfermedad residual aparente, una tercera parte de las pacientes mayores desarrollará recurrencias. Los factores de riesgo de recurrencia son 1) etapa alta; 2) grado alto, y 3) más de 2 cm de enfermedad residual restante después de la operación primaria.

Los tumores de células germinales tienden a ser benignos en adultos y malignos en los niños

Los tumores derivados de las células germinales representan una cuarta parte de los tumores ováricos. En la mujer adulta, los tumores de células germinales del ovario son casi todos benignos (teratoma quístico maduro, quiste dermoide), pero en los niños y en las adultas jóvenes pueden ser en gran medida cancerosos. *En las niñas, los tumores de células germinales son el cáncer ovárico más común (60%); son raros después de la menopausia.*

Las células germinales neoplásicas pueden diferenciarse a lo largo de diversas líneas (fig. 18-61) y producir:

- **Disgerminomas**, que están compuestos de células germinales neoplásicas similares a las ovogonias de los ovarios fetales.
- **Teratomas**, que se diferencian hacia los tejidos somáticos (embrionarios o del adulto).
- **Tumores del saco vitelino**, que forman tejido extraembrionario, como el mesénquima placentario o sus precursores.
- **Células con características de coriocarcinomas** similares a las que cubren las vellosidades placentarias.

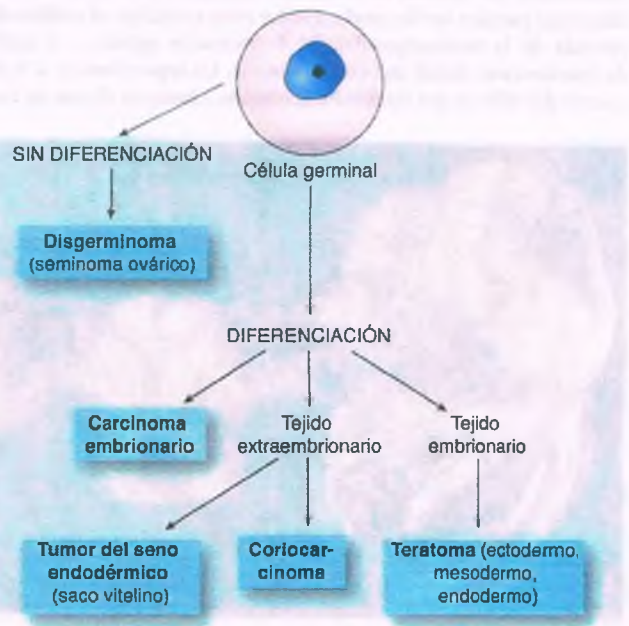


Figura 18-61. Clasificación de los tumores de células germinales del ovario.

Los tumores de células germinales de los lactantes tienden a ser sólidos e inmaduros (p. ej., tumor del saco vitelino y teratoma inmaduro). Los tumores de los adultos jóvenes muestran mayor diferenciación, como en el teratoma quístico maduro. Los tumores de células germinales malignos de la mujer mayor de 40 años suelen ser resultado de la transformación de uno de los componentes de un teratoma quístico benigno.

Los tumores malignos de células germinales tienden a ser muy agresivos. En tanto que los tumores sólidos de células germinales del ovario eran casi siempre fatales, con la quimioterapia actual las tasas de supervivencia para la mayoría exceden del 80%.

Disgerminomas

El disgerminoma es la contraparte ovárica del seminoma testicular y está compuesto de células germinales primordiales. Representa menos del 2% de los cánceres ováricos en todas las mujeres, pero constituye el 10% en las mujeres menores de 20 años. La mayoría de las pacientes se encuentra entre los 10 y 30 años. Los tumores son bilaterales en casi el 15% de los casos.



PATOLOGÍA: Con frecuencia, los disgerminomas son grandes y firmes y muestran una superficie externa prominente. La superficie de corte es blanda y carnosa. Contienen nidos grandes de células tumorales uniformes que muestran un citoplasma lleno de glucógeno claro y núcleos centrales irregularmente aplanados (fig. 18-62). Tabiques fibrosos contienen linfocitos que atraviesan el tumor.

Los disgerminomas se tratan de forma quirúrgica; la supervivencia a los 5 años de las pacientes con tumores en etapa I se acerca al 100%. Debido a que el tumor es muy radiosensible y también responde a la quimioterapia, incluso en los tumores en la etapa más alta, las tasas de supervivencia a los 5 años superan el 80%.

Teratomas

El teratoma es un tumor de células germinales que se diferencia en estructuras somáticas. La mayoría de los teratomas contiene tejidos de al menos las dos, y en general las tres, capas embrionarias.

TERATOMA MADURO (TERATOMA QUÍSTICO MADURO, QUISTE DERMOIDE): Esta neoplasia benigna representa una cuarta parte de todos los tumores de ovario con una incidencia pico en la tercera década. Los teratomas maduros se desarrollan por partenogénesis. Las células germinales haploides (posmeióticas) se endorreduplican para dar origen a células tumorales diploides genéticamente femeninas (46, XX).

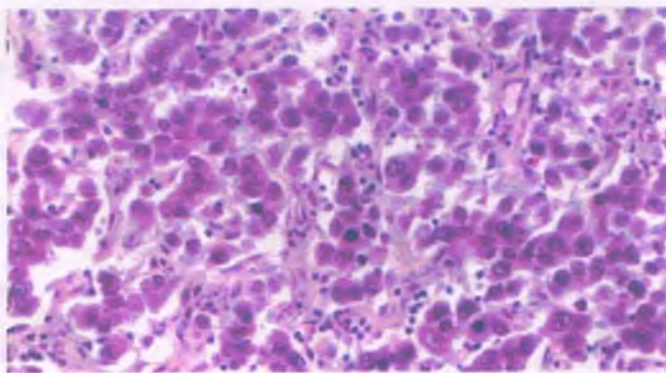


Figura 18-62. Disgerminomas. Las células germinales neoplásicas están distribuidas en nidos separados por delicados tabiques fibrosos. El estroma contiene linfocitos.

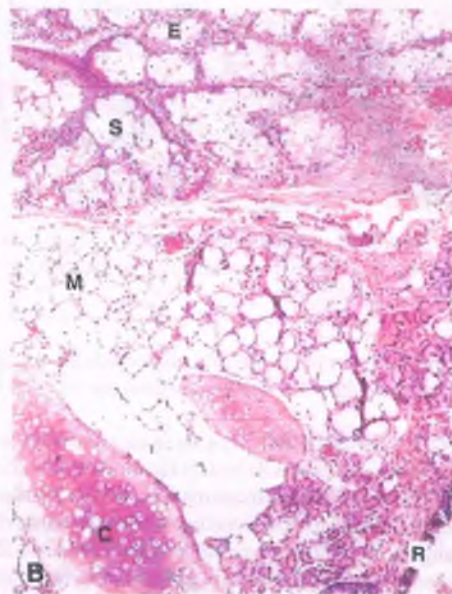
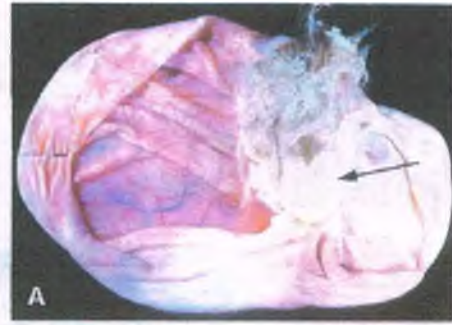


Figura 18-63. Teratoma quístico maduro del ovario. A. Un teratoma quístico maduro fue abierto para revelar un nodo sólido (flecha) a partir del cual se proyecta un mechón de pelos. B. Esta fotomicrografía de un nodo sólido muestra componentes epidérmicos y respiratorios. El tejido se parece a la piel y exhibe una epidermis (E) con glándulas sebáceas subyacentes (S). El tejido respiratorio consiste en glándulas mucosas (M), cartílago (C) y epitelio respiratorio (R).



PATOLOGÍA: Los teratomas maduros son quísticos y casi todos contienen piel, glándulas sebáceas y folículos pilosos (fig. 18-63). La mitad tiene músculo liso, glándulas sudoríparas, cartílago, hueso, dientes y epitelio respiratorio. Otros tejidos, como el tubo digestivo, la glándula tiroidea y el cerebro, se observan con menos frecuencia. Si están presentes, los focos nodulares en la pared del quiste ("tubérculos mamarios" o "nódulos de Rokitansky"), contienen elementos tisulares de las tres capas de células germinales: 1) ectodermo (p. ej., piel, glia); 2) mesodermo (p. ej., músculo liso, cartílago) y 3) endodermo (p. ej., epitelio respiratorio).

El **estruma ovárico** es una lesión quística compuesta de manera predominante por tejido tiroideo (5 al 20% de los teratomas quísticos maduros). Raros casos de hipertiroidismo pueden relacionarse con un estruma ovárico.

Muy pocos (1%) quistes dermoides se vuelven malignos. Estos cánceres suelen presentarse en las mujeres mayores y corresponden a tumores que se originan en otros tejidos diferenciados del cuerpo. Tres cuartas partes de los cánceres que se originan en quistes dermoides son carcinomas de célula escamosa. El resto son tumores carcinoides, carcinomas de células basales, cánceres tiroideos y otros. Rara vez, derivados funcionales del intestino pueden causar síndrome carcinoide.



Figura 18-64. Teratoma inmaduro del ovario. El tejido neural inmaduro exhibe rosetas (R) con núcleos en múltiples capas. La glía embrionaria (G) exhibe núcleos apiñados, atípicos.

El pronóstico de las pacientes con enfermedades malignas en un teratoma quístico maduro se relaciona en gran medida con la etapa del cáncer.

TERATOMA INMADURO: Los teratomas inmaduros del ovario contienen elementos derivados de las tres capas germinales. Sin embargo, a diferencia de los teratomas quísticos maduros, los teratomas inmaduros contienen tejidos embrionarios. Estos tumores representan el 20% de los tumores malignos de cualquier zona en la mujer menor de 20 años, pero se vuelven menos comunes de manera progresiva en la mujer mayor.

PATOLOGÍA: La estructura predominante de los teratomas inmaduros es sólida y lobulada, con numerosos quistes pequeños. Las áreas sólidas pueden contener hueso y cartílago inmaduro reconocible a simple vista. Suelen verse los múltiples componentes tumorales, como aquellos que se diferencian en nervios (rosetas neuroepiteliales y glía inmadura) (fig. 18-64), glándulas y otras estructuras que se encuentran en los teratomas quísticos maduros. La gradación se basa en la cantidad de tejido inmaduro presente. Las metástasis de los

teratomas inmaduros están compuestas de tejidos embrionarios, por lo general estrómicos. En contraste, las raras metástasis de los teratomas quísticos maduros se parecen a las enfermedades malignas epiteliales del adulto.

La supervivencia se correlaciona con el grado tumoral. Los teratomas inmaduros bien diferenciados tienen por lo general un buen pronóstico, pero los tumores de alto grado (en primer lugar de tejido embrionario) son letales con frecuencia.

Tumor del saco vitelino

Los tumores del saco vitelino son lesiones muy malignas de la mujer menor de 30 años que por su aspecto histológico recuerdan al mesénquima del saco vitelino primitivo. Son el segundo tumor de células germinales maligno más común y casi siempre son unilaterales.



PATOLOGÍA: De manera típica, los tumores del saco vitelino son grandes, con necrosis extensa y hemorragia. Se observan patrones múltiples, de los cuales el más común es una estructura reticular, con aspecto de panal de abejas, de espacios comunicantes revestidos por células primitivas. Los cuerpos de Schiller-Duval (fig. 18-65A), los cuales recuerdan al seno endodérmico de la placenta de los roedores, se encuentran de manera dispersa en unos pocos tumores, pero son característicos. Consisten en papilas que protruyen en un espacio revestido por células tumorales, y su aspecto recuerda al espacio glomerular de Bowman. Las papilas están cubiertas por un manto de células embrionarias y contienen un centro fibrovascular de vasos sanguíneos.

El tumor del saco vitelino no debe confundirse con el carcinoma de células embrionarias, el cual es común en los testículos. El primero secreta α -fetoproteína, que puede demostrarse con medios histoquímicos (fig. 18-65 B). La detección de la α -fetoproteína en la sangre es útil para el diagnóstico y la vigilancia de la efectividad del tratamiento. Aunque alguna vez fue fatal, la supervivencia a 5 años con la quimioterapia para los tumores de saco vitelino en etapa I excede de 80%.

Coriocarcinoma

El coriocarcinoma del ovario es un tumor raro que se parece a la cobertura epitelial de las vellosidades placentarias, es decir, al citotrofoblasto y al sincitiotrofoblasto. Si se origina antes de la pubertad o con otro tumor de células germinales, lo más probable es que se haya originado en una célula germinal. Las niñas pequeñas pueden mostrar

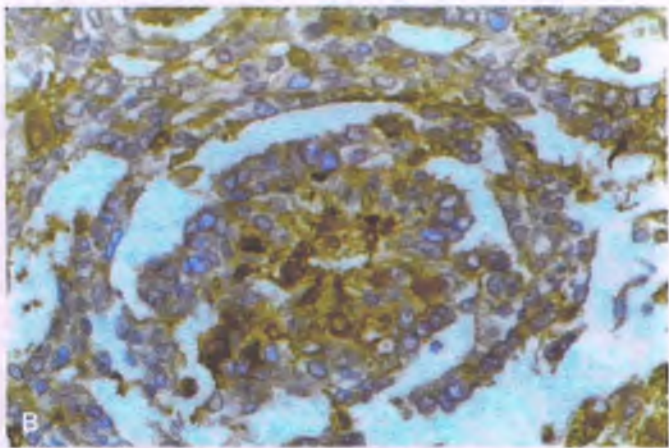
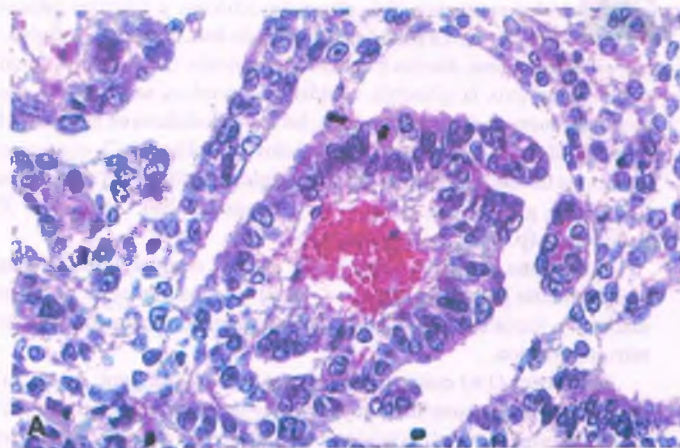


Figura 18-65. Tumor del saco vitelino del ovario. A. Cuerpo glomeruloide de Schiller-Duval que se parece a los senos endodérmicos de la placenta de los roedores y consta de una papila que protruye en un espacio revestido por células tumorales. B. Fuerte inmunorreacción de la fetoproteína alfa.

desarrollo sexual precoz, irregularidades menstruales o agrandamiento mamario rápido. Por otra parte, en la mujer en edad reproductiva, también puede ser una metástasis de un tumor gestacional intrauterino.



PATOLOGÍA: El coriocarcinoma es unilateral, sólido y muy hemorrágico. Al examen microscópico, muestra una mezcla de citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto malignos (v. a continuación placenta, coriocarcinoma). Las células sincitiales secretan hCG, lo que explica el hallazgo frecuente de un resultado positivo en la prueba de embarazo. Los quistes luteínicos bilaterales de la teca, resultado de la estimulación de la hCG, también pueden encontrarse. Las determinaciones de la hCG sérica seriada son útiles para el diagnóstico y el seguimiento. El tumor es muy agresivo pero responde a la quimioterapia.

Gonadoblastoma

El gonadoblastoma es un tumor ovárico raro que se vincula de manera distintiva con una disgenesia gonadal, en especial en la mujer que es portadora de un cromosoma Y. Esto se produce en mujeres con un fenotipo menor de 30 años de edad, aunque el 20% se encuentra en varones con el genotipo de criptorquidia, hipospadias y órganos sexuales internos femeninos. La mayoría de las mujeres afectadas está virilizada y sufre amenorrea primaria y anomalías del desarrollo de los genitales. Los nidos celulares muestran una mezcla de células germinales y derivados del cordón sexual que recuerda a las células inmaduras de Sertoli y de la granulosa, y hay quienes consideran al tumor como una forma de germinoma in situ. En la mitad de los casos, es cubierto por el disgerminoma. Los gonadoblastomas no metastatizan, pero sus sobrecrecimientos sí.

Los tumores del cordón sexual/estrómicos son funcionales en el terreno clínico

Los tumores del estroma y del cordón sexual se originan de cordones sexuales primitivos o del estroma mesenquimatoso de las gónadas en desarrollo. Representan el 10% de los tumores ováricos, varían de benignos a malignos de grado bajo y pueden diferenciarse en estructuras femeninas (células de la granulosa y de la teca) o masculinas (células de Sertoli y de Leydig).

Fibroma

Los fibromas representan el 75% de todos los tumores estrómicos y el 7% de todos los tumores ováricos. Se presentan en todas las edades, con un pico en el período perimenopáusicos, y casi todos son benignos.



PATOLOGÍA: Los tumores son sólidos, firmes y blancos (fig. 18-66). Al examen microscópico, las células se parecen a las del estroma de la corteza ovárica normal, que son células fusiformes bien diferenciadas, con cantidades variables de colágeno. La mitad de los tumores más grandes evoluciona con ascitis y, rara vez, con ascitis y derrames pleurales (*síndrome de Meigs*).

Tecomas

Los tecomas son tumores ováricos funcionales de la mujer posmenopáusicas y casi siempre son benignos. Se relacionan de forma cercana con los fibromas, pero de manera adicional contienen cantidades variables de células esteroidógenas que en muchos casos producen estrógenos o andrógenos.



PATOLOGÍA: Los tecomas son sólidos, en su mayor parte de 5 a 10 cm de diámetro. Al corte son amarillos, debido a las numerosas células tecales cargadas de lípidos, las cuales son

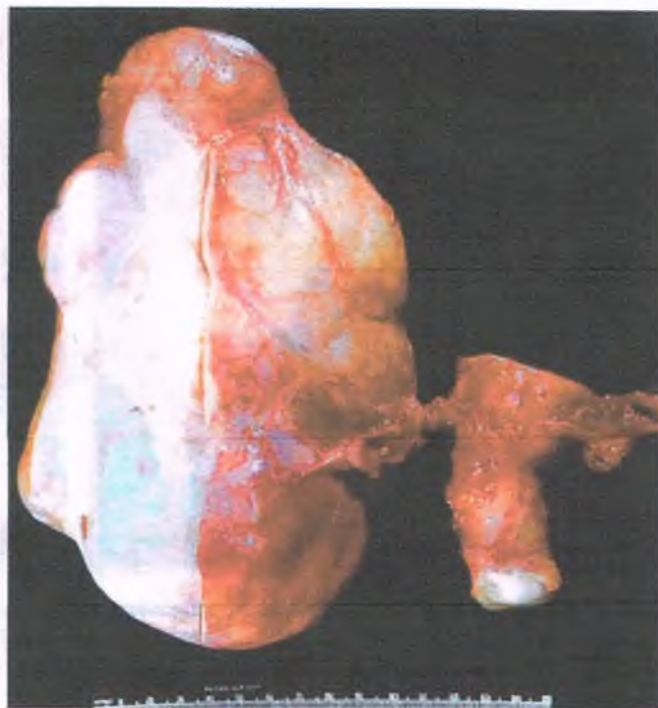


Figura 18-66. Fibroma del ovario. El ovario está muy agrandado a raíz de un tumor firme, blanco, prominente.

grandes y de oblongas a redondeadas, con citoplasma vacuolado rico en lípidos (fig. 18-67). Las bandas de colágeno hialinizado separan los nidos de células tecales.

Debido a que producen estrógeno, en la mujer premenopáusicas, los tecomas pueden causar ciclos menstruales irregulares y agrandamiento mamario. La hiperplasia endometrial y el cáncer son complicaciones bien reconocidas.

Tumor de células de la granulosa

Los tumores de células de la granulosa son neoplasias funcionales características del ovario que se acompañan de la secreción de estrógeno. Debe considerarse maligno debido a su potencial de diseminación local y a pesar de la rara ocurrencia de metástasis distales.

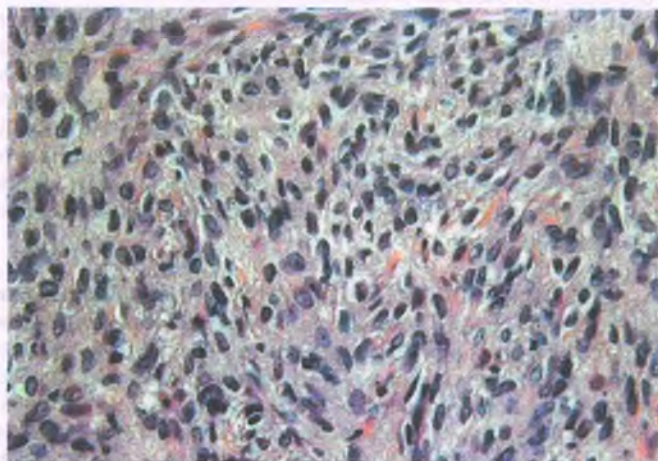


Figura 18-67. Tecoma del ovario. Las células oblongas están incluidas en colágeno. El citoplasma contiene lípidos.

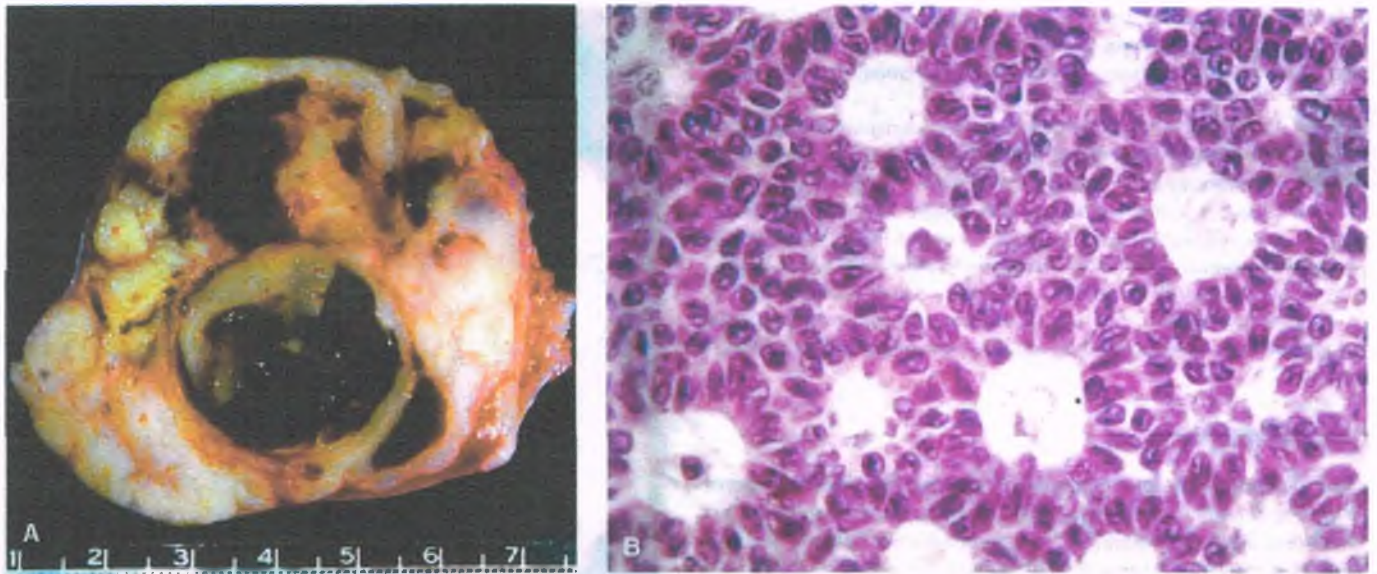


Figura 18-68. Tumor de célula de la granulosa del ovario. A. Una sección transversal de un ovario agrandado muestra un tumor sólido abigarrado con hemorragias focales. Las áreas amarillas representan colecciones de células de la granulosa luteinizadas y cargadas de lípidos. B. La orientación de las células tumorales alrededor de los espacios centrales resulta en el característico patrón folicular (cuerpos de Call-Exner).



FACTORES ETIOLÓGICOS: La mayoría de los tumores de células de la granulosa se produce después de la menopausia (forma adulta), y son inusuales antes de la pubertad. Una forma juvenil aparece en la niñez, y en las mujeres jóvenes y tiene características clínicas y patológicas distintas (hiperestrinismo y pubertad precoz). El desarrollo de tumores de células de la granulosa está ligado a la pérdida de ovocitos. Los ovocitos parecen regular las células de la granulosa, y la tumorigénesis se produce cuando los folículos están desorganizados o atrécicos.



PATOLOGÍA: Los tumores de células de la granulosa de tipo adulto, como la mayoría de los tumores del ovario, son grandes y muestran focos de quísticos a sólidos. La superficie de corte muestra áreas amarillas debidas a células de la granulosa luteinizadas ricas en lípidos, zonas estrómicas blancas y hemorragias focales (fig. 18-68). Los tumores de células de la granulosa muestran una serie de patrones de crecimiento: 1) difuso (sarcomatoide); 2) insular (islas de células) o 3) trabecular (bandas anastomóticas de células de la granulosa). El ordenamiento nuclear aleatorio alrededor de un espacio degenerativo central (cuerpos de Call-Exner) ofrece un patrón folicular característico (fig. 18-68 B). De manera típica, las células tumorales son fusiformes y tienen un núcleo hendido, elongado (aspecto en grano de café). Secretan inhibina, una proteína que suprime la liberación hipofisaria de hormona estimulante del folículo (FSH). Estos tumores también pueden expresar **calretinina**, una proteína predominantemente neuronal, lo que sugiere una posible diferenciación o derivación neural de estas neoplasias.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: *Tres cuartas partes de los tumores de células de la granulosa secretan estrógenos.* Por lo tanto, la hiperplasia endometrial es un signo de presentación usual. Si un tumor funcional de células de la granulosa permanece oculto, pueden desarrollarse una NIE o un adenocarcinoma endometrial. En el diagnóstico, el 90% de los tumores de células de la granulosa está dentro del ovario (etapa I). Más del 90% de estas pacientes sobrevive 10 años. Los tumores que se han extendido a la pelvis y el abdomen inferior tienen un peor pronóstico. La recurrencia tardía después de la extirpación quirúrgica no es rara después de 5 a 10 años y suele ser fatal.

Tumores de las células de Sertoli-Leydig

Los tumores ováricos de células de Sertoli-Leydig (**arrenoblastoma** o **androblastoma**) son neoplasias mesenquimatosas raras que secretan andrógenos además de ser de potencial maligno bajo y parecerse a los testículos embrionarios. Las células tumorales secretan de manera característica andrógenos débiles (dehidroepiandrosterona), de manera que los tumores suelen ser bastante grandes antes de que las pacientes se quejen de signos y síntomas de masculinización. Los tumores de células de Sertoli-Leydig aparecen en todas las edades, pero son más comunes en la mujer joven en edad reproductiva.



PATOLOGÍA: Los tumores de células de Sertoli-Leydig son unilaterales, en general de 5 a 15 cm, y tienden a ser lobulados, sólidos y de color café amarillento. Varían en su diferenciación de bien diferenciados a poco diferenciados y algunos tienen elementos heterólogos (es decir, glándulas mucinosas y, rara vez, incluso cartílago). Las células grandes de Leydig tienen abundante citoplasma eosinófilo y un núcleo de redondo a oval central con un nucléolo prominente. Las células tumorales están embebidas en un estroma sarcomatoide (fig. 18-69). El estroma de algunas áreas se diferencia con frecuencia en túbulos sólidos inmaduros de células embrionarias de Sertoli.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Casi la mitad de todas las pacientes con tumores de células de Sertoli-Leydig muestra signos de virilización: hirsutismo, actitud masculina, clítoris agrandado y voz grave. Los signos iniciales son con frecuencia de desfeminización, que se manifiesta como atrofia mamaria, amenorrea y pérdida de la grasa de la cadera. Cuando el tumor se reseca, estos signos desaparecen o cuando menos disminuyen. Los tumores bien diferenciados se curan en casi todos los casos mediante resección quirúrgica, pero los que muestran diferenciación escasa pueden ser metastásicos.

Tumor de células esteroides

Los tumores de células esteroides del ovario, también denominados **tumor de célula lipídica** y **tumor de célula lipoidea**, están compuestos de células que se parecen a las células luteínicas, a las células de Leydig

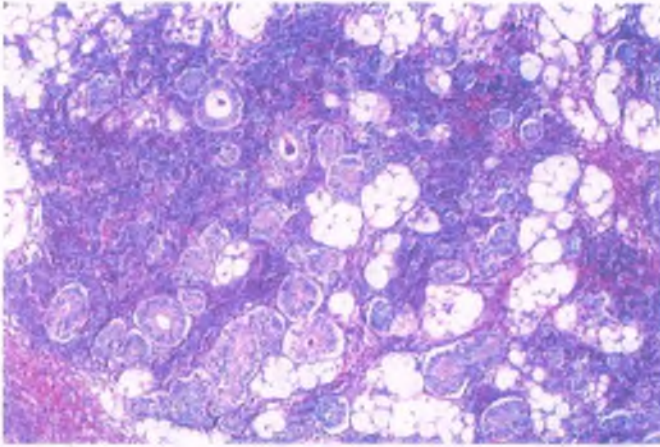


Figura 18-69. Tumor de células de Sertoli-Leydig bien diferenciado. Los túbulos huecos están revestidos por células maduras de Sertoli. El estroma participante contiene numerosas células de Leydig con citoplasma vacuolado.

y a las células de la corteza suprarrenal. La mayoría de los tumores de células esteroideas presenta actividad hormonal, en general con manifestaciones androgénicas. Algunos secretan testosterona; otros sintetizan andrógenos más débiles. El tumor de células del hilio es una forma especializada de tumor de la célula esteroidea que de manera típica es una neoplasia benigna de las células de Leydig. Se origina en el hilio del ovario, por lo general después de la menopausia. Como secreta testosterona, el más potente de los andrógenos comunes, los signos de masculinización son frecuentes (75%), incluso con tumores pequeños. La mayoría de los tumores de células del hilio contiene "cristaloides de Reinke" (estructuras citoplasmáticas similares a bastones).

Los tumores metastásicos al ovario pueden parecerse a un tumor primario

Alrededor del 3% de los cánceres que se encuentran en los ovarios se origina en otros sitios, la mayoría en la mama, el intestino grueso, el endometrio y el estómago, en orden descendente. Estos tumores varían desde lesiones microscópicas a grandes masas tumorales. Los que se

originan en la mama suelen ser diminutos, y se observan en el 10% de los ovarios que se resecan con fines profilácticos en el caso de un cáncer de mama avanzado. Los tumores metastásicos lo suficientemente grandes para causar síntomas se originan con más frecuencia en el colon (fig. 18-70). De manera habitual, las células tumorales estimulan el estroma ovárico para que se diferencie en células con actividad hormonal (células estromáticas luteinizadas), lo que induce síntomas androgénicos y a veces estrogénicos.

Los tumores de Krukenberg son metástasis al ovario compuestas de nidos de células "en anillo de sello" llenas de mucina en un estroma celular derivado del ovario (fig. 18-71). El estómago es el sitio primario en el 75% de los casos y la mayor parte de los restantes es del colon.

El compromiso ovárico bilateral y la multinodularidad sugieren un carcinoma metastásico, y ambos ovarios están afectados de manera obvia en un 75% de los casos. Incluso un ovario que se observa indemne puede contener implantes superficiales o focos diminutos de tumor dentro del parénquima. En consecuencia, cuando se documenta la metástasis a uno de los ovarios, el otro también debe researse.

PERITONEO

El peritoneo es una membrana casi continua que reviste la cavidad peritoneal y separa a las vísceras de la pared abdominal. En el varón, el peritoneo es un sistema cerrado. En la mujer, es un "sistema abierto" interrumpido en la pelvis por las trompas de Falopio, las cuales proporcionan un conducto final a la transmisión de agentes patógenos y químicos desde el tracto genital a la cavidad peritoneal.

Las células que revisten la cavidad peritoneal y aquellas que forman la serosa de los ovarios son de origen epitelial celómico. *Por lo tanto, no está claro si los tumores y las lesiones similares a tumores del peritoneo y los ovarios (es decir, lesiones epiteliales de Müller) son la misma entidad en ambas localizaciones.*

Muchas lesiones inflamatorias incluyen al peritoneo, como la peritonitis granulomatosa en respuesta a los materiales de sutura, al polvo de los guantes quirúrgicos y a los medios de contraste; el contenido intestinal que sigue a la perforación (p. ej., en la enfermedad de Crohn o la diverticulitis); la rotura de un teratoma quístico maduro (quistes dermoide) del ovario, y, por supuesto, la tuberculosis. Es también un sitio de proliferación mesotelial reactivo, la cual se produce ante la menor irritación. La peritonitis se revisa en el capítulo 13.

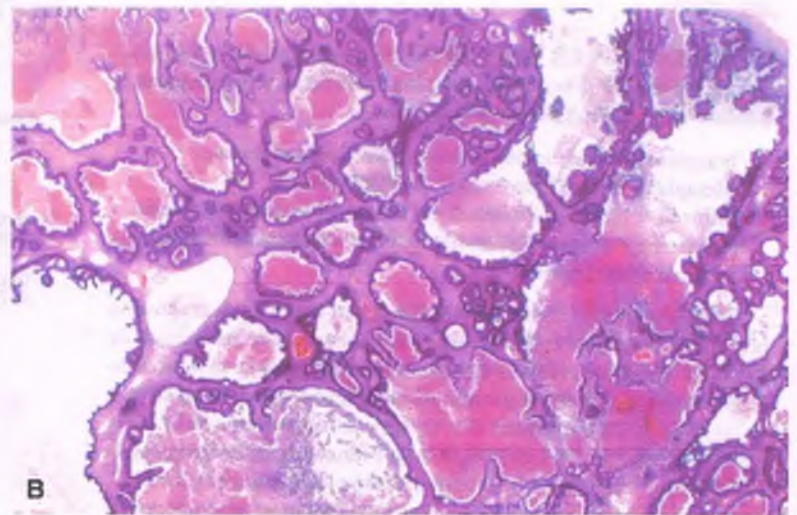


Figura 18-70. Adenocarcinoma metastásico del colon. A. El ovario está sustituido por un tumor multinodular. La superficie seccionada aparece sólida. B. Al examen microscópico, el tumor muestra un patrón glandular tipo guirnalda con necrosis segmentaria focal y restos necróticos abundantes.

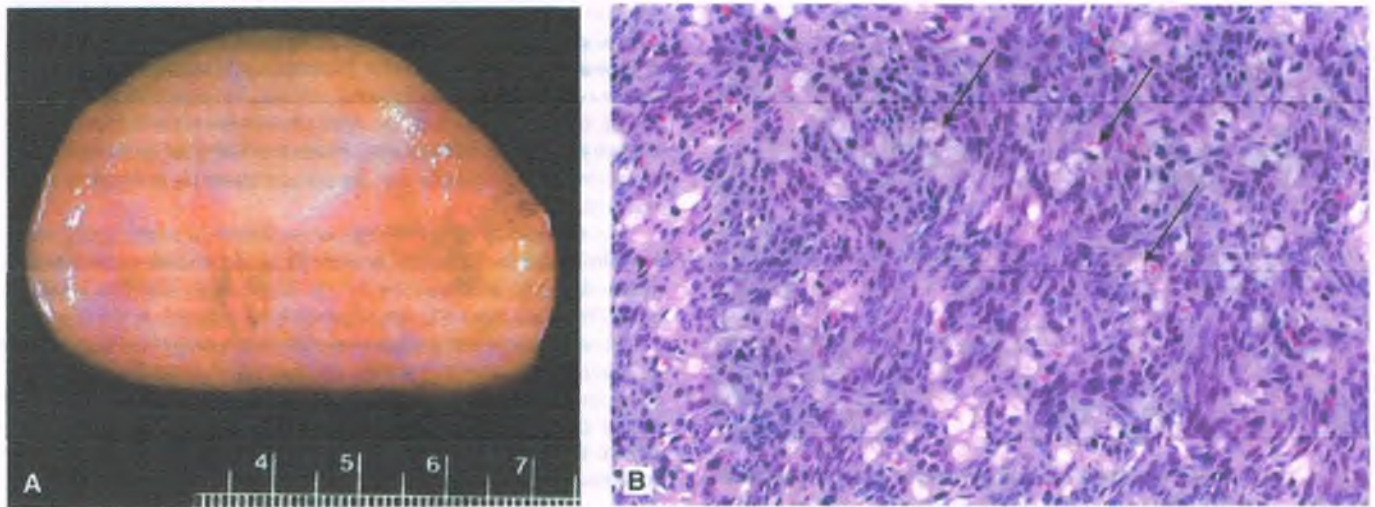


Figura 18-71. Tumor de Krukenberg. A. El ovario está agrandado y la superficie de corte aparece sólida, amarillo pálido y parcialmente hemorrágica. B. Una sección microscópica de A revela un infiltrado de células mucinosas (en anillo de sello) (células claras, flechas) infiltrando el estroma ovárico.

Endometriosis

La endometriosis es la presencia de glándulas endometriales benignas y estroma fuera del útero. Afecta del 5 al 10% de las mujeres en edad reproductiva e involuciona después de la menopausia natural o artificial. La edad promedio en el momento del diagnóstico es a fines de los 20 y a principio de los 30 años, aunque puede aparecer en cualquier momento después de la menarquia. Los sitios que se afectan con mayor frecuencia son los ovarios (>60%), otros anexos uterinos (ligamentos uterinos, tabique rectovaginal, fondo de saco de Douglas) y el peritoneo pélvico que recubre el útero, las trompas de Falopio, el colon rectosigmoide y la vejiga (fig. 18-72). La endometriosis puede incluso estar ampliamente dispersa y en ocasiones afectar el cérvix, la vagina, el perineo, la vejiga y el ombligo. Incluso los ganglios linfáticos pélvicos pueden contener focos de endometriosis. Rara vez, regiones más distantes como los pulmones, pleura, intestino delgado, riñones y huesos contienen lesiones.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Se han elaborado diversas teorías, que no se excluyen de manera recíproca, para explicar la histogénesis de la endometriosis:

1. Trasplante de fragmentos endometriales a sitios ectópicos
2. Metaplasia de peritoneo celómico multipotencial
3. Inducción de sitios ectópicos mesenquimatosos indiferenciados para formar lesiones después de exponerse a sustancias liberadas por el endometrio desprendido

TRASPLANTE: La teoría que cuenta con más amplia aceptación propone el reflujo del endometrio menstrual a través de las trompas de Falopio e implantes en sitios ectópicos. Es conocido que la menstruación retrógrada a través de las trompas de Falopio se produce en un 90% de las mujeres. Una extensión de esta teoría es la diseminación linfática y hematológica, la cual podría explicar la endometriosis en los ganglios linfáticos y en sitios orgánicos remotos como los pulmones y los riñones. La observación de que la endometriosis pulmonar se produce casi de manera exclusiva en mujeres que han tenido operaciones uterinas apoya esta idea.

METAPLASIA CELÓMICA: Esta teoría propone que la endometriosis se origina de la metaplasia endometrial de la serosa peritoneal

de estructuras de tipo seroso. Por lo tanto, si se estimula de manera apropiada, el peritoneo pélvico puede diferenciarse en cualquier tipo de epitelio de Müller.

TEORÍA DE LA INDUCCIÓN: este concepto sugiere que una sustancia secretada por el endometrio induce el desarrollo del epitelio y el estroma endometrial en focos ectópicos.



PATOLOGÍA: Las lesiones iniciales de la endometriosis pueden ser manchas de color amarillo rojizo, lo que refleja la rotura de productos sanguíneos. Las lesiones rojas, que también se producen al principio de la enfermedad, son focos de crecimiento activo de endometriosis (fig. 18-73). Los patólogos suelen ver lesiones negras en los especímenes quirúrgicos, las cuales muestran algún grado de resolución. Estos focos de 1 a 5 mm en las superficies de los ovarios y peritoneal se denominan nódulos "en mora". Tras ciclos repetidos, de hemorragias y del inicio de la fibrosis, las superficies afectadas pueden cicatrizar y volverse de color café ("polvo de las quemaduras"). Con el transcurso del tiempo, las adherencias fibrosas pueden

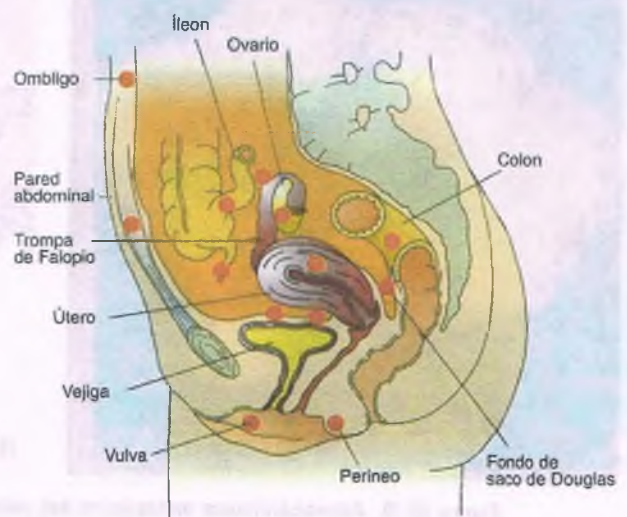


Figura 18-72. Sitios de endometriosis.

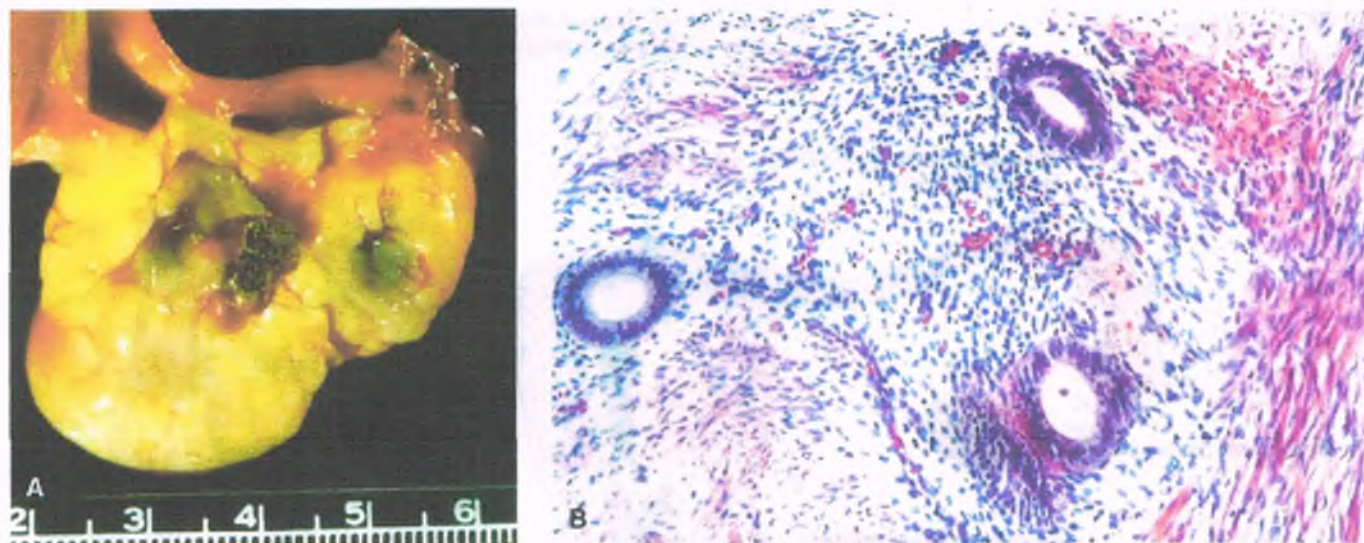


Figura 18-73. Endometriosis. A. Implantes de endometriosis en el ovario aparecen como nódulos rojo azulados. B. Una sección microscópica muestra glándulas y estroma endometrial en el ovario.

volverse más pronunciadas y pueden condicionar complicaciones como la obstrucción intestinal. En los ovarios, las hemorragias repetidas pueden convertir los focos endometriósicos en quistes de hasta 15 cm de diámetro que contienen material espeso, de color chocolate (“quistes de chocolate”).

La endometriosis se caracteriza por glándulas y estroma endometrial normales ectópicos (fig. 18-73). En ocasiones, los focos más densos pueden contener solo tejido fibroso y macrófagos cargados de hemosiderina, características que por sí mismas no son diagnósticas. La demostración inmunohistoquímica de CD-10 puede ser diagnóstica.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas de endometriosis dependen del sitio donde se localizan los implantes. La dismenorrea, causada por implantes en los ligamentos uterosacros, es común. Las lesiones se inician justo antes o durante la menstruación, y producen dolor pélvico. La mitad de todas las mujeres con dismenorrea tiene endometriosis. Otros síntomas incluyen dispareunia y dolor abdominal cíclico.

La infertilidad es la queja primaria en una tercera parte de las mujeres con endometriosis (fig. 18-74). El medio hormonal en una mujer que no logra quedarse embarazada favorece el desarrollo de endometriosis. A su vez, una vez que la endometriosis se desarrolla, contribuye al estado infértil y a que se establezca un círculo vicioso. Por el contrario, el embarazo puede aliviar la enfermedad. La cirugía conservadora para restaurar la anatomía pélvica ayuda a muchas mujeres con endometriosis a quedarse embarazadas.

Las enfermedades malignas se presentan en alrededor del 1 al 2% de los casos de endometriosis (fig. 18-60). El tumor de célula clara y los tumores endometrioides son las formas más frecuentes. El adenosarcoma, aunque raro, es el sarcoma más común.

Tumores mesoteliales

Los tumores mesoteliales varían de neoplasias benignas a enfermedades malignas multicéntricas y agresivas.

El tumor adenomatoide es un tumor mesotelial benigno, sobre todo de las trompas de Falopio

Se ha encontrado en las trompas de Falopio y en el tejido subseroso del cuerpo uterino cercano a las trompas de Falopio. Es raro en otros sitios del peritoneo.

Los mesoteliomas papilares bien diferenciados son benignos

Los mesoteliomas papilares bien diferenciados son tumores raros de la mujer en edad reproductiva. Suelen ser asintomáticos y por lo regular se los encuentra de manera incidental durante las intervenciones quirúrgicas. Por lo común, estos tumores son solitarios, pequeños, de base ancha, parecidos a verrugas polipoides o excrecencias nodulares con una sola capa de células cuboideas blandas pequeñas que cubren la papila gruesa (fig. 18-75). Con frecuencia, estas lesiones se parecen a los tumores epiteliales serosos del ovario, pero los dos se tratan de forma diferente.

El mesotelioma maligno difuso es un tumor peritoneal invariablemente fatal

Estos tumores se originan en el mesotelio peritoneal. Son raros en las mujeres y constituyen solo una pequeña proporción de todos los mesoteliomas malignos, la mayoría de los cuales es pleural. Estos tumores deben distinguirse de los adenocarcinomas serosos, entre los que se incluyen los originados en la superficie peritoneal en sí y aquellos que producen metástasis desde el ovario, ya que los tumores se tratan de manera diferente y tienen tasas de supervivencia muy distintas. La mayoría de las pacientes pertenece a la edad media o son posmenopáusicas cuyos síntomas son inespecíficos e incluyen ascitis, malestar abdominal, trastornos digestivos y pérdida de peso. La exposición a asbestos es rara en mujeres con un mesotelioma peritoneal, a diferencia de los tumores cerebrales, pero en algunos tumores se han informado de hasta dos millones de fibras por gramo de peso húmedo.

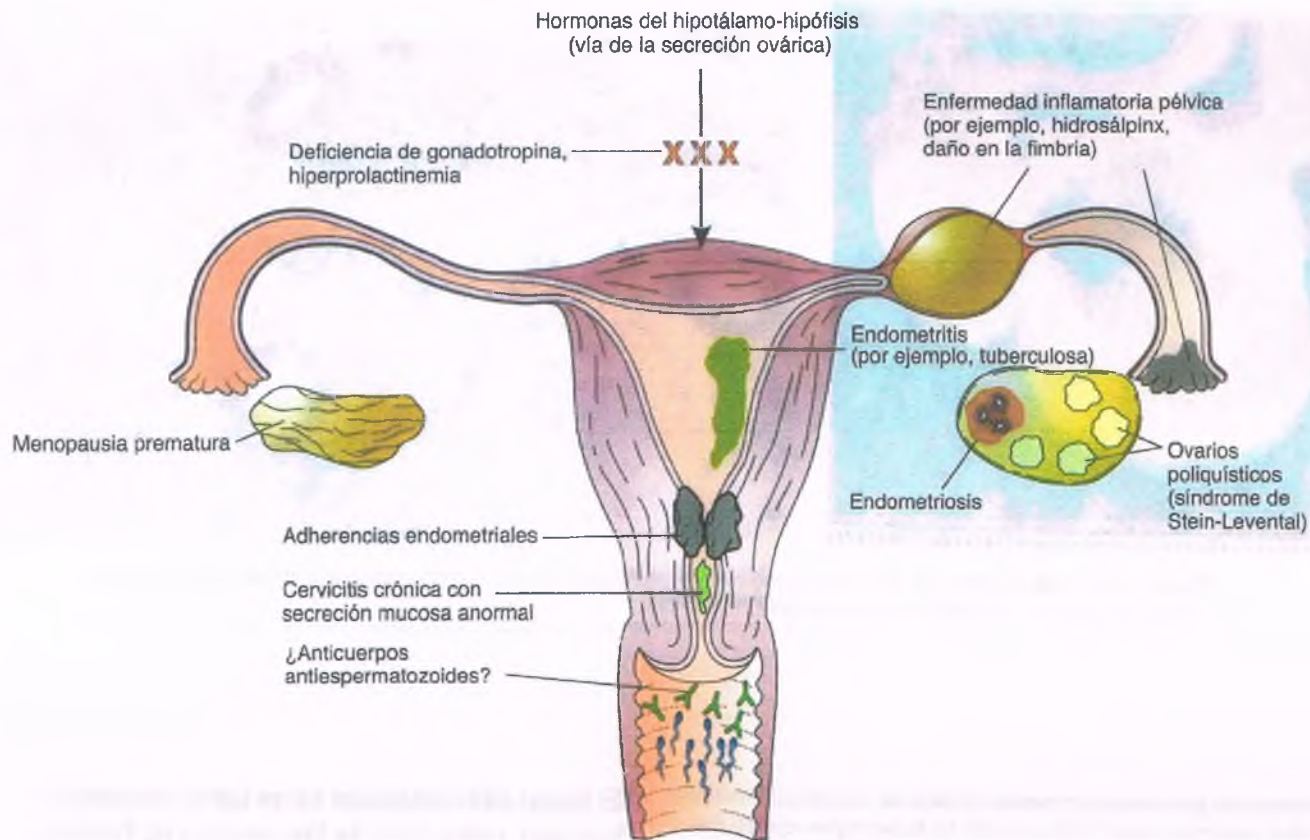


Figura 18-74. Causas de infertilidad adquirida.



PATOLOGÍA: El mesotelioma maligno difuso incluye de manera extensa y engrosa el peritoneo y la serosa de diversos órganos abdominales y pélvicos. Tiene un patrón tubulopapilar sólido. A diferencia del mesotelioma pleural, el tipo sarcomatoide es raro. La variante epitelial muestra células neoplásicas poligonales o cuboidales con abundante citoplasma. La trombomodulina, calretinina, citoqueratina 5/6 y HBME-1 son marcadores del mesotelioma maligno, mientras que CA-125, CEA y los receptores de estrógenos y progesterona (ER y PR) son marcadores de tumores epiteliales ováricos. No se dispone de un tratamiento efectivo.

Tumores serosos (primario y metastásico)

A diferencia del ovario, el cual caracteriza a un amplio espectro de tumores, los tumores serosos son prácticamente el único tipo que se encuentra en el peritoneo. Los tumores mucinosos del peritoneo son metástasis de un cáncer primario del apéndice o el ovario.

Los tumores serosos de malignidad limítrofe se parecen a las neoplasias del ovario

La mayoría de los tumores limítrofes del peritoneo corresponde a metástasis del ovario, pero algunas pueden ser primarias del peritoneo. En este último caso, los tumores peritoneales serosos sin evidencia de invasión suelen ser benignos; aquellos que son invasivos tienen un peor pronóstico.



PATOLOGÍA: Ya sea en el ovario o en el peritoneo, los tumores serosos limítrofes se caracterizan por procesos papilares, agrupamientos pequeños de células, estratificación celular, agrupamientos de células desprendidas, atipia nuclear y actividad mitótica sin invasión. Los implantes aparecen como granularidades finas o nódulos pequeños con grupos de papilas romas o estructuras glandulares, con frecuencia con mechones celulares complejos (fig. 18-76). Los cuerpos de psamoma son comunes y pueden llenar el

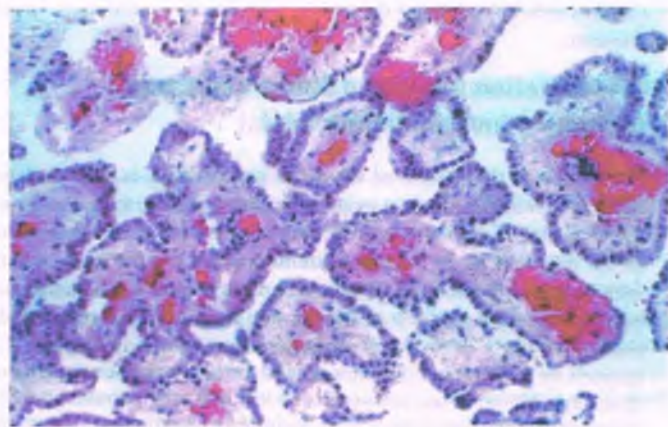


Figura 18-75. Mesotelioma peritoneal bien diferenciado. Epitelio cuboideo reviste las papilas.

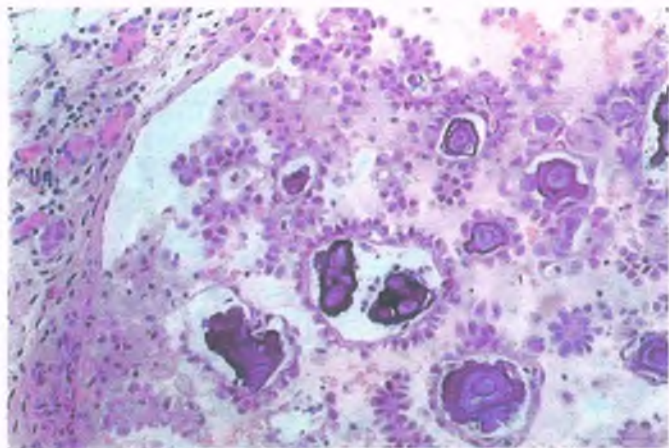


Figura 18-76. Implantes no invasivos de tumor seroso limitrofe en el peritoneo. El tumor exhibe brotes epiteliales y cuerpos de psammoma (compárese con la Fig. 18-56 B).

núcleo la papila. La atipia citológica leve a grave con cierta estratificación es común, pero es marcadamente menor a la que se observa en el adenocarcinoma.

El adenocarcinoma seroso se produce en mujeres con ovarios normales

La frecuencia del adenocarcinoma seroso que se origina de novo en el peritoneo se estima en el 10% de su contraparte del ovario. La edad media de la mujer con este tumor es de 50 a 65 años. El diagnóstico de un tumor peritoneal primario requiere la demostración de ovarios normales. El dolor abdominal y la ascitis son presentaciones frecuentes. Como el cáncer ovárico, el adenocarcinoma seroso primario del peritoneo puede tener una base familiar y puede producir metástasis a localizaciones distantes.

Seudomixoma peritoneal

El pseudomixoma peritoneal es la acumulación de moco tipo jalea en la pelvis o el peritoneo. Aunque antes se interpretó como diseminación de tumores ováricos mucinosos, el pseudomixoma peritoneal ahora se entiende como derivado en gran medida de adenocarcinomas productores de moco del apéndice.



PATOLOGÍA: La afección puede ser extensa y aparecer como una gelatina semisólida que cubre todas las estructuras abdominales, o puede haber poco más que una capa gelatinosa engrosada levemente sobre un área focal del intestino o del epiplón. De manera habitual, el apéndice se observa agrandado o adherente a un epiplón cubierto con el material gelatinoso. Dentro de la gelatina hay tiras de epitelio mucinoso bien diferenciado de tipo intestinal (fig. 18-77). Si solo se presentan focos aislados, el epitelio puede estar tan bien diferenciado que se parece a un adenoma mucinoso simple. Los patrones cribiformes u otras características histológicas de malignidad, como las células o las glándulas en anillo de sello, se observan en ocasiones y respaldan el diagnóstico de adenocarcinoma.

Los tumores de bajo grado suelen tratarse para curarlos, lo que implica una intervención quirúrgica citoreductora y quimioterapia intraperitoneal. La supervivencia a 5 años es menor del 50%.

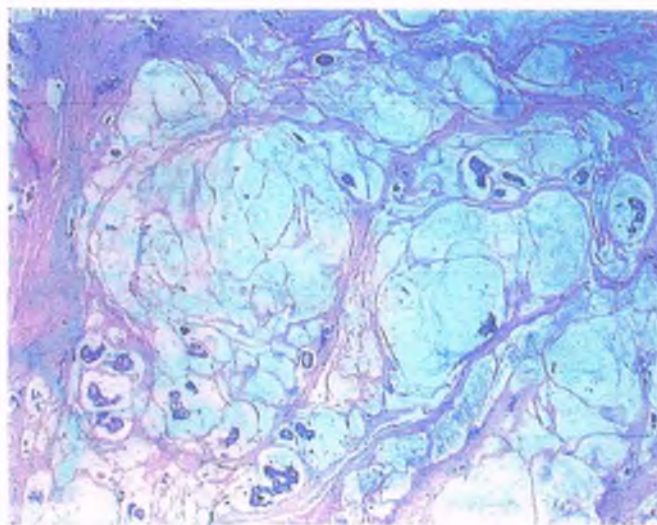


Figura 18-77. Seudomixoma peritoneal. Múltiples agrupamientos de células tumorales están presentes en el material mucinoso.

PATOLOGÍA DEL EMBARAZO

Placenta

Anatomía placentaria

La placenta es una estructura única, tiene dos fuentes vasculares separadas de dos individuos diferentes desde el punto de vista genético (fig. 18-78 A). Este órgano complejo tiene un período de vida fijo que corresponde a la gestación intrauterina del feto. Aunque es el órgano más grande del feto en desarrollo, existe fuera del cuerpo fetal, e incluye el **disco placentario**, el **cordón umbilical** y las **membranas extraplacentarias**. La placenta es un órgano discoidal aplanado con dos superficies. Una superficie, la que mira el feto (**superficie fetal o coriónica**), está cubierta por las membranas **amnios** y **corion**. Estas constituyen la "bolsa de las aguas", con el **líquido amniótico** que rodea al feto. La superficie opuesta es la **superficie materna** (o la **decidua superficial**, ya que el endometrio se denomina decidua durante el embarazo).

La sangre fetal ingresa a la placenta a través de dos arterias umbilicales que rodean a una vena umbilical. Cada arteria irriga la mitad de la placenta. El cordón umbilical se inserta en la superficie coriónica de la placenta, las ramas principales de las arterias y la vena umbilicales (vasos sanguíneos de la placa coriónica), y luego se ramifica a lo largo de la superficie del disco y estas ramas penetran dentro del disco placentario para formar el árbol de vellosidades coriónicas. Las vellosidades del tallo primario se originan en la placa coriónica y contienen las ramas principales de las arterias y venas umbilicales. Estos troncos vellosos se subdividen de manera progresiva en ramas más pequeñas, que se convierten en las vellosidades secundarias de tamaño intermedio y, al final, en las vellosidades terminales más pequeñas (terciaria), donde se verifica el transporte de oxígeno. Al final, la vellosidad terminal constituye casi el 40% del volumen vellosos y cerca del 60% de las secciones transversas de las vellosidades.

La **decidua** forma el límite entre el tejido fetal que compone los árboles vellosos y el útero subyacente. La decidua contiene alrededor de 80 a 100 pequeñas arterias uterinas (**arteriolas espirales**, ramas de las arterias del miometrio) que irrigan la placenta con sangre materna rica en oxígeno y nutrientes. De manera usual, estas arterias se remodelan para reducir la resistencia vascular al flujo sanguíneo uterino. Cada

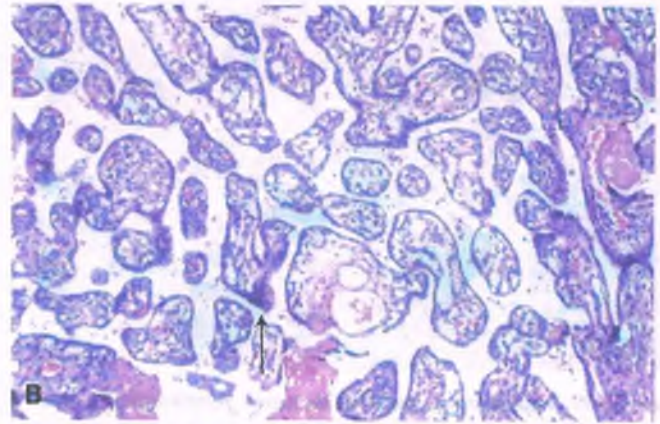
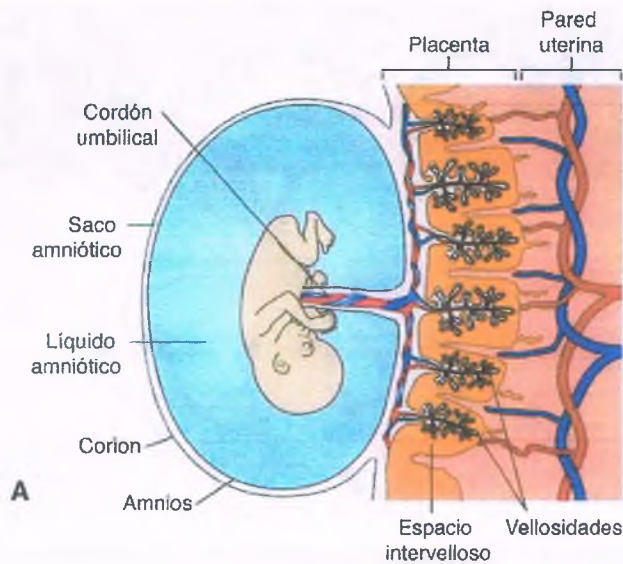


Figura 18-78. Placenta normal. A. Feto en desarrollo dentro del útero. B. Vellosidades maduras. Flecha: nudo sincitial.

arteriola espiral libera su sangre materna en el centro de una subunidad anatómica de la placenta, el cotiledón. La sangre materna que ingresa en el disco placentario no está confinada a un vaso, sino que en su lugar ocupa una cavidad, el **espacio interveloso**. La sangre materna fluye alrededor del árbol veloso, lo que permite el intercambio de oxígeno y nutrientes. La sangre materna es la única fuente de oxígeno y nutrientes para el feto en desarrollo.

La vellosidad terminal es la unidad de intercambio de la placenta funcional. Consiste en una capa interna de **citotrofoblasto** (células de Langhans), una capa media de **trofoblasto intermedio** y una capa externa de **sincitiotrofoblasto**. El estroma veloso es mesénquima laxo que contiene macrófagos embrionarios (células de Hofbauer). Las vellosidades terciarias disminuyen de tamaño a medida que la gestación progresa. En el tercer trimestre, los núcleos del sincitiotrofoblasto se agregan para formar proyecciones multinucleares (**nudos sincitiales**) (fig. 18-78 B). En otras áreas a lo largo de la superficie velosa, el sincitio internodular se atenúa de manera acentuada. En estos puntos, el citoplasma trofoblástico se pone en contacto directo con el endotelio de los capilares fetales para formar la membrana vasculosincitial. Estas zonas especializadas facilitan la transferencia de gases y nutrientes a través de la placenta. Además de liberar desechos, oxígeno absorbido y nutrientes, las vellosidades son activas desde el punto de vista hormonal. *El trofoblasto secreta GCh y otros compuestos con actividad biológica.*

Tamaño placentario

Para proporcionar suficiente oxígeno y nutrientes al feto en desarrollo, la placenta incrementa de peso y tamaño a medida que la gestación progresa. Por ejemplo, su peso medio a la semana 30 de gestación es de 316 g, a la semana 35 es de 434 g y a término (semana 40) su promedio es de 537 g. La interrelación entre los pesos placentario y fetal también es importante. Cuando el feto se halla a término, 1 g de placenta **con función óptima** puede oxigenar y nutrir aproximadamente 7 g de tejido fetal. Esta interrelación, denominada **relación de peso fetal-placentario**, es importante para entender cómo se origina la malperfusión uteroplacentaria crónica, o la insuficiencia placentaria. Una placenta demasiado pequeña, en la cual impera una relación de peso fetal-placentario incrementado, puede ser demasiado pequeña para proveer al feto, y contribuir a un resultado obstétrico deficiente. Las

placentas muy delgadas (<2 cm de grosor a término) también pueden acompañarse de malos resultados obstétricos.

Forma placentaria

Un disco placentario típico es redondo u ovoide. En las **placentas bilobuladas** (2 al 8% de las placentas), dos discos de tamaño aproximadamente igual están separados por un segmento de membrana a través del cual discurren los vasos fetales (denominados vasos membranosos). Una **placenta succenturiada** (5 al 6% de las placentas) es una placenta bilobulada en la cual un lóbulo es más pequeño que el otro.

Implantación placentaria

Por lo regular, la placenta se implanta en la pared uterina, por encima del nivel del orificio cervical interno. Puede implantarse en la porción más baja del útero y cubrir de manera parcial o completa el orificio interno, un estado que se denomina **placenta previa** (fig. 18-79). La placenta previa completa implica un peligro potencial y debe reconocerse antes del parto para evitar que el feto se libere a través de su propia placenta y ocasione una hemorragia que ponga en peligro la vida. La placenta previa encierra un riesgo alto de desprendimiento, hemorragia posparto, malpresentación fetal y mortalidad fetal y perinatal.

El **embarazo ectópico** se produce cuando una placenta se implanta fuera de la cavidad uterina. Suele suceder en la trompa de Falopio, pero alrededor del 2% de los embarazos ectópicos se produce en el ovario, cérvix o abdomen. El embarazo abdominal se relaciona con una morbilidad y mortalidad materna más altas.

Anomalías del cordón umbilical

Algunas de las anomalías más comunes del cordón umbilical afectan al sitio en el cual se inserta en la superficie fetal de la placenta. El punto de inserción suele ser el centro del disco placentario o cerca de este, pero en alrededor del 7% de los casos el cordón se inserta en el margen, situación que se denomina **inserción marginal**. Alrededor de un 1% de los cordones umbilicales se inserta dentro de las membranas, lo cual se denomina **inserción velamentosa o membranosa**. Las inserciones del

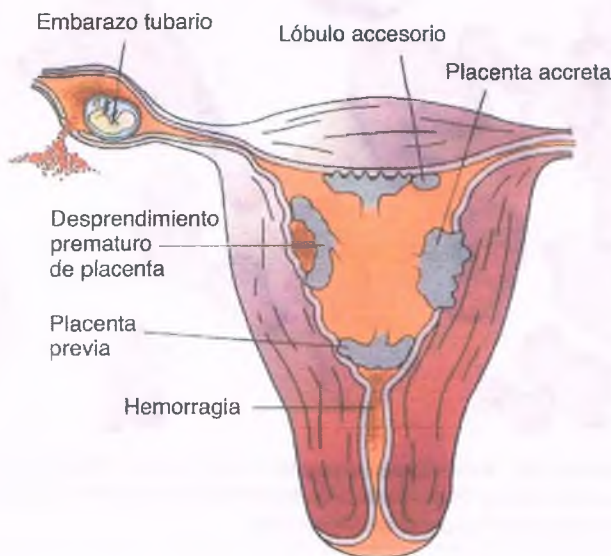


Figura 18-79. Anomalías uteroplacentarias.

cordón velamentosos y marginales se observan con frecuencia en los abortos espontáneos y en los sujetos con anomalías congénitas. Una seria complicación potencial de los vasos velamentosos son los vasos previos, en la cual los vasos sanguíneos membranosos del cordón cubren el orificio cervical. Tales vasos se rompen con facilidad durante el parto, lo que produce una hemorragia que pone en peligro la vida.

Infecciones placentarias

La corioamnionitis es la marca histológica de una infección ascendente

Los microorganismos infecciosos, casi exclusivamente las bacterias, ascienden por el canal del parto materno, pasan a través del orificio cervical e infectan la decidua y los tejidos placentarios.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La corioamnionitis aguda puede ser monomicrobiana o polimicrobiana y suele estar causada por bacterias que de manera habitual están presentes en el canal cervicovaginal materno. Las bacterias que de manera más frecuente causan corioamnionitis pertenecen al grupo B de *Streptococcus* sp., *E. coli*, *Enterococcus*, otras especies estreptocócicas, *Staphylococcus* sp., bacilos gramnegativos, *Bacteroides*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma*.

PATOLOGÍA: Después de alcanzar la cavidad uterina, los microorganismos provocan una respuesta materna inflamatoria aguda. Los neutrófilos de la madre migran desde el espacio intervelloso de la placenta al corion y al amnios del disco placentario y a las membranas, lo que configura la llamada respuesta inflamatoria materna. La presencia de neutrófilos en el amnios y el corion identifica a una corioamnionitis aguda (fig. 18-80). El líquido amniótico suele ser turbio, y las paredes de las membranas son ligeramente opacas, huelen mal y son edematosas. Si la infección persiste durante un tiempo, el feto puede desarrollar su propia respuesta inflamatoria aguda a la infección:

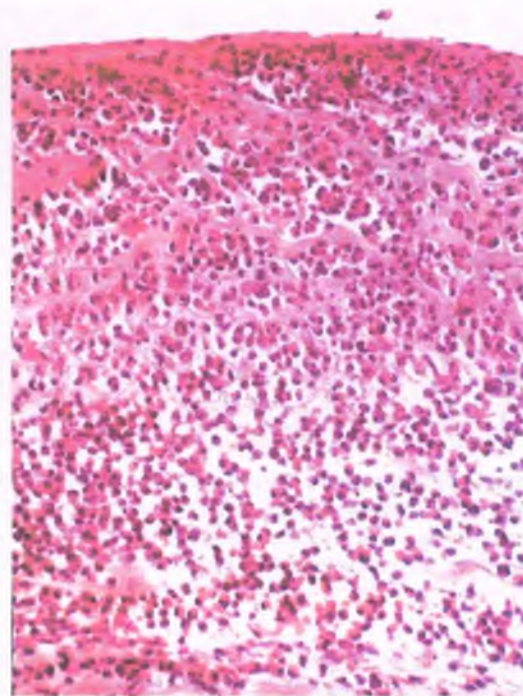


Figura 18-80. Corioamnionitis aguda. Se observa una infiltración intensa de neutrófilos del amnios y el corion.

los neutrófilos fetales migran a través de las paredes musculares de los vasos sanguíneos umbilicales (**funisitis aguda**) y de los grandes vasos fetales de la superficie placentaria (**vasculitis coriónica aguda**), lo que configura la respuesta inflamatoria fetal.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La corioamnionitis aguda se aprecia en cerca del 10% de las placentas y puede causar parto pretérmino, rotura de membranas pretérmino y prematura, infecciones fetales y neonatales e hipoxia intrauterina. La madre puede tener fiebre, sensibilidad uterina, líquido amniótico de mal olor y taquicardia. Los riesgos principales para la madre son la endometritis posparto y la sepsis pélvica con trombosis venosa.

En lactantes pretérmino con peso bajo al nacer (<2 500 g) y en especial con peso muy bajo al nacer (<1 500 g), la corioamnionitis aguda puede originar una enfermedad neurológica grave que incluya parálisis cerebral así como muerte fetal, muerte neonatal y sepsis. Sin embargo, también puede causar morbilidad en los lactantes a término, en particular si 1) está presente por algún tiempo antes del parto; 2) es causada por microorganismos muy patógenos o 3) hay una respuesta inflamatoria fetal grave. Los riesgos de corioamnionitis del feto incluyen 1) neumonía después de la inhalación de líquido amniótico infectado; 2) infecciones de la piel o de los ojos a causa del contacto directo con los microorganismos del líquido, y 3) gastritis neonatal, enteritis o peritonitis a causa de la ingestión del líquido infectado.

La vellositis suele reflejar una infección hematógena

La vellositis se produce por el paso transplacentario de microorganismos que por lo regular proceden de la circulación materna. El proceso suele ser focal. Aunque la infección puede no ser demostrable en la mayoría de los casos, los microorganismos incluyen 1) bacterias (*Listeria*, *T. pallidum*, *M. tuberculosis*, *Mycoplasma* sp., *Chlamydia* sp.); 2) virus (rubéola, CMV, herpes); 3) parásitos y protozoarios (*Toxoplasma*

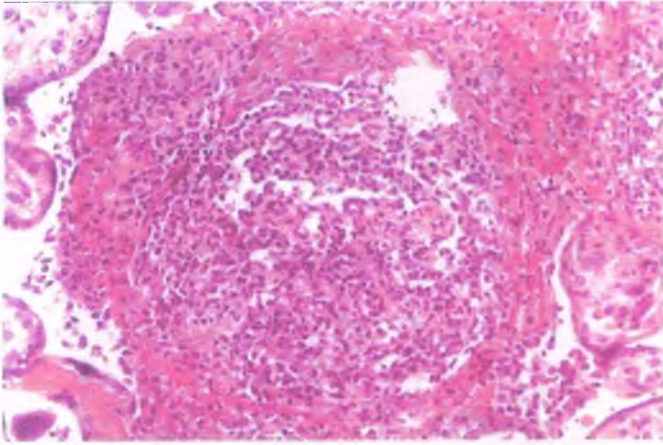


Figura 18-81. Villositis aguda. Villositis aguda causada por *Listeria monocytogenes*. La vellosidad central ha sido destruida por una inflamación aguda y tiene el aspecto de un microabsceso. Los neutrófilos se extienden desde la vellosidad inflamada hacia el espacio intervilloso y las vellosidades adyacentes.

sp.) y 4) hongos (*Candida* sp.). La consecuencia más importante de la infección placentaria hematógena es el establecimiento de un foco inflamatorio que infecta al feto en forma secundaria. La morbilidad y mortalidad perinatales pueden ser resultado de la transmisión transplacentaria del agente microbiano, de mediadores inflamatorios, de la destrucción de las vellosidades coriónicas y de la insuficiencia placentaria.

La villositis recurrente de etiología desconocida se asocia con pérdida reproductiva

La villositis de etiología desconocida es una causa significativa de insuficiencia placentaria crónica en la cual no se encuentran agentes infecciosos. Quizá la villositis de etiología desconocida responde a múltiples etiologías diferentes, entre las que se incluyen agentes infecciosos todavía sin identificar y una reacción inmunitaria similar a la de la reacción del injerto contra el hospedador. La villositis de etiología desconocida se produce en hasta el 5 al 10% de todos los embarazos y se relaciona con una tasa significativa de recurrencia y con resultados obstétricos fallidos. La falla del embarazo se produce en alrededor del 60% de los embarazos complicados por villositis de etiología desconocida recurrente. Los lactantes que sobreviven pueden tener una lesión cerebral, incluida una parálisis cerebral.



PATOLOGÍA: La villositis puede ser focal o difusa y consiste en células inflamatorias agudas y crónicas, o incluso granulomas. Si estas destruyen las vellosidades coriónicas, el pronóstico para el feto es ominoso (fig. 18-81). No todos los agentes infecciosos presentes en la circulación sanguínea materna causan villositis. Por ejemplo, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) no lo hace. La villositis puede causar anomalías microscópicas de insuficiencia placentaria crónica, como la vasculopatía trombótica fetal con vellosidades avasculares e incremento de fibrina.

Trastornos vasculares de la placenta

La vasculopatía trombótica fetal es resultado de la coagulación en los vasos placentarios

Los factores de riesgo para el desarrollo de una vasculopatía trombótica fetal incluyen la villositis y los trastornos de la coagulación, en particu-

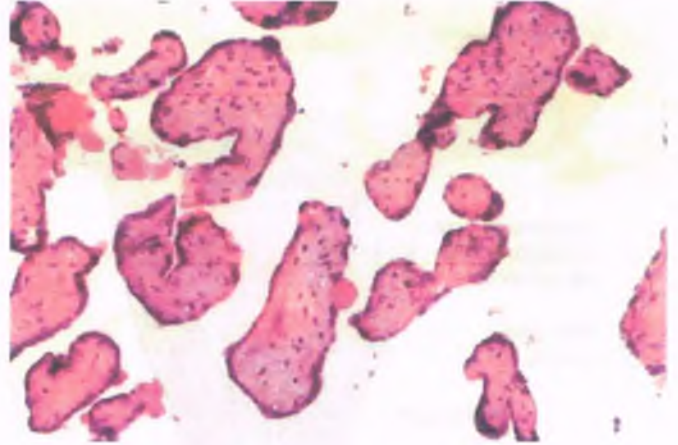


Figura 18-82. Vellosidades avasculares. Los capilares vellosos han sido reemplazados por tejido fibroso como consecuencia de un trombo crónico en un tallo vellosito más grande corriente arriba.

lar los síndromes hipercoagulables (v. cap. 20). En algunos casos, no hay factores de riesgo identificables de trombosis. La formación de coágulos en la circulación placentaria puede tener complicaciones temibles para el feto, ya que causan insuficiencia placentaria al obstruir el flujo sanguíneo y por lo tanto la perfusión en parte del árbol vellosito. Una variedad de resultados fallidos se relacionan con la vasculopatía trombótica fetal, como la muerte fetal, la muerte neonatal, restricciones del crecimiento intrauterino y, en los lactantes que sobreviven, lesiones neurológicas como la parálisis cerebral. Los coágulos sanguíneos en la circulación placentaria fetal pueden producirse junto con coágulos sanguíneos en el cuerpo fetal, como los pulmones, el cerebro y los riñones.



PATOLOGÍA: Los trombos pueden verse en los vasos sanguíneos de las vellosidades coriónicas de todos los tamaños. En la vasculopatía trombótica fetal crónica, las vellosidades coriónicas situadas más allá de los vasos trombosados sufren fibrosis progresiva, lo que da un aspecto distintivo a los grupos de vellosidades cicatrizadas, denominadas **vellosidades avasculares** (fig. 18-82). Si los vasos coriónicos más grandes se trombosan, el trombo puede fijarse y luego incorporarse a la pared vascular y formar un trombo mural, o un **defecto de amortiguamiento**. Las microcalcificaciones en las vellosidades avasculares o los trombos murales son marcadores de la cronicidad

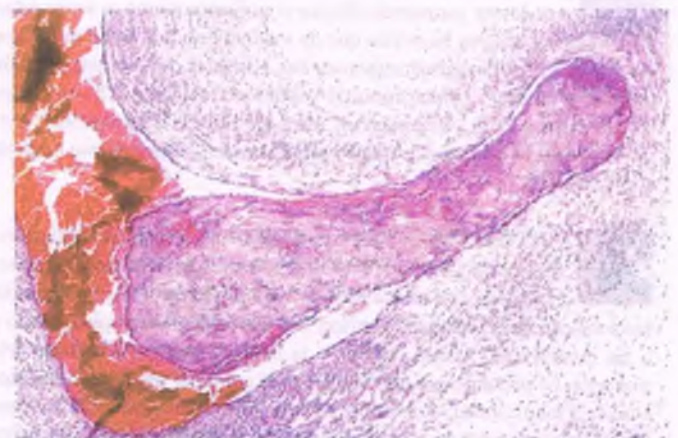


Figura 18-83. Trombos dentro de un vaso sanguíneo del cordón umbilical

del proceso. La trombosis de los vasos del cordón umbilical (fig. 18-83) puede ser catastrófica, ya que solo tres vasos (dos arterias umbilicales y una vena) transportan toda la sangre desde la placenta al feto y viceversa.

El desprendimiento prematuro de la placenta puede causar un hematoma retroplacentario

El hematoma retroplacentario se produce entre la placa basal de la placenta y la pared uterina (fig. 18-79). Es una de las causas más comunes de mortalidad perinatal y representa el 8% de las muertes perinatales. La hemorragia suele proceder de una arteria materna rota (espiral) o de la separación prematura de la placenta. La hemorragia retroplacentaria puede deberse al desprendimiento placentario (abruptio placentae), pero en solo una tercera parte de los casos se produce sin desprendimiento clínico, y la reversión también sucede. El desprendimiento placentario y el hematoma retroplacentario son con frecuencia el resultado final de un trastorno crónico, por lo regular en los vasos sanguíneos de la decidua y del útero. Los factores de riesgo clave de hematoma retroplacentario incluyen que la madre sea fumadora o padezca hipertensión, sea de edad avanzada, que se suscite una corioamnionitis aguda y que la madre abuse de la cocaína. Un traumatismo, como un accidente en un vehículo de motor o una caída grave, también puede precipitar una hemorragia retroplacentaria, pero ello sucede en solo una pequeña minoría de casos.



PATOLOGÍA: Los hematomas pueden ser pequeños u ocupar la superficie materna completa de la placenta. Los hematomas recientes son blandos, rojos y se desprenden con facilidad de la superficie materna. Los viejos son firmes, de color café y más adherentes a la superficie placentaria. Los hematomas retroplacentarios crónicos pueden indentar la superficie materna de la placenta, lo que indica dónde ocupan espacio. Cuando un hematoma retroplacentario está presente por algún tiempo, el tejido veloso suprayacente comienza a mostrar degeneración isquémica y por último causa un infarto. Los resultados perinatales adversos relacionados con hematomas retroplacentarios se relacionan con el tamaño del hematoma, la coexistencia de otras anomalías placentarias y la gravedad de las afecciones clínicas concurrentes, como la preeclampsia. Un hematoma retroplacentario grande puede causar insuficiencia placentaria y un resultado obstétrico fallido.

Los trombos intervellosos representan una hemorragia fetomaterna

La rotura de un vaso sanguíneo de una vellosidad coriónica determina que la sangre se acumule en la placenta y que forme un trombo o hematoma intervelloso. Como en la placenta la presión de la circulación fetal es más alta que la de la circulación materna, la sangre fetal se acumula en el espacio intervelloso, donde produce un trombo intervelloso. Este representa una hemorragia fetomaterna, y la entrada de sangre fetal a la circulación materna puede tener implicaciones clínicas si hay incompatibilidad entre los grupos sanguíneos del feto y la madre. Los trombos intervellosos pequeños se producen en hasta un 20% de las placenta de gestaciones a término, y suelen carecer de importancia clínica. Un trombo más grande o múltiples trombos pueden tener un efecto deletéreo en el feto debido a la falta de sangre fetal o hipoxia.

La placenta adherida es una adherencia anormal de la placenta al útero

La placenta adherida es causada por la formación fallida de la decidua (fig. 18-79). Por lo regular, el endometrio deciduo está presente

entre la base de la placenta y el músculo uterino subyacente. La placenta adherida se produce cuando la capa decidua falta de manera parcial o total, y las vellosidades están en contacto directo con fibrina, trofoblastos extravelosos o músculo uterino. En el momento del parto, la placenta no se separa de manera normal de la pared uterina, lo cual puede conducir a una hemorragia materna que pone en peligro la vida. Los factores de riesgo de la placenta adherida incluyen la placenta previa, operaciones cesáreas previas, edad materna avanzada, alta paridad y defectos endometriales. La placenta adherida se produce en el 10% de los casos de placenta previa. Una situación similar puede originarse cuando la implantación sucede en la cicatriz de una cesárea previa (denominado síndrome de Asherman). Una mujer que ha tenido una placenta previa y dos cesáreas previas tiene un 40% de riesgo de sufrir una placenta adherida.



PATOLOGÍA: La placenta adherida se clasifica de acuerdo con la profundidad de la invasión miometrial por parte de la vellosidad.

- La **placenta adherida** se refiere a la fijación de la vellosidad en la superficie de la pared uterina sin invasión adicional (fig. 18-84). Sucede en alrededor de 1 de 2 500 embarazos.
- La **placenta penetrante** define a las vellosidades que invaden el miometrio subyacente.
- La **placenta perforante** describe a las vellosidades que penetran el grosor completo de la pared uterina.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las pacientes con placenta adherida pueden tener un embarazo y un parto normales. Sin embargo, las complicaciones pueden suscitarse durante el embarazo, durante el parto o, en especial, en el período posparto inmediato. El sangrado durante el tercer trimestre es el signo de presentación más común: fragmentos sustanciales de placenta pueden

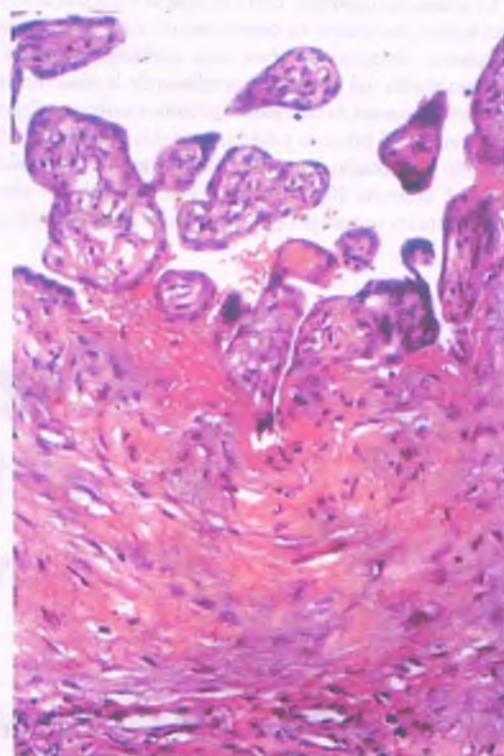


Figura 18-84. Placenta accreta. Algunas de las vellosidades coriónicas (arriba) están en contacto con el músculo subyacente.

permanecer adheridos después del parto y causar una hemorragia posparto. Este sangrado puede ser difícil de controlar. Puede poner en riesgo la vida de la madre y del bebé, y necesitar una histerectomía de urgencia. Los intentos por eliminar los fragmentos placentarios fijos pueden causar hemorragia e incluso inversión uterina. La placenta perforante puede producir la rotura del útero e invadir la vejiga urinaria, lo que provoca hematuria. La placenta adherida es una complicación seria del embarazo, con una tasa de muerte materna del 2 al 7%.

La malperfusión uteroplacentaria crónica puede causar resultados obstétricos deficientes

La placenta es perfundida por 80 a 100 arteriolas espirales uterinas, las cuales proveen a la placenta con oxígeno y sangre materna rica en nutrientes. El riego inadecuado de la sangre materna a la placenta puede ser consecuencia de trastornos que afectan a las arteriolas espirales. Cuando la enfermedad de las arterias espirales es crónica, puede llevar a la malperfusión uteroplacentaria crónica o a la insuficiencia placentaria crónica. Esta última es una causa importante de morbilidad y mortalidad perinatal. Puede producir la muerte fetal, la muerte neonatal, el nacimiento pretérmino, la restricción del crecimiento intrauterino y, si el lactante sobrevive, una lesión neurológica. Hay una variedad de anomalías que pueden causar insuficiencia placentaria crónica. Además de la vasculopatía trombótica fetal y de las placentas pequeñas, la anomalía histológica más prevalente capaz de causar insuficiencia placentaria crónica incluye la hiperplasia vellosa, la fibrina aumentada, la vellositis crónica, las anomalías crónicas del cordón y los infartos placentarios múltiples.

La hipoplasia vellosa tiene lugar cuando disminuye el flujo sanguíneo materno hacia la placenta

La hipoplasia vellosa es resultado de una enfermedad crónica subyacente de las arteriolas espirales, entre las que se incluyen la estenosis, la vasoconstricción fluctuante o, como sucede con la preeclampsia, el remodelamiento defectuoso (véase más adelante). Cuando el riego materno disminuido del espacio intervelloso de la placenta se ha producido durante semanas, la vellosidad coriónica sufre una degeneración isquémica gradual. El número y diámetro de las vellosidades del centro de un lobulillo placentario disminuyen conforme a la distribución de la arteria espiral enferma (fig. 18-85 A). Las vellosidades afectadas se encogen durante las semanas del riego arterial espiral inadecuado (fig.

18-85 B). Además, sus membranas basales se engruesan, su estroma es fibroso y el trofoblasto con frecuencia se aglutina y se vuelve basófilo. Las vellosidades se vuelven mucho menores, con vasos fetales más pequeños y más tejido conectivo que el de la vellosidad normal. La hipoxia fetal resultante puede producir resultados clínicos tan deficientes como para causar la muerte fetal, la muerte neonatal, la restricción del crecimiento intrauterino, el nacimiento pretérmino y una lesión neurológica en los niños que sobreviven.

La fibrina aumentada es una anomalía del riego materno disminuido de la placenta

La fibrina perivelloso incrementada puede causar insuficiencia placentaria. En tales condiciones, la fibrina de la sangre materna se deposita en los espacios intervellosos y alrededor de las vellosidades coriónicas. Esta fibrina puede interferir con la perfusión de las vellosidades (y por tanto afectar la liberación de oxígeno hacia el feto) al bloquear el flujo sanguíneo materno rico en oxígeno a través del espacio intervelloso. A medida que se conforman los depósitos intervellosos de fibrina, la fibrina de la circulación materna se acumula sobre y alrededor de las vellosidades, bloquea la difusión de oxígeno a través de las superficies vellosas y termina por causar la necrosis isquémica de la vellosidad (fig. 18-86). En sus formas más graves, puede causar el depósito de fibrina placentario y la necrosis vellosa transmural desde la superficie materna (decidua) a la fetal (coriónica), llamado **depósito de fibrina vellosa masivo**. La fibrina también puede depositarse de manera confluyente a través de la mitad inferior de la placenta, lo que incluye la decidua, y se denomina **infarto del piso materno**. La fibrina vellosa incrementada, el depósito de fibrina vellosa masivo y el infarto del piso materno pueden conducir a un resultado obstétrico fallido, que incluye una lesión neurológica con parálisis cerebral.

Los infartos son causados por la interrupción del flujo sanguíneo materno a la placenta

Las dos causas más frecuentes de infarto placentario son la hemorragia entre la base de la placenta y la pared uterina (hemorragia retroplacentaria y desprendimiento de placenta), y la oclusión o trombosis de la arteria espiral uterina. Como los infartos en otros órganos, los infartos placentarios cambian de grosor y de aspecto microscópico a medida que transcurre el tiempo. Los infartos pequeños en las placentas de los lactantes a término son comunes y suelen ser libres de riesgo. Sin embargo,

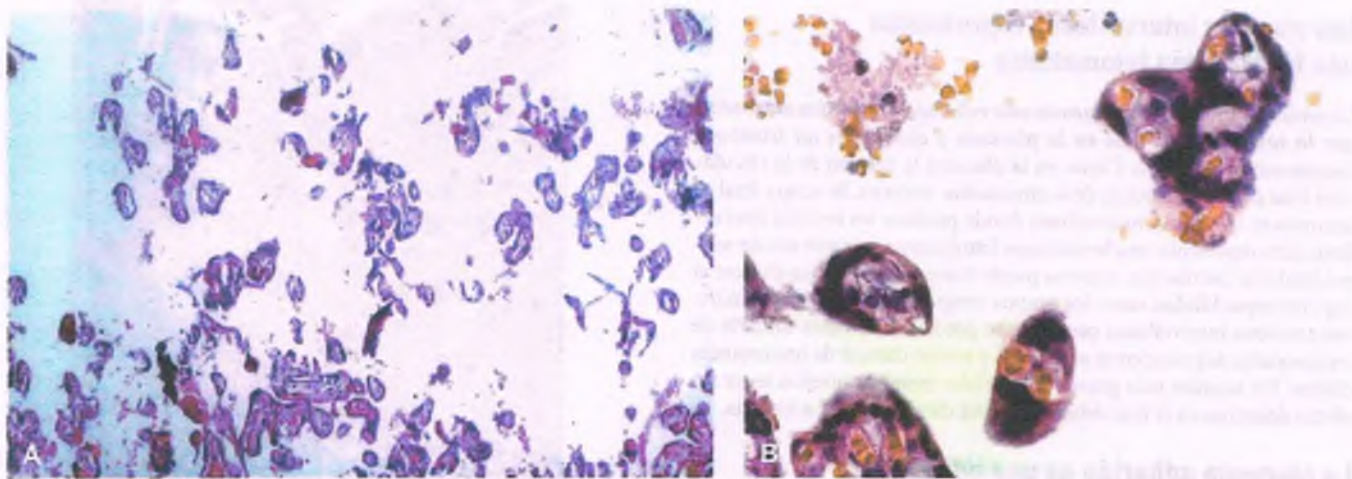


Figura 18-85. Hipoplasia vellosa. A. El diámetro de las vellosidades está disminuido, lo que resulta en un incremento aparente del espacio intervelloso. **B. Magnificación con gran aumento de la hipoplasia vellosa.** Los aspectos característicos de la isquemia crónica están presentes, como el acortamiento, y encogimiento de las vellosidades con fibrosis estrómic y trofoblasto apiñado.

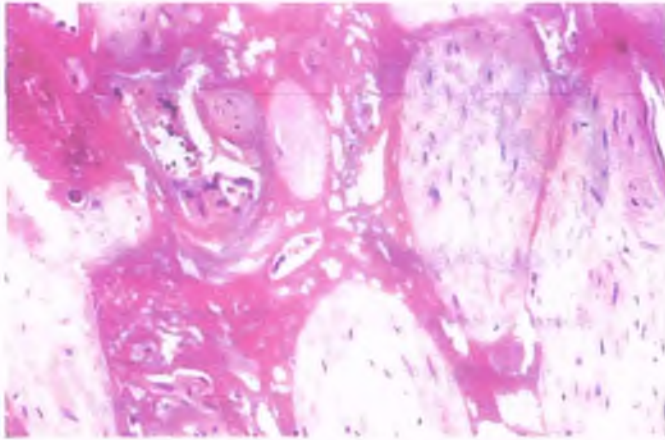


Figura 18-86. Fibrina vellosa incrementada. La fibrina ha cubierto la vellosidad coriónica, obstruido el espacio intervilloso y resultado en necrosis vellosa.

los infartos múltiples, en especial si son grandes o en la parte central de la placenta, pueden comprometer la oxigenación del feto, producir una insuficiencia placentaria y llevar a una restricción del crecimiento intrauterino, a una lesión neurológica y a la muerte perinatal. Los infartos placentarios acompañan con frecuencia a la preeclampsia, a la trombofilia materna y al hábito de fumar cigarrillos.

La corangiosis es una anomalía consistente en una excesiva vasculatura coriónica debida a hipoxia fetal crónica

Las vellosidades coriónicas normales contienen cinco a seis o menos vasos sanguíneos fetales. En la corangiosis, las vellosidades coriónicas pueden contener 10 o más vasos en 10 o más vellosidades en 10 o más campos microscópicos de 10 aumentos. Este incremento de la vascularidad puede ser tan acentuado que algunas vellosidades tienen de 30 a 40 o más vasos fetales (fig. 18-87). La corangiosis puede tardar muchas semanas en desarrollarse. Aunque no causa daño fetal, es un marcador de insuficiencia placentaria crónica significativa y de hipoxia fetal debida a otras causas. La corangiosis se correlaciona con circunstancias perinatales que sugieren una hipoxia de larga duración y se observa con más frecuencia en las placentas de los lactantes con parálisis cerebral.

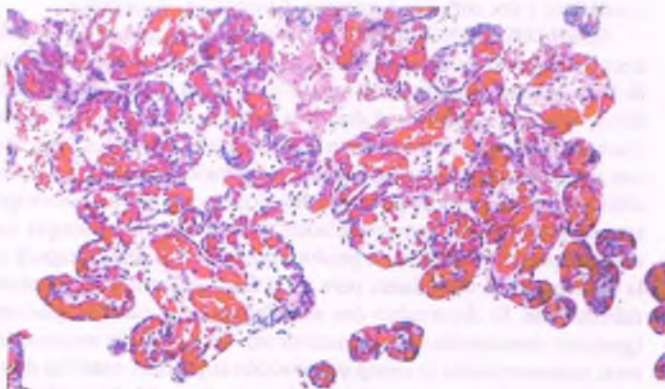


Figura 18-87. Corangiosis. La corangiosis resulta de hipoxia fetal crónica. Las vellosidades coriónicas normales contienen cinco capilares o menos (véase Fig. 18-78B). Las vellosidades coriónicas en estas vellosidades son hipervasculares --la mayoría contiene más de 10 capilares en el corte transversal y unas pocas vellosidades contienen 20 o más vasos.

Los nudos sincitiales aumentados indican malperfusión uteroplacentaria crónica

Las vellosidades coriónicas están cubiertas por una capa de células multinucleadas denominada sincitiotrofoblasto. Si ha habido malperfusión uteroplacentaria crónica, el sincitiotrofoblasto forma nudos o pliegues bulbosos prominentes, que con frecuencia se extienden más allá del espacio intervilloso y hacen contacto con el trofoblasto de la vellosidad adyacente. Esta anomalía también se denomina cambio de Tenney-Parker y asimismo hiperplasia del trofoblasto. Está presente con frecuencia en placentas con malperfusión crónica de todas las causas, y también puede verse en placentas de embarazos que se producen a grandes altitudes.

Restricción del crecimiento intrauterino

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es una anomalía crónica del crecimiento y del desarrollo fetal que afecta del 3 al 10% de los partos, lo que depende de los criterios diagnósticos. Hay dos tipos principales: asimétrico (70 al 80% de todas las RCIU) y simétrico (20 al 30%). En la forma asimétrica más común, el tamaño de la cabeza, longitud y peso suelen ser normales, pero hay pérdida de grasa subcutánea y de masa muscular; además de la circunferencia abdominal disminuida (v. a continuación). La RCIU simétrica provoca que el lactante sea anormal por su tamaño pequeño y las proporciones de su cuerpo: peso bajo al nacer, cabeza pequeña y estatura baja. La RCIU simétrica comienza en la etapa inicial del embarazo y suele deberse a trastornos genéticos, infecciones fetales tempranas y anomalías cromosómicas y congénitas. Los patrones mixtos representan hasta un 5 al 10% de los casos de RCIU y combinan características de las variedades simétrica y asimétrica.

La restricción del crecimiento intrauterino asimétrico suele deberse a insuficiencia uteroplacentaria crónica

La RCIU asimétrica, también denominada "RCIU con preservación de la cabeza", se produce cuando la placenta no puede proveer oxígeno y nutrición adecuada del feto durante un largo período. Los tejidos blandos de las extremidades fetales (masa muscular) y el cuerpo (grasa subcutánea, en especial del abdomen) están consumidos. El recién nacido resultante con RCIU asimétrica tiene un riesgo incrementado de mortalidad y morbilidad perinatal de 5 a 10 veces con respecto al que presenta un recién nacido que no sufre restricción en su crecimiento. La RCIU asimétrica también se relaciona con hipoglucemia neonatal, aspiración de meconio, circulación fetal persistente y lesión neurológica debida a hipoxia fetal crónica. La RCIU asimétrica puede convertirse en el patrón mixto si la insuficiencia placentaria dura lo suficiente o tiene la gravedad suficiente. Una lista parcial de causas placentarias de RCIU asimétrica incluye la preeclampsia o la hipertensión crónica, la trombosis, la vellositis, la enfermedad autoinmunitaria materna, los infartos placentarios múltiples, la diabetes, el desprendimiento placentario crónico, la fibrina aumentada con inclusión del infarto del piso materno y la fibrina perivillosa masiva. **El hábito materno de fumar cigarrillos es la causa prevenible más importante de la RCIU asimétrica.** Antes del parto, la RCIU asimétrica puede sospecharse cuando la ultraecografía obstétrica muestra una circunferencia abdominal anormalmente pequeña o una relación entre la circunferencia cefálica y la circunferencia abdominal aumentada. El diagnóstico puede hacerse en el momento del parto mediante el índice ponderal, una interrelación matemática entre el peso y la longitud al nacer. Un índice ponderal por debajo del décimo percentil es diagnóstico de RCIU asimétrica.

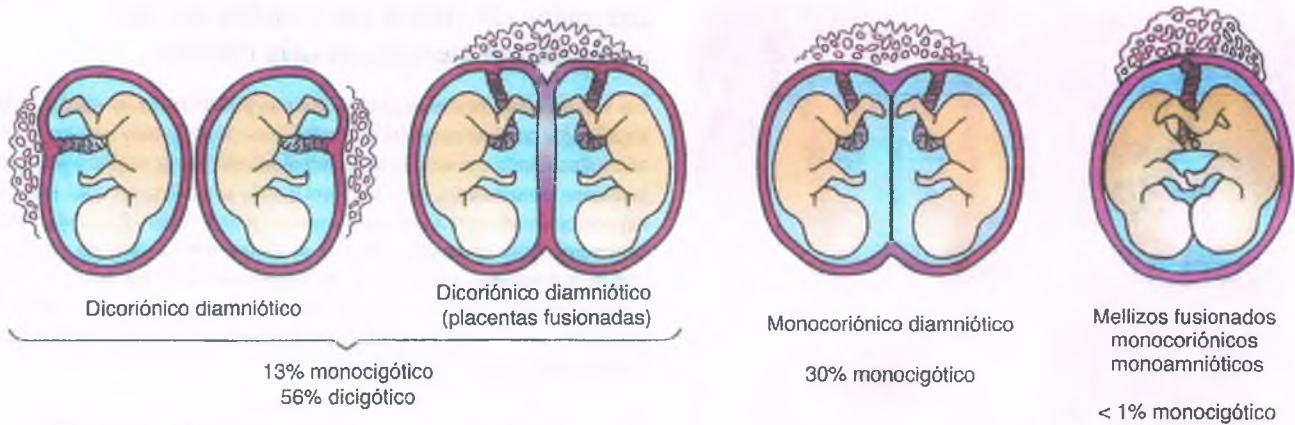


Figura 18-88. Estructura placentaria en los embarazos de mellizos. Los porcentajes de las figuras se refieren a la proporción de embarazos de mellizos totales (100%) que representa cada variante.

Aborto espontáneo

Un embarazo que termina con la expulsión de un concepto antes de la semana 20 de gestación se denomina **aborto espontáneo** o **embarazo malogrado**. Algo así como un 15% de los embarazos reconocidos abortan de manera espontánea y un 30% adicional de mujeres abortan sin saber que estaban embarazadas. Por lo tanto, casi el 50% de los embarazos concluyen en un aborto espontáneo.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La mayoría de los abortos espontáneos se produce antes de las 12 semanas de gestación. Las anomalías cromosómicas están presentes en el 50% de los abortos espontáneos y hasta un 70% de los abortos que se producen antes de las 7 semanas de gestación tienen errores cromosómicos. Los factores principales que explican los abortos espontáneos son maternos y fetales e incluyen:

- Infección temprana en el embarazo (p. ej., *Listeria*, CMV, *Toxoplasma*, *coxsackievirus*)
- Factores mecánicos (p. ej., leiomioma uterino, útero tabicado, incompetencia cervical)
- Factores endocrinos (p. ej., diabetes materna con deficiente control, ovario poliquístico, defectos de la fase lútea)
- Factores inmunológicos
- Malformaciones fetales congénitas (p. ej., defectos del tubo neural)
- Anomalías cromosómicas
- Gestación múltiple (p. ej., gemelos, trillizos, cuatrillizos)

PATOLOGÍA: Un saco gestacional vacío con hinchazón hidrópica de las vellosidades coriónicas (huevo malogrado) sugiere la muerte fetal temprana. El embrión puede estar desorganizado a simple vista, o mostrar defectos como espina bifida, anencefalia o paladar hendido. Las vellosidades coriónicas pueden ser normales desde el punto de vista histológico para la edad gestacional o mostrar fibrosis intervellosa o un cambio hidrópico. Si la infección precede al aborto, con frecuencia hay evidencia del agente infeccioso con el microscopio (v. cap. 9).

Gestaciones múltiples

Un poco menos de un 1% de los embarazos producen gemelos dicigotos o monocigotos (fig. 18-88).

GEMELOS DICIGOTOS: La fertilización de dos huevos separados da como resultado gemelos diferentes desde el punto de vista genético, del mismo sexo o del opuesto. Los gemelos dicigotos tienen un componente hereditario acentuado, el cual está confinado en el lado materno. Los gemelos dicigotos y las gestaciones múltiples son más comunes en mujeres que han usado hormonas para inducir la ovulación de manera artificial o en aquellas que han sido fecundadas después de la fertilización *in vitro*.

Las placentas separadas se desarrollan cuando dos huevos fertilizados se implantan de forma independiente. Si se implantan uno cerca del otro, las dos placentas muestran grados variables de fusión y pueden verse como si fuera una sola. Cuando los huevos se implantan de forma separada, hay conceptos discretos, y cada placenta cuenta con su propio saco amniótico. Cuando las placentas se fusionan, el examen microscópico de las membranas situadas entre los dos fetos muestra dos sacos amnióticos y dos coriones (gestación diamniótica, dicoriónica).

GEMELOS MONOCIGOTOS: La división temprana de un solo huevo fertilizado da como resultado gemelos idénticos desde el punto de vista genético y además del mismo sexo. Si un huevo fertilizado se divide durante los primeros 2 días de la fertilización, antes que el trofoblasto se diferencie, se desarrollan dos embriones separados, cada uno con su propia placenta y saco amniótico (gemelos dicoriónicos, diamnióticos). Por lo tanto, las placentas dicoriónicas pueden ser homocigotas o dicigotas, mientras que las placentas monocoriónicas siempre son monocigotas. Si la división se produce desde el 3° al 8° día después de la concepción, el trofoblasto, pero no la cavidad amniótica, ya estaba diferenciado. Se desarrollan dos sacos amnióticos con una placenta (gemelos monocoriónicos, diamnióticos). Una placenta monocoriónica, monoamniótica se forma si la división se produce entre los días 8 y 13 después de la concepción debido a que la cavidad amniótica ya estaba desarrollada. La separación incompleta de los gemelos monocigotos produce fetos unidos (de manera formal, siameses) dentro de una placenta monoamniótica, monocoriónica. Los mecanismos por los cuales se originan embarazos de trillizos, etc., pueden incluir uno o más de los anteriores.

Muerte materna

A pesar de los avances en los campos de la obstetricia y de la medicina materno-fetal, la muerte materna, definida como la muerte de una mujer mientras está embarazada o hasta los 42 días siguientes a la conclusión del embarazo, es todavía un importante problema de salud pública en la mayor parte del mundo. Estados Unidos se ubica en la posición 41 entre 171 naciones en el riesgo de por vida de muerte materna. En realidad, después de permanecer estático durante 20 años, el riesgo se ha incrementado. En 1987, la tasa de mortalidad materna en Estados Unidos fue de 6.6 muertes por 100 000 nacimientos; para el año 2004, había aumentado a 13 muertes maternas por 100 000 nacimientos.

La raza es un importante factor de riesgo de muerte materna en Estados Unidos; la tasa de muerte entre las mujeres afroamericanas es casi cuatro veces más alta que la de las mujeres blancas (34,7 comparado con 9,3 muertes por 100 000 nacimientos, respectivamente). Más del 90% de las muertes maternas se producen en los países en desarrollo, en Sierra Leona, la tasa de mortalidad materna es de $2\ 000 \times 100\ 000$ nacimientos (es decir, uno de cada 50 nacimientos produce la muerte materna); en Afganistán, es de $1\ 900 \times 100\ 000$ nacimientos. Las causas de muerte materna varían por región; las enfermedades infecciosas, como el paludismo, la fiebre hemorrágica, el VIH/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y la enfermedad bacteriana, son las más significativas en las regiones tropicales en desarrollo. El aborto séptico, o el "aborto en el callejón de atrás", es una causa común de muerte materna en naciones que prohíben la terminación electiva del embarazo. En las naciones en desarrollo, las causas más comunes incluyen hemorragia, trombosis, infección bacteriana y sepsis puerperal, preeclampsia y síndrome HELLP y embolia de líquido amniótico. Complicaciones frecuentes que se originan de todas aquellas afecciones que contribuyen a la muerte materna son el inicio del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la coagulación intravascular diseminada (CID). Causas menos frecuentes de muerte materna incluyen el embarazo ectópico; la rotura uterina; las enfermedades del corazón, hígado o riñones, y la hiperemesis gravídica.

Preeclampsia y eclampsia

Los trastornos hipertensivos del embarazo, preeclampsia y eclampsia, definen un síndrome de hipertensión, proteinuria y edema, y, más grave todavía, convulsiones. La preeclampsia se produce en el 6% de las mujeres embarazadas en su último trimestre, en especial con el primer hijo. Si aparecen ataques convulsivos, el síndrome se llama eclampsia. (Un término arcaico, la toxemia del embarazo, es un nombre erróneo y rara vez se utiliza.) La preeclampsia causa alrededor de 50 000 muertes maternas en el mundo cada año.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Por lo general se cree que la base de la preeclampsia es el remodelamiento defectuoso de las arterias espirales del útero, que riegan la placenta con sangre materna oxigenada (v. a continuación Patogenia molecular). Se han invocado los factores inmunológicos y genéticos, así como la reactividad vascular alterada, la lesión endotelial y las anomalías de la coagulación. Ciertos aspectos de la preeclampsia son característicos (fig. 18-89):

- El flujo sanguíneo materno a la placenta está muy reducido debido a que no se produce el remodelamiento normal de las arterias espirales maternas de la decidua.
- El compromiso renal contribuye a la hipertensión y a la proteinuria.

- En la preeclampsia, puede producirse la coagulación intravascular diseminada, que se manifiesta como trombos de fibrina en el hígado, cerebro y riñones.
- El riesgo de preeclampsia en el primer embarazo es muchas veces más alto que en los embarazos subsecuentes.
- Rara vez, la preeclampsia puede estar ausente desde el punto de vista clínico hasta el período del trabajo de parto y el parto, o hasta muy poco tiempo después. Esto último se denomina preeclampsia pos-parto.
- La eclampsia es un trastorno cerebrovascular que se caracteriza por convulsiones, empeoramiento de la hipertensión y edema cerebral. Con frecuencia, es el primer signo de preeclampsia, pero no es forzoso que evolucione a partir de ésta.

Los cambios patológicos en la placenta reflejan el flujo sanguíneo materno reducido hasta la unidad uteroplacentaria, ya que las arterias espirales del lecho uteroplacentario nunca se dilatan por completo. Al principio de un embarazo normal, las células del citotrofoblasto fetal se extienden hacia abajo, dentro de la decidua y el útero. Invaden las arterias espirales uterinas y reemplazan de manera progresiva el endotelio derivado de la madre, el tejido elástico medial, el músculo liso y el tejido neural. Al final del segundo trimestre, las que fueron estrechas arterias espirales antes del embarazo, son tubos dilatados revestidos por citotrofoblasto derivado del feto, y forman un circuito arterial de baja resistencia que puede satisfacer la demanda en aumento de oxígeno y nutrientes del feto en desarrollo.

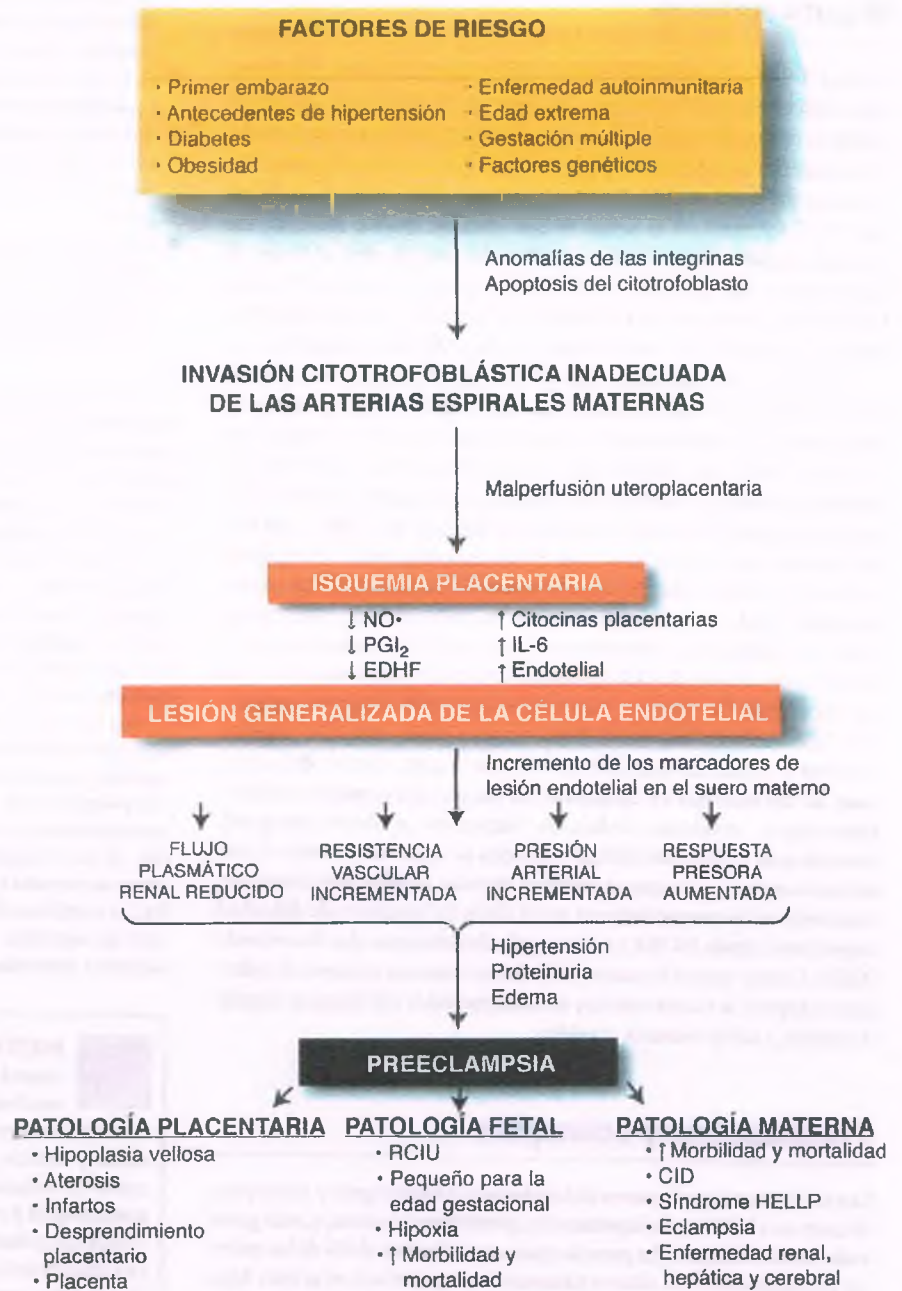
En la preeclampsia, muchas arterias espirales escapan a la invasión del tejido trofoblástico y de esta manera nunca se dilatan. Estas arterias espirales muestran por lo regular necrosis fibrinoide, agrupamientos de macrófagos ricos en lípidos y un infiltrado perivascular de células mononucleares, las cuales en conjunto se denominan aterosclerosis aguda (fig. 18-90). También se aprecia el depósito de fibrina. Con frecuencia, estos vasos están trombosados, lo que causa infartos placentarios focales. La combinación de vasoconstricción y cambios estructurales en las arterias espirales contribuye a un flujo sanguíneo inadecuado, a la isquemia placentaria, a la hipoplasia vellosa y a la hipoxia fetal.



PATOGENIA MOLECULAR: La anomalía patogénica central de la preeclampsia es la isquemia placentaria, pero muchos de los detalles de la patogenia molecular continúan oscuros. En el embarazo normal hay muchas alteraciones hemodinámicas y cardiovasculares: gasto cardíaco materno incrementado, así como el volumen plasmático, reducción en la resistencia vascular materna total y en la presión arterial, flujo plasmático renal aumentado y respuesta presora disminuida, así como reactividad vascular a sustancias vasoconstrictoras como los agonistas adrenérgicos α y la angiotensina II. Estos cambios son consecuencia parcial del aumento fisiológico de la relajación vascular dependiente del endotelio, así como de la reactividad vascular disminuida a los agonistas vasoconstrictores. En la mujer con preeclampsia en desarrollo, estas últimas modificaciones vasculares y hemodinámicas benéficas no se producen. La efectividad de los vasodilatadores en la preeclampsia en tratamiento, como el óxido nítrico (NO), la prostaciclina (PGI_2) y el factor de hiperpolarización derivado del endotelio (EDHF), son evidencia adicional de la disfunción endotelial de esta afección.

Se cree que el remodelamiento citotrofoblástico defectuoso de las arterias uterinas maternas (espirales) en el embarazo inicial (fig. 18-80) es resultado de la expresión anormal de la molécula de adhesión integrina del citotrofoblasto derivado del feto, así como de la apoptosis generalizada del citotrofoblasto. Esto conduce a la invasión limitada de la decidua y de las arterias espirales. Como consecuencia, las arterias espirales no pueden irrigar al feto en crecimiento de manera adecuada. La isquemia placentaria resultante promueve

Figura 18-89. Patogénesis de la preeclampsia.
 FHDE = factor de hiperpolarización derivado del endotelio; RCIU = retardo del crecimiento intrauterino.



la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6).

La regulación ascendente y la producción de tales factores antiangiogénicos placentarios como la cinasa de tirosina 1 relacionada con el factor de crecimiento endotelial vascular y la endoglina soluble pueden desempeñar alguna función en el inicio de las características clínicas de la preeclampsia, como la hipertensión y la proteinuria. Los papeles de otros factores, si los tienen, no están claros, por ejemplo, estrés oxidativo, anticuerpos (célula endotelial, agonista del receptor antiangiotensina tipo I), concentraciones de la homocisteína y la leptina plasmáticas maternas aumentadas, cambios de las proteínas contráctiles del músculo liso materno y otros mecanismos contráctiles del músculo liso vascular y los factores genéticos.



PATOLOGÍA: El infarto placentario extenso se observa en casi una tercera parte de las mujeres con preeclampsia grave, aunque a menudo es insignificante en la preeclampsia leve. La hemorragia retroplacentaria se produce en el 15% de las pacientes. La vellosidad coriónica muestra signos de baja perfusión materna crónica (es decir, áreas de vellosidad coriónica encogidas y degeneradas por causas isquémicas [hipoplasia vellosa]). Los hallazgos placentarios adicionales de la baja perfusión vascular materna están casi siempre presentes e incluyen la aglutinación vellosa, la fibrina incrementada, las células gigantes en el sitio placentario aumentadas, la hiperplasia del sincitiotrofoblasto (cambio de Tenney-Parker) y la hipertrofia mural de las arteriolas membranosas.

Los riñones maternos siempre muestran cambios glomerulares. Los glomerulos están agrandados y las células endoteliales están tumefactas, lo que configura el cuadro de los clásicos glomerulos "exangües"

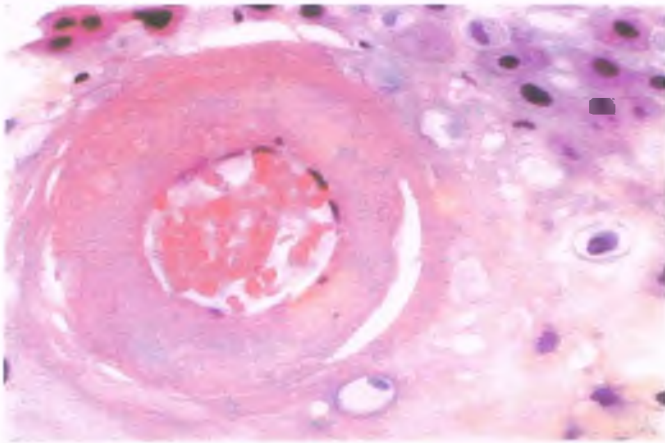


Figura 18-90. Aterosis decidual en la preeclampsia. Una pequeña arteria decidual muestra engrosamiento fibrinoide de la pared vascular.

de la preeclampsia (endoteliosis glomerular). La fibrina se constata entre las células endoteliales y la membrana basal capilar del glomérulo. La hiperplasia de las células del mesangio es la regla. Estos cambios renales maternos son reversibles con el tratamiento o después del parto. Los casos fatales de eclampsia muestran con frecuencia hemorragias cerebrales, que varían desde la petequia a los grandes hematomas.

Las anomalías hepáticas están presentes en el 60% de las mujeres que mueren a causa de preeclampsia, y entre las mismas se encuentran depósitos de fibrina periportales y necrosis (Fig. 18-91), hemorragia periportal y de la placa hepática e infarto hepático. Las complicaciones hepáticas raras incluyen el hematoma y la rotura subcapsular.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La preeclampsia suele iniciarse de manera gradual después de la semana 20 del embarazo con 1) ganancia excesiva de peso ocasionada por la retención líquida; 2) incremento de la presión sanguínea materna y 3) proteinuria. A medida que la preeclampsia progresa de leve a grave, la presión diastólica excede de manera persistente los 110 mm Hg, la proteinuria es mayor de 3 g/día y la función renal disminuye. Con frecuencia sobreviene un cuadro de CID. La preeclampsia se trata con agentes antihipertensivos y antiplaquetarios, pero el tratamiento definitivo requiere eliminar la placenta. La eclampsia se trata con sulfato de magnesio, que reduce el tono cerebrovascular.

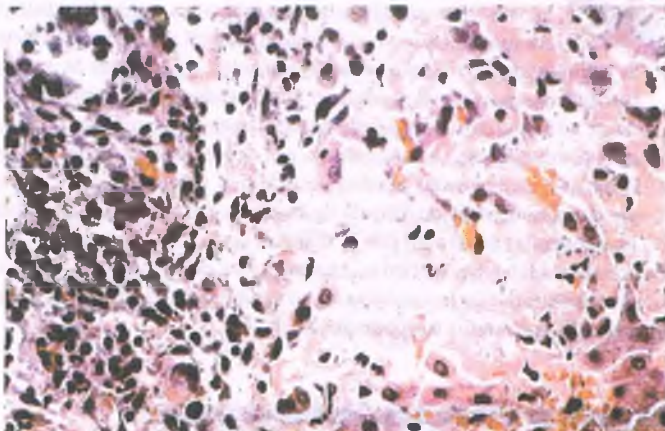


Figura 18-91. Hígado de una mujer con síndrome HELLP. El área periportal (zona 1) demuestra depósito de fibrina.

Síndrome HELLP

El síndrome HELLP es una afección potencialmente fatal de la mujer embarazada y de sus hijos que con más frecuencia sigue al diagnóstico de preeclampsia en el tercer trimestre. Su nombre es una sigla inglesa de sus características principales: anemia Hemolítica, enzimas hepáticas elevadas y cuenta plaquetaria baja (del inglés Low). Se produce en el 0.2 al 0.6% de todos los embarazos y en el 4 al 12% de las mujeres con preeclampsia o cáncer. Cuando la preeclampsia no se presenta, el diagnóstico puede retrasarse. Alrededor del 69% de los casos se produce en el anteparto y el 31% se desarrolla en el período posparto.



PATOGENIA MOLECULAR: Aunque la causa exacta del síndrome HELLP permanece desconocida, se cree que la activación generalizada de la cascada de la coagulación es el problema principal. El síndrome es la manifestación final de un hecho que conduce al daño endotelial microvascular y a la activación plaquetaria intravascular. La activación plaquetaria causa vasoespasmo, aglutinación y agregación plaquetaria y daño endotelial adicional. El consumo plaquetario excesivo deriva en CID en cerca del 20% de las mujeres con el síndrome HELLP. La fibrina forma redes entrecruzadas en los pequeños vasos sanguíneos, que fragmentan los glóbulos rojos a medida que pasan a través de estos, lo que acaba por producir una anemia hemolítica microangiopática. La obstrucción del flujo sanguíneo hepático por los depósitos sinusoidales de fibrina condiciona el sufrimiento isquémico de las células hepáticas, lo que produce necrosis periportal, incremento de las enzimas hepáticas y, en los casos graves, hemorragia intrahepática, formación de hematoma subcapsular o rotura hepática. Las complicaciones adicionales del síndrome HELLP incluyen hemorragia por CID, edema pulmonar, desprendimiento placentario, SDRA, insuficiencia hepatorenal aguda y muerte fetal. La tasa de mortalidad de la mujer con el síndrome HELLP es de alrededor del 1%. Las tasas de morbilidad y mortalidad infantil varían del 10 al 60% de acuerdo con la gravedad de la enfermedad materna.

Embolia de líquido amniótico

La embolia de líquido amniótico (ELA) es una rara urgencia obstétrica que pone en peligro la vida y que no acaba de comprenderse. Su frecuencia real se debate, pero puede presentarse en 1 de cada 8 000 a 1 de cada 30 000 embarazos. Se supone que la ELA se produce cuando el líquido amniótico, las células escamosas fetales, el pelo y otros materiales amnióticos entran en la circulación materna a través de las venas uterinas del lecho decidual en la base de la placenta. Se ha establecido que la mortalidad materna histórica es del 60 al 80%, pero otros estiman que es más baja, de alrededor del 25%. La ELA representa del 5 al 10% de las muertes maternas en Estados Unidos. La mortalidad fetal es menor que la mortalidad materna, pero cercana al 20% después que la madre desarrolla una ELA.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Se cree que la introducción de elementos de líquido amniótico en la corriente sanguínea materna es la causa del inicio agudo de los síntomas de ELA. Sin embargo, los elementos celulares del líquido amniótico no siempre se identifican en la mujer con ELA, y pueden estar presentes en mujeres que no desarrollan ELA. En la ELA, algún material del líquido amniótico que entra en la corriente sanguínea materna cerca del momento del trabajo de parto y el parto precipita una reacción anafiláctica, la activación del complemento o ambas.

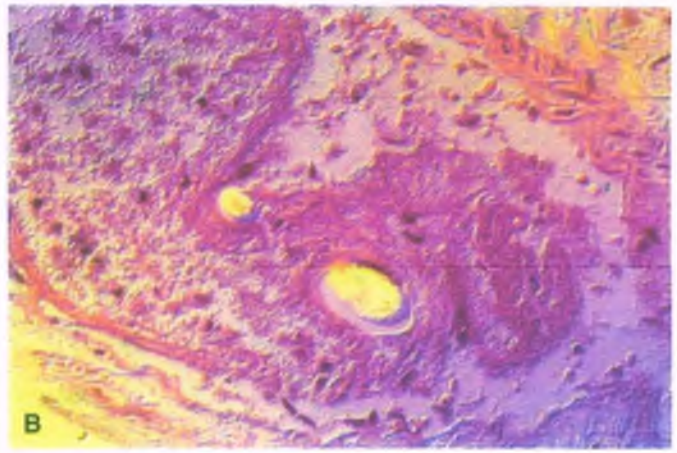
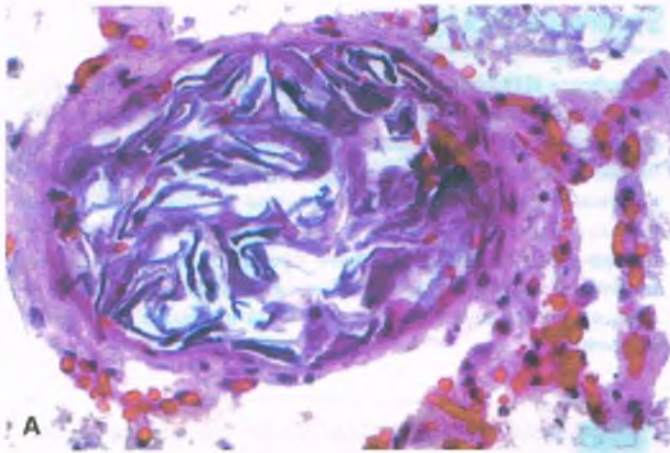


Figura 18-92. Embolia de líquido amniótico. **A.** Pulmón de una mujer que falleció a causa de una embolia de líquido amniótico. Numerosas células epiteliales escamosas fetales en grupos muy estrechos obstruyen la luz de este vaso sanguíneo pulmonar. **B.** Embolia de líquido amniótico de otra mujer que murió por esta misma causa. El contraste de interferencia Nomarski destaca dos cabellos fetales de color café dorado cortados transversalmente en la circulación pulmonar materna.



PATOLOGÍA: En el momento de la autopsia, los pulmones suelen mostrar daño alveolar difuso, la contraparte patológica del SDRA. Agregados microscópicos de plaquetas y fibrina están presentes en los vasos pulmonares y con frecuencia se comprueba un aumento ostensible de megacariocitos en los tejidos alveolares, un dato indicativo del inicio de la CID. Es usual que la búsqueda cuidadosa en los vasos pulmonares ponga de manifiesto células epiteliales escamosas fetales distintivas en los capilares alveolares o en vasos sanguíneos más grandes (fig. 18-92 A). En casos raros, están presentes otros elementos fetales, como el pelo (fig. 18-92 B).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: De manera inicial, el vasoespasmo de la arteria pulmonar, la hipertensión pulmonar y la elevación de la presión ventricular derecha causan hipoxia. De lo anterior, se produce daño miocárdico y del capilar pulmonar, insuficiencia cardíaca izquierda y SDRA, además de poner en peligro al paciente. Las mujeres sobrevivientes a la primera fase de la ELA pueden desarrollar una segunda fase, en la que se incluye atonía uterina, hemorragia y CID. Una coagulopatía fatal por consumo puede ser la presentación inicial.

Diabetes gestacional

En la diabetes gestacional, una mujer embarazada sin diabetes previa desarrolla niveles de glucosa en sangre anormalmente altos. Esto sucede en el 3 al 10% de los embarazos. La diabetes gestacional suele revertir después del parto, pero implica un riesgo incrementado (del 30 al 80%, de acuerdo con la etnicidad) para desarrollar diabetes gestacional en un embarazo futuro. Hay también un riesgo mayor de desarrollar diabetes mellitus en el futuro. Este riesgo es de alrededor del 50% en los 6 años que siguen al parto, y es más alto en mujeres que necesitan tratamiento con insulina, que tienen anticuerpos (p. ej., contra las células de los islotes) acompañando a la diabetes, que tienen más de dos embarazos previos y que son obesas.



PATOGENIA MOLECULAR: El sello característico de esta afección es la resistencia a la insulina materna. Las hormonas del embarazo y otros factores interfieren con la unión de la insulina a su receptor. Ello evita que la glucosa penetre en las células, y de esa manera permanece en la sangre, donde causa hiperglucemia. La mujer embarazada con diabetes gestacional tiene resistencia a la insulina, por lo cual la secreción pancreática aumentada de insulina no puede compensarla. Mientras que la insulina materna no pasa la placenta, la glucosa materna sí, lo que determina la hipersecreción de insulina por parte del páncreas fetal. Como la insulina estimula el crecimiento, su sobreproducción puede conducir a un tamaño fetal grande (macrosomía). Un efecto similar puede suceder en la placenta; las placentas de mujeres con diabetes gestacional pueden ser anormalmente gruesas y grandes (placentomegalia), y ser más friables debido a la disminución del colágeno y los mucopolisacáridos. Las estructuras vellosas pueden aparecer inmaturas, y pueden estar presentes el edema o la corangiosis vellosos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las madres y los hijos están en riesgo de que se produzcan resultados obstétricos insatisfactorios, que en gran medida se deben a los efectos de la hiperglucemia. Como se mencionó antes, los lactantes de mujeres con diabetes gestacional pueden ser muy grandes (macrosomía, peso al nacer >4 000 g), o pueden ser demasiado pequeños o mostrar un crecimiento restringido. La macrosomía y el depósito aumentado de grasa fetal (obesidad troncal) pueden hacer difícil el parto vaginal, con un riesgo incrementado de distocia de hombros. Las malformaciones fetales congénitas aumentan con la diabetes gestacional como también la trombosis fetal y placentaria. Los neonatos están en riesgo de sufrir diversas anomalías metabólicas como la hipoglucemia, ictericia, policitemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.

Hígado graso agudo del embarazo

El hígado graso agudo del embarazo (HGAE) es una afección rara del embarazo que pone en riesgo la vida a causa del metabolismo alterado

de los ácidos grasos en las mitocondrias maternas. Se produce en 1 de 7 000 a 1 de 15 000 embarazos, pero de manera usual se relaciona con la preeclampsia (50 al 100%). El HGAE puede recurrir en embarazos subsecuentes. De manera habitual se presenta en el tercer trimestre y se caracteriza por el inicio de náusea, vómito, dolor abdominal, ictericia y anorexia, con enzimas hepáticas y bilirrubina elevadas. La CID puede sumarse en los casos graves; las complicaciones adicionales incluyen pancreatitis y encefalopatía. El HGAE se relaciona con mortalidad significativa: la mortalidad materna es del 18% y la tasa de mortalidad fetal es del 23%.



PATOGENIA MOLECULAR: El hígado graso agudo del embarazo es causado por una disfunción mitocondrial, que en general se supone debida a una deficiencia en la deshidrogenasa de 3-hidroxiácil-coenzima A de cadena larga (LCHAD). La oxidación β de los ácidos grasos mitocondriales incluye una serie de pasos de transporte, así como cuatro reacciones catalizadas por enzimas. Por lo regular, las proteínas transportadoras conducen a los ácidos grasos hacia la membrana interna mitocondrial, donde son degradados por cuatros enzimas. La enzima LCHAD es la tercera enzima del proceso, y su pérdida produce la acumulación de ácidos grasos de cadena media y larga. Cuando esto sucede en el feto, los ácidos grasos sin metabolizar reingresan a la corriente sanguínea materna a través de la placenta, abrumando a las enzimas maternas de la oxidación β.



PATOLOGÍA: La biopsia hepática puede ser diagnóstica del HGAE, ya que muestra gotas de grasa microvesiculares características en el citoplasma de los hepatocitos agrandados con núcleos centrales (v. cap. 14).

Efectos de fumar cigarrillos durante el embarazo

Fumar cigarrillos es la principal causa prevenible de morbilidad y mortalidad en la mujer embarazada y sus hijos. (Para más detalles sobre el tema de fumar cigarrillos, consúltese el capítulo 8.) Alrededor del 13% de las mujeres reporta que fuma durante las últimas 3 semanas del embarazo, incluso más cuando se trata de embarazadas adolescentes (27 al 37%). Fumar cigarrillos durante el embarazo se acompaña de una diversidad de resultados obstétricos e infantiles frustrantes (tabla 18-13). Sin embargo, si la madre deja de fumar cuando el embarazo se le diagnostica en el primer trimestre, elimina prácticamente la mayor parte del exceso de morbilidad y mortalidad. La exposición pasiva al humo del cigarrillo se ha relacionado con un riesgo mayor de trastorno de hiperactividad y déficit de atención (THDA), de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) y de bajo peso al nacer.



FACTORES ETIOLÓGICOS: El monóxido de carbono que se produce al fumar cigarrillos se une a la hemoglobina con mayor facilidad que el oxígeno. La carboxihemoglobina resultante no puede transportar oxígeno y de esa manera reduce el aporte de oxígeno al feto y acaba por causar hipoxia fetal. En las grandes fumadoras, la capacidad transportadora de oxígeno fetal puede estar reducida en el 25%.

Muchas de las complicaciones obstétricas de fumar cigarrillos se producen por la vasoconstricción. En particular, la nicotina procedente de fumar es un potente vasoconstrictor. Reduce el flujo sanguíneo uterino y placentario. Tiene efectos cardíacos y en el sistema nervioso central, cruza con facilidad la placenta y presenta niveles más altos en los tejidos fetales y en el líquido amniótico que en la madre. Se produce

Tabla 18-13

Efectos de fumar cigarrillos en el embarazo

Arteria umbilical

- Degeneración de la íntima arterial
- Producción disminuida de vasodilatadores y compuestos antitrombóticos (ácido nítrico, prostaciclina)
- Flujo sanguíneo disminuido al feto

Vasos del tallo veloso placentario

- Propiedades mecánicas alteradas de las arterias velosas
- Respuesta vasoconstrictora mayor a la endotelina

Arterias espirales uterinas

- Fragilidad aumentada
- Elevación de la concentración local del factor de activación plaquetario (FAP)
- Vasoconstricción con flujo sanguíneo materno disminuido al espacio interveloso de la placenta
- Persistencia de la perfusión placentaria disminuida durante 15 minutos después que el cigarrillo se fuma

Fisiología fetal

- Acidosis fetal
- Hipoxia fetal
- Concentración de nicotina más alta que en la madre en el suero y en el líquido amniótico
- Depuración de la nicotina de la sangre más lenta que en la madre
- Acumulación de nicotina en los tejidos fetales

Circulación sanguínea materna

- Niveles aumentados de vasoconstrictores (p. ej., endotelina 1)
- Niveles aumentados de cadmio (causan necrosis hemorrágica de la decidua)

Sangre fetal

- Niveles aumentados de compuestos tóxicos (p. ej., monóxido de carbono, cianuro, tiocianato, nicotina)

Placenta

- Cambios en las funciones enzimáticas y sintéticas de la placenta
- Hipoplasia vellosa
- Hiperplasia del trofoblasto (cambio de Tenney-Parker)
- Infartos
- Corangiosis
- Datos microscópicos adicionales de malperfusión
- Desprendimiento placentario

Resultados obstétricos fallidos

- Muerte fetal
- Muerte neonatal
- Aborto espontáneo
- Restricción del crecimiento intrauterino
- Parto pretérmino
- Rotura prematura de membranas
- Bajo peso al nacer
- Placenta previa
- Desprendimiento placentario
- Síndrome de muerte súbita del lactante
- Trastornos neurológicos y de la conducta
- Infertilidad materna y paterna
- Diabetes gestacional

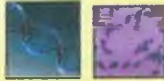
vasoconstricción en los vasos sanguíneos de todos los componentes anatómicos de la unidad uteroplacentaria, como las arterias espirales uterinas que riegan la placenta con sangre materna, los vasos de las vellosidades placentarias que absorben y transportan el oxígeno y los nutrientes y los vasos umbilicales que transportan la sangre placentaria hacia y desde el feto. Las placentas de mujeres que fuman pueden mostrar una diversidad de datos de malperfusión uteroplacentaria crónica, como las vellosidades coriónicas pequeñas, atróficas y fibróticas de la hipoplasia vellosa, cambios de Tenney-Parker, infartos placentarios, fibrina incrementada y corangiomas.

Enfermedad gestacional del trofoblasto

El término enfermedad gestacional del trofoblasto es un espectro de trastornos con proliferación y maduración anormal del trofoblasto, así como neoplasias derivadas de este (fig. 18-93).

La mola hidatidiforme completa no contiene un embrión

La mola hidatidiforme completa es una placenta con vellosidades coriónicas muy tumefactas, que recuerda a un racimo de uvas, y que muestra grados variables de proliferación trofoblástica. Las vellosidades están agrandadas y con frecuencia exceden los 5 mm de diámetro (fig. 18-94).



PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS: La mola completa es resultado de la fertilización de un huevo vacío que carece del ADN funcional materno. Lo más común es que un juego haploide (23,X) de cromosomas paternos introducidos por monoespermia se duplica a 46,XX, pero también se producen molas desipérmicas 46,XX y 46,XY. **De manera característica, las molas carecen de los cromosomas maternos.** Los genes con impronta paterna, como p57, en los cuales solo se expresa el alelo materno, no se expresan en los trofoblastos vellosos de las molas completas de derivación androgénica. Como los embriones mueren en una etapa muy temprana, antes de que la circulación placentaria se establezca, unas pocas vellosidades coriónicas desarrollan sus vasos sanguíneos y las partes fetales están ausentes.

El riesgo de mola hidatidiforme se relaciona con la edad materna y tiene dos picos. Las niñas menores de 15 años tienen un riesgo 20 veces mayor que las mujeres de 20 a 35 años de edad. El riesgo se incrementa de manera progresiva en las mujeres mayores de 40 años. De hecho, las mujeres mayores de 50 años de edad tienen un riesgo 200 veces mayor que aquellas que se encuentran entre los 20 y los 40 años. La etnicidad y los antecedentes obstétricos también afectan el riesgo de mola hidatidiforme. La incidencia es muchas veces más alta en las mujeres asiáticas que en las mujeres blancas. En Taiwán, el riesgo es 25 veces más alto que en Estados Unidos. Las mujeres con una mola hidatidiforme previa tienen un riesgo de embarazo molar subsecuente 20 veces mayor que la población general.

PATOLOGÍA: El tejido molar es voluminoso y consiste en vellosidades visibles a simple vista que están tumefactas (fig. 18-94). A la observación microscópica, muchas vellosidades individuales tienen cisternas, las cuales son espacios centrales, acelulares, llenos de líquido y desprovistos de células mesenquimatosas. El trofoblasto es hiperplásico y compuesto de sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto y trofoblasto intermedio. Una atipia celular considerable está presente.

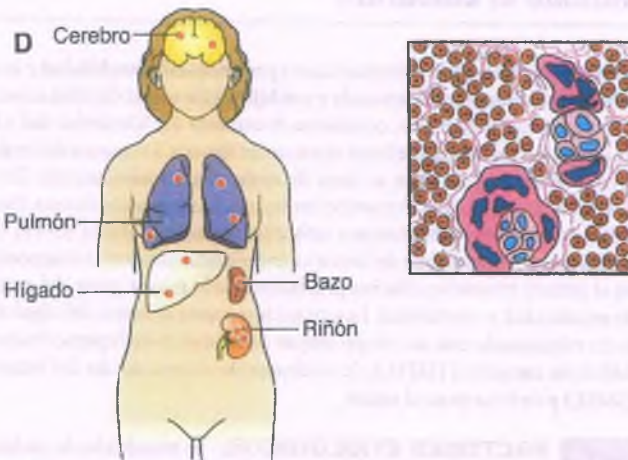
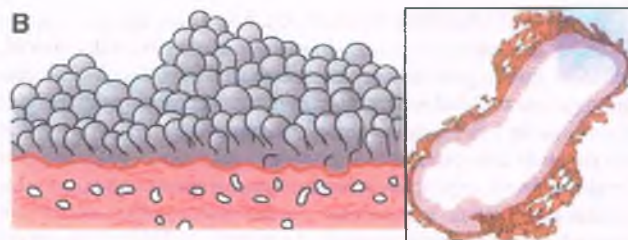
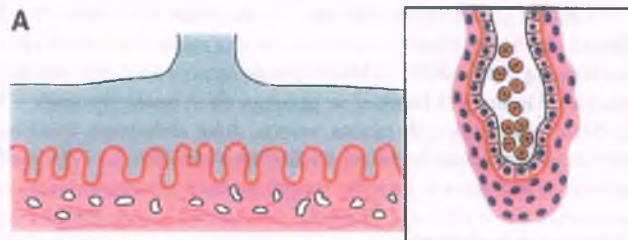


Figura 18-93. Trastornos proliferativos del trofoblasto. A. Vellosidad coriónica normal de un feto de ocho semanas, con vasos sanguíneos que contienen glóbulos rojos nucleados. B. Mola hidatidiforme completa con vellosidades hidrópicas (véase también la fig. 18-94). Las vellosidades están agrandadas por un estroma edematoso carente de vasos sanguíneos. El epitelio trofoblástico está hiperplásico y exhibe atipia variable. C. El coriocarcinoma que se origina en un embarazo molar invade el miometrio y consta de elementos mixtos del sincitiotrofoblasto y el citotrofoblasto. D. . Sitios comunes de metástasis del coriocarcinoma.

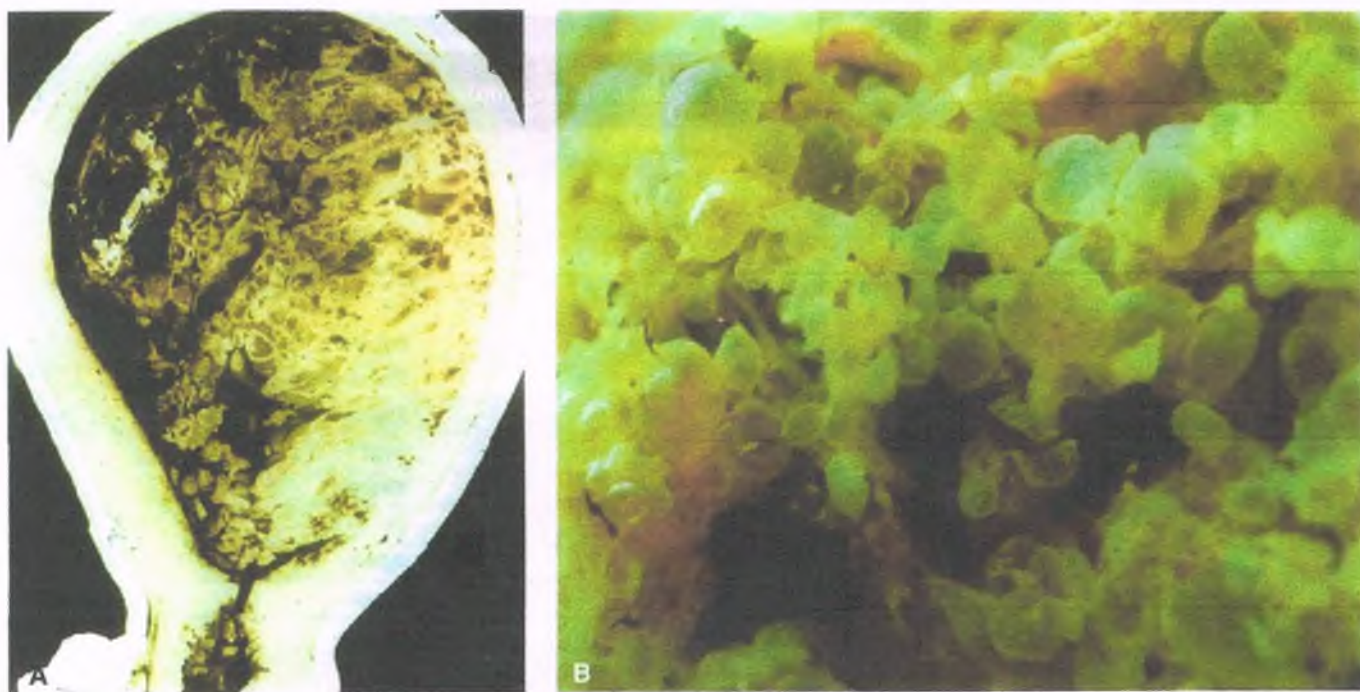


Figura 18-94. Mola hidatidiforme completa. **A.** Mola completa en la cual toda la cavidad uterina está llena con vellosidades tumefactas. **B.** Las vellosidades son de entre 1 a 3 mm de diámetro cada una y tienen aspecto de uvas. **C.** Las vellosidades molares individuales, muchas de las cuales tienen cisternas centrales cavitadas, exhiben hiperplasia y atipia trofoblástica considerables. Los vasos sanguíneos de las vellosidades se atrofiaron y desaparecieron.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: De manera habitual, entre las semanas 11 y 25 de embarazo, las pacientes con molas completas se presentan con agrandamiento uterino excesivo y sangrado uterino anormal. El paso de fragmentos tisulares, los cuales parecen masas de uvas pequeñas, es común. Los niveles séricos de GCh están muy elevados y aumentan con rapidez.

Las complicaciones de la mola completa incluyen hemorragia uterina, CID, perforación uterina, embolia trofoblástica e infección. La complicación más importante es el desarrollo de un coriocarcinoma, lo que sucede en alrededor del 2% de las pacientes después de que la mola se evacuó.

El tratamiento consiste en un legrado por aspiración del útero y la vigilancia subsecuente de los niveles séricos de hCG. Hasta un 20% de

las pacientes requiere quimioterapia adyuvante a raíz de la enfermedad persistente, juzgada por los niveles estables o en aumento de la GCh. La aneuploidía en el tejido molar puede ayudar a identificar pacientes que requerirán tratamiento adyuvante. Con ese manejo, la supervivencia se acerca al 100%.

Las células triploides caracterizan a la mola hidatidiforme parcial

La mola hidatidiforme parcial es una forma diferente de mola que casi nunca evoluciona a coriocarcinoma (tabla 18-14). Las molas hidatidiformes parciales tienen 69 cromosomas (triploidía), de los cuales un juego haploide es materno y dos son paternos. Este complemento cro-

Tabla 18-14

Características comparativas de la mola hidatidiforme completa y parcial

Características	Mola completa	Mola parcial
Cariotipo	46,XX	47,XXY or 47,XXX
Origen parental de los juegos genómicos haploides	Ambos paternos	1 materno, 2 paternos
Diagnóstico preoperatorio	Mola	Aborto retenido
Sangrado vaginal cuantioso	3+	1+
Útero	Grande	Pequeño
GCh sérica	Alta	Menos elevada
Vellosidades hidrópicas	Todas	Algunas
Proliferación trofoblástica	Difusa	Focal
Atipia	Difusa	Mínima
GCh en los tejidos	3+	1+
Embrión presente	No	Algunos
Vasos sanguíneos	No	Común
Eritrocitos nucleados	No	A veces
Persiste después del tratamiento inicial	20%	7%
Coriocarcinoma	2% después de la mola	No coriocarcinoma

GCh = gonadotropina coriónica humana.

mosómico anormal se produce por la fertilización de un huevo normal (23,X), por dos espermatozoides normales, cada uno con sus 23 cromosomas, o un solo espermatozoide que falla en la reducción meiótica y tiene 46 cromosomas. El feto que se relaciona con una mola parcial suele morir después de las 10 semanas de gestación, y la mola se aborta poco tiempo después. Por consiguiente, las partes fetales pueden estar presentes.



PATOLOGÍA: Las molas parciales tienen dos poblaciones de vellosidades coriónicas. Algunas son normales; otras están agrandadas por una tumefacción hidrópica y muestran una

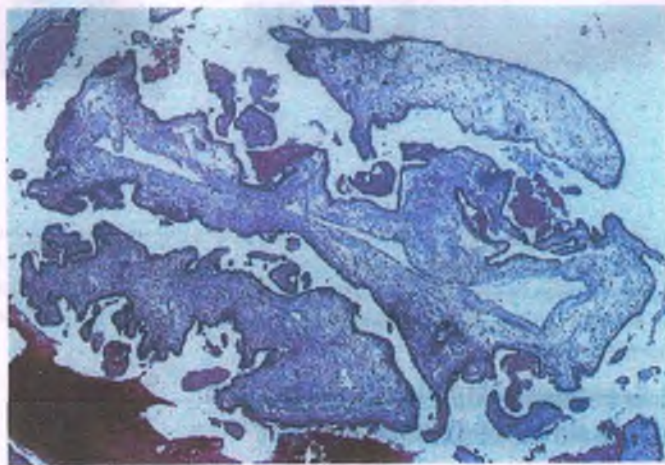


Figura 18-95. Mola hidatidiforme parcial. Son evidentes dos poblaciones de vellosidades coriónicas. Algunas son normales; otras están muy tumefactas. La proliferación trofoblástica es focal y menos obvia que en una mola completa.

cavidad central, resultado de secciones histológicas tangenciales del epitelio superficial invaginado ("tipo fiordo") (fig. 18-95). La proliferación trofoblástica es focal y menos pronunciada que en la mola completa. De manera típica, se encuentran vasos sanguíneos dentro de las vellosidades coriónicas y contienen eritrocitos fetales (nucleados).

La mola hidatidiforme invasiva penetra en el miometrio subyacente



PATOLOGÍA: Las vellosidades de una mola hidatidiforme pueden penetrar solo en el miometrio superficial o pueden invadir el útero e incluso el ligamento ancho. Tienen a ingresar en conductos venosos dilatados del miometrio y una tercera parte se disemina a sitios distantes, sobre todo los pulmones. A diferencia del coriocarcinoma (v. a continuación), los depósitos distantes de una mola invasiva permanecen dentro de los vasos sanguíneos en los cuales se alojaron, y la muerte a causa de tal diseminación es inusual. La distinción clínica entre mola invasiva y coriocarcinoma suele ser difícil.

Desde el punto de vista histológico, las molas invasivas muestran menos cambio hidrópico que las molas completas. La proliferación trofoblástica suele ser acentuada. La perforación uterina es una complicación mayor, pero se suscita en muy pocos casos. Los quistes luteínicos de la teca, los cuales pueden producirse con cualquier forma de enfermedad trofoblástica a consecuencia de la estimulación de la GCh, son una característica destacada de las molas invasivas.

El coriocarcinoma gestacional es un tumor maligno derivado del trofoblasto fetal



EPIDEMIOLOGÍA: El coriocarcinoma se produce en 1 de cada 30 000 embarazos en Estados Unidos; en Asia del Este, la frecuencia es mucho más alta. La incidencia parece relacio-

narse con anomalías del embarazo. Por consiguiente, se produce en 1 de 160 000 gestaciones normales, 1 de 15 000 abortos espontáneos, 1 de 5 000 embarazos ectópicos y 1 de 40 embarazos molares completos. En las mujeres blancas, el 25% se origina de partos a término, el 25% de abortos espontáneos y el 50% de molas hidatidiformes completas. Aunque el riesgo de que una mola hidatidiforme completa se transforme en coriocarcinoma es solo del 2%, eso es todavía muchas órdenes de magnitud más alta que si el embarazo es normal.



PATOLOGÍA: Las lesiones uterinas del coriocarcinoma varían de focos microscópicos a enormes tumores necróticos y hemorrágicos. El tumor viable suele estar confinado al anillo de la neoplasia debido a que, a diferencia de la mayoría de otros cánceres, el coriocarcinoma pierde su vasculatura tumoral intrínseca. Estos tumores contienen una población dimórfica de citotrofolasto y sincitiotrofolasto, con grados variables de trofolasto intermedio (fig. 18-96). El tumor se parece al trofolasto de un blastocisto de reciente implantación. Los aros de sincitiotrofolasto rodean a los núcleos de citotrofolasto centrales, además de estar ordenados alrededor de espacios sanguíneos maternos, los cuales se parecen al espacio intervelloso de la placentación normal. La GCh se localiza en el elemento sincitiotrofolástico. *Por definición, los tumores que contienen cualquier estructura vellosa, incluso metastásica, se consideran mola hidatidiforme y no coriocarcinoma.*

El coriocarcinoma invade sobre todo a través de los senos venosos del miometrio. Metastaza ampliamente a través de la corriente sanguínea, en especial a los pulmones (más del 90%), cerebro, tubo digestivo, hígado y vagina (tabla 18-15).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El sangrado uterino anormal es el primer síntoma más frecuente de coriocarcinoma. En ocasiones, el tumor se presenta con metástasis al pulmón o al cerebro. En algunos casos, solo se hace evidente 10 o más años después del último embarazo.

Con la quimioterapia actual, el reconocimiento de los factores de riesgo (niveles altos de GCh e intervalo prolongado desde el embarazo anterior) y el tratamiento temprano, la mayoría de las pacientes se

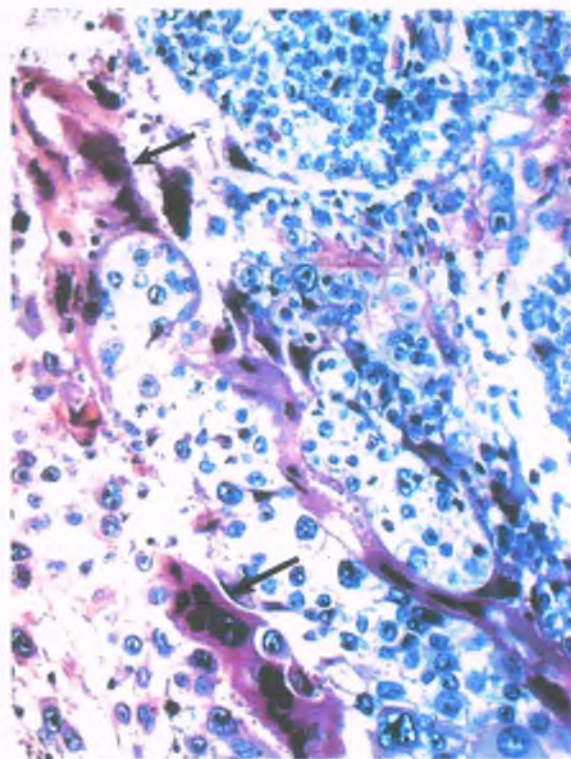


Figura 18-96. Coriocarcinoma. Se pueden observar zonas de citotrofolasto y de sincitiotrofolasto malignos (flechas).

curan. Las tasas de supervivencia exceden del 70% en tumores que han metastatizado y se espera el 100% de remisión si un tumor está localizado.

Los niveles séricos seriados de GCh se usan para vigilar la efectividad del tratamiento.

Los resultados del tumor trofolástico en el sitio de la placenta son impredecibles

Los tumores trofolásticos en el sitio placentario son los tumores trofolásticos menos comunes y se componen sobre todo de células trofolásticas intermedias.



PATOLOGÍA: El aspecto macroscópico del tumor trofolástico del sitio placentario es más variable que el del coriocarcinoma. Con frecuencia, el miometrio muestra un tumor más definido, amarillento, sin hemorragia notable. La extensión de la invasión del miometrio varía, y los patrones de infiltración se parecen a los del trofolasto normal en el lecho placentario. Como el trofolasto intermedio en un embarazo normal funciona para fijar el embarazo en el miometrio superficial, el aspecto microscópico del tumor es el típico de un sitio placentario exagerado. El trofolasto multinuclear y mononuclear puede estar presente como células aisladas o en cordones, islas y láminas de células intercaladas entre las células del miometrio. No hay necrosis ni vellosidades coriónicas. El tumor trofolástico del sitio placentario también se distingue del coriocarcinoma por su proliferación trofolástica monomórfica (intermedia), a diferencia del

Tabla 18-15

Estadificación clínica de los tumores trofolásticos gestacionales

I	Confinado al útero
Ia	0 factores de riesgo
Ib	1 factor de riesgo
Ic	2 factores de riesgo
II	Se extiende fuera del útero pero se limita a las estructuras genitales
III	Se extiende a los pulmones
IV	Todos los otros sitios metastásicos

Los factores de riesgo que afectan a la etapa incluyen a 1) gonadotropina coriónica humana (GCh) >100 000 mU/ml y 2) duración de la enfermedad >6 meses desde la terminación del embarazo previo.

patrón dimórfico del trofoblasto en el coriocarcinoma. La mayoría de las células trofoblásticas expresa lactógeno placentario humano (LPh), pero unas pocas expresan GCh.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La edad y la paridad de las pacientes con tumor trofoblástico del sitio placentario se parecen a las de las pacientes con coriocarcinomas. La mitad de las pacientes manifiesta amenorrea, mientras que con el coriocarcinoma de manera usual se produce sangrado vaginal. Muchas menos mujeres con este tumor han tenido de un embarazo

molar precedente, de las que se observa entre las mujeres con coriocarcinoma (5 frente al 50%).

El tumor trofoblástico del sitio placentario debe researse por completo (histerectomía) para prevenir la recurrencia local. En ocasiones metastizan y pueden ser fatales. Los tumores grandes y los índices mitóticos de más de 5 mitosis/10 aumentos de alto poder se relacionan con un peor pronóstico. Debido a la corta vida media del LPh, los niveles séricos de GCh son más útiles para vigilar la respuesta al tratamiento. En general, el manejo conservador es suficiente. Si la GCh persiste, incluso a niveles bajos, o la cuenta mitótica se eleva, está indicado un tratamiento agresivo con histerectomía o quimioterapia.



[Faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the page]

[Faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the page]

[Faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the page]

[Faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the page]

[Faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the page]

Desarrollo, anatomía y cambios fisiológicos**Anomalías del desarrollo****Enfermedades inflamatorias de la mama**

- Mastitis aguda
- Mastitis granulomatosa
- Lobulitis linfocítica esclerosante
- Ectasia ductal
- Necrosis grasa

Lesiones epiteliales benignas

- Cambio fibroquístico
- Enfermedad proliferativa sin atipias
- Enfermedad proliferativa con atipias

Lesiones fibroepiteliales

- Fibroadenoma
- Tumor filoideo

Lesiones del estroma**Carcinoma mamario**

- Carcinoma *in situ*
- Carcinoma invasivo
- Factores pronósticos

La mama masculina

- Ginecomastia
- Carcinoma

Desarrollo, anatomía y cambios fisiológicos

Durante el desarrollo embriológico, la mama humana es reconocible por primera vez cerca de la quinta semana, cuando se observan engrosamientos epidérmicos conocidos como crestas mamarias o "líneas lácteas", que se extienden desde la axila hasta la cara medial del muslo. Se produce su regresión excepto en el cuarto espacio intercostal, donde más tarde tendrá lugar el desarrollo de la mama. Para la novena semana de gestación, crecen cordones epiteliales sólidos a partir de la capa epidérmica hacia el mesénquima subyacente. Desde alrededor de la semana 20 hasta la semana 32 de gestación, estas invaginaciones celulares sólidas se canalizan y forman una red de casi 15 a 25 conductos mamarios primarios ramificados, bajo la influencia de las hormonas maternas. Hacia el final de la gestación, la mama responde a las hormonas esteroides maternas y placentarias y a la prolactina, las cuales producen actividad secretora, y el desarrollo de la mama puede volverse notable de manera transitoria en recién nacidos masculinos y femeninos antes de retornar al estado inactivo. Un desarrollo mamario adicional se acelera en la pubertad, cuando los conductos empiezan a elongarse y ramificarse (fig. 19-1 A). Los estrógenos y la progesterona causan la expansión de las yemas del extremo terminal y del estroma de tejido conjuntivo, que proliferan, se diferencian y remodelan para formar la unidad lobulillar de conductos terminales (ULCT) de la mama adulta (fig. 19-1 B).

Las mamas se localizan en la pared anterior del tórax, entre la segunda y sexta costillas, con extensión medial hasta el esternón y lateral hasta la línea axilar anterior, si bien su cola puede extenderse de forma adicional en dirección a la axila. Cada mama está constituida por piel, tejido adiposo subcutáneo y su componente funcional, formado por conductos, lobulillos y estroma. Los conductos colectores, a través de los cuales se secreta la leche, se abren en el pezón. El complejo pezón-areola tiene localización central y contiene abundantes nervios senso-

riales y glándulas sebáceas y apocrinas. El pezón consta de manera predominante de tejido fibroso denso mezclado con fibras de músculo liso, lo que le otorga su capacidad eréctil y contribuye a la expulsión de la leche. La pigmentación aumenta en el pezón y la areola en la pubertad, y un poco más durante el embarazo. El epitelio plano estratificado que cubre la piel del pezón se extiende de manera superficial hacia los conductos colectores, antes de presentar una transición abrupta hacia epitelio glandular, constituido por una capa interna de células epiteliales secretoras lumbales y una capa externa de células mioepiteliales.

Apenas debajo del pezón, los túbulos colectores se dilatan para formar los senos galactóforos, que se subdividen en 15 a 25 lóbulos, con conductos segmentarios y subsegmentarios, y terminan en la ULCT, donde se sintetiza la leche. La ULCT consta de 1) conductillos terminales o ácinos, cuyo epitelio se diferencia en ácinos secretores en las glándulas del embarazo o la lactancia; 2) conductos colectores intralobulillares, y 3) estroma intralobulillar especializado (fig. 19-1 B).

La ULCT es una estructura dinámica que presenta modificaciones celulares durante el ciclo menstrual. Tales cambios cíclicos incluyen proliferación y apoptosis epiteliales, así como cambios en los componentes del estroma intralobulillar. Durante la fase folicular del ciclo menstrual, los conductos terminales son pocos y están revestidos por una capa de dos células epiteliales, con mioepitelio circundante. Después de la ovulación, se presenta un incremento notable de las mitosis en el epitelio luminal, con un aumento de los ácinos y edema del estroma intralobulillar. Las células mioepiteliales se tornan más prominentes debido a la acumulación citoplasmática de glucógeno. Estos cambios se pueden percibir como plenitud e hipersensibilidad progresivas de la mama. Las ULCT retornan a su estado de fase folicular durante la menstruación, cuando se suscita la apoptosis al disminuir las concentraciones de estrógenos y progesterona. En dicho momento, hay un incremento progresivo de la infiltración linfocitaria del estroma intralobulillar.

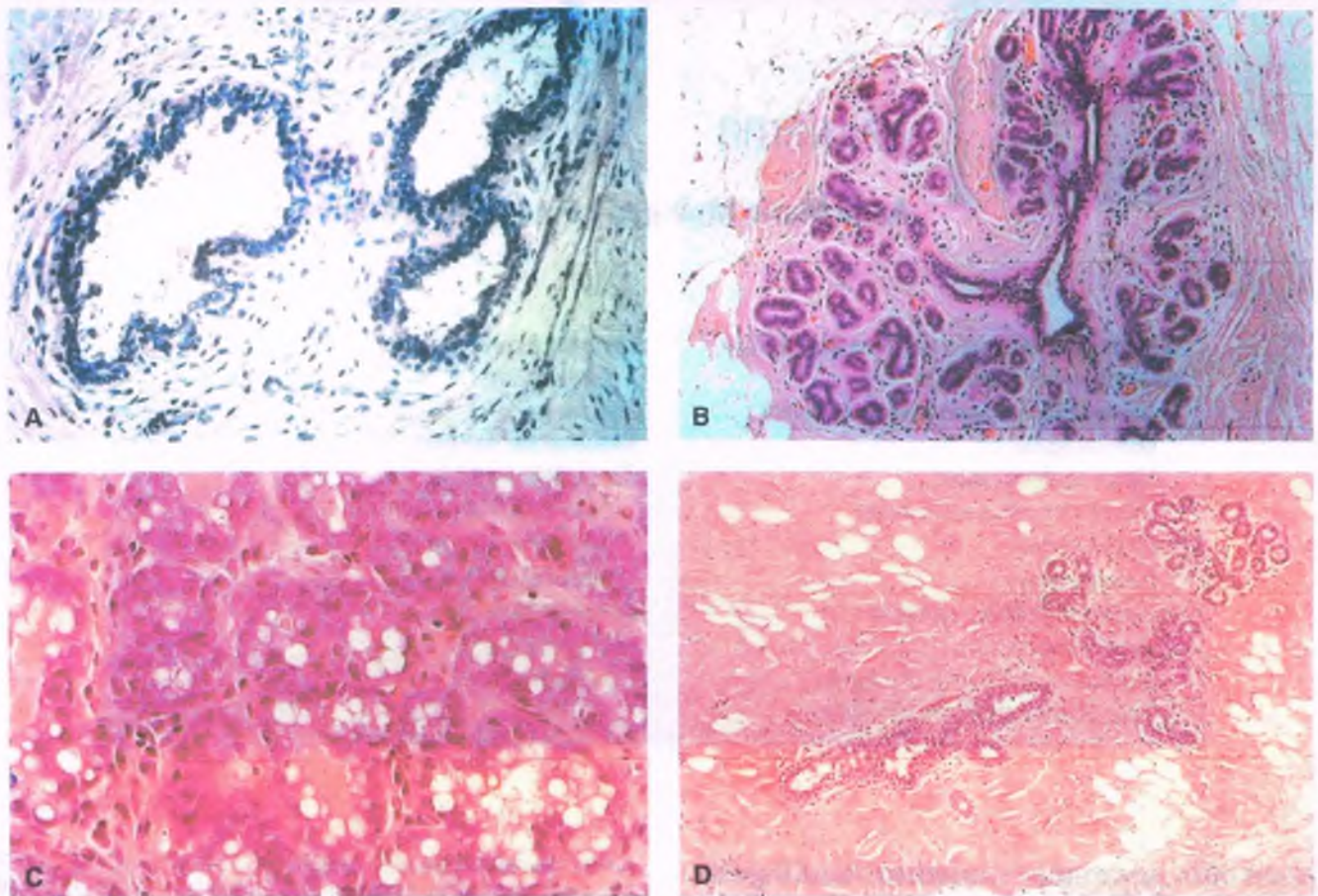


Figura 19-1. Arquitectura mamaria normal a diversas edades. **A. Mama de la adolescente.** Se observan conductos de tamaños grande e intermedio dentro de un estroma fibroso denso. No hay unidades lobulillares. **B. Mama pospuberal.** La unidad lobulillar ductal terminal consta de pequeños conductillos dispuestos alrededor de un conducto intralobulillar. El epitelio en capas de dos células no muestra actividad secretora o mitótica. El estroma intralobulillar es denso y confluye con el estroma interlobulillar. **C. Mama lactante.** Las unidades lobulillares ductales terminales están notablemente crecidas, con estroma interlobulillar e intralobulillar inaparente. Los conductos terminales individuales, ahora denominados ácinos, muestran actividad secretora epitelial importante (vacuolización citoplasmática). Las luces de los ácinos contienen material de secreción. **D. Mama en la posmenopausia.** No hay unidades lobulillares ductales terminales. Los conductos intermedios restantes y los de mayor tamaño, por lo general, están dilatados.

El desarrollo mamario funcional completo se alcanza sólo con los cambios hormonales del embarazo y la lactancia. Durante el primer proceso, el tejido glandular aumenta de manera notable en comparación con los tejidos fibroso y graso. En etapas tempranas de la gestación, la ULCT prolifera con rapidez. La vascularidad del estroma aumenta, al igual que la cifra de células inflamatorias crónicas. En etapas posteriores del embarazo, las células del epitelio lobulillar empiezan a tornarse vacuoladas, con aumento de la secreción hacia las unidades lobulillares distendidas. Este proceso se hace más pronunciado durante la lactancia (fig. 19-1 C). Al final de la lactancia, se produce una fase importante de involución glandular, con muerte celular pronunciada y remodelado del tejido, y la mama acaba por recuperar su estado pregestacional.

En la menopausia, la ULCT se atrofia, pero persisten conductos de dimensiones grandes e intermedias (fig. 19-1 D). La grasa predomina

sobre el tejido fibroso, aunque este último, por lo general, rodea a los conductos restantes. Con el avance de la edad, la grasa aumenta como porcentaje total de la masa mamaria.

Fuera de la ULCT, el tejido conjuntivo colagenoso no especializado y la grasa constituyen la mayor parte del tejido mamario. El estroma intralobulillar es más celular que el interlobulillar y la sustancia fundamental mucopolisacárida también es más abundante, dentro de la cual están presentes pequeñas cantidades de linfocitos, células plasmáticas, células cebadas y macrófagos.

La mama está muy vascularizada y contiene una compleja red linfática que drena en primer lugar hacia los ganglios linfáticos axilares, con una parte mínima que drena hacia los ganglios mamarios internos. Ese rico drenaje linfático facilita la diseminación metastásica de los cánceres mamarios.

Anomalías del desarrollo

Muy rara vez, se produce ausencia unilateral o bilateral completa del desarrollo mamario. Más a menudo, se observa hipoplasia. Es frecuente una asimetría menor entre las mamas. Con menos frecuencia, las notables diferencias de tamaño pueden ser producto de la hipoplasia de una mama o el crecimiento inusual de la otra (**hipertrofia juvenil**). Sin embargo, la hipertrofia juvenil suele ser bilateral. A menos que exista una anomalía hormonal subyacente, la hipertrofia mamaria juvenil remite de manera espontánea.

La anomalía más frecuente del desarrollo mamario es la presencia de **pezones supernumerarios** o **politelia**, con o sin tejido mamario vinculado (**polimastia**). Ello es producto de la persistencia de los engrosamientos epidérmicos que se producen con frecuencia máxima en la línea láctea, la cual se extiende desde la axila hasta la ingle, y rara vez se afectan otros sitios. El **pezón invertido congénito** se debe a un fracaso en la eversión del pezón durante el desarrollo, y por lo general es unilateral.

Enfermedades inflamatorias de la mama

La mastitis aguda es una complicación frecuente del amamantamiento

Se produce mastitis aguda, sobre todo al inicio del período posparto, a causa de una infección bacteriana, por lo general por especies de *estafilococos* o *estreptococos*. Las pacientes presentan dolor, edema o eritema, a menudo con fiebre y malestar general. Las grietas de la piel o la estasis láctea predisponen a la infección. Cuando es menor, la mastitis suele resolverse con antibióticos y la continuación de la lactancia. Si es grave o no se trata, pueden formarse abscesos o presentarse una infección sistémica.

La **mastitis periductal** no tiene relación con la lactancia, la edad ni los antecedentes obstétricos. Se presenta como una masa subareolar dolorosa con eritema suprayacente. La gran mayoría de las pacientes son fumadoras de cigarrillos. Al microscopio, los conductos del pezón muestran metaplasia escamosa queratinizante e inflamación aguda por infección bacteriana. A menudo, los conductos están dilatados y pueden romperse o formar fístulas. La escisión quirúrgica es curativa.

Mastitis granulomatosa

La inflamación granulomatosa de la mama puede ser causada por microbacterias, parásitos, hongos o material extraño. La **tuberculosis** de la mama es rara en los países occidentales, pero se presenta con mayor frecuencia en países en desarrollo, donde la enfermedad es endémica. Las pacientes, por lo general, acuden con una tumoración o fístulas y en el contexto clínico el proceso puede confundirse con un carcinoma invasivo. En el capítulo 9 se presentan otros microorganismos infecciosos que causan granulomas. La **sarcoidosis** afecta rara vez a la mama y se presenta como tumoración única o múltiple.

El escape de **gel de silicona** de los implantes mamarios da origen a una inflamación granulomatosa de cuerpo extraño con cápsula fibrosa que, en casos graves, puede causar retracción de la piel, inversión del pezón y formación de masas duras, que quizás aparenten un cáncer o lo oculten. Los ganglios linfáticos encargados del drenaje pueden crecer debido a la diseminación de histiocitos vacuolados con partículas refractantes. El uso en los implantes mamarios de solución salina, en lugar de silicona, ha disminuido mucho la mastitis granulomatosa provocada por éstos.



PATOLOGÍA: Al examen macroscópico, el tejido mamario es firme y al corte puede ser de consistencia arenosa cuando hay calcificaciones. En el estudio al microscopio, se observa necrosis grasa y reacción de células gigantes a cuerpo extraño, con diversos grados de inflamación y fibrosis. Durante el procesamiento de los tejidos, gran parte de la silicona se pierde, lo que deja espacios vacíos. Estos espacios y los histiocitos pueden contener partículas birrefringentes. La cápsula está formada por una banda de tejido fibroso colagenizado que con frecuencia se calcifica.

La **mastitis granulomatosa idiopática** es rara. Por lo general, se presenta en mujeres de 20 a 40 años de edad con antecedentes de un embarazo reciente. Puede ser bilateral en hasta en el 25% de las mujeres. Al microscopio, los granulomas se centran dentro de los lobulillos con una frecuente inflamación aguda agregada y microabscesos. El diagnóstico es de exclusión: de la ausencia de causas sistémicas, material extraño o microorganismos identificables de tal inflamación.

La lobulitis linfocítica esclerosante representa una reacción autoinmunitaria

La lobulitis linfocítica esclerosante, también llamada mastopatía linfocítica o fibrosa, es rara. Con frecuencia se relaciona con otras enfermedades autoinmunitarias, en particular la diabetes mellitus tipo 1 (dependiente de insulina) y la tiroiditis de Hashimoto. Desde el punto de vista clínico, la mayoría de las pacientes presenta una tumoración dura que puede ser hipersensible y, en ocasiones, bilateral. Agregados circunscritos de linfocitos pequeños rodean a los lobulillos, los conductos y los vasos, con atrofia lobulillar, engrosamiento de la membrana basal y fibrosis. Puede haber presencia de centros germinativos. El estroma interlobulillar es fibroso. Conforme las lesiones avanzan, la inflamación cede, y el diagnóstico puede ser difícil. Tal vez se presenten recurrencias.

La ectasia ductal puede llevar a la rotura de los conductos

La ectasia ductal es frecuente y se caracteriza por dilatación, inflamación y fibrosis periductal de los conductos mamarios grandes e intermedios, que contienen material espeso. Las mujeres en la perimenopausia o la posmenopausia son quienes presentan con mayor frecuencia manifestaciones de secreción serosa o sanguinolenta, una tumoración o dolor. Conforme la enfermedad avanza, la fibrosis de la pared ductal puede causar la retracción del pezón. En ocasiones, las crisis de inflamación aguda se complican por la formación de abscesos o fístulas. Al microscopio, los conductos dilatados contienen restos amorfos y macrófagos espumosos (fig. 19-2). El epitelio de revestimiento y el estroma periductal contienen células inflamatorias y macrófagos espumosos. La rotura de los conductos puede inducir una respuesta inflamatoria y crónica, a menudo con granulomas de cuerpo extraño. Con el transcurso del tiempo, la fibrosis aumenta, con o sin obliteración de los conductos.

La necrosis grasa puede simular un carcinoma

A semejanza del carcinoma, por lo general la necrosis grasa se presenta como una masa dura, a menudo con elevación cutánea a manera de tienda de campaña. Algunas pacientes pueden señalar el antecedente de un traumatismo. En las etapas tempranas de la evolución de la necrosis grasa se observan células grasas necróticas, un infiltrado agudo

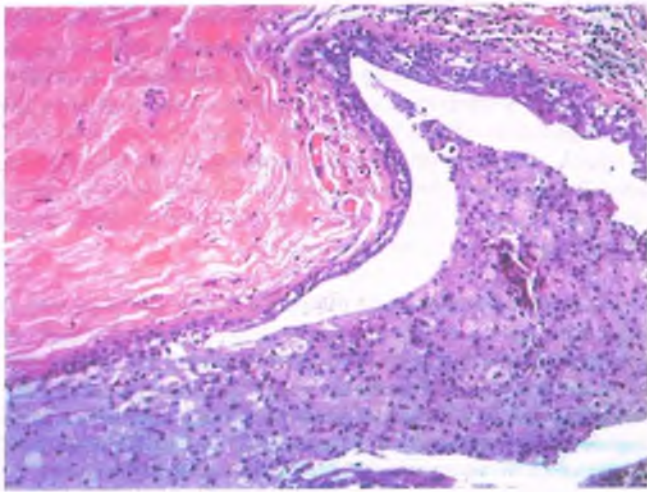


Figura 19-2. Ectasia ductal. Conducto dilatado lleno de histiocitos espumosos. El epitelio ductal presenta un infiltrado focal de histiocitos y se observa la inflamación crónica del estroma periductal.

de células inflamatorias, hendiduras de colesterol y hemorragia. Los macrófagos espumosos y las células gigantes multinucleadas que engullen gotas de lípidos se acumulan de forma gradual (fig. 19-3). Con el transcurso del tiempo, aparecen fibrosis y calcificación distrófica.

Lesiones epiteliales benignas

Las lesiones epiteliales benignas se pueden clasificar en función de su riesgo de evolución hacia un carcinoma invasivo. Las lesiones que no se asocian con un aumento del riesgo relativo se conocen como **cambios mamarios no proliferativos** (p. ej., cambio fibroquístico). La **enfermedad proliferativa sin atipias** se vincula con un aumento de 1.5 a 2 del riesgo relativo de aparición de un carcinoma en 5 a 15 años, y se clasifica simplemente como **enfermedad inflamatoria proliferativa**. Las lesiones proliferativas con atipias conllevan un riesgo relativo todavía mayor (cuádruple a quintuple). Las pacientes afectadas requieren vigilancia clínica estrecha. Para las de alto riesgo se pueden considerar opciones terapéuticas médicas (p. ej., antagonistas de estrógenos).

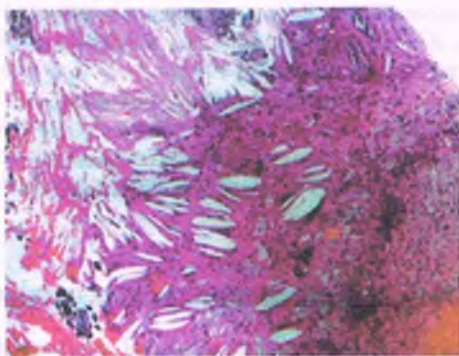


Figura 19-3. Necrosis grasa. Abundantes histiocitos espumosos, células gigantes multinucleadas y hendiduras de colesterol presentes. Se observa una calcificación a la izquierda de la imagen.

El cambio fibroquístico mamario (no proliferativo) puede representar una respuesta fisiológica exagerada

El cambio fibroquístico incluye quistes macroscópicos y microscópicos, metaplasia apocrina, hiperplasia epitelial leve y un incremento del estroma fibroso. El cambio fibroquístico afecta a más del 33% de las mujeres entre 20 y 50 años de edad, y disminuye después de la menopausia. La mayoría de las mujeres cursa en forma asintomática, pero algunas acuden con aumento de la nodularidad, en ocasiones acompañado de dolor. Por lo regular, el cambio fibroquístico es multifocal y bilateral.



PATOLOGÍA: A simple vista, el tejido mamario consta de tejido fibroso y graso firme, dentro del cual hay múltiples quistes claros o “con cúpula azul” (fig. 19-4 A) que contienen un líquido oscuro y bastante fluido que imparte un tinte azul a los quistes mientras permanecen cerrados. Éstos pueden variar de 1 a 2 mm y hasta varios centímetros de diámetro, y pueden carecer de un revestimiento epitelial o estar revestidos por un epitelio adelgazado y mioepitelio (fig. 19-4 C). En general, el epitelio está revestido por células de tipo apocrino grandes con abundante citoplasma eosinófilo granular y núcleos de localización basal (fig. 19-4 D). El estroma circundante suele ser esclerótico y contiene un infiltrado de células inflamatorias causado por la rotura de los quistes. Es frecuente la hiperplasia epitelial leve “usual” (v. a continuación), sin más de tres a cuatro capas de células por arriba de la membrana basal (fig. 19-4 E). Los ácinos están aumentados en número y tamaño, revestidos por células cilíndricas (cambio a células cilíndricas) y con frecuencia contienen calcificaciones.

La enfermedad mamaria proliferativa aumenta de manera diferenciada el riesgo de carcinoma invasivo

Hiperplasia epitelial usual

La hiperplasia epitelial usual dentro de los conductos o lobulillos se tipifica por el número creciente de células en relación con la membrana basal (fig. 19-4 E, F). Puede haber más de cuatro capas de células, que a menudo forman puentes entre las luces de los conductos. Las células epiteliales proliferantes varían ligeramente en tamaño, forma y localización. Los núcleos pueden estar orientados como para presentar un patrón en corriente (fig. 19-4 F). Los espacios secundarios son de tipo hendidura, irregulares y, por lo común, de localización periférica. Ambas células, epiteliales basales y lumbales, proliferan, y estas últimas expresan citoqueratinas de elevado peso molecular (“basales”).

Adenosis esclerosante

En la adenosis esclerosante la ULCT muestra componentes epiteliales, mioepiteliales y del estroma desorganizados. Las lesiones de la adenosis esclerosante varían desde focos microscópicos hasta estructuras masivas que pueden ser palpables y confundirse en el examen clínico y radiológico con un carcinoma. La adenosis esclerosante suele calcificarse y puede ser el objetivo de biopsias con aguja gruesa. No es una lesión precursora de un cáncer invasivo, pero se agrupa junto con las lesiones proliferativas sin atipias para fines de valoración del riesgo.



PATOLOGÍA: Las lesiones de la adenosis esclerosante muestran proliferación desordenada de conductos, túbulos y células del estroma intralobulillares, que causan distorsión y expansión de los lobulillos, así como obliteración de los espacios ductales (fig. 19-5). Se conserva una arquitectura lobulocéntrica, que se observa de la mejor manera con poco aumento. En casos difíciles de distinguir de un carcinoma invasivo, la inmunohistoquímica puede hacer resaltar la persistencia de las células mioepiteliales alrededor de los conductos distorsionados.

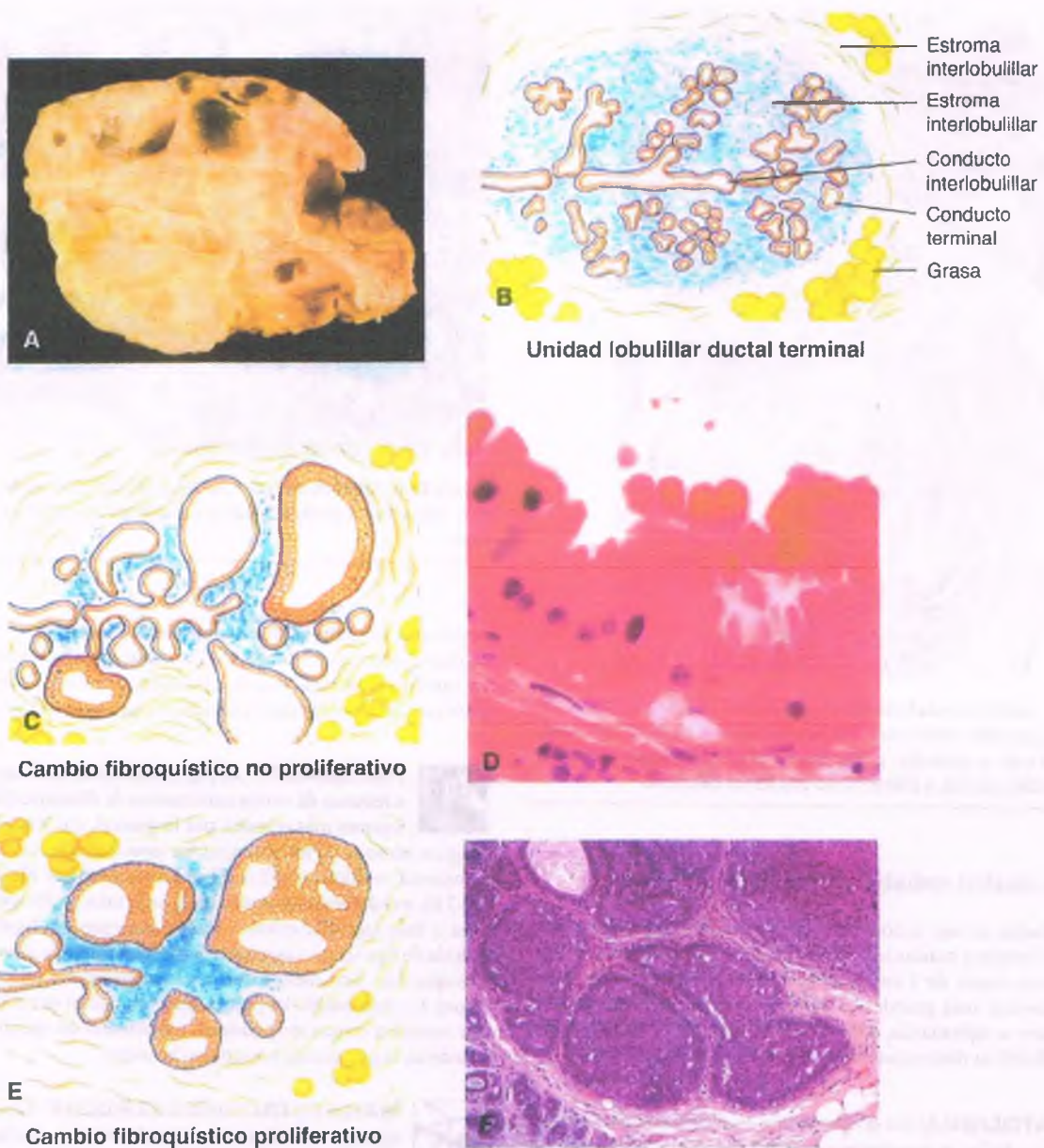


Figura 19-4. Cambio fibroquístico. **A.** Se observan quistes de diversos tamaños dispersos dentro del tejido conjuntivo fibroso denso. Algunos de los quistes son grandes y contienen restos proteináceos teñidos de sangre. **B. Unidad lobulillar terminal normal.** **C. Cambio fibroquístico no proliferativo.** Se combina la dilatación quística de los conductos terminales con grados variables de metaplasia apocrina del epitelio y aumento del estroma fibroso. **D. Metaplasia apocrina.** Las células epiteliales tienen características apocrinas con citoplasma eosinófilo. **E. Cambio fibroquístico proliferativo.** Hay dilatación de conductos terminales e hiperplasia epitelial intraductal. **F. Hiperplasia epitelial florida de tipo usual.** El epitelio del interior de los conductos prolifera y casi llena la luz del conducto, con espacios "secundarios" restantes a manera de hendidura. Los bordes citoplasmáticos son indistintos y los núcleos tienen aspecto redondo a oval, con superposición frecuente y el resultado de un patrón en corriente.

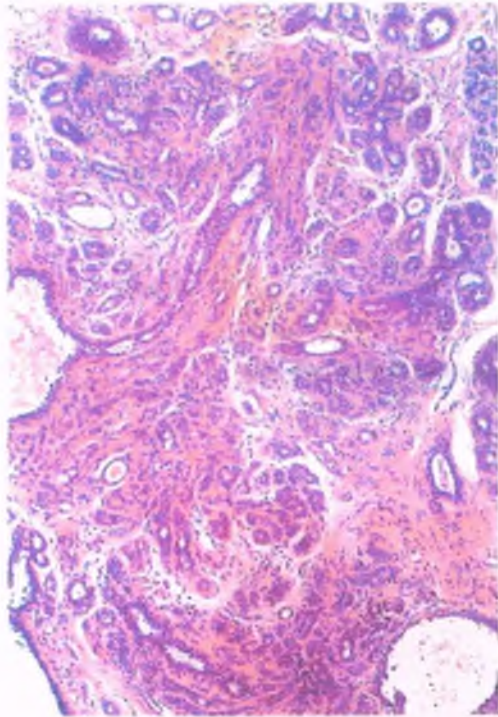


Figura 19-5. Estenosis esclerosante. Esta lesión se caracteriza por la proliferación de pequeñas estructuras abortivas similares a conductos y células mioepiteliales que se expanden y distorsionan el lobulillo donde surgen. La lesión es bien circunscrita, a diferencia de una lesión cancerosa

Lesión de cicatriz radial/esclerosante compleja

La cicatriz radial es una lesión esclerosante benigna, con una escara fibroelástica central y conductos y lobulillos irradiados hacia la periferia. Cuando es mayor de 1 cm se denomina lesión esclerosante compleja. Las lesiones más grandes se pueden observar por mamografía como estelares o espiculadas, con zonas radiotransparentes centrales. Tal vez sea difícil su distinción radiográfica de un cáncer invasivo.



PATOLOGÍA: En el estudio con el microscopio, las cicatrices radiales se caracterizan por la presencia de núcleos fibroelásticos centrales dentro de los cuales se encuentran atrapados conductos pequeños distorsionados (fig. 19-6). En la periferia, los conductos radiados y los lobulillos muestran una diversidad de alteraciones benignas. En ocasiones, se puede encontrar una hiperplasia atípica o un carcinoma.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS: Las cicatrices radiales se vinculan con una duplicación del riesgo de cáncer mamario, y éste es mayor en mujeres con enfermedad proliferativa concomitante, con o sin atipias. Este mayor riesgo abarca las mamas homolateral y contralateral, lo que indica que las cicatrices radiales son índice de un mayor riesgo global. Como en las cicatrices radiales puede originarse un carcinoma, se recomienda su escisión quirúrgica cuando se diagnostican en una biopsia con aguja gruesa.

Papiloma intraductal

Los papilomas pueden ser solitarios o múltiples, de localización central o periférica. Las pacientes pueden acudir con secreción del pezón, a menudo sanguinolenta, o con una lesión tumoral. En la mamografía, los

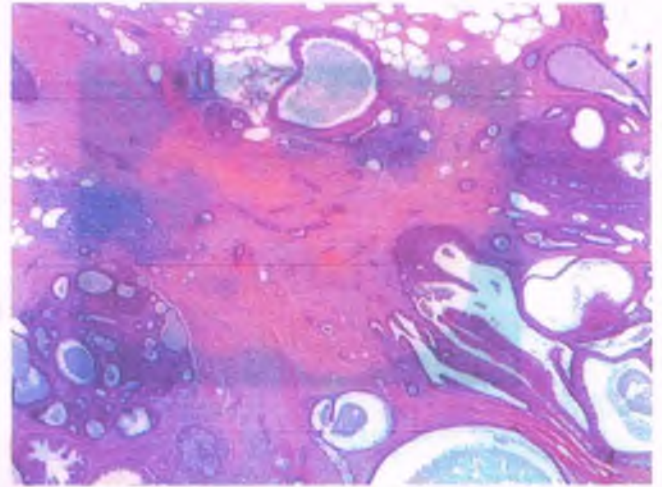


Figura 19-6. Cicatriz radial. Glándulas anguladas en un centro fibroelástico, rodeadas por conductos benignos y quistes apocrinos en una distribución radial.

papilomas solitarios son tumores bien circunscritos y los papilomas múltiples son masas nodulares. Por ultraecografía, se pueden observar lesiones más grandes como masas hipocóicas bien definidas, con componentes sólido y quístico y conductos adyacentes dilatados.



PATOLOGÍA: Los papilomas varían de focos microscópicos a lesiones de varios centímetros de diámetro (fig. 19-7 A). Las lesiones más grandes, por lo general, muestran focos de hemorragia o necrosis. Al microscopio, los espacios de los conductos dilatados contienen múltiples papilas dilatadas con centros fibrovasculares (fig. 19-7 B), y están revestidos por una capa de mioepitelio sobre la cual yacen una o más capas de epitelio. Puede observarse la hiperplasia epitelial florida de tipo usual o una hiperplasia ductal atípica, a menudo con cambio apocrino. Con menos frecuencia, se encuentra una metaplasia escamosa. La esclerosis de las papilas o los conductos es variable, pero puede ser notable y causar atrapamiento y distorsión del epitelio benigno en la periferia, lo que simula un proceso invasivo.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS: Los papilomas múltiples se vinculan con mayor frecuencia con la aparición concomitante o subsiguiente de carcinomas mamarios. El riesgo relativo de cáncer mamario es doble en pacientes con papilomas solitarios y triple cuando los papilomas son múltiples. Si hay atipias dentro de tales lesiones, los riesgos relativos son cinco y siete veces mayores, respectivamente. Así, las pacientes con un diagnóstico de papiloma requieren vigilancia estrecha, y si éste se encuentra en una biopsia con aguja gruesa, de manera habitual se recomienda su escisión por la posibilidad de que existan atipias concomitantes o carcinoma en zonas excluidas en la biopsia.

La enfermedad proliferativa con atipias corresponde a lesiones de alto riesgo y precursoras de un carcinoma

Hiperplasia atípica ductal



PATOLOGÍA: La hiperplasia ductal atípica es una proliferación epitelial intraductal constituida por un grupo doble de células epiteliales neoplásicas de bajo grado aunado a células normales o células epiteliales de la hiperplasia epitelial usual (fig. 19-8).

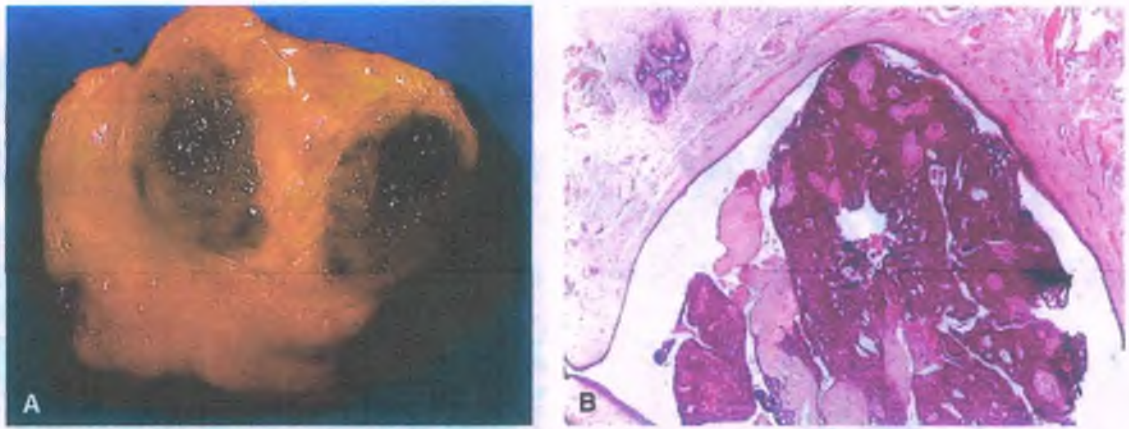


Figura 19-7. Papiloma intraductal. A. Se observa una gran masa papilar dentro de los conductos dilatados. B. Una microfotografía muestra un tumor papilar benigno dentro de un conducto subareolar.

La población atípica es de células pequeñas monomorfas distribuidas de manera equivalente, con bordes citoplasmáticos bien definidos y núcleos redondos, hipercrómicos uniformes. Las células pueden formar micropapilas, puentes rígidos, barras, hojas sólidas o estructuras cribiformes, donde las células atípicas se disponen alrededor de espacios secundarios formados dentro del espacio ductal. Pueden observarse células epiteliales normales residuales o células proliferantes con características de hiperplasia usual, como se describió antes. Si un conducto está lleno por completo de células neoplásicas, y si están afectados dos espacios ductales que se extienden al menos 2 mm, la lesión se considera un carcinoma ductal de bajo grado *in situ* (CDIS). Si no se cumplen estos criterios, la mayoría de los patólogos designaría a la lesión como hiperplasia ductal atípica.



PATOGENIA MOLECULAR: Del 33 al 50% de las HDA no muestra cambios genéticos en la hibridación genómica comparativa. Las otras, sin embargo, muestran alteraciones que se superponen con el CDIS de bajo grado, como la pérdida de 16q y la ganancia de 17p, con estudios de corroboración donde se observan de manera concomitante cambios similares en 16q y 17p en la hiperplasia ductal atípica y el CDIS pareados.

En pacientes con hiperplasia ductal atípica, el riesgo relativo de cáncer mamario subsiguiente aumenta de cuatro a cinco veces con respecto al de controles pareados para la edad. Puede producirse carcinoma en la mama homolateral o contralateral con igual frecuencia. En estos casos se vigila de forma estrecha a las pacientes. Se puede usar tratamiento hormonal para reducir el riesgo de presentación de cáncer mamario.

Hiperplasia lobulillar atípica



PATOLOGÍA: La hiperplasia lobulillar atípica suele ser un hallazgo incidental en una biopsia o escisión realizada por otra anomalía. En la hiperplasia lobulillar atípica, las células son indistinguibles de las que se observan en el carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS; v. a continuación), pero el grado de afección de la ULCT es menor en la hiperplasia lobulillar atípica que en el CLIS: se afectan menos ácinos y los comprometidos presentan menos distensión (fig. 19-9 A). A menudo, sólo unas cuantas células atípicas afectan los ácinos, sin obliteración de la luz. Como en el CLIS, las células de la hiperplasia lobulillar atípica pueden diseminarse en un patrón pagetoide para afectar a los conductos (fig. 19-9 B). La morfología de la hiperplasia lobulillar atípica y el riesgo vinculado de cáncer mamario subsiguiente se detallan en la sección sobre el CLIS.

Atipia epitelial plana

La atipia epitelial plana corresponde a una denominación de reciente adopción para referirse a una lesión de unidades lobulillares ductales terminales donde los ácinos tienen dilatación variable y son revestidos por una o varias capas de células epiteliales con atipias citológicas de bajo grado. La atipia epitelial plana se presenta más a menudo con microcalcificaciones mamográficas no ramificantes, redondas.



PATOLOGÍA: En la observación microscópica, la ULCT está crecida, con los ácinos distendidos en forma variable, revestidos por células cúbicas a cilíndricas (fig. 19-10). Las células parecen uniformes, con núcleos redondos a ovoides y un ligero aumento en la relación núcleo-citoplasma. La polaridad celular se pierde y los nucléolos son de importancia variable. La complejidad arquitectónica, en forma de micropapilas, puentes, barras o estructuras cribiformes, no es una característica.

La atipia epitelial plana puede coexistir con la hiperplasia ductal atípica, el CDIS, hiperplasia lobulillar atípica/CLIS y el carcinoma invasivo, en particular el carcinoma tubular. Las células de la atipia epitelial

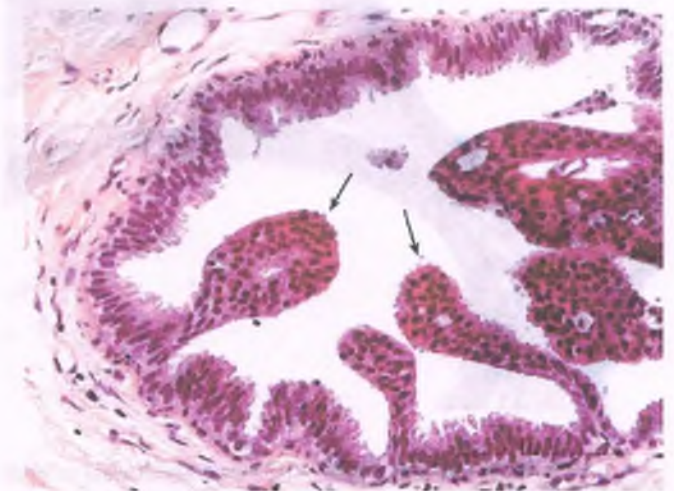


Figura 19-8. Hiperplasia ductal atípica. En la luz del conducto se proyectan micropapilas (flechas) constituidas por células con una relación núcleo-citoplasma aumentada e hiperromía nuclear. Se observan células cilíndricas benignas residuales revistiendo el conducto.

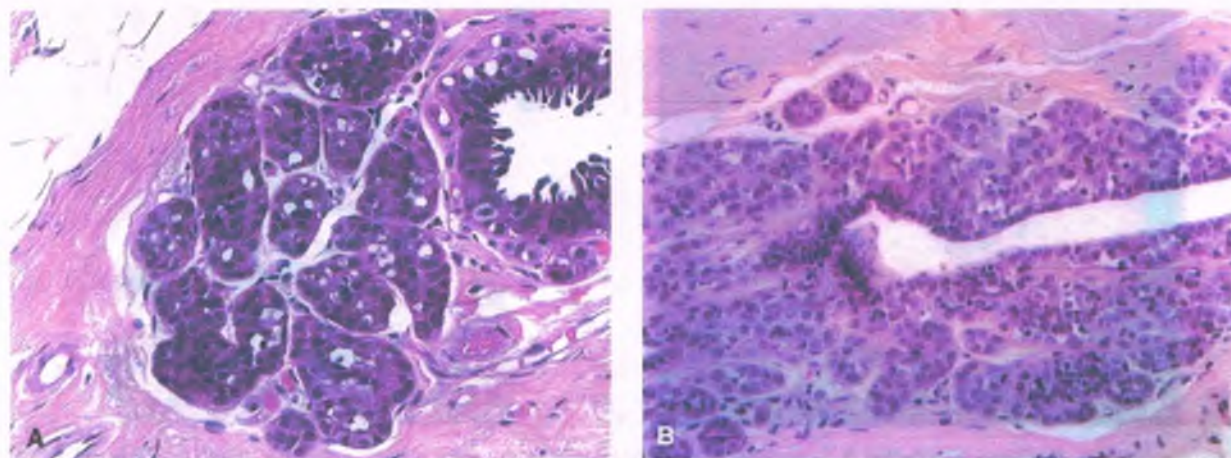


Figura 19-9. A. Hiperplasia lobulillar atípica. Hay distensión mínima de los ácinos lobulillares por un grupo uniforme de células con huecos intracitoplasmáticos y núcleos redondos que contienen pequeños nucléolos. **B.** Diseminación pagetoide de células neoplásicas lobulillares hacia el conducto terminal. Aquí las células atípicas yacen entre una capa superficial atenuada debajo de células epiteliales luminales.

plana son similares en morfología a las de un carcinoma in situ e invasivo concomitante. La pérdida de la heterocigosidad está presente en la mayor parte de los casos, con patrones que son compartidos con un CDIS o un carcinoma invasivo concomitante.

Hay muy pocos estudios de resultados clínicos de pacientes con atipia epitelial plana en la biopsia inicial. Datos limitados sugieren que la recurrencia local y el avance al carcinoma invasivo son bajos.

Lesiones fibroepiteliales

Surgen del estroma intralobulillar y contienen elementos tanto del estroma como epiteliales.

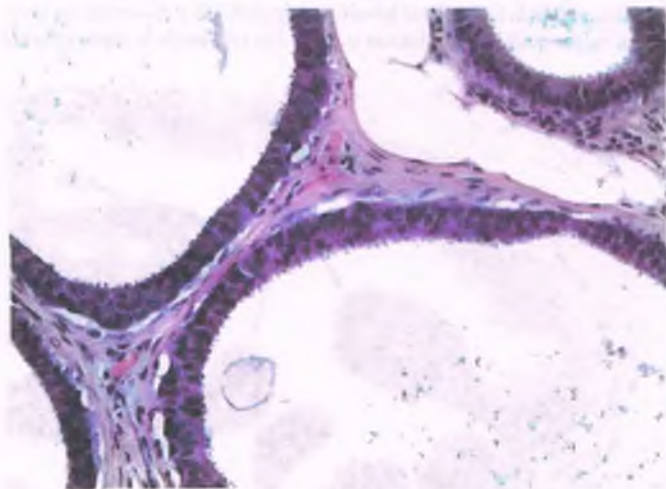


Figura 19-10. Atipia epitelial plana. La unidad lobulillar del conducto terminal (ULCT) está crecida como resultado de la dilatación de los ácinos lobulillares, revestidos por una o dos capas de células epiteliales que muestran atipias citológicas de bajo grado. Los núcleos se observan redondos, con nucléolos variablemente notables y pérdida de su localización basal (pérdida de la polaridad). No hay complejidad arquitectónica.

El fibroadenoma es un tumor benigno con componentes epiteliales y del estroma

Los fibroadenomas son tumores frecuentes, móviles, indoloros, bien definidos de la mama. Se diagnostican más a menudo en mujeres de 20 a 35 años de edad. Silentes en el terreno clínico, las lesiones son bastante comunes y suelen identificarse por mamografía. Se trata de masas bien definidas que pueden calcificarse. Por lo general, son lesiones solitarias, aunque pueden ser múltiples y bilaterales, con frecuencia máxima en las mujeres de ascendencia africana o caribeña.



PATOLOGÍA: Los fibroadenomas son redondos u ovoides, de consistencia ahulada (fig. 19-11 A), y bien demarcados del tejido mamario circundante. En su mayor parte tienen menos de 3 cm de diámetro, aunque en las mujeres jóvenes o adolescentes a veces pueden ser mucho mayores (hasta de 20 cm).

Al microscopio, hay dos componentes: estroma y epitelio (fig. 19-11 B). El estroma suele estar constituido por células fusiformes, aunque con celularidad variable y por lo general baja. En mujeres jóvenes, el estroma suele ser mixto. Con el avance de la edad, el estroma puede hialinizarse y calcificarse. El componente epitelial se forma a partir de los componentes normales de la ULCT; se conservan las capas epitelial y mioepitelial. La relación del estroma con el epitelio suele ser uniforme en toda la lesión y pueden observarse dos patrones de crecimiento. En el patrón **intracanalicular**, la proliferación del estroma comprime la estructura de los conductos y forma hendiduras curvilíneas. En el patrón **pericanalicular**, los conductos conservan una configuración tubular rodeada por proliferación del estroma. Estos patrones no tienen importancia clínica ni para el pronóstico.

A menudo, el componente epitelial muestra hiperplasia, en particular en las mujeres jóvenes. Rara vez, la hiperplasia ductal atípica, la neoplasia lobulillar o el CDIS pueden presentarse dentro de los fibroadenomas. Los fibroadenomas complejos muestran cambios benignos que incluyen calcificaciones epiteliales, adenosis esclerosante, cambio apocrino papilar o quistes mayores de 3 mm. Los fibroadenomas de 3 mm que no son complejos no aumentan el riesgo de cáncer.

Las variantes del fibroadenoma incluyen el **adenoma tubular**, donde pequeñas estructuras tubulares son rodeadas por un estroma celular laxo y vascularizado, y el **fibroadenoma juvenil**, que es de fre-

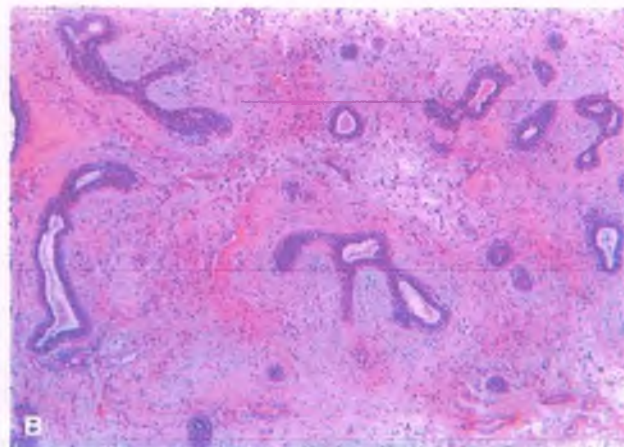
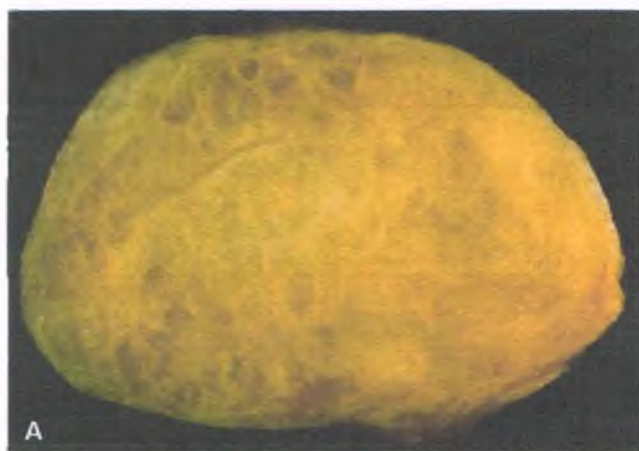


Figura 19-11. Fibroadenoma. A. Espécimen quirúrgico. Este tumor bien circunscrito fue enucleado con facilidad del tejido circundante. La superficie de corte tiene la característica de ser de color blanco-pardo brillante y de aspecto tabicado. B. Corte al microscopio. Hay estructuras ductales epiteliales elongadas dentro de un estroma laxo mixoide.

cuencia máxima en las adolescentes (fig. 19-12), crece con rapidez y puede alcanzar hasta 20 cm de diámetro, por lo que causa preocupación clínica. Por su histología, los fibroadenomas juveniles se parecen a los fibroadenomas, aunque con más estroma celular.

Los fibroadenomas se extirpan por medios quirúrgicos si son de preocupación clínica o radiológica o si la paciente así lo prefiere. Tal vez reaparezcan. Pueden surgir lesiones homolaterales o contralaterales.

Tumor filideo

Estos tumores son raros, tienen componentes epiteliales y del estroma, este último neoplásico. El nombre se deriva de la palabra griega *phyllos*, que significa hoja, porque tienen un patrón de crecimiento que semeja al de las hojas. Los tumores filideos constituyen menos del 1% de las masas mamarias, se pueden presentar en cualquier grupo de edad, pero son de máxima frecuencia en el sexto decenio de la vida. Se producen como tumores mamarios de rápido crecimiento, bien circunscritos o

lobulillados en la mamografía. La ultracografía puede mostrar zonas hiperecoicas internas dentro de una masa hipoeicoica.



PATOLOGÍA: Los tumores filideos varían en tamaño desde unos cuantos centímetros hasta 20 cm. A simple vista, los tumores filideos **benignos** están bien circunscritos y su superficie de corte es firme, brillante y de color blanco grisáceo. Los espacios hendidos pueden ser prominentes. Las lesiones malignas muestran márgenes infiltrantes. Al microscopio, las frondas de estroma hiper celular llevan a la formación de estructuras similares a hojas, que se proyectan hacia espacios quísticos (fig. 19-13). A su vez, estos espacios quísticos están revestidos por un capa doble de epitelio benigno y mioepitelio. El estroma va desde benigno e hiper celular hasta francamente sarcomatoso. La mayor parte de los tumores filideos es de origen benigno, con estroma leve o moderadamente hiper celular, que muestra atipias citológicas leves y pocas mitosis (<5 por 10 campos de gran aumento). El estroma de los tumores filideos **malignos** es muy hiper celular, con considerable pleomorfismo, abundantes mitosis (>10 por 10 campos de gran aumento) y sobrecrecimiento del estroma. Pueden observarse elementos heterólogos malignos, como hueso, cartilago o grasa. Los tumores filideos cuyas características no permiten clasificarlos como benignos o malignos se consideran **límitrofes**.

El riesgo de los tumores filideos benignos es de recurrencia local, que se presenta en el 15 al 20% de las ocasiones, más que de metástasis. El mejor factor de predicción de la recurrencia es lo completo de la escisión; por lo tanto, debe extirparse un borde de tejido normal con estos tumores. La recurrencia es más frecuente en las lesiones malignas. En general, las metástasis son raras, pero en los tumores filideos malignos de alto grado pueden presentarse en el 20 al 25% de las pacientes. **En las metástasis, sólo se observan los componentes del estroma.** Las metástasis a ganglios linfáticos axilares son excepcionales.

Lesiones del estroma

Las lesiones del estroma surgen de un estroma interlobulillar no especializado. Pueden originarse lesiones mesenquimatosas que se presentan fuera de la mama, como los lipomas o los tumores vasculares. También se encuentran lesiones del estroma específicas de la mama, como la hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma y el miofibroblastoma.

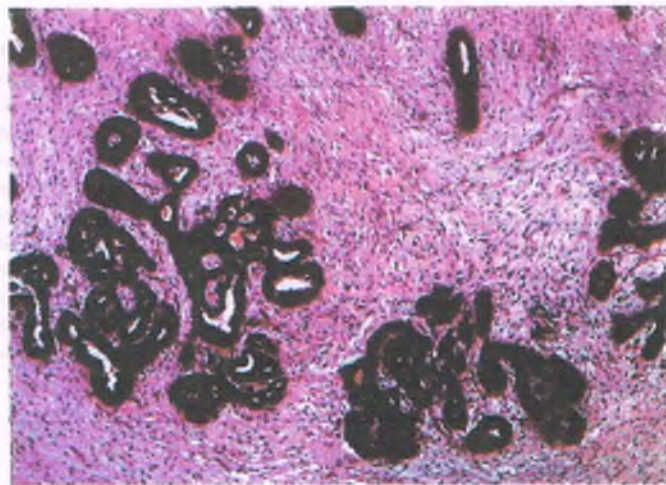


Figura 19-12. Fibroadenoma juvenil. El estroma muestra hiper celularidad, aunque no se observan mitosis o atipias celulares. Hay hiperplasia epitelial de tipo usual en las glándulas.

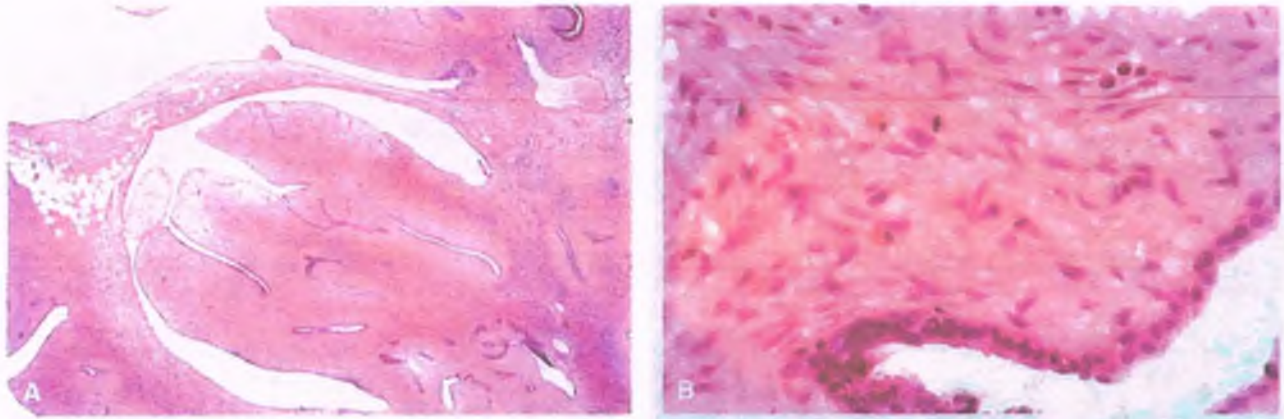


Figura 19-13. Tumor filoideo. A. Un tumor polipoide con patrón en hojas se expande dentro de un conducto. B. El componente del estroma adyacente al epitelio ductal es similar al del fibroadenoma, pero más celular. La estructura ductal residual es benigna.

Hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma

La hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma es un proceso benigno que se asemeja a una lesión vascular y suele encontrarse de manera incidental en biopsias realizadas por otros motivos. Sin embargo, algunas lesiones de la hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma se presentan como una masa bien definida e indolora, móvil, que con medios clínicos es indistinguible de un fibroadenoma. Se observa con frecuencia en la ginecomastia y casi todas las pacientes son de edad premenopáusia, lo que sugiere que los factores hormonales podrían participar en su desarrollo y crecimiento.



PATOLOGÍA: A simple vista, la hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma es un tumor circunscrito con una superficie homogénea de color caoba al corte, de casi 1 a 7 cm de diámetro. Al microscopio, se observan espacios anastomosados dentro del estroma colagenoso denso (fig. 19-14). Los miofibroblastos cercanos a tales espacios parecen células endoteliales. Rara vez se encuentran eritrocitos dentro de los espacios. Se pueden observar conductos vasculares reales dentro del estroma.

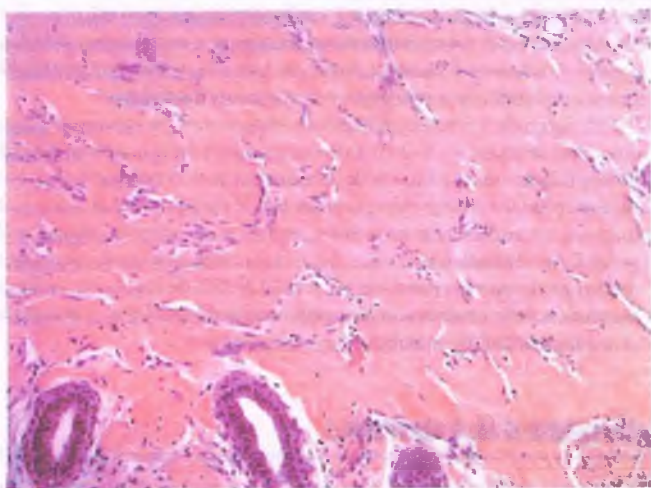


Figura 19-14. Hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma. Se observan espacios a manera de hendiduras dentro de un estroma colagenizado. Los miofibroblastos se distribuyen de manera aislada en los bordes de los espacios, donde se parecen a células endoteliales. También son evidentes los capilares reales.

Fibromatosis

La fibromatosis es una lesión infiltrante de fibroblastos y miofibroblastos que puede tener agresividad local pero no envía metástasis. Se presenta de manera predominante bajo la versión de tumores unilaterales, indolores, de firmes a duros en consistencia.



PATOGENIA MOLECULAR: La mayoría de las pacientes pertenece al quinto decenio de la vida, pero se puede afectar cualquier grupo de edad. La fibromatosis suele ser esporádica, pero a veces se observa en relación con la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Gardner. La poliposis adenomatosa familiar es causada por mutaciones en el gen de la poliposis adenomatosa del colon (APC), que regula de manera negativa la translocación nuclear de la catenina- β . Las lesiones esporádicas y las vinculadas con la poliposis adenomatosa familiar muestran alteraciones genéticas de la vía APC/catenina- β , con mutación de la catenina- β o mutación o pérdida alélica de 5q, la localización del gen de la poliposis adenomatosa del colon. La fibromatosis mamaria puede también producirse durante el embarazo, aunque no se cree que los factores hormonales contribuyan a su patogenia.



PATOLOGÍA: En la mamografía se observa una masa estelar que simula un carcinoma. Al examen directo, la lesión es de límites imprecisos y firme, con bordes infiltrantes. Su tamaño varía de menos de 1 hasta más de 10 cm. Al microscopio, se observan fascículos anchos deslizables y haces entrelazados de células falciformes de aspecto blando u oval (fig. 19-15). La presencia de colágeno puede ser masiva. El tejido mamario normal adyacente es infiltrado por las células fusiformes en proliferación, y en muchos casos se pueden recolectar linfocitos en la periferia. No hay atipias celulares y las mitosis son raras (<3 por 10 campos de gran aumento). La identificación inmunohistoquímica de la localización nuclear anormal de la catenina- β puede ayudar al diagnóstico, pero no es por completo sensible ni específica.

Carcinoma mamario

El cáncer mamario es el más frecuente de las mujeres en Estados Unidos y la mortalidad que conlleva es segunda tan sólo con respecto a la del cáncer pulmonar.

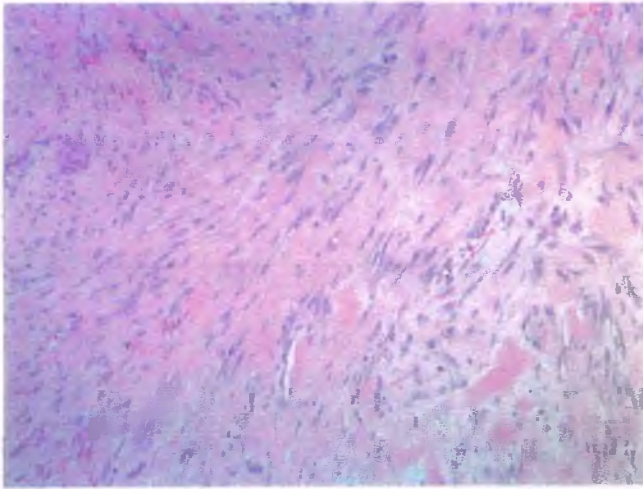


Figura 19-15. Fibromatosis. Haces entrelazados de células fusiformes sin atipia nuclear presentes con bandas focales de colágeno.



EPIDEMIOLOGÍA: La incidencia del cáncer mamario aumentó lentamente durante los últimos 50 años. Las mujeres en Estados Unidos tienen un riesgo de uno en nueve de presentar cáncer mamario; sin embargo, dado que esa cifra representa el riesgo de por vida, sobrestima un riesgo individual. Una de cada cinco mujeres con cáncer mamario morirá por la enfermedad. Las tasas de incidencia específicas de la edad aumentan de manera notable después de los 40 años. En países industrializados con tasas elevadas de cáncer mamario, la incidencia aumenta con la edad y alcanza una meseta entre los 75 a 80 años de edad. En algunos grupos, como los de las mujeres latinas y afroamericanas, la meseta se alcanza a una edad previa. El cáncer mamario es raro antes de los 35 años en todas las poblaciones. La incidencia de cánceres negativos al receptor de estrógenos (RE) aumenta con celeridad hasta los 50 años de edad, y después se estabiliza o disminuye. Por el contrario, el cáncer mamario positivo al RE continúa aumentando después de esa edad. Así, las edades máximas de inicio para los cánceres mamarios RE negativo y positivo son de 50 y 70 años respectivamente.

El cáncer mamario se produce con cuatro a cinco veces más frecuencia en países industrializados occidentales. El riesgo en hijas y nietas de mujeres que emigraron desde países de baja incidencia a los

occidentales aumenta con las generaciones sucesivas. Participan la alimentación, los factores ambientales y el estilo de vida.

El amplio uso de la mamografía de detección en el decenio de 1980 llevó a un incremento acentuado del porcentaje de cánceres mamarios no invasivos (p. ej., CDIS). La frecuencia de cánceres invasivos pequeños también aumentó. La mortalidad global disminuyó del 30 al 20% y la específica de la etapa también mejoró.

Sin embargo, el uso de la mamografía de detección sirvió para ilustrar algunas brechas importantes en la comprensión médica del cáncer mamario. Hoy es aparente que la mamografía de detección sistemática permite detectar un porcentaje significativo de tumores que nunca causarán enfermedad clínica. Estudios recientes a gran escala sugieren que el 20%, o tal vez más, de los cánceres invasivos que se detectan por mamografía pueden en realidad remitir sin tratamiento. Entre los retos importantes respecto del cáncer mamario está el de perfeccionar métodos para distinguir entre tumores que necesitan tratamiento y los que no.



PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES CAUSALES:

Se han identificado múltiples factores de riesgo de cáncer mamario, algunos que no pueden modificarse y otros que sí (tabla 19-1). Las mujeres son estratificables por el grado de riesgo de cáncer mamario. Se consideran de alto riesgo aquellas con una mutación de la línea germinal BRCA (v. a continuación) o que tienen antecedentes de irradiación del tórax; quienes han tenido múltiples miembros de la familia con cáncer mamario o presentan factores de riesgo múltiple tienen riesgo moderado. Se pueden usar herramientas para la valoración del riesgo a fin de cuantificarlo para las pacientes individuales.

Los factores de riesgo no modificables incluyen edad, raza (máximo en la población blanca no latina), antecedentes familiares, factores genéticos (mutaciones de la línea germinal en *BRCA-1* o *2*), densidad mamaria y edad temprana en el momento de la menarquia. Los factores de riesgo modificables incluyen la edad en el momento del primer parto con producto vivo, la alimentación, el índice de masa corporal alto, el consumo de alcohol y el uso de hormonas exógenas.

CÁNCER MAMARIO ESPORÁDICO: Sólo alrededor del 25% de las pacientes con cáncer mamario esporádico presenta factores de riesgo identificables, y los que afectan al medio hormonal modifican la probabilidad de padecerlo.

- **Los estrógenos estimulan el cáncer mamario de la mayoría de las pacientes;** la exposición de por vida a los estrógenos determina el grado de riesgo. Como tal, la menarquia temprana (antes de los 11 años), la menopausia tardía y la edad avanzada en el primer embarazo a término aumentan el riesgo. El embarazo antes de los 20 años de edad protege, y la nuliparidad, así como el retraso de la procreación hasta después de los 35 años, se vinculan con un incremento del doble al triple en el riesgo relativo. La lactancia más prolongada reduce el riesgo de cáncer mamario. La ooforectomía antes de los 35 años, pero no después, disminuye de manera notable el riesgo de cáncer mamario. Los antiestrógenos, incluidos el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasas, disminuyen el cáncer mamario positivo para RE. Los anticonceptivos orales no aumentan el riesgo de cáncer mamario, aunque el tratamiento de reposición hormonal sí lo hace en algún grado, de 1.2 a 1.7 veces.
- **La radiación aumenta el riesgo de cáncer mamario,** según se documenta en supervivientes de la bomba atómica y en mujeres que recibieron radiación por linfoma de Hodgkin, etc. La radiación a una edad más temprana (p. ej., en la niñez o la adolescencia) conlleva el máximo riesgo; no se ha mostrado que la exposición después de los 40 años de edad aumente la incidencia de cáncer mamario.

Tabla 19-1

Factores de riesgo de cáncer mamario

No modificables	Modificables
Edad	Índice de masa corporal
Mutaciones de BRCA en la línea germinal	Alimentación
Antecedentes familiares	Alcohol
Radiación del tórax	Estrógenos exógenos
Raza/grupo étnico	Ejercicio
Talla	Tabaquismo
Edad en la menarquia	Antecedentes reproductivos
Edad en la menopausia	Edad en el primer parto a término
Densidad mamaria	Lactancia
Atypia on prior breast biopsy	

- Se ha estudiado con amplitud la influencia de la **grasa de los alimentos** sobre el riesgo de cáncer mamario y los datos son limitados para sugerir que la grasa total pudiese aumentarlo después de la menopausia, y que tal riesgo, de existir, es probable que sea pequeño. Los estudios prospectivos no han mostrado un vínculo consistente de los efectos de los carbohidratos con el riesgo de cáncer mamario.
- El **consumo de alcohol** predice de manera consistente mayores tasas de cáncer mamario. Se ha observado una relación de dosis-respuesta sin un efecto umbral. La ingestión adecuada de folato, sin embargo, parece aminorar o eliminar el mayor riesgo del alcohol.
- En la posmenopausia, las mujeres que presentan **sobrepeso u obesidad** tienen un mayor riesgo de cáncer mamario. Como hecho interesante, es de destacar que las mujeres de mayor peso en la premenopausia enfrentan un menor riesgo de cáncer mamario.
- La densidad mamaria por mamografía refleja los porcentajes de estroma y epitelio, más que de grasa, en las mamas. Las pacientes con **mamas más densas** (p. ej., >75% de densidad) tienen un riesgo de cuatro a cinco veces mayor de padecer cáncer mamario. La densidad tiene influencia de la edad, la paridad, el índice de masa corporal y el estado respecto de la menopausia, pero los factores genéticos también pueden participar.
- Las biopsias mamarias previas que muestran **hiperplasia atípica o enfermedad mamaria proliferativa no atípica** aumentan el riesgo relativo de cuatro a cinco veces y de una vez y media al doble, respectivamente (v. anteriormente). Las mujeres con un carcinoma mamario previo tienen una posibilidad 10 veces mayor de presentar un segundo cáncer primario en la mama homolateral o contralateral. El tratamiento hormonal con fármacos antiestrógenos reduce ese riesgo.

CÁNCER MAMARIO FAMILIAR: El vínculo más sólido con el mayor riesgo de cáncer mamario es el antecedente del padecimiento en familiares de primer grado. El riesgo es mayor si la pariente se afectó a una edad menor o tenía cáncer mamario bilateral. La enfermedad familiar contribuye con casi el 10% de los cánceres mamaros. Dos genes de susceptibilidad al cáncer mamario de alto riesgo, *BRCA1* y *BRCA2*, contribuyen con un 20 a un 50% de los casos. Una pequeña parte de los cánceres mamaros familiares es atribuible a mutaciones en genes de alta penetración, como *p53* (síndrome de Li-Fraumeni), *PTEN* (síndrome de Cowden), *ATM* (ataxia-telangiectasia), *CHEK2* (síndrome variante de Li-Fraumeni) y *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers).

Los genes *BRCA1* y *BRCA2* son supresores de tumor y muestran un patrón de herencia autosómico dominante con penetración variable. El *BRCA1*, localizado en el cromosoma 17q21, participa en la reparación del ADN, la regulación de la transcripción, la remodelación de la cromatina y la ubiquitinación de las proteínas. Las mutaciones en la línea germinal de *BRCA1* confieren un riesgo de cáncer mamario de toda la vida de entre un 37 y un 85% a los 70 años de edad, del cual más de la mitad se presenta antes de los 50 años. En mujeres mayores de 70 años, las mutaciones de la línea germinal en *BRCA1* contribuyen con menos de un 2% de los cánceres; sin embargo, el 30% de los cánceres en mujeres menores de 45 años de edad se produce en las portadoras de la mutación. Las portadoras también tienen un riesgo significativamente mayor de otros cánceres, el más notable el ovárico, con un riesgo de por vida del 15 al 40%, así como cánceres de cuello uterino, endometrio, trompa de Falopio, estómago, hígado y, en individuos de sexo masculino, de próstata. Alrededor del 0.1% de la población presenta mutaciones de *BRCA1* en la línea germinal, pero las tasas son mayores en judíos askenazíes y franco-canadienses. Los cánceres mamaros que aparecen en pacientes con mutaciones en la línea germinal por lo general son carcinomas ductales de alto grado, sin algún tipo especial; no obstante, muestran muchas de las caracte-

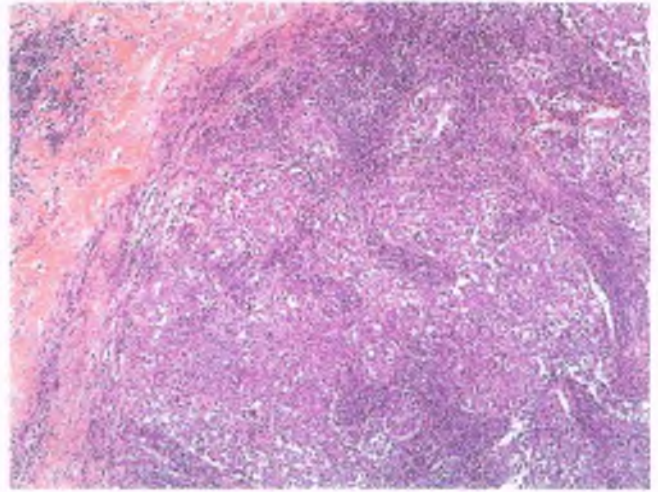


Figura 19-16. Cáncer mamario asociado a *BRCA1*. Carcinoma ductal invasivo de alto grado, de tipo no especial, caracterizado por bordes que protruyen y un infiltrado linfocitario notable.

terísticas presentes en los cánceres similares a los medulares, con bordes que protruyen, respuesta inflamatoria acentuada, ausencia de formación de túbulos, elevadas cifras de mitosis y pleomorfismo nuclear significativo (fig. 19-16). En su mayor parte, los cánceres son negativos al RE, el receptor de progesterona (RP) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con mutaciones más frecuentes de *p53*. Es común la edad juvenil al inicio.

Las mutaciones en la línea germinal del gen *BRCA2*, localizadas en el cromosoma 13q12, se vinculan con el 30 al 40% del riesgo de por vida de presentar cáncer mamario y un mayor riesgo de cáncer ovárico, así como del tracto uveal y de melanoma cutáneo, además de los carcinomas pancreático, biliar y prostático. Los portadores de mutaciones en el gen *BRCA2* de género masculino también enfrentan el riesgo de padecer un cáncer mamario. En su mayor parte, estos pacientes presentan tumores ductales invasivos de alto grado sin ningún tipo especial. A diferencia de los cánceres relacionados con el gen *BRCA1*, los vinculados con el *BRCA2* son en su mayor parte positivos al RE y al RP. De manera similar, son frecuentes las mutaciones en *p-53*. No se encontró diferencia significativa en cuanto al estado de HER2.

CÉLULAS MADRE MAMARIAS: La autorrenovación de las células madre mamaras incluye una red diversa de vías reguladoras entre las que se cuentan las Notch, hedgehog, *Wnt/catenina-β*, receptor de crecimiento epidérmico, TGF- β , integrinas y RE/RP, entre otras. Los tratamientos actuales contra el cáncer fracasan en su mayor parte en la erradicación de las clonas de células madre y, en su lugar, favorecen la expansión del cúmulo de células madre, seleccionan clonas resistentes, o ambas cosas. La erradicación de tales células podría tener gran impacto en la supervivencia de los pacientes con cáncer mamario. Las vías consideradas importantes en la biología de las células madre de cáncer incluyen las de Notch, *Wnt/catenina-β* y de la integrina- $\alpha-6$ y se están estudiando.

El carcinoma in situ es un precursor del carcinoma invasivo

El carcinoma mamario puede ser *in situ* (sin exceder la membrana basal de la glándula) o *invasivo*, donde las células malignas se han infiltrado a través de la membrana basal hacia el estroma adyacente. Su clasificación adicional se basa en la morfología, inmunohistoquímica y las caracterís-

tics moleculares. De las mujeres con CDIS demostrado por biopsia que no recibieron tratamiento adicional, del 20 al 30% evolucionaron al cáncer invasivo.

Carcinoma ductal in situ

El CDIS identifica a un grupo heterogéneo de lesiones que varían en sus características arquitectónicas y citológicas, así como en su historia natural. Estas lesiones se consideran precursoras no obligadas de carcinoma invasivo, donde la posibilidad de avance a la invasividad varía de acuerdo con el subtipo histopatológico, el grado y la extensión. La incidencia de CDIS ha aumentado con el advenimiento de la mamografía de detección. Representó casi el 5% de los cánceres mamarios antes, y ahora representa el 25% en las poblaciones donde se practica la detección.



PATOGENIA MOLECULAR: Varias líneas de prueba respaldan que el CDIS es un precursor del carcinoma mamario invasivo. Con frecuencia, el CDIS se observa junto con los carcinomas invasivos. Los tumores no invasivos y sus contrapartes invasivas muestran un aspecto citológico y un grado nuclear similares. También, el CDIS y el carcinoma invasivo comparten alteraciones moleculares y citogenéticas distintas, como se muestra en los estudios por hibridación genómica comparativa y pérdida de la heterocigosidad. Sin embargo, se conocen poco los mecanismos que determinan el avance de CDIS a carcinoma invasivo. Dicho avance puede depender menos de las propiedades intrínsecas de las células epiteliales tumorales que de las interacciones complejas entre las células epiteliales y todos los tipos celulares del microambiente tumoral.

Los análisis moleculares muestran diferencias en el número y el tipo de cambios cromosómicos en el CDIS de grados bajo, intermedio y alto. Se observan más alteraciones en este último; empero, no se superponen por fuerza con las observadas en las lesiones de bajo grado. La pérdida del locus 16q y la ganancia del 1q cromosómicos son las anomalías más frecuentes en el CDIS de bajo

grado, pero son raras en el CDIS de alto grado. En las lesiones de alto grado, las ganancias en 17q, 8q y 5p y las pérdidas de 11q, 14q, 8p y 13q son frecuentes, al igual que la amplificación genética que afecta a loci en los cromosomas 17, 6, 8 y 11. Los CDIS de grado intermedio comparten alteraciones de ambos grupos. Los carcinomas invasivos que se producen en relación con el CDIS comparten el grado y las alteraciones moleculares. Así, los CDIS de grados bajo y alto y también los carcinomas invasivos de grados bajo y alto son entidades fundamentalmente distintas y no evolucionan uno hacia el otro. *Es posible que haya múltiples vías de carcinogénesis y avance.*



PATOLOGÍA: El CDIS afecta en forma predominante los conductos, pero se puede extender a los lobulillos y se caracteriza por una proliferación de células epiteliales malignas que muestran un espectro de manifestaciones histopatológicas (fig. 19-17). Los patrones de crecimiento pueden ser cribiformes, micropapilares, papilares, sólidos y de tipo comedónico, y tal vez coexistan múltiples patrones de arquitectura en una sola lesión. Desde el punto de vista del pronóstico es más importante el grado nuclear: bajo, intermedio y alto.

■ **CDIS de alto grado:** Está constituido por grandes células pleomórficas con una variación importante de tamaño y forma. Estas células tienen abundante citoplasma, núcleos irregulares con nucléolos prominentes y cromatina gruesa. Proliferan con suma rapidez. Es frecuente la necrosis intraductal (fig. 19-18) y al examen directo se observan como conductos distendidos con material necrótico blanco que simula comedones: de allí el nombre de **necrosis comedónica**. Los detritos necróticos celulares sufren a menudo calcificación distrófica, que puede observarse en la mamografía como calcificaciones lineales ramificadas. Las células malignas se confinan a los espacios ductales, pero puede haber inflamación crónica periductal con formación de nuevos vasos. El CDIS se disemina a través del sistema de conductos y a menudo se extiende más allá de los bordes detectados por exploración clínica, lo que vuelve difícil realizar una resección con bordes indemnes. Se pueden observar células con el más alto grado nuclear con cualquiera de los patrones de crecimiento antes mencionados.

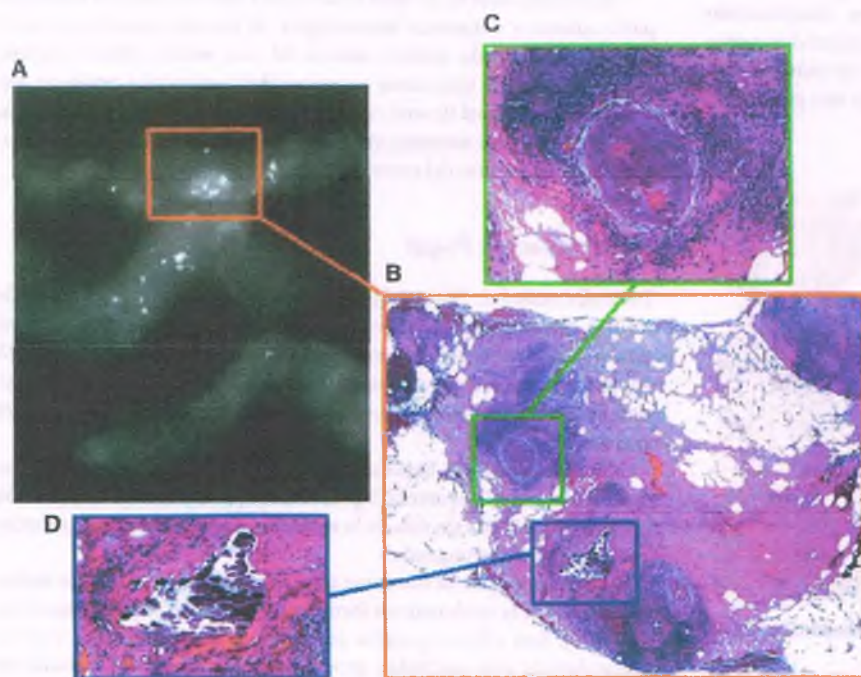


Figura 19-17. Carcinoma ductal in situ. A. Radiografía del espécimen de una biopsia con aguja gruesa que muestra calcificaciones lineales y puntiformes atípicas, muy sospechosas de cáncer. B. Microfotografía con poco aumento que muestra un carcinoma ductal in situ de alto grado. C. Imagen de un conducto expandido por un carcinoma ductal in situ. D. Microfotografía con gran aumento de una calcificación tisular.

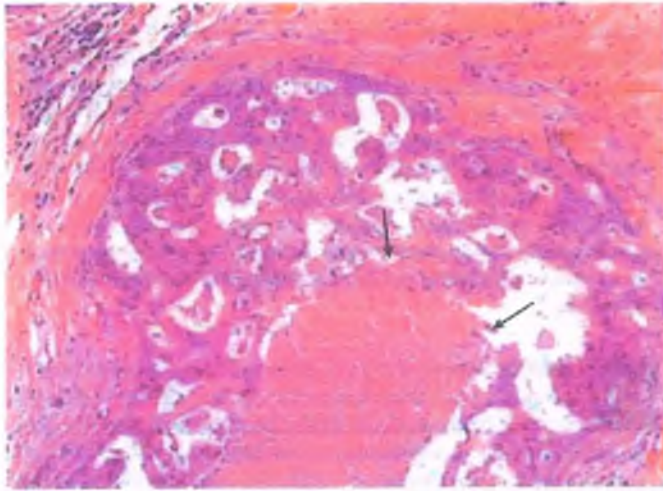


Figura 19-18. Carcinoma ductal *in situ* (CDIS) con necrosis comedónica. Carcinoma intraductal con arquitectura cribiforme y necrosis central comedónica (flechas).

- **CDIS de bajo grado:** En el otro extremo del espectro histopatológico, en el CDIS de bajo grado las células son uniformes, pequeñas y con espacios semejantes, núcleos hiper cromáticos redondos y regulares (fig. 19-19). Son raras las mitosis. La proliferación micropapilar o cribriforme es la regla y los patrones sólidos son menos comunes.
- **CDIS de grado intermedio:** El CDIS de grado intermedio se encuentra entre las formas de alto y bajo grados. Las células muestran pleomorfismo moderado, pero conservan algún grado de polarización. Es común la proliferación sólida o cribriforme.
- **Carcinoma microinvasivo:** Este patrón se define como uno o más focos de carcinoma invasivo, ninguno de los cuales rebasa 1 mm de diámetro y *suele producirse en el contexto del CDIS de alto grado*. En ocasiones se pueden requerir estudios de inmunohistoquímica para ayudar al diagnóstico del CDIS, que se distingue de la hiperplasia epitelial de tipo usual porque el CDIS no presenta tinción de la citoqueratina de alto peso molecular. Sin embargo, algunos CDIS de alto grado pueden teñirse con las tinciones para citoqueratinas "basales" de alto peso molecular. Las tinciones para marcadores celulares mioepiteliales (cadena pesada de la miosina de músculo liso, calponina, p63, etc.) confirmarán que la lesión es *in situ* y ayudarán en casos con focos sospechosos de microinvasión.

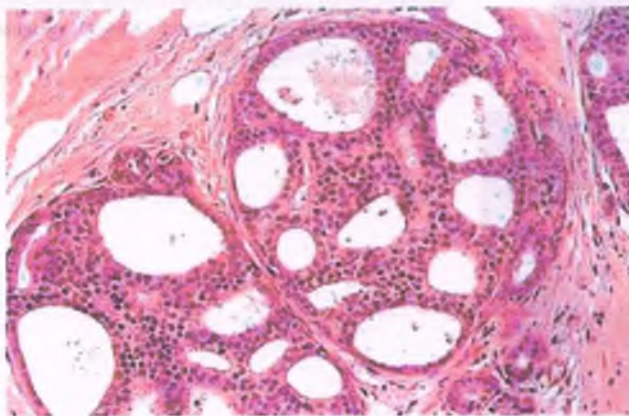


Figura 19-19. Carcinoma ductal *in situ* de tipo no comedónico. Es evidente una distribución cribiforme de las células tumorales.

El CDIS de los grados bajo e intermedio por lo general muestran fuerte tinción difusa del RE. Las lesiones de alto grado mostrarán tinción del RE menos frecuente, pero a menudo sobreexpresan HER2 (del 50 al 60% de los casos). Esa frecuencia es mayor que la que se observa en el carcinoma invasivo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En la mamografía, el CDIS se detecta con máxima frecuencia como calcificaciones. Un pequeño porcentaje de mujeres, sin embargo, acudirá con síntomas de una lesión tumoral o con enfermedad de Paget del pezón (v. a continuación).

El CDIS se trata por escisión quirúrgica. En muchos casos, resulta posible efectuar operaciones de conservación mamaria y la radiación adyuvante disminuye el riesgo de recurrencias. Cuando los tumores recurren, lo hacen en el sitio de la operación previa y habrán de corresponder a un carcinoma invasivo en el 50% de los casos. Se presentan metástasis de ganglios linfáticos en menos del 1% de las pacientes con CDIS. En tales casos, es posible que se hayan pasado por alto focos de invasión durante la exploración de los tumores primarios.

Los estudios clínicos prospectivos muestran que el tratamiento anti-hormonal reduce el riesgo de recurrencia o avance de los tumores de CDIS que expresan receptores de estrógenos o progesterona. En conjunto, los factores de pronóstico críticos de los pacientes con CDIS incluyen el tamaño de la lesión, su tipo histopatológico y grado, lo completo de la escisión y el estado de los receptores hormonales. El tratamiento de cada paciente se basa en la valoración cuidadosa de cada uno de dichos factores.

Carcinoma papilar encapsulado

Se ha propuesto el nombre de carcinoma papilar encapsulado para lesiones que antes se llamaban carcinoma papilar intraquistico o enquistado. Los estudios de inmunohistoquímica muestran que no hay células mioepiteliales en la periferia de estos tumores. La naturaleza real de las lesiones (es decir, si son en realidad *in situ* o son invasivas) no se ha definido. Estos tumores se comportan de manera indolora y las metástasis son raras.

Al examen directo, se observa una masa bien circunscrita sólida, en parte quística y a menudo hemorrágica. Al microscopio, hay un conducto con dilatación quística dentro del cual núcleos fibrovasculares son revestidos por una o más capas de células epiteliales malignas, sin la presencia habitual de una capa de células mioepiteliales interpuesta (fig. 19-20). En este extremo, el tumor tiene un borde liso que protruye, sin datos de invasión del estroma.

Enfermedad de Paget

Por enfermedad de Paget del pezón se hace referencia a la presencia de células epiteliales glandulares malignas dentro de la epidermis del pezón y la areola. De manera invariable, se relaciona con un CDIS subyacente, con o sin carcinoma ductal invasivo asociado. La enfermedad de Paget es rara y se la reconoce en casi el 1 al 4% de los cánceres mamarios.

La enfermedad de Paget se presenta como eritema o cambio eczematoso del pezón y la areola (fig. 19-21). Se puede encontrar retracción del pezón. Apenas algo más de la mitad de las pacientes tiene una masa tumoral palpable vinculada.

Al microscopio, se observan células epiteliales glandulares malignas dentro de la epidermis en forma aislada o en pequeños grupos (fig. 19-21 B). Son células grandes con abundante citoplasma y núcleos pleomórficos con nucléolos prominentes. Se observan glóbulos de

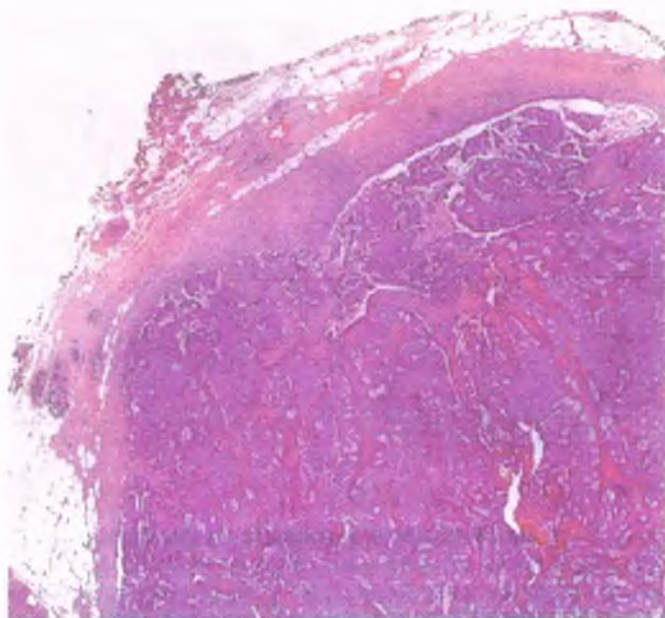


Figura 19-20. Carcinoma papilar encapsulado. Centros fibrovasculares revestidos por células epiteliales malignas sin una capa celular mioepitelial interpuesta llenan el espacio intraductal. El borde del tumor tiene un frente que protruye, sin datos de invasión del estroma.

mucina en el citoplasma de las células glandulares con el uso de tinciones especiales. Estas células expresan el antígeno de membrana epitelial y citoqueratinas de bajo peso molecular, y casi siempre muestran sobreexpresión de HER2. La presencia de la enfermedad de Paget no modifica la etapa del tumor: el pronóstico está en función de la etapa del cáncer mamario subyacente.

Carcinoma lobulillar *in situ*

Foote y Stewart describieron por primera vez el CLIS en 1941. La denominación neoplasia lobulillar introducida desde entonces abarca la hiperplasia lobulillar atípica y el CLIS. Estas entidades son todas proliferaciones atípicas de células epiteliales cohesionadas de forma laxa, pero cada una conlleva diferencias significativas respecto del riesgo de presentar cáncer mamario.



EPIDEMIOLOGÍA: El CLIS es en general asintomático, por lo que se desconoce su incidencia real. La incidencia calculada es del 1 al 3.8%. Es bilateral en hasta el 30% de las pacientes y multicéntrico en hasta el 85%. Se considera que la hiperplasia lobulillar atípica y el CLIS se comportan más a menudo como factores de riesgo que como precursores directos del cáncer mamario, ya que los cánceres que se desarrollan por lo general no se producen en el mismo sitio que el CLIS y pueden presentarse en la mama contralateral. El riesgo relativo de cáncer subsiguiente es de 3 a 5.5 veces para hiperplasia lobulillar atípica y de 7 a 10 veces para CLIS. Sin embargo, para el CLIS esto significa un riesgo absoluto del 1 al 2% por año, con un riesgo de por vida del 30 al 40%. Un número desproporcionadamente alto de éstos será carcinoma lobulillar invasivo. Es más, a menudo el CLIS y los carcinomas lobulillares invasivos concomitantes muestran los mismos cambios genéticos, lo que sugiere que al menos algunos CLIS son precursores de un carcinoma invasivo.



PATOGENIA MOLECULAR: Los estudios de hibridación genómica comparativa y pérdida de la heterocigosidad han mostrado pérdida de 16p, 16q, 17p y 22q y ganancia de 1q y 6q en la hiperplasia lobulillar atípica y el CLIS. Estos estudios han identificado pérdida recurrente de 16q22.1 en el CLIS, la hiperplasia lobulillar atípica y el carcinoma lobulillar invasivo, para los que el gen objetivo es *CDH1*. Ese gen codifica a la cadherina E, una proteína que tiene una participación esencial en la adherencia celular y la regulación

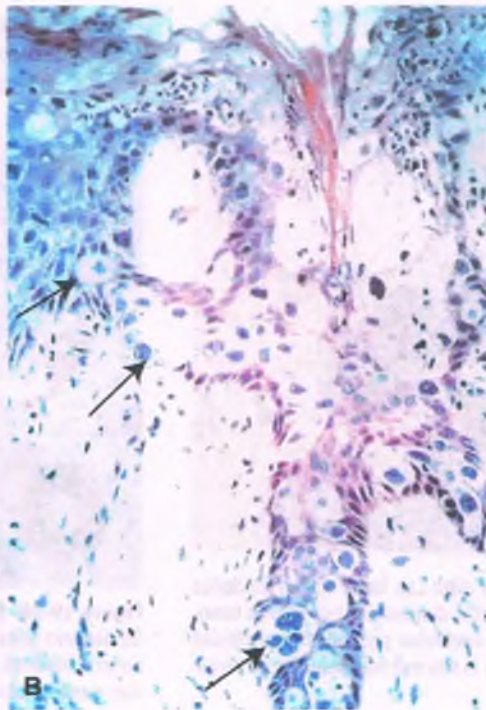


Figura 19-21. Enfermedad de Paget del pezón. A. Un "eccema" eritematoso, escamoso y secretante afecta al pezón. B. La epidermis contiene grupos de células de carcinoma de tipo ductal que son más grandes y tienen un citoplasma pálido más abundante (flechas) que los queratinocitos circundantes.

del ciclo celular a través de la vía de la catenina- β /Wnt. El gen de CDH1 puede inactivarse a través de varios mecanismos que incluyen la pérdida física de las regiones cromosómicas, mutaciones finalizadoras o la metilación del promotor genético. Los pacientes con mutaciones de CDH1 en la línea germinal tienen alto riesgo de presentar carcinoma mamario lobulillar y carcinoma gástrico de células en anillo de sello.

En el arreglo de la hibridación genómica comparativa se ha demostrado que el CLIS y el carcinoma lobulillar invasivo comparten ganancias y pérdidas genéticas comunes, lo que sugiere que el CLIS es un precursor, así como un factor de riesgo, del carcinoma lobulillar invasivo. Otros acontecimientos genéticos adicionales deben preceder a la invasión tumoral.

También se encuentra pérdida de la heterocigosidad en 16q22.1 en las variantes pleomórficas, lo que respalda el punto de vista de que tiene relación biológica estrecha con el CLIS clásico. En algunos casos de CLIS pleomórfico también se observa pérdida de la heterocigosidad en los loci p53, HER2 y BRCA1.



PATOLOGÍA: El CLIS no se detecta por mamografía, pero las calcificaciones vinculadas pueden deberse a la presencia de células epiteliales luminales no neoplásicas residuales. En la rara variante pleomórfica, se observa calcificación distrófica con necrosis central y es detectable en la mamografía.

No se observa lesión macroscópica. Al microscopio, las células son simples y pequeñas, con núcleos regulares redondos y nucléolos diminutos, si bien pueden predominar células más grandes con nucléolos notables (fig. 19-22). Las vacuolas citoplasmáticas de mucina pueden estar rodeadas por un halo distintivo. A diferencia de la CDIS, las células del CLIS no forman patrones complejos, sino más bien grupos sólidos que rellenan y distienden a los ácinos lobulillares. El patrón de crecimiento produce una cohesión laxa o ninguna, con brechas entre las células individuales que representan la pérdida de adherencia intercelular (v. a continuación). En el CLIS, es frecuente la diseminación pagetoide de las células neoplásicas lobulillares, en la que éstas se distribuyen debajo de las células epiteliales luminales naturales del conducto.

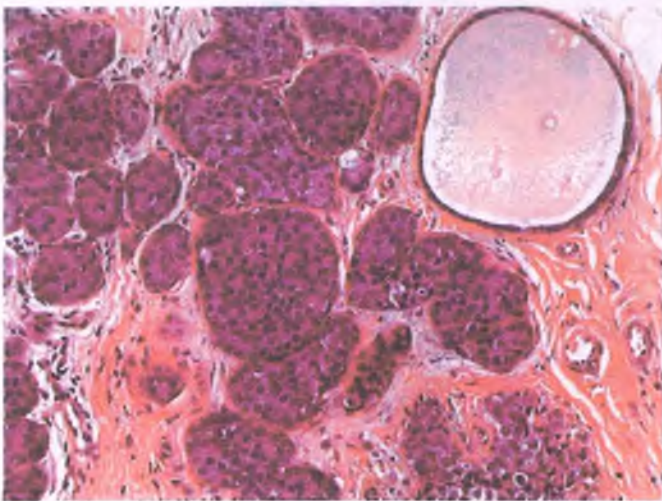


Figura 19-22. Carcinoma lobulillar in situ. Las luces de las unidades lobulillares de los conductos terminales están distendidas por células tumorales que muestran núcleos redondos y nucléolos pequeños. Las células cancerosas de tipo lobulillar del carcinoma in situ son más pequeñas y tienen menos citoplasma que las de tipo ductal.

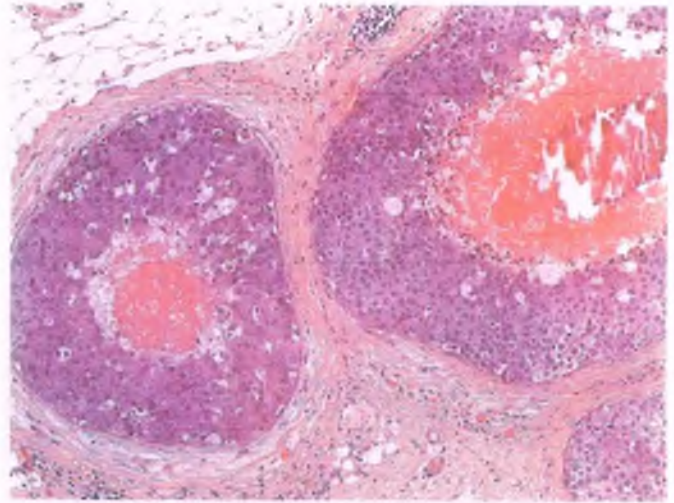


Figura 19-23. Carcinoma lobulillar pleomórfico in situ (CLPIS). Un grupo de células epiteliales con adherencia alterada, notablemente atípicas, con necrosis comedónica central, llenan y distienden los conductos. La disociación de las células neoplásicas da origen a espacios que pueden malinterpretarse como espacios secundarios. No había expresión de cadherina E.

La hiperplasia lobulillar atípica y el CLIS se diferencian por el grado de llenado y distensión de los ácinos. En el CLIS se afecta al menos el 50% de los ácinos en una unidad lobulillar. Cualquier afección inferior corresponde a una hiperplasia lobulillar atípica.

La variante pleomórfica muestra una variación moderada a notable en el tamaño y la forma nucleares y la hiper cromía nuclear. Los nucléolos y las mitosis varían en su importancia (fig. 19-23). Por lo general, hay una necrosis comedónica central, a menudo con microcalcificaciones, una característica que rara vez se encuentra en el CLIS clásico.

Es difícil distinguir el CLIS del CDIS sólido de bajo grado. En tales casos, la inmunohistoquímica puede mostrar ausencia de tinción para la cadherina E en el CLIS y la hiperplasia lobulillar atípica (fig. 19-24). La tinción de las membranas se conserva en el CDIS.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS: El tratamiento de una paciente cuando se encuentra CLIS en una biopsia con aguja gruesa es controvertido. Si se observa el CLIS clásico en

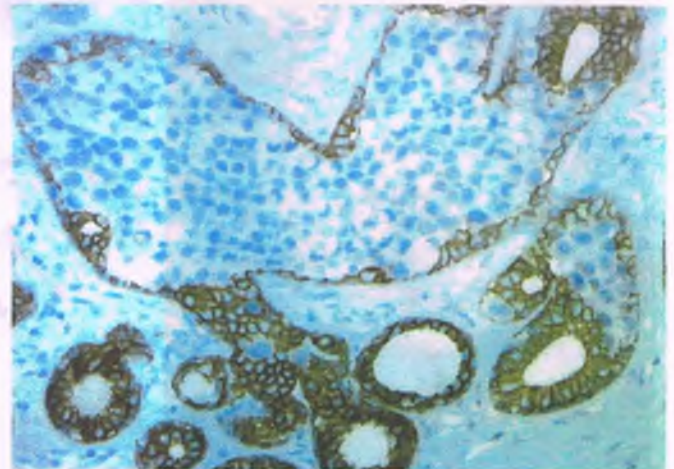


Figura 19-24. Cadherina E en el carcinoma lobulillar in situ (CLIS). Se observa la expresión de cadherina E membranosa en las células epiteliales luminales residuales, pero las células neoplásicas lobulillares deberían mostrar pérdida de la tinción.

la biopsia de escisión, en general se recuerda que no se requiere tratamiento quirúrgico, pero puede considerarse el tratamiento hormonal adyuvante y se requiere vigilancia de por vida. Con la variante pleomórfica, se requiere obtener bordes quirúrgicos sin afección y debería considerarse el tratamiento adyuvante por radioterapia.

Carcinoma mamario invasivo

El carcinoma mamario invasivo es una lesión epitelial maligna derivada de la ULCT. Se presenta en cualquier parte de la mama pero muestra máxima frecuencia en el cuadrante superior externo. Es usual que las pacientes acudan con una tumoración mamaria mal definida que puede estar adherida a la piel o al músculo subyacente. Los tumores asintomáticos no palpables suelen detectarse por mamografía. En su mayor parte, éstos se observan como masas espiculadas o trastornos de la arquitectura por radiografía, con o sin microcalcificaciones relacionadas.

Los sistemas de clasificación actuales se basan sobre todo en el aspecto patológico. Casi todos los cánceres mamarios se clasifican como ductales, de tipo no especial, y el resto corresponde a tipos especiales o de morfología mixta.

Carcinoma ductal invasivo de tipo no especial

El porcentaje de cánceres mamarios invasivos de esta categoría varía del 47 al 70%, y las mujeres menores de 35 años son las que lo presentan con más frecuencia. Se observa una masa irregular, densa por mamografía o ultraecografía (fig. 19-25 A). A simple vista, el tumor está moderadamente bien definido o mal definido, es nodular o estelar, con una superficie de corte firme a dura (fig. 19-25 B). Al microscopio, las células tumorales forman trabéculas, hojas, nidos y glándulas (fig. 19-25 C). Son variables el pleomorfismo nuclear y las mitosis. El estroma circundante varía desde desmoplásico hasta colágeno; los tumores de grado más alto pueden mostrar necrosis. Puede haber componentes histológicos especiales. Si un componente de tipo especial representa más del 50% del tumor, éste se considera mixto (p. ej., ductal con características de tipo especial).

La mayor parte de los tumores (70 al 80%) es positiva al RE y del 15 al 20% es positiva al HER-2. En conjunto, estos tumores se vinculan con una supervivencia del 35 al 50% a 10 años, de acuerdo con el estado de los factores de pronóstico usuales, que incluyen grado, etapa del tumor y de los ganglios linfáticos y presencia de invasión linfovascular.

Carcinoma lobulillar invasivo

El carcinoma lobulillar invasivo es la segunda forma más frecuente de cáncer mamario invasivo, y representa del 5 al 15% de todos los carcinomas invasivos. La desmoplasia del estroma y la fibrosis pueden ser mínimas, por lo que con frecuencia las pacientes se presentan con un engrosamiento mal definido de la mama, o tienen una enfermedad clínica silente, con características que suelen ser sutiles o estar ausentes por mamografía. En algunos estudios se informa que la multicentricidad y bilateralidad son más frecuentes, en tanto otros sugieren que el riesgo es similar al observado con los cánceres ductales de tipo no especial (p. ej., 5 al 10%).

Los tumores pueden ser masas firmes, bien o mal definidas, lo que hace difícil su medición macroscópica precisa. De manera habitual, los cánceres lobulillares muestran una población de células malignas epiteliales mal adheridas que infiltran de manera difusa el estroma, a menudo sin desmoplasia (fig. 19-26). Las células suelen alinearse en una sola hilera y pueden mostrar una disposición "en blanco de tiro" periductal. No forman conductos, pero pueden constituir láminas sólidas, trabéculas o nidos. Por lo general, las células presentan huecos intracitoplasmáticos, núcleos de localización excéntrica, y son de aspecto similar a las que se encuentran en el CLIS.

Los carcinomas lobulillares invasivos son más a menudo positivos al RE que los cánceres ductales de tipo no especial, si bien los cánceres lobulillares de alto grado pueden carecer de RE o mostrar positividad al HER2. La cadherina E suele estar baja o ausente, lo que refleja la pérdida dialélica del gen supresor tumoral CDH1, que codifica a la cadherina E. Los cánceres lobulillares suelen mostrar aumento de copias de 1q y pérdida de 16q.

El carcinoma lobulillar muestra un patrón particular de metástasis, con tendencia a la diseminación al peritoneo, el retroperitoneo, el ovario y el útero, las leptomeninges y el tubo digestivo. Pareado por grado y etapa, el carcinoma lobulillar tiene un pronóstico similar en términos de supervivencia sin enfermedad y global al correspondiente del cáncer ductal de tipo no especial.

Carcinoma tubular

El carcinoma tubular es raro y tan sólo representa del 1 al 2% de los cánceres mamarios invasivos. Este tumor se detecta con frecuencia desproporcionada por mamografía. Se observa una masa estelar, bien defi-

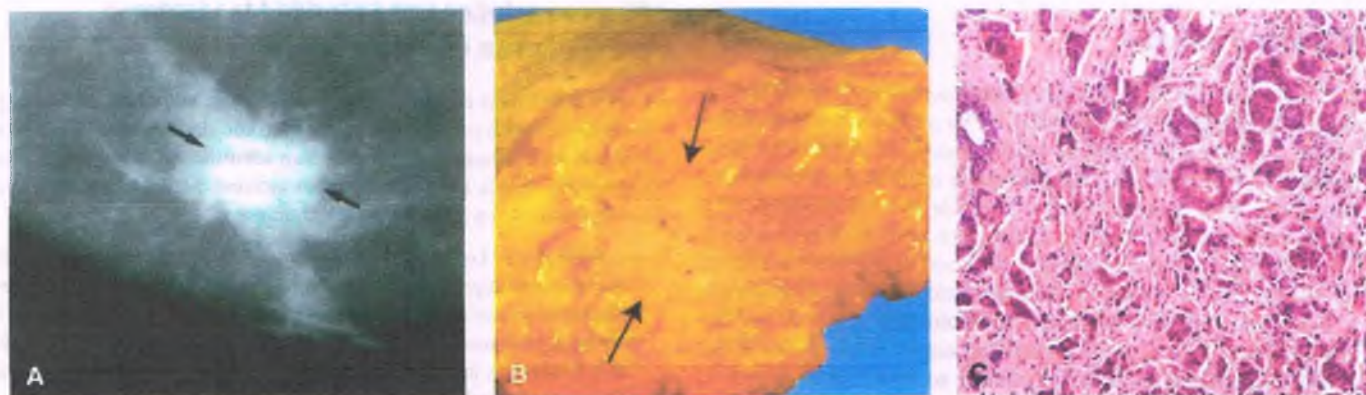


Figura 19-25. Carcinoma mamario. **A.** Mamografía. Se observa una masa densa de forma irregular (flechas) dentro del tejido mamario graso, sano desde otros puntos de vista. **B.** Especimen de mastectomía. La masa blanca firme e irregular del centro está rodeada por tejido graso. **C.** Microfotografía en la que se muestran cordones irregulares y nidos de células de carcinoma ductal invasivo que penetran el estroma.

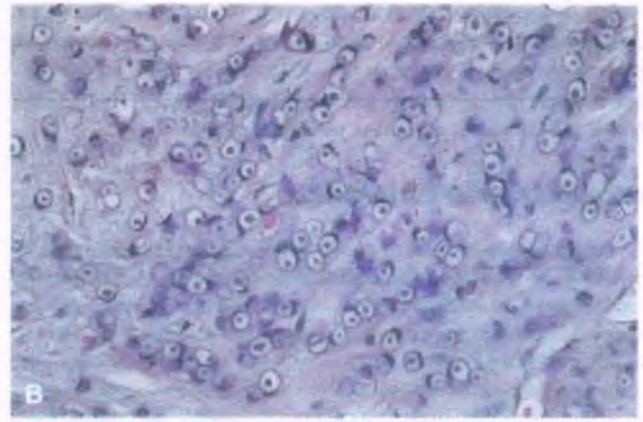
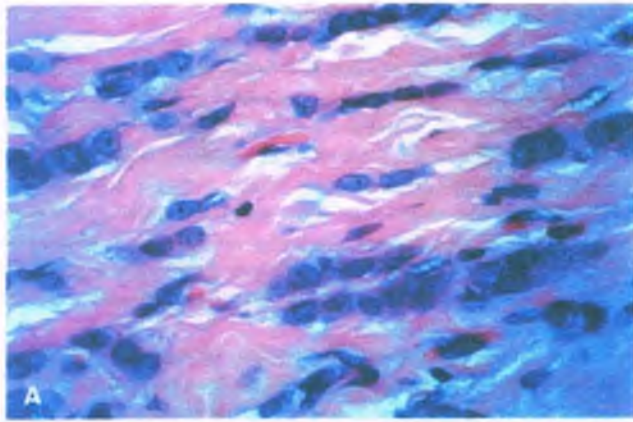


Figura 19-26. Carcinoma lobulillar. **A. Carcinoma lobulillar invasivo.** A diferencia del carcinoma ductal invasivo, las células del carcinoma lobulillar tienden a formar tiras únicas que invaden con un patrón único entre las fibras de colágeno. Las células tumorales son similares a las que se observan en el carcinoma lobulillar *in situ*. **B. Carcinoma en anillo de sello.** Las células tumorales contienen grandes cantidades de mucina clara.

nida a simple vista. Al microscopio, el tumor está constituido casi por completo por túbulos abiertos y angulados revestidos por una capa única de células epiteliales algo pleomórficas, a menudo con embocaduras apicales prominentes (fig. 19-27 A). Más del 95% de los carcinomas tubulares son positivos al RE y negativos al HER2. La pérdida de 16q y la ganancia de 1q son frecuentes. Las metástasis de los ganglios linfáticos son raras y las pacientes con carcinomas tubulares tienen un pronóstico excelente.

Carcinoma mucinoso

Las pacientes con carcinoma mucinoso son por lo general mayores que aquellas con otros tipos de tumores. Este tumor constituye menos del 1 al 6% de los cánceres mamarios, lo que depende de los criterios que se usen para el diagnóstico. A la exploración directa son bien circunscritos, con textura gelatinosa. Las células malignas epiteliales de bajo grado forman ácidos, redes o trabéculas, que parecen flotar en cúmulos de mucina extracelular (fig. 19-27 B). No hay invasión directa del estroma por células epiteliales malignas. Casi todos los carcinomas mucinosos son positivos al RE y negativos al HER2. Las pacientes con un carcinoma mucinoso puro, con diagnóstico estricto, tienen un pronóstico excelente.

Carcinoma medular

Los carcinomas medulares son excepcionalmente raros, pero se presentan con frecuencia desproporcionada en las pacientes con mutaciones de *BRCA1* en la línea germinal. Casi la mitad de las pacientes tiene menos de 50 años de edad. Estos tumores están bien circunscritos a simple vista y son blandos. Desde el punto de vista histopatológico, los carcinomas medulares incluyen lo siguiente: núcleos de grados 2 a 3, bordes circunscritos que protruyen; un patrón de crecimiento sincitial en más del 75% del tumor, un infiltrado linfoplasmacitario moderado o importante y ninguna formación de túbulos (fig. 19-27 C). El CDIS es raro. Estos tumores por lo general son negativos a RE, RP y HER2 (“triplemente negativos”). Es frecuente la sobreexpresión de p53. El pronóstico es incierto, ya que a menudo se usan diferentes criterios en la elaboración del diagnóstico. El pronóstico con estos tumores es mejor que con los cánceres de alto grado ductales de tipo no especial. Con el carcinoma medular se producen metástasis a ganglios linfáticos menos a menudo. La mayoría de las mujeres que muere por la enfermedad lo hace en los 5 años que siguen al diagnóstico.

Carcinoma micropapilar

Rara vez se produce un carcinoma micropapilar puro, pero es más frecuente su combinación con un carcinoma ductal de tipo no especial. Como estos tumores muestran una elevada frecuencia de invasión linfocascular y metástasis de ganglios linfáticos, es importante reconocer incluso un componente menor de carcinoma micropapilar. Al microscopio, núcleos o ácidos epiteliales malignos están rodeados por un espacio claro (fig. 19-27 D). Las metástasis a ganglios linfáticos son muy frecuentes con estos tumores. Sin embargo, el pronóstico global de los carcinomas micropapilares es similar al de otros tipos tumorales.

Carcinoma metaplásico

Los carcinomas metaplásicos constituyen un grupo heterogéneo de tumores con células fusiformes malignas, elementos de carcinoma de células escamosas, o heterólogos como los de hueso o cartilago (fig. 19-27 E). Puede no haber adenocarcinoma, pero hay al menos inmunotinción focal de la citoqueratina. Por lo general, estos tumores se congregan con el subgrupo basal molecular respecto de las características de expresión genética (v. a continuación). Los tumores suelen ser negativos a RE y HER2.

Aún no se definen con claridad los factores pronóstico en el cáncer mamario

Las características de expresión de los microordenamientos génicos y otras técnicas han permitido identificar un conjunto de genes, “una lista intrínseca de genes”, de los que se han identificado cinco subgrupos moleculares (tabla 19-2). Estos grupos moleculares parecen predecir la evolución clínica y la respuesta al tratamiento.

- **Luminal A:** Los grupos luminales (A y B) se caracterizan por patrones de expresión genética similares a los de las células epiteliales luminales mamarias normales, como las citoqueratinas 8/18 de bajo peso molecular, los RE y los genes vinculados con los RE. Por lo regular, los tumores luminales A son de bajo grado, con un pronóstico excelente.
- Los **tumores luminales B** suelen ser de mayor grado que los luminales A, presentan mayores índices de proliferación y tienen un peor pronóstico.
- **HER2:** El grupo de tumores HER2 sobreexpresa el HER2 y los genes vinculados con la vía de HER2 y con la negatividad al RE. Estos tumores

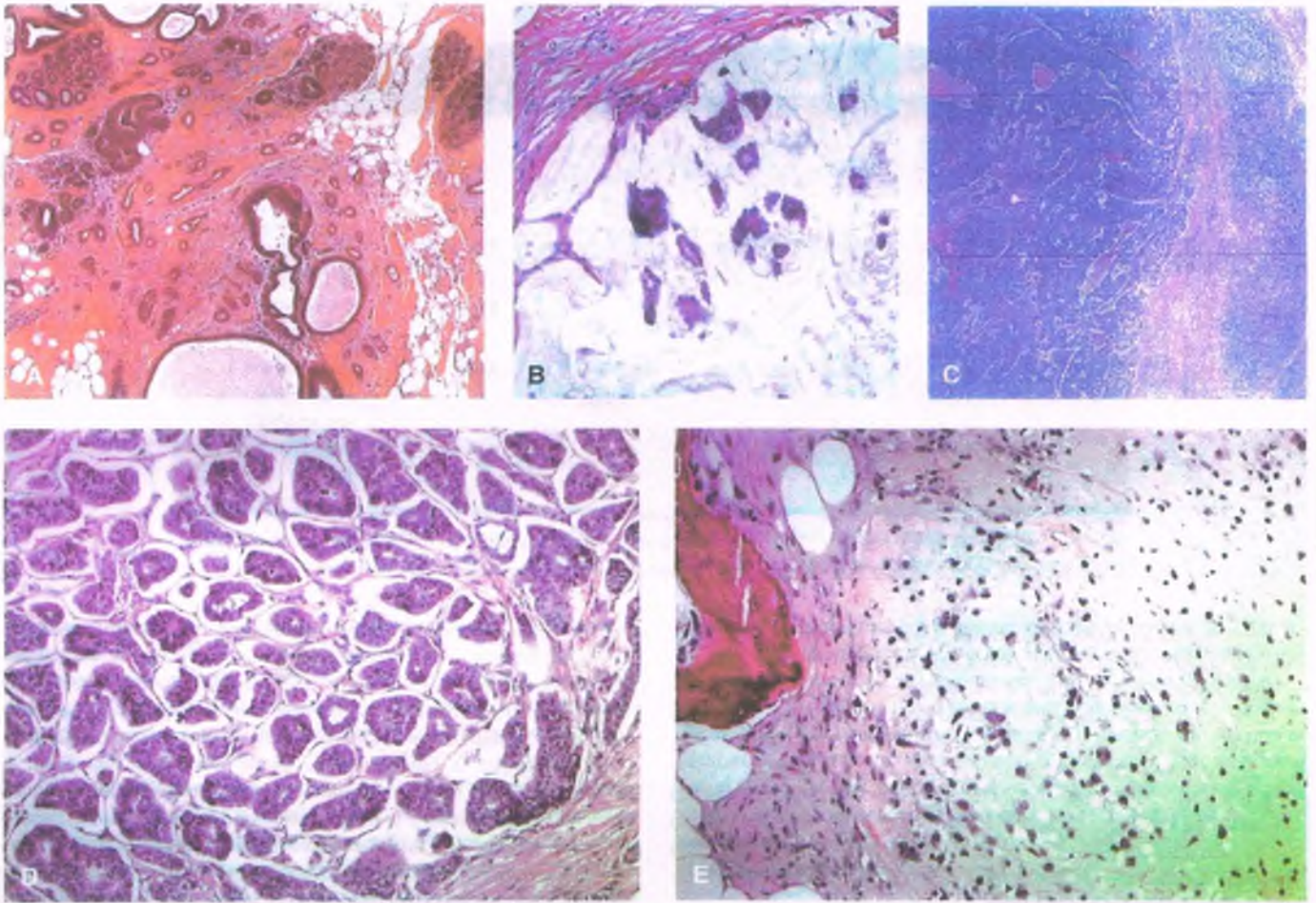


Figura 19-27. Patrones del carcinoma mamario. **A. Carcinoma tubular.** Hay glándulas malignas abiertas y anguladas dispersas entre lobulillos normales y muestran extensión hacia la grasa. Una sola capa de epitelio reviste los túbulos y hay ausencia de células mioepiteliales. **B. Carcinoma coloide (mucinoso).** Clusters of malignant cells float in large pools of extracellular mucin. **C. Carcinoma medular.** Las células malignas son pleomórficas y proliferan en hojas sólidas, que forman un borde romo. No hay formación de glándulas. Se observan numerosas mitosis. El tumor es rodeado por un infiltrado linfocitario denso. **D. Carcinoma micropapilar.** Patrón a manera de esponja de los espacios vacíos que contienen glándulas y pequeños cúmulos de epitelio maligno. Se observa el aserrado focal de los bordes de las glándulas. **E. Carcinoma metaplásico.** Matriz cartilaginosa y ósea dentro de un carcinoma metaplásico con elementos heterólogos. En otros sitios se observan focos de un adenocarcinoma mal diferenciado.

se comportan de manera agresiva, pero atacar los tumores HER2 con el anticuerpo monoclonal humanizado trastuzumab ha mejorado la evolución de manera espectacular.

- **Cánceres similares a los basales:** Estos tumores muy agresivos constituyen del 10 al 20% de los carcinomas mamarios invasivos. En particular son negativos al RE y al HER2. Su nombre deriva de la expresión consistente de genes en las células basales o mioepiteliales de la mama, incluidas las citoqueratinas de alto peso molecular 5/6, 14 y 17; caveolinas 1 y 2; nestina, p63, y el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Estos tumores son distintivos, con un grado nuclear alto, muchas mitosis, bordes que protruyen, áreas centrales de necrosis y fibrosis y un infiltrado linfocitario. Los cánceres con características medulares y los carcinomas metaplásicos son por lo general semejantes a los basales. Casi todos los cánceres que surgen en pacientes con mutaciones BRA-1 en la línea germinal son similares a los basales.
- **Cánceres similares a la mama normal:** Están mal caracterizados y son menos reproducibles que los otros grupos. No se ha definido si

representan un grupo molecular en realidad diferente o un artefacto de la expresión genética.

Estadificación del cáncer mamario

La supervivencia con cáncer mamario tiene fuerte influencia de la etapa tumoral. La clasificación TNM (tumor [T], ganglios linfáticos regionales [N] y metástasis distantes [M]) usada para este fin depende mucho del estudio histopatológico (tabla 19-3). El cáncer mamario se disemina por extensión directa (p. ej., a la pared del tórax), a través de los vasos linfáticos, a los ganglios axilares, mamarios internos, infraclaviculares y supraclaviculares, y por vía hematógena hasta sitios distantes.

Tamaño del tumor

El tamaño del tumor (T en el protocolo de clasificación) se vincula con el pronóstico: los tumores más grandes se correlacionan con una peor supervivencia. Así, en los programas de detección se pretende detectar

Tabla 19-2

Subtipos moleculares de cáncer mamario

Subgrupo molecular	RE	RP	HER2	Índice de proliferación	Otros	Pronóstico	Tratamiento
Luminal A	+	+	-	Bajo	CK8/18	Excelente	Hormonal
Luminal B	+	+	-/+	Moderado	CK8/18	Intermedio	Hormonal y quimioterapia
HER2+	-	-	+	Alto	AR	Malo	Trastuzumab Antraciclinas
Basal	-	-	-	Muy alto	CK5/6, CK14, vimentina, EGFR, c-kit	Malo	Quimioterapia a base de platino y antraciclinas ¿Inhibidores de PARP?

+ positivo; - negativo; +/- a veces positivo; EGFR = receptor del factor de crecimiento epidérmico; PARP = polimerasa de poli (adenosina difosfato ribosa); RA = receptor de andrógenos; RE = receptor de estrógenos; RP = receptor de progesterona.

cánceres mamarios impalpables en una etapa temprana. En la valoración del tamaño tumoral sólo se considera la parte invasiva.

Algunos tumores localmente avanzados se clasifican como pT4, en función de la invasión de la piel, la pared torácica, o ambas, más allá de su tamaño. En especial, el "cáncer mamario inflamatorio" conlleva un pronóstico malo y características como el edema, el eritema, la induración, el aumento de la temperatura local y la hipersensibilidad de la piel suprayacente le otorgan un aspecto en piel de naranja. También pueden producirse edema y dolor del brazo, tal vez por obstrucción linfática tumoral. Los hallazgos histopatológicos correspondientes son de invasión linfática dérmica por el tumor.

Estado de los ganglios linfáticos

La presencia o ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares es un índice pronóstico clave para las pacientes con cáncer mamario y requiere la valoración histopatológica de los ganglios linfáticos extraídos durante la operación. La disección axilar conlleva una morbilidad signi-

ficativa (p. ej., linfedema y daño neurológico). Para disminuir el riesgo de los procesos mórbidos postoperatorios, se usa la biopsia del ganglio linfático centinela, que implica el mapeo linfático transoperatorio del ganglio linfático que drena la región neoplásica (o "centinela"), el que con máxima probabilidad contendrá metástasis del cáncer mamario. Cuando resulta negativo, la disección axilar puede evitarse con seguridad. A menudo se usa la tinción inmunohistoquímica para identificar células epiteliales positivas para la citoqueratina que tal vez no puedan observarse de otra manera. Tal valoración detallada del ganglio linfático centinela ha mejorado la detección de las micrometástasis, si bien no se sabe el significado de éstas en el pronóstico en la biopsia del ganglio linfático centinela.

Metástasis distantes

Las metástasis distantes implican un mal pronóstico. El hueso es el que se afecta con más frecuencia y es el sitio de presentación de las metástasis en el 25% de los casos. De las mujeres que mueren por la enfermedad, el 70% acaba por presentar afección ósea. Porcentajes menores presentan metástasis, por lo general a los pulmones, el hígado, el sistema nervioso central, la piel y las glándulas suprarrenales.

Grado del tumor

La gradación histopatológica de los tumores mamarios es uno de los componentes críticos de la toma de decisiones terapéuticas. El sistema de gradación de Nottingham, también llamado método de Bloom y Richardson modificado, es el de uso más amplio. Combina calificaciones a la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y las cifras de mitosis, con un grado final de 1, 2 o 3 para los carcinomas de grados bajo, intermedio y alto, respectivamente (fig. 19-28). La supervivencia global es significativamente mejor en pacientes con tumores de grado 1 que en aquellas con tumores de grados 2 o 3.

Otras características pronósticas

- **Invasión linfovascular:** Hallar células tumorales dentro de los espacios linfovasculares tiene buena correlación con las metástasis de ganglios linfáticos (fig. 19-29) y constituye un mal signo de pronóstico.
- **Índice de proliferación y ploidía:** Los tumores con un índice de proliferación elevado tienen peor pronóstico. Varios parámetros se usan para valorar la proliferación de los cánceres mamarios, e incluyen: 1) el índice mitótico, que se valora por histología; 2) el porcen-

Tabla 19-3

Estadificación patológica del tumor

pTis:	Carcinoma <i>in situ</i> (ductal o lobular) o enfermedad de Paget, sin carcinoma invasivo
pT1mic:	Microinvasión (≤ 1 mm)
pT1a:	Invasión tumoral > 1 mm but ≤ 5 mm
pT1b:	Invasión tumoral > 5 mm but ≤ 1 cm
pT1c:	Invasión tumoral > 1 cm but ≤ 2 cm
pT2:	Invasión tumoral > 2 cm but ≤ 5 cm
pT3:	Invasión tumoral > 5 cm
pT4:	Edema o ulceración del tumor a través de la piel; o ganglios cutáneos satélites, invasión de la pared del tórax, o ambas*; o carcinoma mamario inflamatorio

*No incluye la invasión del músculo pectoral mayor.

Datos de Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer, 2009.

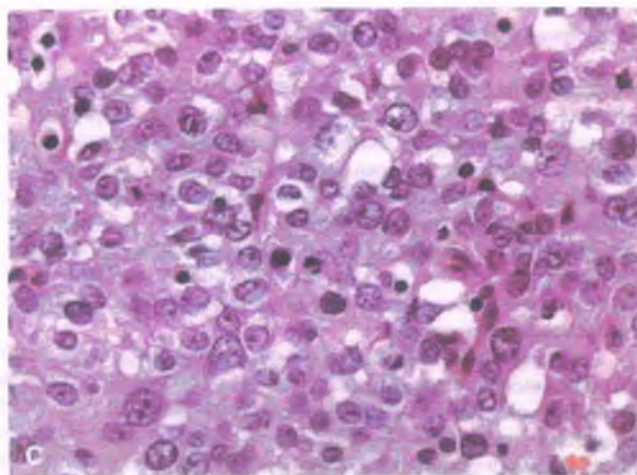
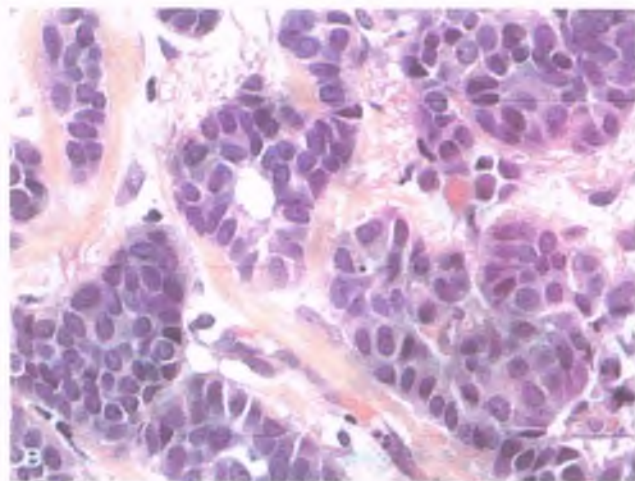
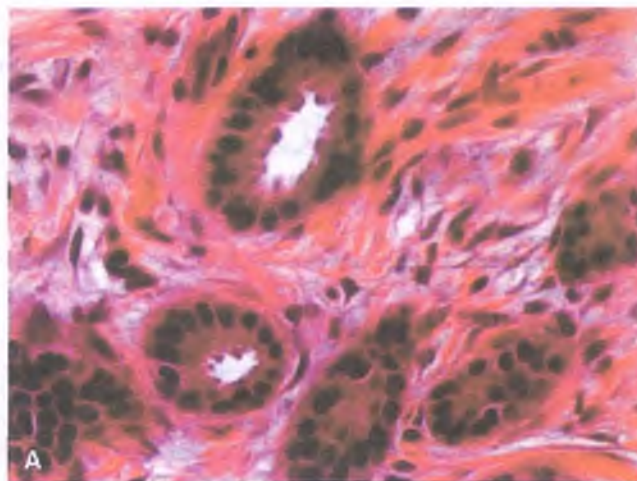


Figura 19-28. Grado tumoral histopatológico. **A.** Carcinoma invasivo de bajo grado que muestra buena formación de túbulos, pleomorfismo nuclear leve y mitosis poco notables. **B.** Carcinoma **moderadamente diferenciado**, con menor formación de túbulos, pleomorfismo nuclear moderado y mitosis variablemente notables. **C.** Carcinoma **mal diferenciado** que muestra ausencia de formación de túbulos, importante pleomorfismo nuclear y mitosis frecuentes.

taje de células en la fase S del ciclo celular por flujocitometría; 3) la tinción inmunohistoquímica de las proteínas (Ki-67) que expresan las células en proliferación activa, y 4) el índice de marcación de timidina. En el análisis del ciclo celular también se puede detectar la aneuploidía, que se produce en el 66% de los cánceres mamarios y se acompaña de un peor pronóstico.

- **Respuesta al tratamiento neoadyuvante:** En pacientes que reciben tratamiento sistémico antes de la intervención quirúrgica (tratamiento neoadyuvante), el grado de respuesta es un sólido factor de pronóstico: las pacientes que muestran una respuesta patológica completa (es decir, que carecen de datos patológicos de afección mamaria o ganglionar residual) muestran una excelente supervivencia a largo plazo. Los tumores mal diferenciados con elevados índices de proliferación tienen más probabilidad de responder al tratamiento neoadyuvante que los cánceres de bajo grado.
- **Receptores de estrógenos y progesterona:** Las proteínas de los receptores de esteroides se expresan en el epitelio mamario benigno y en el 70 al 80% de los cánceres mamarios. El estado de RE y RP se determina por inmunohistoquímica, que detecta la tinción nuclear por los anticuerpos respectivos disponibles en el comercio (fig. 19-30). Los receptores se unen a sus ligandos respectivos (estrógenos y progesterona) y estimulan la proliferación celular. El máximo valor de la determinación de los receptores hormonales en el cáncer mamario corresponde a su capacidad de predicción. Los pacientes con tumores negativos a RE/RP tienen poca probabilidad de responder a los tratamientos hormonales con antiestrógenos. Por otro lado, los tumores positivos a RE/RP muestran una mayor probabilidad de respuesta.

- **HER2:** Se observa sobreexpresión, amplificación genética, o ambas, de HER-2 en el 15 al 20% de los cánceres mamarios de reciente diagnóstico. La positividad a HER-2 es un factor adverso de pronóstico, prescindiendo del estado de los ganglios linfáticos. Sin embargo, estas pacientes pueden tratarse con anticuerpos monoclonales o

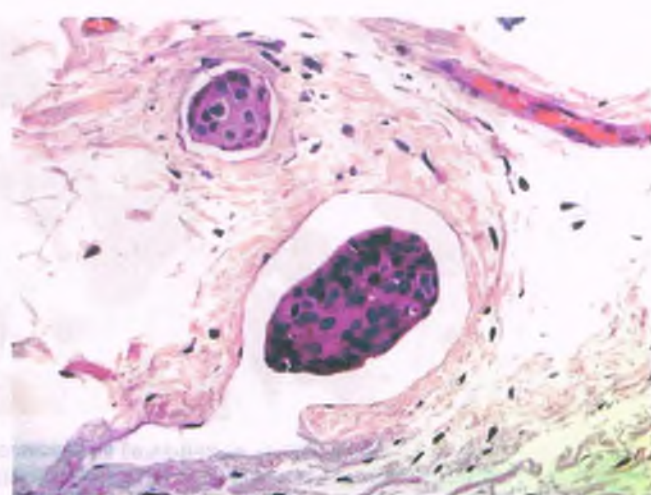


Figura 19-29. Invasión linfovascular. Conductos linfáticos revestidos por células endoteliales que contienen émbolos tumorales.

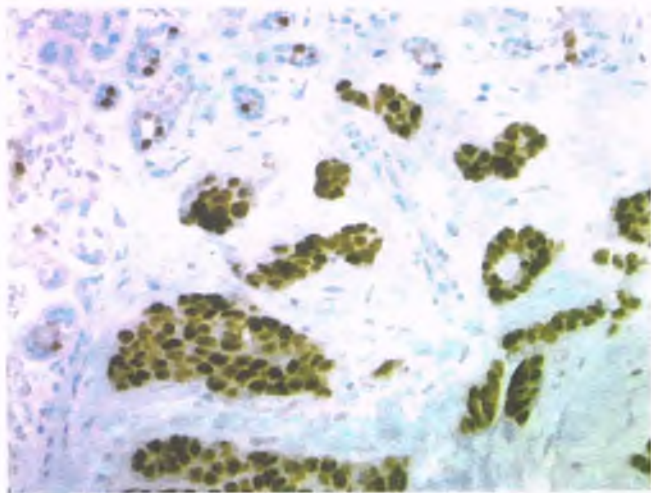


Figura 19-30. Receptor de estrógenos (RE). Positividad nuclear fuerte del receptor de estrógenos en este carcinoma ductal invasivo moderadamente diferenciado (tinción inmunohistoquímica). En la esquina superior izquierda se observa la tinción de los lobulillos mamarios normales.

inhibidores de la cinasa de tirosina, que actúan sobre HER2. Con respecto al estado de los receptores hormonales, muchas pacientes con positividad a HER2 muestran resistencia nueva o eventual a los fármacos que actúan en ellos. El estado de HER2 puede determinarse por inmunohistoquímica al detectar la expresión de la proteína completa en la membrana o por hibridación *in situ* para identificar la amplificación genética (fig. 19-31). Esta última por lo general se hace utilizando sondas fluorescentes (hibridación por fluorescencia *in situ*) y otros métodos de reciente incorporación.

- **Análisis de genes múltiples:** En años recientes, la determinación de la expresión genética ha facilitado el proceso de toma de decisiones y muchas de estas pruebas están ahora disponibles comercialmente. En la guía de decisiones terapéuticas y la valoración del pronóstico, estos recursos complementan a los estudios de histopatología y los análisis clínicos, pero no los sustituyen.

Expresión génica

En pruebas de reciente desarrollo disponibles comercialmente, se cuantifican los ARNm de un grupo de genes, ya sea por la reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa cuantitativa (Q-RT-PCR) o por análisis de microordenamientos. Por ejemplo, la comparación de las cifras de transcripción de genes "relacionados con el cáncer" y genes de control provee un índice que ha demostrado ser un factor de predicción independiente del riesgo de sufrir recurrencias distantes a los 10 años, después de 5 años de tratamiento con tamoxifeno. De manera similar, los análisis de genes múltiples basados en microordenamientos cuantifican la expresión de "genes relacionados con el cáncer", seleccionados con respecto a 1 800 genes de referencia, y ayuda a estratificar el riesgo de las pacientes de presentar metástasis distantes a los 10 años sin tratamiento adyuvante. Ambas pruebas pueden ser útiles para identificar a pacientes que se beneficiarían con tratamientos específicos y a las que no lo harían. También brindan la esperanza de identificar nuevos objetivos terapéuticos en pacientes cuyos tumores quizá no respondan al tratamiento o en quienes sufrieron una recaída.

Tratamiento del cáncer mamario

El tratamiento primario del cáncer mamario casi siempre implica una intervención quirúrgica. A menudo se usan las operaciones de conservación mamaria (p. ej., tumorectomía o cuadrantectomía), en tanto pueden requerirse los procedimientos más extensos en pacientes con una afección voluminosa. Como se señaló antes, la biopsia del ganglio linfático centinela a menudo sustituye a la escisión más extensa de los ganglios linfáticos axilares, y la disección de los ganglios linfáticos axilares suele reservarse para pacientes en quienes el ganglio linfático centinela es positivo para el tumor. Suele recurrirse también a la radioterapia postoperatoria.

Los tratamientos sistémicos en forma de modalidades hormonales, de quimioterapia y moleculares dirigidas también suelen considerarse esenciales para tratar a las pacientes con cáncer mamario. En general, aquellas con el riesgo más alto de mortalidad obtienen el provecho máximo de tales tratamientos sistémicos. Los tratamientos dirigidos se basan en la presencia de un objetivo particular en el tumor. Así, por ejemplo, se determina el estado de RE, RP y HER2 en todos los cánceres invasivos mamarios para contemplar la conveniencia del tratamiento hormonal o contra HER2.

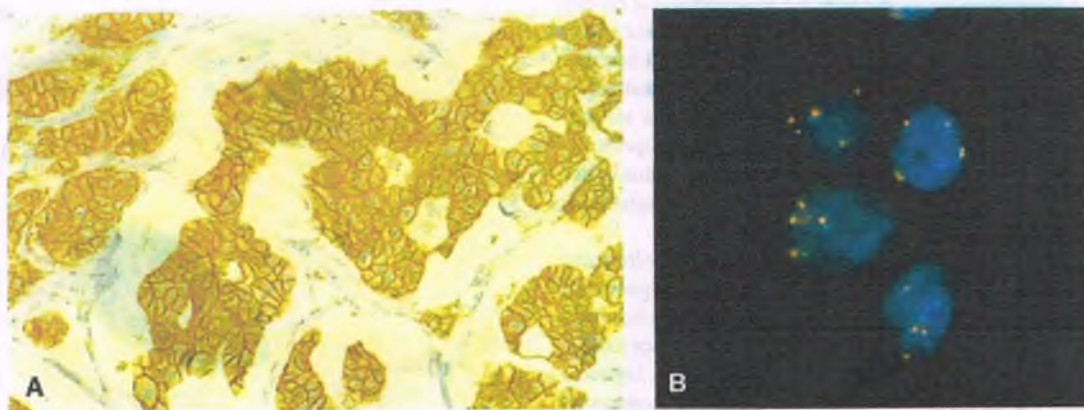


Figura 19-31. Anomalías de HER-2/neu en un cáncer mamario. **A.** Tinción por inmunoperoxido de un carcinoma ductal invasivo que muestra sobreexpresión de la proteína codificada por *HER2* (*erbB-2*). **B.** La metodología de hibridación *in situ* por fluorescencia permite identificar copias del gen *HER2* (*erbB-2*) en las células cancerosas. La sonda *HER2* es roja y una célula normal debería contar con dos copias. La presencia de más de dos copias indica amplificación del gen *HER2*. La sonda verde identifica la región centromérica del cromosoma 17.

Objetivos terapéuticos emergentes

Otros miembros de la familia de la cinasa de tirosina HER participan en las señales de crecimiento tumoral y las cruzadas, y pueden mediar los mecanismos de resistencia al trastuzumab: los HER1, 3 y 4 son activados por una variedad de ligandos para estimular las vías de proliferación, migración y antiapoptótica. El tratamiento combinado o los fármacos con objetivos múltiples que se dirigen a vías diversas, usados de manera simultánea, pueden disminuir la resistencia al tratamiento.

Otros objetivos terapéuticos potenciales incluyen a TOP2A, que codifica a la topoisomerasa II- α , el objetivo molecular directo de los fármacos antitumorales de tipo antraciclina. Su coamplificación con HER2 es predictiva de la respuesta a la quimioterapia a base de antraciclinas. Los agentes que actúan sobre el ligando o el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular se han perfeccionado y en la actualidad se encuentran en estudios clínicos. Estos fármacos actúan sobre la angiogénesis tumoral para inhibir a los nuevos vasos sanguíneos y así limitar el avance del tumor y las metástasis.

La mama masculina

La ginecomastia es el crecimiento de la mama masculina

El tejido mamario masculino contiene receptores de andrógenos, estrógenos y progesterona. Los estrógenos estimulan el desarrollo de los conductos y la progesterona, el desarrollo lobulillar, en presencia de hormona luteinizante, hormona estimulante del folículo y hormona de crecimiento. Los andrógenos antagonizan los efectos de los estrógenos. La enzima aromatasa puede convertir la testosterona en estradiol, y esta enzima se encuentra sobre todo en el tejido adiposo.

Se produce ginecomastia fisiológica en casi todos los recién nacidos como expresión del efecto secundario de los estrógenos y la progesterona maternos circulantes y placentarios; la ginecomastia transitoria también afecta a más de la mitad de los niños durante la pubertad, porque la producción de estrógenos alcanza su máximo en una etapa previa a la correspondiente de la testosterona. Conforme aumenta la edad, una disminución de la testosterona libre y el aumento en la obesidad conllevan un incremento en la prevalencia del crecimiento mamario.

La **ginecomastia** es el crecimiento benigno de la mama masculina por una bajada relativa en el efecto de los andrógenos o un incremento de los estrógenos. El crecimiento mamario por tejido adiposo se llama **seudoginecomastia**. Se produce una ginecomastia no fisiológica por el uso de fármacos o trastornos vinculados con valores bajos de testosterona, elevada conversión de testosterona en estrógenos, cifras altas de estrógenos y cifras altas de la globulina unidora de hormonas sexuales, que dan como resultado una disminución de la testosterona libre. Puede presentarse en pacientes con hipertiroidismo, cirrosis, insuficiencia renal, neumopatía crónica y ciertos tumores que producen hormonas, como los de Leydig y de células de Sertoli, los tumores de células germinales testiculares y los de hígado y pulmón. Los fármacos implicados en la ginecomastia incluyen a la digital, la cimetidina, la espironolactona y los antidepresivos tricíclicos, así como la marihuana.

A simple vista, se observa una masa ahulada bien definida, o una zona de induración mal definida que podría mostrar una fase florida o una fibrosa (fig. 19-32). La fase florida por lo general se presenta en los 6 meses que siguen al inicio, y se caracteriza por una hiperplasia epitelial con arquitectura plana o micropapilar. El estroma periductal es hiper celular con edema, aumento de la vascularidad e inflamación crónica. La fase fibrosa se observa después de 1 año o más. Ahí, la proliferación epitelial suele estar ausente y el estroma es más colagenoso. Pueden observarse combinaciones de ambas fases. En cualquier fase puede producirse hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma.

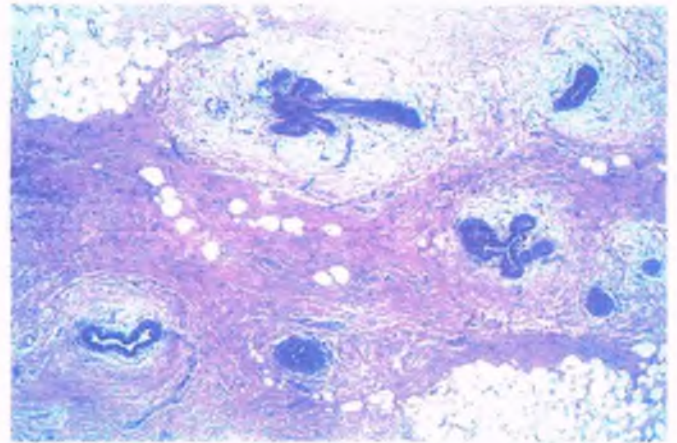


Figura 19-32. Ginecomastia. Hay proliferación de conductos ramificados de tamaño intermedio. El epitelio ductal es hiperplásico y se observan mitosis. Un incremento concomitante en el tejido fibroso circundante causa una tumoración palpable.

Carcinoma de la mama masculina

Los cánceres de mama masculinos constituyen el 1% de los cánceres mamaros en Estados Unidos, pero del 7 a 14% de los del África subsahariana. Las mayores tasas pueden reflejar enfermedades infecciosas endémicas que causan daño hepático y llevan al hiperestrogenismo. En Estados Unidos, las tasas son máximas en varones de raza negra, intermedias entre los de raza blanca no latinos y residentes de islas del Asia-Pacífico y mínimas en los varones latinos. La edad promedio de presentación es a los 65 años.

El riesgo de cáncer mamario es mayor ante estados de estrogenismo alto. Los varones con el síndrome de Klinefelter tienen un riesgo que resulta sorprendente, ya que es 58 veces mayor que el normal, con una cifra absoluta de hasta un 3% de riesgo. Los transexuales masculinofemenino después de la castración y de la dosis alta de estrógenos y los varones tratados con estrógenos por cáncer de próstata también tienen un riesgo mayor. Los varones con mutaciones hereditarias en BRCA2 en la línea germinal muestran un riesgo acumulado del 7% de cáncer mamario a los 80 años de edad. El riesgo de portadores de BRCA1 masculinos es mucho menor. La radiación ionizante también interviene: se observa en varones japoneses después de la radiación residual de la explosión nuclear y en pacientes tratados con radiación terapéutica del tórax a joven edad.

Casi todos los pacientes acuden con un tumor indoloro. La afección del pezón, incluida su retracción, secreción o ulceración, es un acontecimiento temprano. La enfermedad de Paget es una manifestación de presentación en apenas el 1% de los individuos afectados. El retraso del diagnóstico puede determinar que cuando acudan al médico ya estén en una etapa avanzada de la enfermedad.

Casi todos los cánceres mamaros masculinos son ductales, de tipo no especial; sin embargo, el carcinoma papilar se presenta de manera desproporcionada en los varones, y representa un porcentaje más alto de los cánceres que el observado en mujeres. El carcinoma lobulillar es raro. El 90% de los cánceres son positivos a RE y RP. Se observa con frecuencia positividad para el receptor de andrógenos.

El tratamiento de los varones con cáncer mamario refleja sobre todo los resultados de los estudios clínicos realizados en mujeres: mastectomía simple y biopsia del ganglio linfático centinela, disección axilar, o estas dos últimas. Se puede administrar radioterapia postoperatoria ante tumores grandes o para bordes cercanos. El tratamiento hormonal con tamoxifeno se administra con frecuencia. La experiencia en el tratamiento del cáncer mamario masculino con inhibidores de la aromatasa es limitada. La quimioterapia adyuvante, con o sin trastuzumab, puede estar indicada, lo que depende de la agresividad de la enfermedad y el estado HER2, respectivamente.

Riccardo Valdez • Mary Zutter • Alina Dulau Florea • Raphael Rubin

CÉLULAS MIELOPOYÉTICAS ÓSEAS Y NORMALES

Embriología

Médula ósea

Hematopoyesis

Morfología

ERITROCITOS

Estructura y función normales

Anemia

Clasificación de la anemia

Anemia por pérdida aguda de sangre

Producción disminuida de eritrocitos

Producción ineficaz de eritrocitos

Anemias hemolíticas

Policitemia

PLAQUETAS Y HEMOSTASIA

Hemostasia normal

Plaquetas

Activación de la cascada de la coagulación

Trombólisis

Vasos sanguíneos y células endoteliales

Trastornos hemostáticos

Trastornos hemostáticos de los vasos sanguíneos

Trastornos plaquetarios

Coagulopatías

Hipercoagulabilidad

LEUCOCITOS

Trastornos no malignos

Neutropenia

Neutrofilia

Trastornos cualitativos de los neutrófilos

Eosinofilia

Basofilia

Monocitosis

Trastornos proliferativos de las células cebadas

Leucemias y síndromes mielodisplásicos

Neoplasias mieloproliferativas

Leucemia mielógena crónica

Síndromes mielodisplásicos

Leucemia mieloide aguda

TRASTORNOS DEL SISTEMA LINFOIDE

Ganglios linfáticos y linfocitos normales

Trastornos benignos del sistema linfoide

Linfocitosis

Plasmacitosis

Linfocitopenia

Hiperplasia reactiva de los ganglios linfáticos

Histiocitosis sinusal

Linfadenopatía dermatopática

Linfomas malignos

Célula B precursora de la leucemia linfoblástica aguda y del linfoma

Célula T precursora de la leucemia linfoblástica aguda y del linfoma

Linfomas de célula B madura (periférica)

Neoplasias de célula NK y célula T madura (periféricas)

Linfoma de Hodgkin

Trastornos linfoproliferativos relacionados con inmunodeficiencia

Trastornos histiocitarios

Proliferaciones histiocitarias

Neoplasias histiocitarias

Histiocitosis de células de Langerhans

BAZO

Anatomía y función

Trastornos del bazo

TIMO

Anatomía y función

Agenesia y displasia

Hiperplasia tímica

Timoma

Timoma maligno

Otros tumores del timo

CÉLULAS MIELOPOYÉTICAS ÓSEAS Y NORMALES

Embriología

El origen del blastocito hematopoyético es controvertido, pero probablemente se origina en el mesodermo de la región del mesonefros intraembrionario aórtico/gonadal o incluso en el mismo saco vitelino, o en ambos. La formación de células sanguíneas se desplaza desde el saco amniótico hacia el hígado fetal alrededor del tercer mes de la vida embrionaria. Los blastocitos hematopoyéticos y las células precursoras eritroides abarcan la mayoría de los tejidos hematopoyéticos durante las etapas iniciales de la formación de células sanguíneas en el hígado fetal, pero la producción de megacariocitos y neutrófilos maduros sucede un poco después. Durante la fase hepática de la eritropoyesis también acontece el cambio de la producción de las hemoglobinas embrionarias a las hemoglobinas fetales de los eritrocitos.

Los blastocitos hematopoyéticos migran del hígado a la médula ósea alrededor del cuarto mes de embriogénesis, y para la semana 26 de la vida intrauterina la médula ósea se convierte en el sitio primario de hematopoyesis. Al nacer, la formación hepática de células sanguíneas en el hígado desaparece y la hematopoyesis de la médula ósea termina por establecerse de manera definitiva.

Desde el nacimiento a la pubertad, todas las cavidades óseas esqueléticas presentan una población densa de tejido hematopoyético (médula roja), el cual es capaz de producir todos los tipos de células sanguíneas, eritroides, mieloides y linfoides. Después, la médula roja se confina en gran medida en las regiones epifisarias proximales de los

huesos húmero y fémur y en los huesos planos (cráneo, escápula, clavículas, esternón, costillas, vértebras y pelvis). En el adulto, el tejido adiposo ocupa la mayor parte del espacio disponible dentro de las cavidades medulares del esqueleto, lo que resulta en una "médula amarilla" inactiva. La médula ósea del esqueleto axial continúa activa hasta edades tardías, cuando la resorción del hueso esponjoso agranda las cavidades medulares y conduce a su reemplazo graso adicional. Debe destacarse que las cuentas de sangre periférica se mantienen normales incluso con la disminución de gran parte de la médula roja.

La expansión local de la médula roja (celular) y la reactivación de la médula amarilla periférica permiten al sistema hematopoyético satisfacer las demandas fisiológicas de una mayor formación de células sanguíneas. La reactivación de la hematopoyesis hepática y esplénica se produce rara vez durante la vida adulta. *El hallazgo de hematopoyesis extramedular significativa en la etapa adulta suele sugerir un trastorno clonal (maligno) y no un proceso reactivo.*

Médula ósea

Las células hematopoyéticas derivan de blastocitos multipotenciales

La médula ósea consiste en una compleja red de cordones sólidos separados por sinusoides (fig. 20-1). Los cordones están compuestos por células estromáticas y hematopoyéticas vinculadas de forma estrecha por la matriz extracelular. La barrera semipermeable entre los sinusoides y los cordones consiste en una capa de células endoteliales, una delgada membrana basal y una capa externa con interrupciones de células adventicias

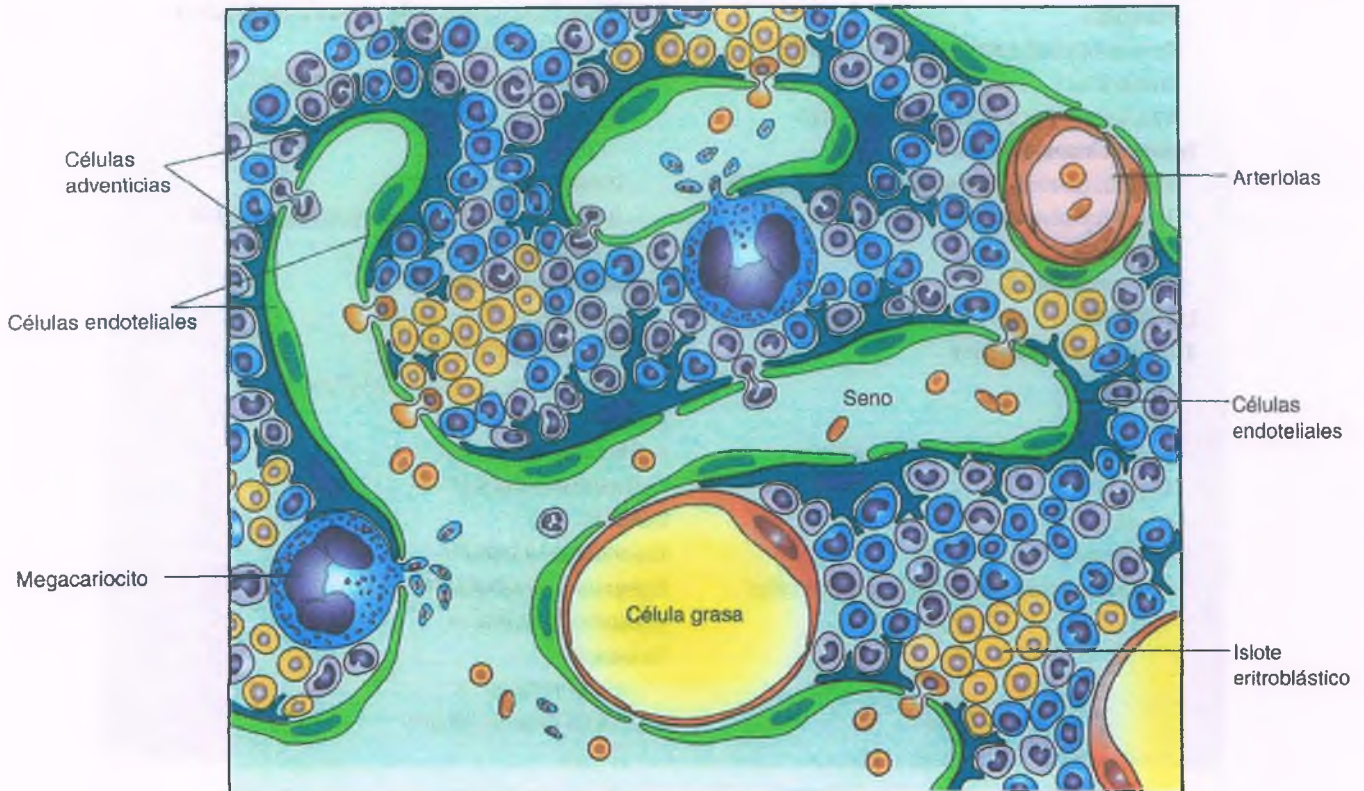


Figura 20-1. Estructura normal de la médula ósea. Los sinusoides representan el sitio principal de salida de las células hematopoyéticas de la médula ósea. Obsérvese que la médula ósea no tiene conductos linfáticos.

reticulares. Estas células reticulares se ramifican de forma extensa a través de los cordones y proporcionan un andamiaje a las células estrómicas y hematopoyéticas. Las células estrómicas de la médula ósea incluyen macrófagos, células endoteliales, linfocitos y fibroblastos.

Las islas de eritroblastos, que por lo regular se localizan en anillos concéntricos alrededor de un macrófago que almacena el exceso de hierro (llamados de manera equivocada "enfermeras de la célula"), están presentes dentro de los cordones. Las islas eritroides se sitúan cerca de las paredes sinusoidales, como lo hacen los megacariocitos; los precursores de granulocitos se localizan de manera más profunda en los cordones, adyacentes a las trabéculas óseas.

CÉLULAS MADRE: Los blastocitos hematopoyéticos pluripotenciales son un fondo de autopropagación en el que la diferenciación y la salida se equilibran con la autorrenovación (fig. 20-2). Los blastocitos representan sólo una pequeña proporción de la masa total de células hematopoyéticas, y se encuentran mezclados con células hematopoyéticas progenitoras y otras células más maduras. Son pequeños, mononucleares y difíciles de identificar mediante la observación microscópica. Los blastocitos hematopoyéticos son células semidormidas (no realizan el ciclo celular normal) que sufren diferenciación en células progenitoras de la línea celular específica que se necesite. Cuando los elementos medulares se inyectan en ratones radiados, los blastocitos forman colonias visibles en el bazo ("unidad esplénica formadora de colonias" [CFU-S]). En cultivos de médula ósea, los blastocitos forman colonias que contienen células multipotenciales denominadas elementos granulocito, eritroide, macrófago y megacariocito (CFU-GEMM) y células precursoras linfocíticas (CFU-L).

CÉLULAS PROGENITORAS: Como los blastocitos, las células progenitoras son de tamaño pequeño a mediano, mononucleares, y se parecen a los linfocitos maduros. En un cultivo, dan origen a colonias de una progenie diferenciada. La célula progenitora comprometida a la producción de eritrocitos forma colonias exuberantes en forma de estallido ("unidad de formación eritroide en estallido" [BFU-E]). Cada generación subsiguiente de BFU-E produce colonias más pequeñas, hasta que una célula progenitora final, la "unidad formadora de colonias eritroides" (CFU-E), produce sólo una clona pequeña de eritroblastos maduros.

Las líneas celulares granulocitaria y monocitaria derivan de una célula progenitora única. Esta célula, denominada "unidad formadora de colonias de granulocitos-monocitos" (CFU-GM), produce una colonia de células granulocitarias y monocitarias. A medida que las células maduran, sus progenies sufren un compromiso mayor hacia los leucocitos polimorfonucleares (CFU-G) o monocitos/macrófagos (CFU-M). Los eosinófilos y basófilos también tienen células progenitoras específicas (CFU-Eo y CFU-Ba, respectivamente). "Las células progenitoras megacariocitarias" (CFU-Meg) producen colonias *in vitro* que consisten en cuatro a ocho megacariocitos.

FACTORES DE CRECIMIENTO: Las células hematopoyéticas de la médula ósea ayudan a mantener el tamaño de la masa de células sanguíneas circulantes, por lo cual se ajustan para compensar la senescencia de las células sanguíneas o su pérdida. Tal regulación es mediada por factores de crecimiento que afectan la velocidad de proliferación celular, de manera primaria en el compartimiento de la célula progenitora. Entre ellos destacan:

- El factor del blastocito (también conocido como ligando c-KIT) y el ligando Flt-3 (Flt 3L) apoyan la supervivencia y proliferación de los blastocitos pluripotenciales, de la CFU-GEMM y de varias células progenitoras.
- La interleucina (IL) 3 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) son importantes en la proliferación de la CFU-GEMM y de múltiples CFU.
- El G-CSF y el M-CSF promueven la maduración granulocitaria y monocitaria a partir de CFU-G y CFU-M, respectivamente.
- La eritropoyetina (EPO) es liberada por células peritubulares intersticiales del riñón en respuesta a la hipoxia y activa a las células progenitoras eritroides.

- La trombopoyetina facilita la producción y maduración de megacariocitos.

Numerosos factores de crecimiento, en particular GM-CSF, G-CSF y EPO, se utilizan de manera amplia para tratar lesiones que requieren estimular la hematopoyesis (p. ej., la pancitopenia posquimioterapia, en especial la neutropenia, la movilización de blastocitos antes de trasplantes de médula ósea, la insuficiencia renal).

CÉLULAS PRECURSORAS: El siguiente paso en la hematopoyesis es la maduración de las células progenitoras a células precursoras denominadas blastos (fig. 20-2). *Es sólo en la etapa precursora y después de que las células son morfológicamente reconocibles en términos de su linaje.* La maduración de las células precursoras a células maduras se caracteriza por la inactivación progresiva del material nuclear y la maduración del citoplasma, que contiene los elementos funcionales de las células (p. ej., hemoglobina en los eritrocitos maduros, enzimas citotóxicas en los neutrófilos).

- **Células precursoras eritroides:** El proeritroblasto representa la primera etapa en la maduración de los eritrocitos. Como otras células blásticas comprometidas, éstas son relativamente bajas en número comparadas con las formas maduras subsiguientes de las series celulares. Mediante técnicas de tinción para la microscopía óptica estándar, se observa que el proeritroblasto tiene un citoplasma intensamente basófilo (azul) con un gran núcleo redondeado, cromatina abierta fina y nucléolos visibles. La maduración en la serie eritroide está marcada por una disminución progresiva del tamaño nuclear y un incremento en la densidad de la cromatina nuclear, así como una hemoglobinización progresiva del citoplasma, el cual se caracteriza por un cambio gradual del citoplasma de azul a rosado. Los reticulocitos son la etapa final de la maduración de la célula eritroide en la médula ósea. Los núcleos se extruyen desde los eritroblastos ortocromáticos, por lo que en el reticulocito sólo se conservan las mitocondrias y los polirribosomas productores de hemoglobina. Después de ser liberados desde la médula ósea, los reticulocitos pierden su capacidad de metabolismo aerobio y de síntesis de hemoglobina, y después de 1 a 2 días se vuelven eritrocitos maduros.
- **Células precursoras granulocitarias:** Los mieloblastos tienen núcleos redondeados a ovals con cromatina delicada, múltiples nucléolos visibles y un citoplasma azul grisáceo. La siguiente etapa, la de promielocitos, tiene núcleos similares, pero su citoplasma contiene gránulos primarios (azurófilos). La maduración de promielocitos a neutrófilos maduros incluye 1) la condensación progresiva de la cromatina nuclear, 2) la lobulación nuclear incrementada y 3) la aparición de gránulos secundarios (específicos). Los basófilos y eosinófilos derivan de células progenitoras y precursoras específicas; como los neutrófilos, se distinguen por sus gránulos secundarios.
- **Células precursoras monocitarias:** La formación paralela de monocitos a partir de monoblastos también incluye un proceso de condensación nuclear, pero con una lobulación nuclear menos acentuada. El citoplasma se vuelve gris, con sólo unos pocos gránulos rosados o púrpuras. *Después de que un monocito abandona la corriente sanguínea, se vuelve miembro del sistema de fagocitos mononucleares.* Según su localización tisular y su función como fagocito (fijo o ambulante) o como inmunorregulador (células reticulares dendríticas, células de Langerhans), pueden sufrir diferenciación ulterior.
- **Precursores megacariocitarios:** Los megacariocitos de la médula ósea maduran a células gigantes multilobuladas por varias divisiones endomitóticas. Después de alcanzar una cierta ploidía, el citoplasma se vuelve punteado y azurófilo, y acaba por liberarse en los sinusoides como cintas largas que contienen plaquetas. También se liberan algunos megacariocitos intactos, y su producción de pla-

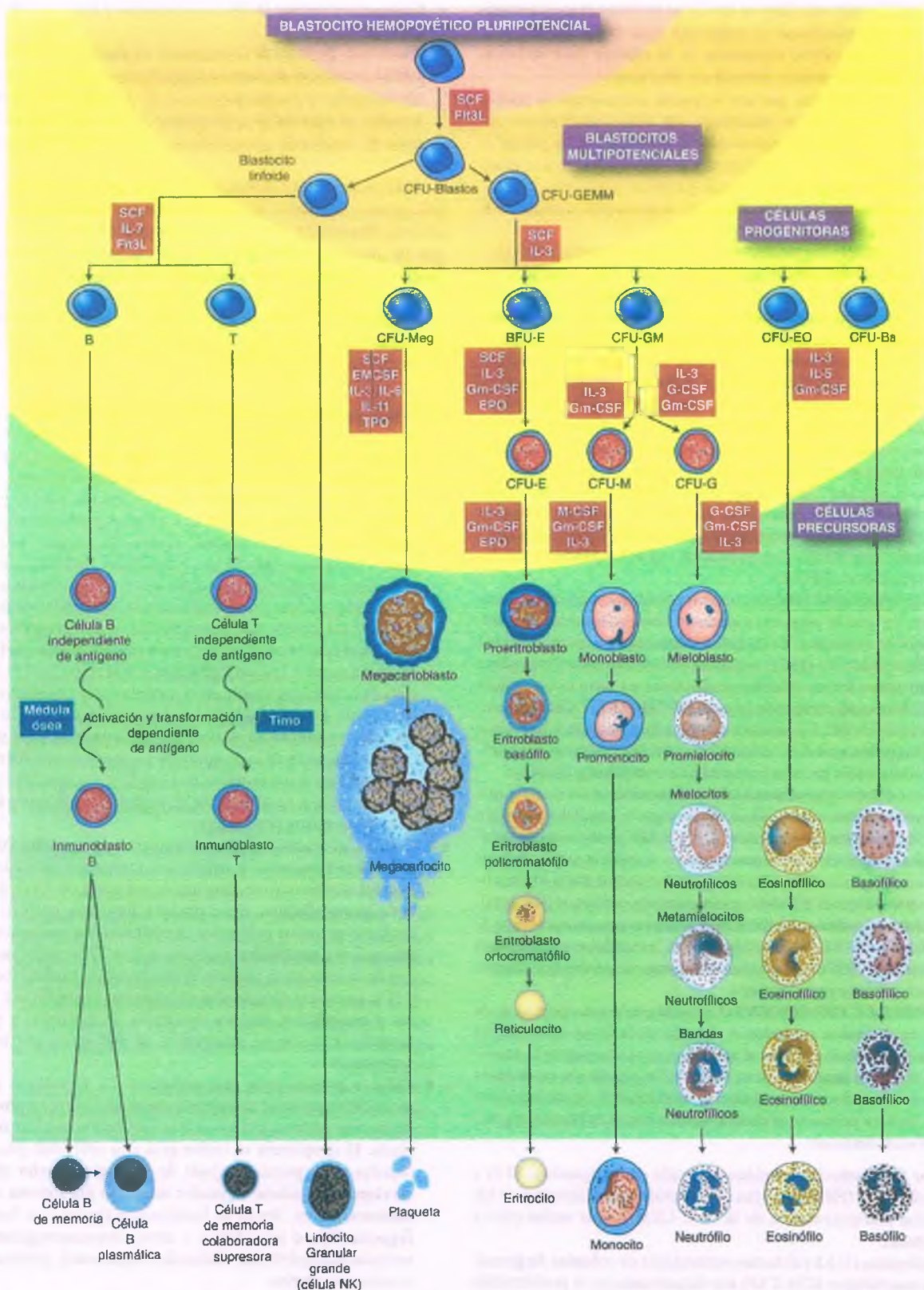


Figura 20-2. Diferenciación y maduración celular de los componentes linfoides y mieloides del sistema hematopoyético. Sólo las células precursoras (blastos y células en maduración) son identificables mediante la evaluación de la médula ósea con el microscopio de luz. UFB, unidad formadora de brotes; UFC, unidad formadora de colonias (Ba, basófilos; E, eritroide; Eo, eosinófilos; G, leucocitos polimorfonucleares; GM, granulocitos-monocitos; M, monocito/macrófagos; EPO, eritropoyetina; Gm-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IL, interleucina; NK, asesina natural; SCF, factor del blastocito; TPO, trombopoyetina.

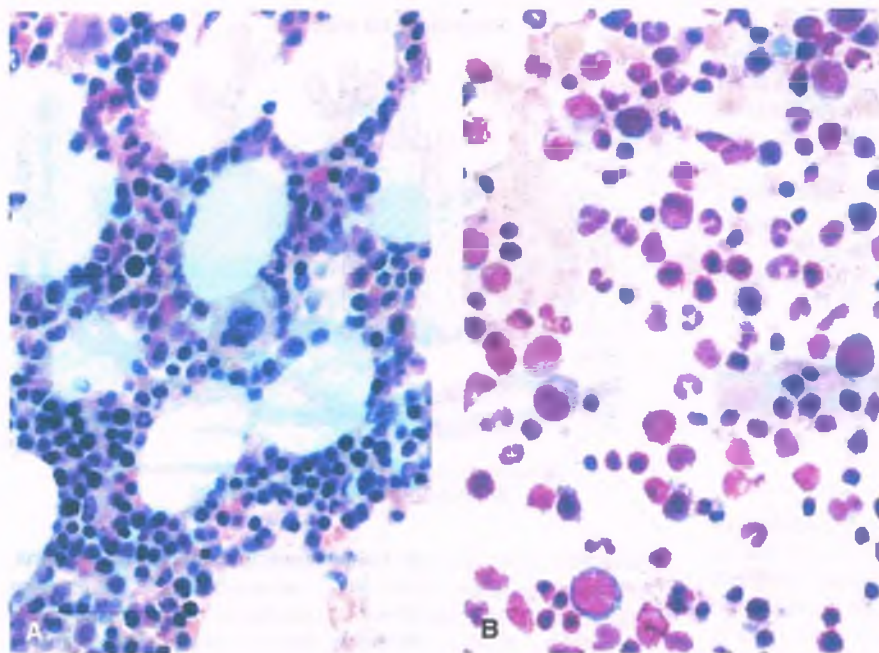


Figura 20-3. Médula ósea normal. A. Corte de tejido en el que se muestra la interrelación normal de los elementos celulares hematopoyéticos con respecto a las células grasas, una relación normal entre mieloide y eritroide (2:1) y un megacariocito en el centro del campo (tinción con hematoxilina y eosina). B. Frotis de un aspirado de médula ósea del mismo paciente en el que se demuestran elementos hematopoyéticos normales en diferentes etapas de diferenciación (tinción de Wright-Giemsa).

quetas se produce después de que son atrapados en la microcirculación pulmonar.

LIBERACIÓN DESDE LA MÉDULA: Después de su maduración, las células hematopoyéticas dejan el ambiente de la médula ósea a través de los sinusoides e ingresan en la circulación sanguínea. *La homeostasis del sistema hematopoyético es regulada en gran medida a través de interacciones intercelulares en el microambiente de la médula ósea y/o por diversas citocinas que pueden tener efecto estimulante o inhibitor.* Los mecanismos de liberación celular de la médula ósea responden a las necesidades de la circulación periférica y pueden proveer con rapidez un incremento de células maduras en una situación de urgencia (es decir, eritrocitos maduros y/o reticulocitos durante una hemorragia aguda o neutrófilos segmentados en el contexto de una infección aguda).

Morfología

Los elementos celulares de la médula ósea se evalúan de manera usual mediante una biopsia central con aguja y aspiración de la cresta iliaca posterior. En lactantes, la médula ósea también puede obtenerse de la cara anterior de la tibia, mientras que en los adultos puede recurrirse al esternón (esto último se realiza rara vez). El examen de secciones de las biopsias centrales de la médula ósea permite la evaluación de la cantidad de elementos hematopoyéticos y de la arquitectura medular (fig. 20-3 A), en tanto que cada uno de los linajes celulares específicos de la médula ósea se identifica y evalúa en extendidos teñidos preparados a partir de médula ósea líquida aspirada (fig. 20-3 B). En el adulto normal de edad media, alrededor de la mitad de las células de las biopsias centrales de la médula ósea son células grasas y la otra mitad son células hematopoyéticas en división y diferenciación activa. La proporción de células hematopoyéticas con respecto a las células grasas se denomina **celularidad** y varía con la edad. La celularidad de la médula ósea es alta en los niños y baja en la vejez.

Los elementos hematopoyéticos celulares de la médula ósea consisten sobre todo en precursores granulocitarios en maduración, en precursores eritroides y megacariocitos. A esto se llama con frecuencia **hematopoyesis de triple linaje**. La proporción de células mieloides con respecto a las eritroides (es decir, la **relación M:E**) se encuentra en rangos típicos de 2:1

a 5:1 (tabla 20-1). Hay por lo general dos o tres megacariocitos por campo de gran aumento. Las células monocitarias, los linfocitos y las células plasmáticas se encuentran en números bajos en condiciones normales. La médula ósea normal contiene únicamente el 3% de células plasmáticas, hasta un 20% de los linfocitos y sólo escasas células cebadas y macrófagos. Como hecho a destacar, las células blásticas son también escasas en número fuera del contexto de una enfermedad mieloides (por lo regular, menores del 3% en los adultos normales). Un cambio en el número y la distribución normal de las células maduras con respecto a las células inmaduras se denomina con frecuencia una **desviación a la izquierda** o una **desviación a la inmadurez**. Esto puede producirse en procesos reactivos y neoplásicos. *El número de células blásticas que se encuentra en la médula ósea puede ser útil para distinguir entre estas dos amplias categorías, ya que el número de células blásticas en la médula ósea no se incrementa en los estados verdaderamente reactivos.* Además de permitir la determinación de la celularidad y la proporción de los diferentes

Tabla 20-1

Médula ósea normal del adulto (edad de 18 a 70 años)

Relación entre grasa y células: 50:50 \pm 15%

Relación entre mieloide y eritroide: 2:1-5:1

Distribución celular (% del área superficial)

Células grasas: 35-65%

Serie eritroide: 10-20%

Serie granulocitaria (mieloide): 40-65%

Megacariocitos: 2-5/por campo de gran aumento

Células plasmáticas: <3% de las células nucleadas

Linfocitos: <20% de las células nucleadas

No hay fibrosis

tipos celulares (hecho por conteo celular diferencial), el examen de la médula ósea también permite la valoración citológica crítica de la evidencia de maduración normal de las células precursoras hematopoyéticas. *La desincronización o aberración del proceso altamente regulado de la maduración nuclear y citoplasmática representa evidencia de enfermedad de la médula ósea.*

Para finalizar, el metabolismo del hierro puede evaluarse mediante la tinción del aspirado de la médula ósea con azul de Prusia. Si se usa esta tinción, puede reconocerse el almacenamiento de gránulos de hierro y de gránulos de hierro sideroblásticos dentro del citoplasma de los macrófagos y de los precursores de los eritrocitos nucleados, respectivamente.

ERITROCITOS

Estructura y función normales

Los eritrocitos, o glóbulos rojos, transportan oxígeno a los tejidos. Los eritrocitos maduros son discos de 7 a 8 μm , bicóncavos, carentes de núcleo, y de un tamaño similar al del núcleo de un linfocito pequeño (fig. 20-4). En el frotis de sangre teñido con la coloración de Wright son redondos, con citoplasma rojizo, eosinófilo. Deben el color rojo a la hemoglobina, su principal componente citoplasmático. Debido a la forma de disco bicóncavo, los eritrocitos muestran un área pálida central que se aproxima a una tercera parte del diámetro de la célula. Los eritrocitos se liberan desde la médula como reticulocitos, los cuales son más grandes y tienen un citoplasma gris basófilo más difuso que los eritrocitos maduros. La policromatofilia del reticulocito es una consecuencia de su contenido más alto en ribosomas, ya que estas células todavía sintetizan hemoglobina.

La membrana del eritrocito está fija a su red citoesquelética interna (fig. 20-5). Las proteínas transmembrana que actúan como receptores, canales y como fijadoras de otros componentes de la membrana, así como el citoesqueleto subyacente, se insertan en la bicapa de lípidos. *La adición de grupos carbohidratos a algunas proteínas de la membrana conduce a la formación de grupos antigénicos diferentes en los eritrocitos.* El citoesqueleto eritrocitario contiene dímeros de espectrina y otras proteínas estabilizantes (anquirina, actina, banda 4.1) conectados, que permiten la deformabilidad inherente de los eritrocitos. *Los cambios en esta unidad membrana-citoesquelética conducen a aumentar la rigidez celular y la destrucción prematura de los eritrocitos circulantes.*

La hemoglobina explica la capacidad de transportar oxígeno de los eritrocitos. Cada molécula de hemoglobina contiene cuatro grupos

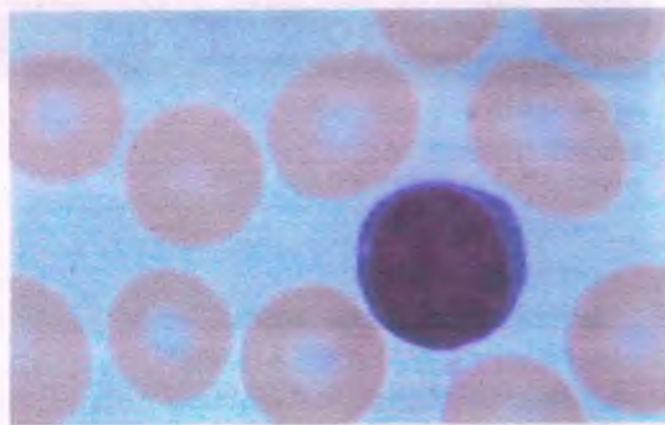


Figura 20-4. Los eritrocitos normales son casi del mismo tamaño que los núcleos de los linfocitos pequeños (alrededor de 7 micras).

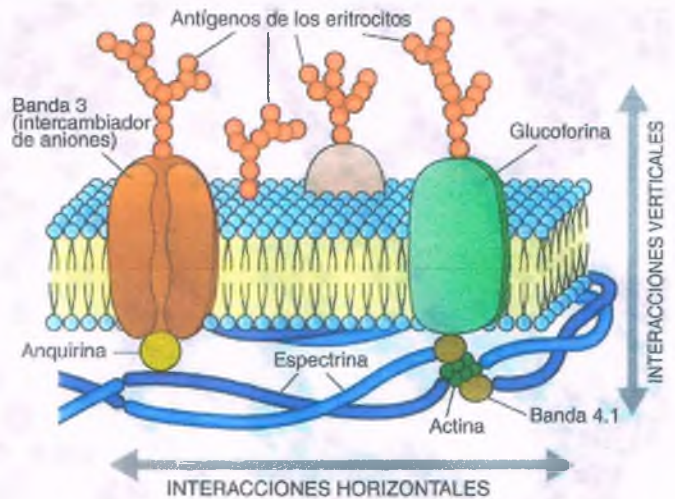


Figura 20-5. Estructura de la membrana plasmática eritrocitaria. Numerosas interacciones estabilizan la membrana. Las dos interacciones verticales son la de la espectrina-anquirina-banda 3 y espectrina-proteína 4.1-glucorina. Las dos conexiones horizontales son de heterodímeros de espectrina y de espectrina-actina-proteína 4.1.

hemo y cuatro cadenas de globina y, cuando se satura por completo, transporta cuatro moléculas de oxígeno. La porción hemo de la molécula consiste en un anillo de porfirina (protoporfirina IX), con un ion ferroso (Fe^{2+}). La porción globina de la molécula tiene dos cadenas proteínicas diferentes pareadas. La hemoglobina normal más abundante, la hemoglobina A, contiene dos cadenas de globina alfa (α) y dos cadenas de globina beta (β). De manera habitual, otras hemoglobinas están presentes en cantidades menores en los adultos sanos e incluyen a la hemoglobina F y a la hemoglobina A_2 . Además de dos cadenas α cada una, éstas tienen dos cadenas de globina gamma (γ) y dos cadenas de globina delta (δ), respectivamente, en lugar de las cadenas de globina β .

Cada grupo hemo interactúa con un bolsillo hidrófobo de una cadena de globina y la molécula completa tiene una estructura terciaria globular. La hemoglobina desoxigenada tiene menor afinidad por el oxígeno y requiere una tensión de oxígeno mayor para que se produzca la unión de éste con el hemo. Después de esta interacción inicial, la molécula de hemoglobina sufre un cambio conformacional que facilita la unión subsecuente del oxígeno a sus tres restantes grupos hemo. El aumento progresivo en la afinidad del oxígeno se refleja en la forma sigmoidea de la curva de disociación del oxígeno (fig. 20-6). La inclinación de la curva de disociación del oxígeno puede moverse hacia la derecha a raíz de una acidosis o un aumento de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) (un producto de una vía alterna de la glucólisis), lo que incrementa la liberación de oxígeno tisular. La alcalosis desvía la curva hacia la izquierda y resulta en una capacidad de unión de oxígeno aumentada.

La vida promedio del eritrocito en sangre es de 120 días. En los eritrocitos viejos surgen cambios en las proteínas y los fosfolípidos de la membrana, que posiblemente representan señales para su remoción por parte de los fagocitos mononucleares.

El componente eritroide de la sangre se analiza mejor mediante un conteo completo de sangre más el examen microscópico de un frotis sanguíneo (tabla 20-2). El conteo completo de sangre mide la hemoglobina (Hgb), la cuenta de eritrocitos (CE) y el volumen corpuscular medio (VCM). A partir de estos valores, pueden calcularse parámetros adicionales como el hematócrito ($\text{Hct} = \text{VCM} \times \text{CE}$), la hemoglobina corpuscular media ($\text{HCM} = \text{Hgb}/\text{CE}$) y la concentración media de

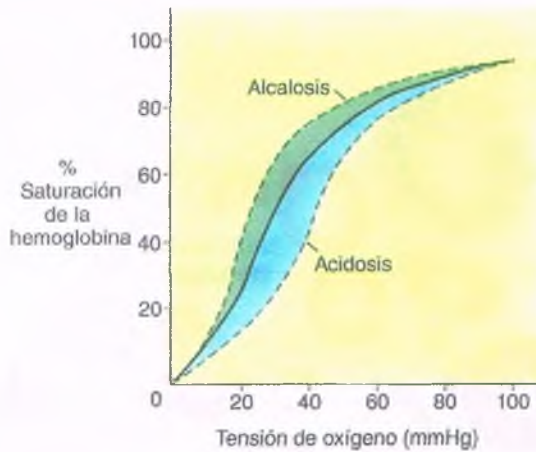


Figura 20-6. Curva de disociación de oxígeno de la hemoglobina. A medida que el pH se reduce (acidosis) la afinidad del oxígeno disminuye (desviación a la derecha); con el incremento del pH (alcalosis), la afinidad aumenta (desviación a la izquierda).

Tabla 20-2

Cuenta sanguínea completa (CSC): valores normales del adulto

Eritrocitos

Hemoglobina	Varones, 140–318 g/dl Mujeres, 120–316 g/dl
Hematócrito	Varones, 40–54% Mujeres, 35–47%
Cuenta de eritrocitos	Varones, $4.5\text{--}6 \times 10^6/\mu\text{l}$ Mujeres, $4\text{--}5.5 \times 10^6/\mu\text{l}$
Reticulocitos	0.5%–2.5%

Índices

Volumen corpuscular medio	82–100 μm^3
Hemoglobina corpuscular media	27–34 pg
Concentración de hemoglobina corpuscular media	32%–36%

Leucocitos

	Cuenta absoluta/ μl	Cuenta diferencial (%)
Leucocitos	4 000–11 000	
Granulocitos neutrófilos	1 800–7 000	50–60
Neutrófilos en banda	0–700	2–4
Linfocitos	1 500–4 000	30–40
Monocitos	0–800	1–9
Basófilos	0–200	0–1
Eosinófilos	0–450	0–3

Plaquetas

Valor normal cuantitativo:	150 000/ μl
Estimación cualitativa en el frotis: número de plaquetas/campo de inmersión en aceite $\times 10\ 000$ = cuenta plaquetaria estimada	
Relación normal de los eritrocitos con respecto a las plaquetas:	15:1 a 20:1

hemoglobina corpuscular (CMHC = Hgb/Hct). El grado de variación del tamaño del eritrocito o de la anchura de distribución de los eritrocitos también se derivan de los valores anteriores. Los reticulocitos pueden cuantificarse de manera exacta mediante coloraciones supravitales que tiñen sus agregados ribosómicos citoplasmáticos.

Anemia

La anemia es una reducción en la masa de eritrocitos circulantes. El diagnóstico de anemia se hace mediante la demostración de una reducción en la hemoglobina, el hematócrito o en la cuenta de eritrocitos. La anemia conduce a un transporte disminuido de oxígeno en la sangre y acaba por causar hipoxia tisular.

Las anemias se clasifican por su morfología o fisiopatología

La clasificación morfológica de anemia se basa en el aspecto de los eritrocitos, según lo determinan los contadores automatizados de sangre, y mediante la evaluación microscópica de un frotis sanguíneo. El tamaño de los eritrocitos (que por lo general miden los analizadores) se refleja en el VCM, lo cual permite la división de las anemias en tres grupos: 1) **microcítica** (VCM disminuido), 2) **normocítica** y 3) **macroscítica** (VCM incrementado) (tabla 20-3). El análisis de los frotis sanguíneos puede mostrar formas anormales de eritrocitos (**poiquilocitos**), los cuales pueden verse en una gran variedad de anemias. El tipo particular de poiquilocito puede ayudar al diagnóstico (fig. 20-7).

La clasificación fisiopatológica de anemia incluye cuatro grupos principales (tabla 20-4):

1. Pérdida aguda de sangre
2. Producción disminuida de eritrocitos por la médula ósea, ya sea por defectos en el blastocito o en la célula progenitora
3. Hematopoyesis ineficaz con liberación reducida de eritrocitos de la médula
4. Destrucción aumentada de eritrocitos después de la liberación desde la médula ósea, ya sea intracorpúscular o extracorpúscular

Las anemias relacionadas con la destrucción aumentada de eritrocitos se caracterizan por lo regular por cifras más altas de reticulocitos (**reticulocitosis**), lo cual permite la distinción de otros grupos.

Tabla 20-3

Clasificación morfológica de la anemia

Macroscítica

Deficiencia nutricional	Hipotiroidismo
Uso de alcohol	Reticulocitosis
Enfermedad hepática	Enfermedad primaria de la médula ósea

Microscítica

Deficiencia de hierro
Talasemias
Sideroblástica

Normocítica

Anemia de enfermedad crónica/inflamación
Anemia de enfermedad renal
Pérdida sanguínea aguda

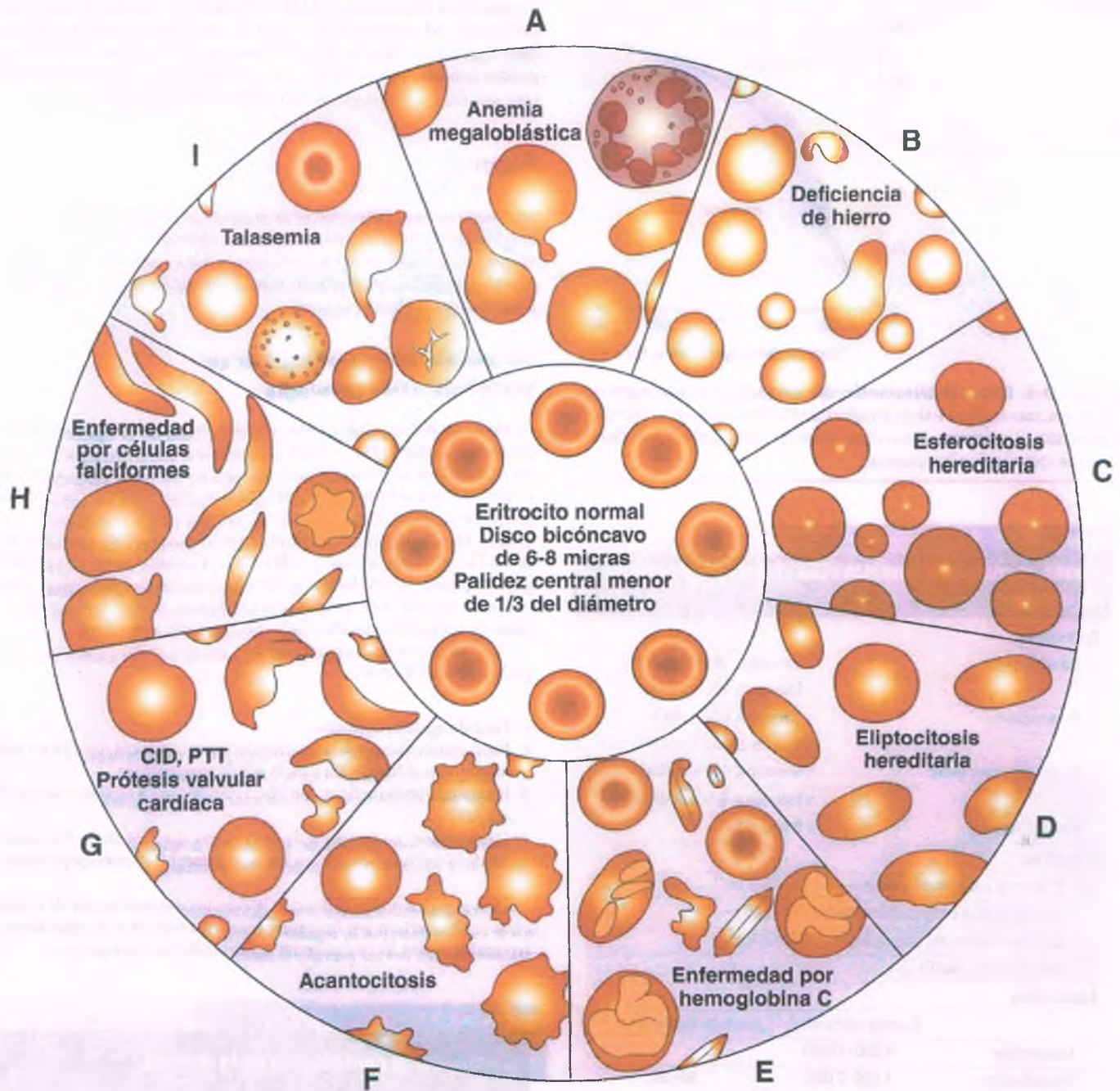


Figura 20-7. Morfología anormal del eritrocito y su relación con diferentes tipos de anemia. La morfología del eritrocito normal se muestra en el centro. **A. Anemia megaloblástica (perturbación de la síntesis del ADN, con más frecuencia causada por la deficiencia de vitamina B12 o de ácido fólico):** Macrocitos ovales, células en lágrima y neutrófilos hipersegmentados. **B. Deficiencia de hierro (perturbación en la síntesis de hemoglobina; falta de hierro):** Eritrocitos hipocrómicos, microcíticos. **C. Esferocitosis hereditaria (defecto de la membrana):** Los esferocitos perdieron la palidez central. **D. Eliptocitosis hereditaria (defecto de la membrana):** Eliptocitos. **E. Enfermedad por hemoglobina C (cadena anormal de la globina):** Células objetivo, cristales romboides. **F. Acantocitosis (defecto de lípidos en la membrana, por ejemplo, abetalipoproteinemia):** Espiculación irregular. **G. Hemólisis microangiopática (daño mecánico de los eritrocitos; coagulación intravascular diseminada [CID], púrpura trombocitopénica trombótica [PTT], secuela de prótesis valvular cardíaca):** Esquistocitos/fragmentos. **H. Enfermedad por células falciformes (cadena de la globina anormal):** Células falciformes. **I. Talasemia (trastorno en la síntesis de hemoglobina):** Eritrocitos hipocrómicos, microcíticos; poiquilocitosis; punteado basófilo; células objetivo.

Tabla 20-4

Clasificación fisiopatológica de la anemia

Pérdida aguda de sangre

Producción disminuida

Defectos del blastocito y la célula progenitora

Deficiencia de hierro	Leucemias
Anemia de la enfermedad crónica	Síndromes mielodisplásicos
Anemia aplásica	Infiltración medular
Aplasia pura de eritrocitos	Envenenamiento con plomo
Hemoglobinuria nocturna paroxística	Anemia de la enfermedad renal

Hematopoyesis ineficaz

Anemia megaloblástica

Síndromes mielodisplásicos	Talasemia
----------------------------	-----------

Destrucción aumentada

Intracorpúscular

Defecto de la membrana	Hemoglobinopatías
Defecto enzimático	

Extracorpúscular

Inmunitaria

Autoinmunitaria	Alloinmunitaria
-----------------	-----------------

No inmunitaria

Mecánica	Infeciosa
Hiperesplenismo	Química



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Frente a una anemia, el cuerpo dispone de numerosos mecanismos compensadores para aumentar el aporte de oxígeno a los tejidos.

- Gasto cardíaco aumentado
- Frecuencia respiratoria incrementada
- Desviación del flujo sanguíneo para proveer mayor perfusión tisular a los órganos vitales
- Disminuir la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno
- Mayor producción de eritrocitos por la médula ósea como consecuencia de su estimulación por la EPO

Los signos y síntomas clínicos (taquicardia, acortamiento de la respiración y soplos sistólicos) pueden desarrollarse en forma secundaria a estos procesos compensadores. Si la anemia adquiere el suficiente grado de gravedad (es decir, niveles de hemoglobina menores de 7 g/dl), la hipoxia tisular está descompensada y los datos clínicos adicionales pueden incluir fatigabilidad fácil, debilidad, angina y disnea durante el ejercicio.

La pérdida sanguínea aguda conduce a una anemia normocítica normocrómica

La anemia aguda refleja la pérdida de sangre desde el compartimento intravascular.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Las manifestaciones iniciales de la pérdida sanguínea aguda reflejan la pérdida de volumen y la perfusión tisular disminuida. Como se pierde sangre completa, la gravedad de la anemia puede pasar desapercibida de manera inicial. Sin embargo, a las 24 a 48 h de producida la hemorragia significativa, se moviliza líquido desde localizaciones extravasculares al espacio intravascular para restaurar el volumen sanguíneo total. Es en este momento cuando la extensión de la anemia se vuelve aparente, ya que la restitución de los eritrocitos no es tan rápida. Si el sangrado causal se detiene, la hiperplasia eritroidea de la médula ósea dirigida por la EPO ha de corregir de manera gradual la anemia. El examen de los frotis sanguíneos revela anomalías inespecíficas en los eritrocitos, pero se observa policromasia durante la fase de recuperación.

La producción disminuida de eritrocitos refleja con frecuencia el deterioro en el desarrollo del precursor eritrocitario

Anemia por deficiencia de hierro

La deficiencia de hierro interfiere en la síntesis normal del hemo (hemoglobina) y lleva a deteriorar la eritropoyesis y a originar una anemia. La deficiencia de hierro es la causa más común de anemia en todo el mundo.



FACTORES ETIOLÓGICOS:

La dieta del adulto occidental normal contiene alrededor de 20 mg de hierro, 1 a 2 mg de los cuales se absorben en el duodeno y en el yeyuno proximal (v. cap. 14). La velocidad de la absorción de hierro es regulada por sus pérdidas normales, pero en caso de anemia, en especial en casos de eritropoyesis ineficaz, la absorción intestinal se incrementa y en última instancia puede conducir a una sobrecarga férrica. Alrededor del 85% del hierro absorbido se transporta por medio de una proteína transportadora, la transferrina, para incorporarse a los eritrocitos en desarrollo a través de receptores específicos de la transferrina que se encuentran en su superficie. A medida que los eritrocitos se vuelven seniles, se retiran de la circulación, la hemoglobina se descompone en sus partes componentes y el hierro se recicla. El exceso de hierro se almacena como **hemosiderina** y como **ferritina**. La hemosiderina representa grandes agregados de hierro con una estructura desorganizada, mientras que la ferritina se convierte en un complejo con otra proteína (apoferritina) y su aspecto es muy organizado.

Muchas afecciones causan deficiencia de hierro. En lactantes y niños, el hierro dietético puede ser insuficiente para el crecimiento y el desarrollo. La necesidad de hierro también se incrementa durante el **embarazo** y la **lactancia**. En adultos, la deficiencia de hierro es consecuencia típica de la **pérdida crónica de sangre** o, menos comúnmente, de la **hemólisis intravascular**. Dos mililitros de sangre entera contienen 1 mg de hierro perdido del cuerpo. En la mujer en edad reproductiva, la **pérdida sanguínea ginecológica** (menstruación, parto, sangrados vaginales) es lo más común. En la mujer posmenopáusica y los varones, la deficiencia de hierro inexplicada debería motivar el estudio exhaustivo e inmediato del tubo digestivo en busca de **lesiones tumorales o vasculares**, ya que es el sitio más común de la pérdida crónica de sangre.



PATOLOGÍA:

La anemia por deficiencia de hierro se caracteriza por una anemia microcítica, hipocrómica (fig. 20-8). La variación en el tamaño y la forma eritrocitarios (**anisopoiquilocitosis**) se refleja en una anchura de distribución de los eritrocitos incrementada, la cual es una medida de la **anisocitosis**. Pueden encontrarse los **ovalocitos**, algunos de los cuales, por ser muy delgados, se designan **células lápiz**. Debido al defecto productivo de la médula, no hay reticulocitosis asociada. La médula ósea muestra hiperplasia eri-

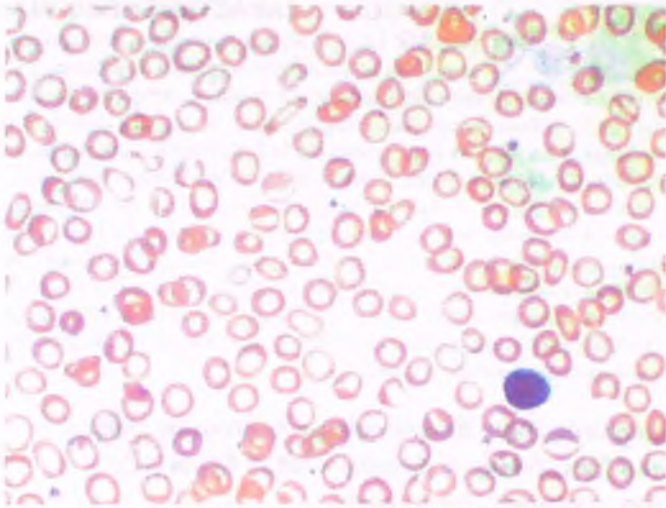


Figura 20-8. Anemia hipocrómica microcítica causada por deficiencia de hierro. Los eritrocitos presentan un tamaño significativamente menor que el núcleo de un linfocito pequeño y tienen mayor palidez central (la palidez central normal es de alrededor de una tercera parte del diámetro del eritrocito).

troidea. La tinción con azul de Prusia muestra la falta de almacenamiento de hierro eritroide.

El hierro sérico y los niveles de ferritina están disminuidos en la deficiencia de hierro, mientras que la capacidad de unión de hierro total está incrementada (debida al incremento en los niveles de transferrina sérica). En consecuencia, la saturación porcentual de la transferrina está muy reducida (con frecuencia a menos del 5%).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas de la deficiencia de hierro son los de la anemia en general. A medida que la enfermedad avanza, pueden encontrarse una lengua lisa y brillante (**glositis atrófica**) y una inflamación en los ángulos de la boca (**estomatitis angular**), así como una deformidad en forma de cuchara de las uñas de los dedos de la mano (**coiloniquia**). El tratamiento de la deficiencia de hierro incluye la corrección de la fuente de la pérdida crónica de sangre y la suplementación oral de hierro. El hierro parenteral está disponible para pacientes que no son cumplidores.

Anemia de la enfermedad crónica

La anemia de la enfermedad crónica se origina en asociación con afecciones inflamatorias crónicas y malignas.



PATOGENIA MOLECULAR: La enfermedad crónica determina el uso ineficaz del hierro almacenado en los macrófagos en la médula ósea, lo que resulta en una deficiencia férrica funcional, aunque el almacenamiento de hierro puede ser normal o incluso estar aumentado. Otros factores que pueden contribuir a la anemia son el período de vida eritrocitario disminuido, la respuesta renal de la EPO embotada a la hipoxia tisular y una respuesta menor de la médula ósea a la eritropoyetina. Las citoquinas inflamatorias (lactoferrina, IL-1, factor de necrosis tumoral α [TNF- α] y el interferón) pueden interferir en la movilización del hierro.



PATOLOGÍA: La anemia de la enfermedad crónica es de leve a moderada; con frecuencia, los eritrocitos son normocíticos e hipocrómicos, pero pueden ser microcíticos. En los

aspirados de médula ósea, la tinción con azul de Prusia muestra almacenamiento normal o incrementado de hierro en los macrófagos, pero hierro eritroide reducido. Los niveles de hierro sérico tienden a reducirse. Sin embargo, a diferencia de la anemia por deficiencia de hierro, la capacidad total de unión de hierro también tiende a reducirse (en la medida que lo hace la albúmina sérica). La cuenta de reticulocitos no aumenta de manera proporcional con el grado de la anemia. Los tratamientos exitosos de la enfermedad causal restauran los niveles normales de hemoglobina.

Anemia aplásica

La anemia aplásica es un trastorno de los blastocitos pluripotenciales producido por una falla de la médula ósea. El trastorno se caracteriza por médula ósea hipocelular y pancitopenia (niveles circulantes disminuidos de todos los elementos formes de la sangre).



PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:

La anemia aplásica resulta de la lesión de los blastocitos de la médula ósea. La mayoría de los casos es idiopática y es difícil identificar una causa etiológica específica de iniciación (tabla 20-5). Hay dos mecanismos principales de lesión del blastocito. El primero es una lesión predecible, dependiente de la dosis, tóxica, tipificada por la exposición a ciertos fármacos quimioterápicos, agentes químicos y radiación ionizante. El otro es una lesión inmunitaria idiosincrática, dependiente de la dosis, como se observa en los casos idiopáticos o después de la exposición a ciertos fármacos o infecciones virales. Rara vez la anemia aplásica (p. ej., la anemia de Fanconi) puede ser hereditaria. Según sea su causa, la lesión del blastocito puede o no ser reversible.

En algunos pacientes, la etiología inmunitaria de la lesión en el blastocito se apoya en la respuesta clínica a la globulina antitimocito u otros agentes inmunosupresores. En otros casos de anemia aplá-

Tabla 20-5

Etiología de la anemia aplásica

Idiopática (dos tercios de los casos)

Radiación ionizante

Fármacos

Agentes quimioterápicos

Cloranfenicol

Anticonvulsivos

Agentes antiinflamatorios no esteroideos

Oro

Químicos

Benceno

Virus

Virus de la hepatitis C (VHC)

Virus de Epstein-Barr (VEB)

Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Parvovirus B-19

Hereditaria

Anemia de Fanconi

sica, la evolución subsecuente de los trastornos clonales del blastocito (hemoglobinuria nocturna paroxística, mielodisplasia, leucemia aguda) sugiere una anomalía intrínseca de éstos. La anemia aplásica relacionada con la anemia de Fanconi (v. a continuación) es causada por mutaciones en la línea germinal de los genes *FANC* (complementación de la anemia de Fanconi), que producen inestabilidad cromosómica cuando se exponen a la radiación ionizante o a los agentes alquilantes. En este síndrome, la anemia aplásica suele manifestarse en la primera década de la vida.



PATOLOGÍA: La médula ósea de la anemia aplásica muestra celularidad reducida variable, de acuerdo con la etapa clínica de la enfermedad. Las células de los linajes mieloide, eritroide y megacariocítico son las más escasas, con un incremento relativo de los linfocitos y las células plasmáticas medulares. A medida que la celularidad de la médula ósea disminuye, hay un incremento correspondiente de grasa (fig. 20-9). La anemia, la leucopenia (sobre todo la granulocitopenia) y la trombocitopenia caracterizan a la anemia aplásica. Pese a los niveles elevados de EPO, la reticulocitosis no se presenta, lo cual destaca el defecto subyacente del blastocito.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con anemia aplásica se presentan con signos y síntomas atribuibles a la pancitopenia, es decir, debilidad, fatiga, infección y sangrados. La anemia aplásica de quienes no reciben tratamiento tiene un pronóstico sombrío, con una supervivencia mediana de 3 a 6 meses. Sólo el 20% sobrevive más de 1 año. Con frecuencia, el tratamiento inmunosupresor conduce a remisiones transitorias y el trasplante de médula ósea o blastocitos puede ser curativo.

Aplasia pura de eritrocitos

La aplasia pura de eritrocitos es la supresión selectiva de los precursores eritroides comprometidos de la médula ósea. Los leucocitos y las plaquetas están indemnes.



PATOGENIA MOLECULAR: La aplasia pura de eritrocitos resulta con más frecuencia de una supresión inmunitaria de la producción de eritrocitos, el estímulo de la cual se desconoce. En ocasiones, es secundaria a una infec-

ción viral (parvovirus B19) o a lesiones clínicas (p. ej., timoma, hiperplasia tímica). El sistema del antígeno P de la membrana de los eritrocitos es un receptor del parvovirus y explica la infección restringida de los precursores eritroides por este agente.

El **síndrome de Diamond-Blackfan** es una aplasia pura de eritrocitos causada por mutaciones *de novo* o hereditarias. Se manifiesta en los primeros 2 años de vida con anemia, con o sin anomalías físicas como labio o paladar hendidos, micrognatia, anomalías en las extremidades y estatura baja. La anemia es causada por defectos de los precursores eritroides, que muestran una respuesta reducida a la eritropoyetina y capacidad disminuida en la formación de colonias y de estallido eritroides.



PATOLOGÍA: En la aplasia pura de eritrocitos, toda la celularidad medular es normal, pero hay una ausencia selectiva de precursores eritroides. Los precursores eritroides están ausentes o detenidos por completo en la etapa de eritroblasto (pronormoblasto). En casos secundarios al parvovirus B19, pueden observarse inclusiones virales intranucleares en los proeritroblastos. Los precursores mieloides y megacariocitarios son adecuados en número y muestran una maduración normal.

Los pacientes con aplasia pura de eritrocitos desarrollan anemia moderada a grave, con frecuencia con índices macrocíticos. A pesar de la EPO incrementada, no hay reticulocitosis acompañante.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La aplasia pura de eritrocitos adquirida se manifiesta como una enfermedad aguda autolimitada o un proceso con recaídas crónicas. Con frecuencia, la **aplasia pura de eritrocitos autolimitada aguda** es causada por el parvovirus B-19. Esta afección puede ser inaparente en el terreno clínico a menos que el paciente sufra de una anemia hemolítica crónica subyacente (p. ej., esferocitosis hereditaria, anemia falciforme). Tales casos pueden complicarse por una crisis aplásica (es decir, el empeoramiento súbito de la anemia).

Los pacientes con inmunocompromiso no pueden controlar la infección por el parvovirus y la anemia puede prolongarse. La **aplasia pura de eritrocitos con recaídas crónicas** puede ser idiopática o vincularse a una lesión química subyacente. En estos casos, la timectomía puede corregir la anemia.

Anemia en la enfermedad renal



PATOGENIA MOLECULAR: La anemia relacionada con la enfermedad renal crónica de diferentes causas se acompaña de **producción disminuida de EPO** y el desarrollo subsecuente de anemia. La gravedad de la anemia es proporcional al grado subyacente de insuficiencia renal. La administración de EPO recombinante es el tratamiento de elección. Han sido sugeridos (pero no demostrados) una "toxina urémica", la cual suprime a los precursores eritroides, más un componente hemolítico menor como contribuyentes a la anemia de la enfermedad renal crónica.



PATOLOGÍA: La anemia de la enfermedad renal crónica es normocítica y normocrómica. En algunos casos, pueden verse eritrocitos con membranas celulares festoneadas (células de Burr). Si la insuficiencia renal es secundaria a hipertensión maligna, puede observarse la fragmentación de los eritrocitos con formación de esquistocitos.

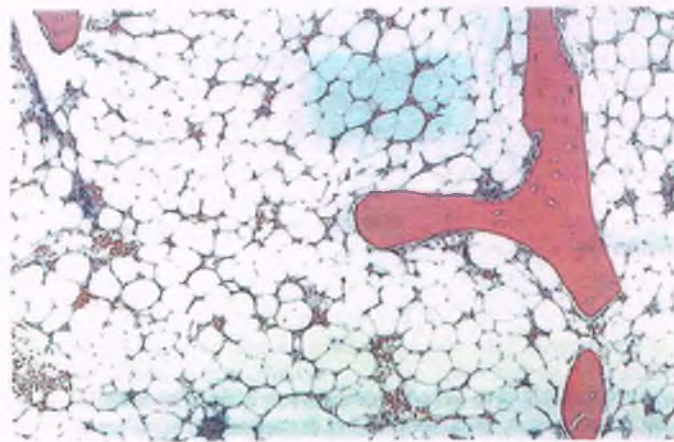


Figura 20-9. Anemia aplásica. La médula ósea consiste en gran medida en células grasas y carece de actividad hematopoyética normal.

Anemia relacionada con infiltración medular (anemia mieloptísica)

La anemia mieloptísica es una anemia hipoproliferativa asociada a infiltración de la médula ósea por una diversidad de procesos.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Cualquier proceso infiltrativo (p. ej., mielofibrosis primaria o secundaria, enfermedades malignas hematológicas, carcinoma metastásico o una enfermedad granulomatosa) puede reemplazar a los elementos hematopoyéticos normales y causar anemia (y con frecuencia también leucopenia y trombocitopenia). En un intento por mantener la producción de células sanguíneas, puede desarrollarse hematopoyesis extramedular, la mayoría de las veces en el bazo y el hígado.



PATOLOGÍA: La infiltración de la médula ósea causa anemia normocítica moderada a grave, con anisopoiquilocitosis y células en forma de lágrimas. Los granulocitos y los eritrocitos nucleados inmaduros circulantes (leucoeritroblastosis) se observan con frecuencia.

Anemia del envenenamiento por plomo

El envenenamiento por plomo resulta en anemia al interferir con numerosas enzimas participantes en la síntesis del hemo (v. cap. 8).

En la producción ineficaz de eritrocitos hay menos eritrocitos circulantes

Varias anemias reflejan una producción eritrocitaria anormal causada por una hematopoyesis ineficaz. En contraste con trastornos del blastocito o de la célula precursora, el fondo de precursores eritrocitarios de

la médula ósea está expandido. En consecuencia, se forman suficientes precursores eritrocitarios en la médula ósea, pero los eritrocitos no ingresan en la circulación.

Anemias megaloblásticas

Las anemias megaloblásticas son causadas por la síntesis trastornada de ADN, en general debida a la deficiencia de vitamina B₁₂ o ácido fólico.



PATOGENIA MOLECULAR FACTORES ETIOLÓGICOS:

La síntesis trastornada de ADN resulta en un desarrollo nuclear anormal, el cual a su vez conduce a una maduración eritrocitaria ineficaz y a anemia. De este modo, se afectan todas las líneas proliferantes. Ciertos agentes quimioterápicos (metotrexato, hidroxiurea) o fármacos antirretrovirales (5-azacitidina) también pueden causar anemia megaloblástica. Aunque de modo menos usual, pueden intervenir defectos hereditarios en el metabolismo de la purina o la pirimidina.

El folato y la B₁₂ son críticos en la síntesis normal de ADN. La transferasa de metilo convierte el metiltetrahidrofolato en tetrahidrofolato con la participación de la vitamina B₁₂ como un cofactor. La vitamina B₁₂ también se requiere para la conversión de la homocisteína en metionina. Al usar el tetrahidrofolato como un cofactor, la sintetasa de timidilato convierte el uridilato en timidilato (fig. 20-10). La reductasa de dihidrofolato restaura el tetrahidrofolato.

En la fase de la síntesis defectuosa de ADN, el desarrollo nuclear se compromete, mientras que el citoplasma madura de manera normal. Esta situación, denominada **asincronía nuclear-citoplasmática**, resulta en la formación de precursores de grandes eritrocitos nucleados (megaloblastos). Como los precursores

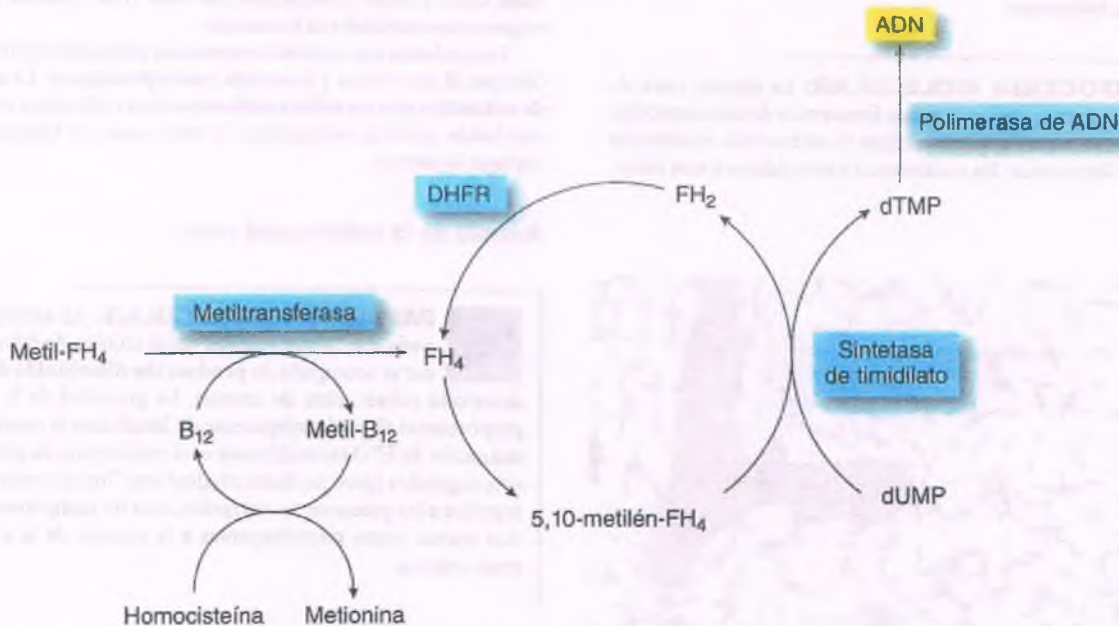


Figura 20-10. Interrelación entre el ácido fólico y la vitamina B₁₂. La transferencia de un carbono mediada por el ácido fólico metila al dUMP a dTMP, el cual entonces se usa para sintetizar ADN. Para ingresar en este sitio, el folato (metil-FH₄) es desmetilado a FH₄, lo que activa a la vitamina B₁₂ como el cofactor. En consecuencia, tanto las deficiencias de vitamina B₁₂ como del ácido fólico llevan a un deterioro en la síntesis del ADN y a la anemia megaloblástica. DHFR, reductasa de dihidrofolato. dTMP, monofosfato de desoxitimidina; dUMP, monofosfato de desoxiuridina; FH₂, dihidrofolato; FH₄, tetrahidrofolato.

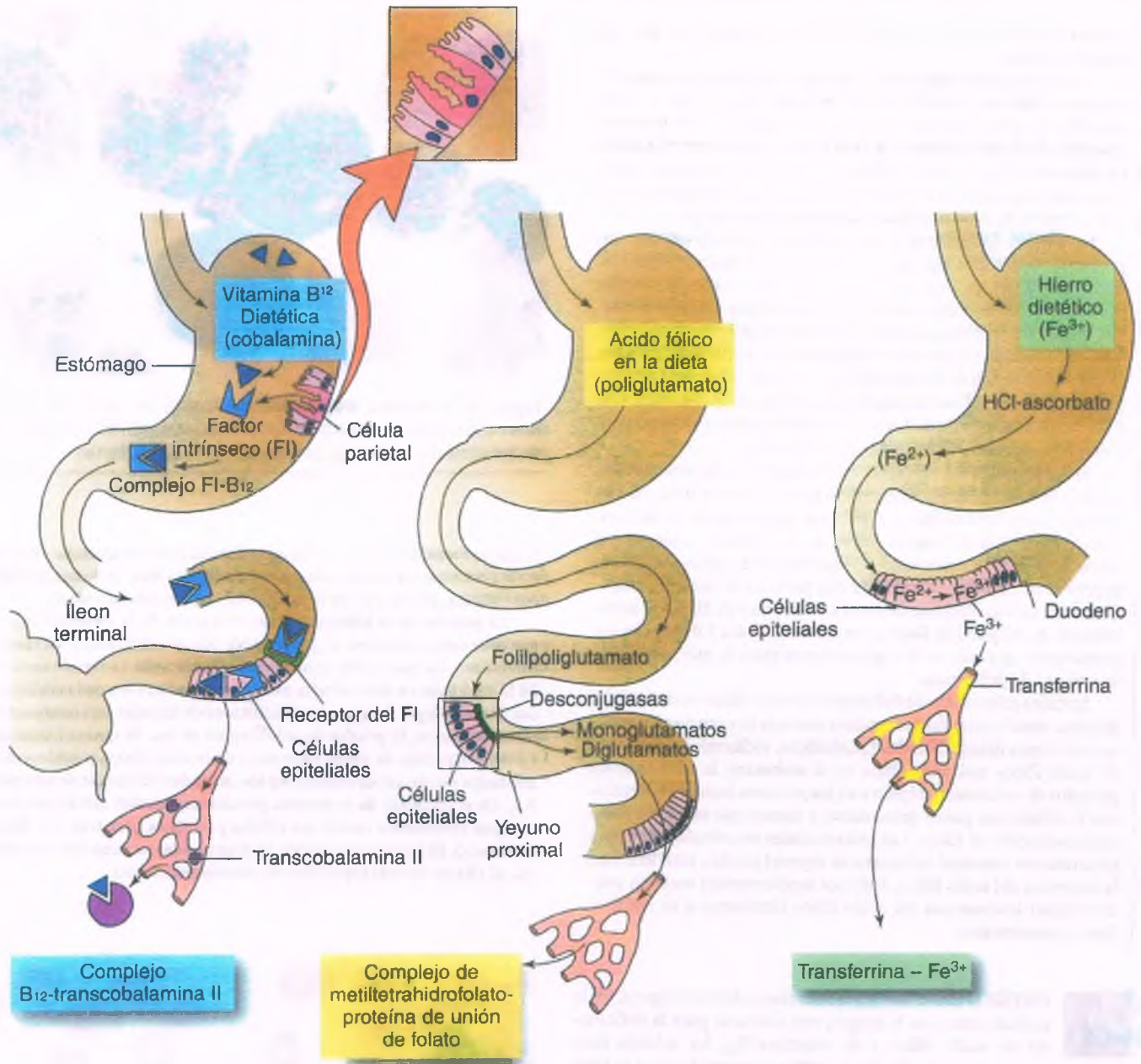


Figura 20-11. Absorción de vitamina B₁₂, ácido fólico y hierro. La absorción de la vitamina B₁₂ requiere la formación de un complejo inicial con factor intrínseco (FI), producido por las células parietales de la mucosa gástrica. De ese modo tiene lugar la absorción en el íleon terminal, donde existen receptores del complejo FI-B₁₂. La enzima conjugasa conjuga el ácido fólico dietético y lo convierte en poliglutamato. La absorción tiene lugar en el yeyuno después de la desconjugación en la luz intestinal. La reducción y la metilación resultan en la generación de metiltetrahidrofolato, el cual es transportado por la proteína de unión de folato. El hierro férrico dietético (Fe³⁺) es reducido a hierro ferroso (Fe²⁺) en el estómago y se absorbe sobre todo en el duodeno. La transferrina transporta el hierro en la circulación.

megaloblásticos no maduran por completo para liberarse en la sangre, sufren destrucción intramedular. Los eritrocitos liberados son macrofíticos.

La vitamina B₁₂ (cianocobalamina) se encuentra en una diversidad de fuentes de alimentos animales y la sintetizan los microorganismos intestinales. La absorción apropiada de la vitamina B₁₂ requiere su unión al factor intrínseco, el cual protege a la vitamina

de la degradación de las enzimas intestinales (fig. 20-11). El factor intrínseco es producido, junto con el ácido clorhídrico, por las células parietales del estómago. Receptores específicos se encargan de absorber la vitamina B₁₂ en el íleon distal. Un grupo de proteínas denominadas transcobalaminas, de las cuales la transcobalamina II es la más importante, transporta en la sangre a la vitamina B₁₂. El uso diario de vitamina B₁₂ es de 1 µg. Por lo tanto, el almacena-

miento corporal normal de 1 000 a 5000 µg proporciona muchos años de reserva.

La deficiencia de vitamina B₁₂ se origina por diversas causas. El consumo dietético insuficiente de vitamina B₁₂ es raro y suele encontrarse sólo en vegetarianos estrictos (veganos). **Lo más común es la falta de factor intrínseco, la cual lleva a la absorción deficiente de vitamina B₁₂.** El factor intrínseco puede ser deficiente como consecuencia de una intervención quirúrgica gástrica previa en la cual se reseca la masa de células parietales del estómago.

La **anemia perniciosa** es un trastorno autoinmunitario: los pacientes desarrollan anticuerpos contra las células parietales y el factor intrínseco (v. cap. 13). Los anticuerpos contra las células parietales también conducen a la gastritis atrófica con aclorhidria. Los trastornos intestinales primarios (enfermedad intestinal inflamatoria) o una operación intestinal previa (derivación ileal) pueden afectar la absorción de la vitamina B₁₂. La competencia microbiológica (es decir, el sobrecrecimiento bacteriano en un asa ciega o la infestación con la tenia de los peces *Diphyllobothrium latum*) también puede provocar deficiencia de vitamina B₁₂.

El **ácido fólico** está presente en las hortalizas de hojas verdes, carne y huevos. El ácido fólico dietético existe en la forma de un poliglutamato, pero es desconjugado a monoglutamato en los intestinos y absorbido de manera primaria en el yeyuno. Entonces, el folato es reducido y metilado a 5-metiltetrahidrofolato, el cual se transporta en la sangre a través de una proteína de unión de folato. El requerimiento diario de folato es de alrededor de 50 µg. El almacenamiento corporal de folato promedia de 2 000 a 5 000 µg, lo que proporciona una reserva de algunos meses antes de que se desarrollen signos de deficiencia.

La causa más común de deficiencia de ácido fólico es el consumo dietético insuficiente. Esto se produce con más frecuencia en pacientes con dietas desequilibradas (alcohólicos, reclusos). La demanda de ácido fólico está aumentada en el embarazo, la lactancia, los períodos de crecimiento rápido y en los procesos hemolíticos crónicos; la deficiencia puede presentarse, a menos que se proporcione suplementación de folato. Las enfermedades intestinales primarias (enfermedad intestinal inflamatoria, esprue) pueden interferir con la absorción del ácido fólico. Diversos medicamentos también pueden afectar la absorción del ácido fólico (fenitoína) o su metabolismo (metotrexato).

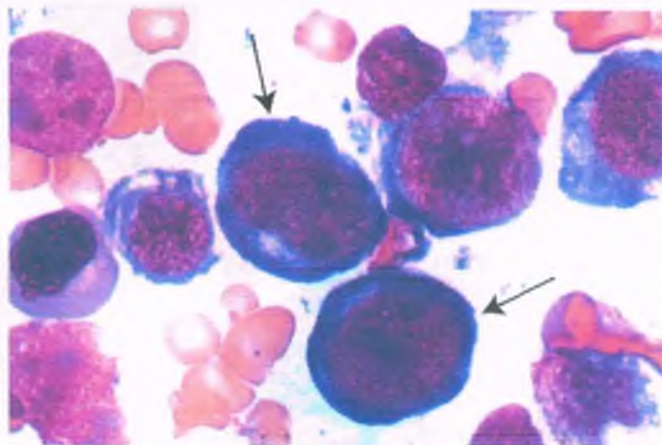


Figura 20-12. Anemia megaloblástica. Aspirado de médula ósea de un paciente con deficiencia de vitamina B₁₂ (anemia perniciosa) en el que se advierten precursoras eritroides megaloblásticas muy evidentes (flechas).

la anemia megaloblástica, a raíz de la destrucción intramedular masiva de los precursores de los eritrocitos, los niveles séricos de deshidrogenasa láctica, en especial de la isoenzima 1, están muy elevados.

La **prueba de Schilling** mide la absorción de la vitamina B₁₂. El paciente toma vitamina B₁₂ radiactiva por vía oral, con o sin factor intrínseco. La excreción urinaria de radiactividad se mide durante 24 h. Con base en el resultado, puede sugerirse la causa de la deficiencia. Sin embargo, debido a las dificultades de trabajar con compuestos radiomarcados, la prueba de Schilling no se usa de manera habitual. La demostración de valores elevados de homocisteína y ácido metilmalónico puede ser de utilidad en los casos de deficiencia de vitamina B₁₂. En el contexto de la anemia perniciosa, pueden detectarse anticuerpos circulantes contra las células parietales gástricas o el factor intrínseco. El primer anticuerpo es el que se detecta con más frecuencia; el último es más específico de anemia perniciosa.

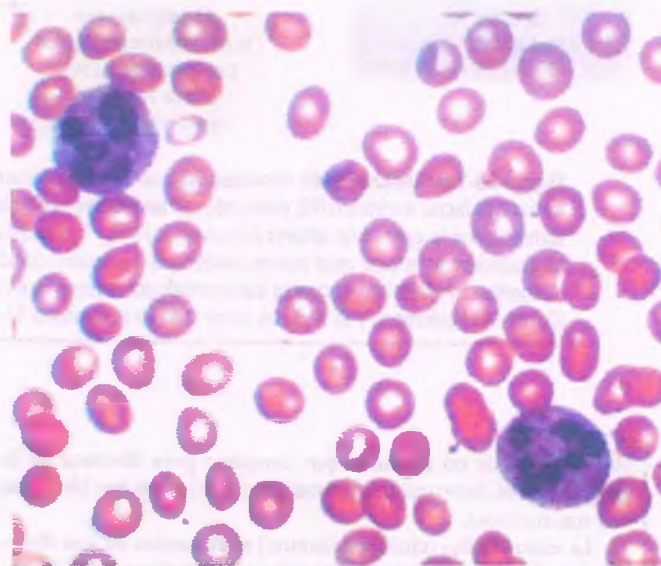


Figura 20-13. Granulocitos hipersegmentados en un paciente con deficiencia de vitamina B₁₂.



PATOLOGÍA: Las manifestaciones hematológicas, en la médula ósea y en la sangre, son idénticas para la deficiencia de ácido fólico y de vitamina B₁₂. La médula ósea tiende a mostrar actividad hematopoyética aumentada, pero la liberación de células maduras y funcionales es inadecuada debido al incremento de la muerte celular intramedular. Esto se denomina **hematopoyesis ineficaz**. La maduración megaloblástica, caracterizada por agrandamiento celular con maduración asincrónica entre el núcleo y el citoplasma (fig. 20-12), es evidente en los precursores eritroides de la médula ósea. En la serie mieloide, los cambios se caracterizan por bandas gigantes y metamielocitos, y por los núcleos hipersegmentados de los granulocitos maduros. Los megacariocitos también pueden ser grandes.

El grado de anemia varía pero puede ser grave. Los eritrocitos son macrocíticos y pueden ser ovals (macrocitosis ovals). La anisopoiquilocitosis suele ser marcada y pueden verse células en lágrimas. Los neutrófilos circulantes muestran con frecuencia hipersegmentación nuclear (más de cinco lóbulos) (fig. 20-13). No se produce aumento de los reticulocitos.

De manera habitual, la distinción entre la deficiencia de ácido fólico y de vitamina B₁₂ puede establecerse al medir los niveles séricos de los dos compuestos. En ocasiones, la medición específica del folato del eritrocito proporciona información más útil que los análisis séricos. En



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Ya sea que el resultado muestre una deficiencia de vitamina B₁₂ o de ácido fólico, la presentación clínica de la anemia megaloblástica es similar. En general, la deficiencia de folato se desarrolla con más rapidez (meses) que la deficiencia de vitamina B₁₂ (años). La diferencia de mayor importancia clínica son los síntomas neurológicos de la deficiencia de vitamina B₁₂, secundarios a la desmielinización de las columnas posterior y lateral de la médula espinal, la cual puede causar deficiencias sensoriales y motoras (v. cap. 28). Sin el tratamiento apropiado e inmediato, los síntomas neurológicos pueden ser irreversibles. Tales datos no se encuentran con la deficiencia de folato.

Talasemia

Las talasemias son anemias congénitas causadas por la deficiencia en la síntesis de las cadenas de globina, que son las subunidades de las hemoglobinas normales. Con base en la cadena de globina afectada, se clasifican en talasemia β (producción defectuosa de la cadena β), talasemia α (producción defectuosa de la cadena α) y en talasemia δ/β.

El defecto básico es la producción reducida o ausente de cadenas de globina β (en la talasemia β) o de globina α (en la talasemia α). En una proporción muy baja de casos de talasemia, hay variantes estructurales en la hemoglobina que producen globinas inestables. Como de manera habitual las cadenas α y β se aparean para formar tetrámeros de hemoglobina, la falta de un tipo de cadena produce cadenas de globina normales no apareadas en los eritrocitos talasémicos. En la talasemia β, las cadenas α resultantes forman una estructura inestable que se precipita en las membranas celulares, lo que produce una fragilidad excesiva del eritrocito y la destrucción eritrocitaria dentro de la médula ósea. En la talasemia α, hay un exceso de cadenas β (en la vida extrauterina) que llevan a hemoglobinas compuestas sólo de cadenas β. En la vida intrauterina, el exceso de cadenas γ condiciona la síntesis de hemoglobinas compuestas sólo de cadenas γ. En ambos casos, hay una destrucción excesiva de eritrocitos por hemólisis.



EPIDEMIOLOGÍA: La talasemia es más común alrededor del mar Mediterráneo, en especial en Italia y Grecia. Sin embargo, tiene una distribución más amplia, en particular en áreas donde el paludismo ha sido endémico (Oriente Medio, India, sudeste de Asia y China). Un estado heterocigoto de la talasemia puede proporcionar un efecto protector contra el paludismo y aumentar el

potencial reproductivo de los heterocigotos, lo que explica la persistencia de los trastornos talasémicos. Muchas áreas geográficas con una incidencia más alta de talasemia también muestran una prevalencia aumentada de defectos estructurales de la hemoglobina (p. ej., hemoglobina S). Esta situación provoca una heterocigosidad doble (p. ej., talasemia con células falciformes), la cual muestra características de ambos trastornos.

Hay cuatro genes α, apareados en cada cromosoma 16. Los genes no α, dos γ, uno δ y uno β por cromosoma, se localizan en el cromosoma 11. Los genes embrionarios de la globina zeta (ζ) (equivalente a α) y épsilon (ε) (no equivalente a α) se localizan en los cromosomas 16 y 11. Los diferentes tipos de hemoglobina más importantes y las cadenas de globina que contribuyen a cada uno se presentan en la tabla 20-6.



PATOGENIA MOLECULAR: La hemoglobina normal contiene cuatro cadenas de globina: dos cadenas α y dos cadenas que no son α. Se encuentran tres variantes normales de la hemoglobina, basados en la naturaleza de las cadenas no α (fig. 20-14). La hemoglobina A (α₂β₂) representa del 95% al 98% del total en los adultos; también están presentes cantidades menores de hemoglobina F (α₂γ₂) y A-2 (α₂δ₂).

En general, las talasemias se clasifican de acuerdo con la cadena de globina afectada. Las dos formas de mayor significación clínica incluyen déficit de las cadenas α y β. Las talasemias que afectan la síntesis de las cadenas de globina γ y δ también han sido descritas pero no son comunes.

Talasemia β



PATOGENIA MOLECULAR: Las talasemias β son un grupo heterogéneo de trastornos que con más frecuencia son causados por mutaciones puntuales en el gen de la globina β. Las mutaciones pueden ser en la región del promotor de genes, un sitio de empalme, u otras regiones de codificación, o puede llevar a la creación de un codón de detención inapropiado. El resultado es que la transcripción del gen se extingue por completo (β⁰) o parcialmente (β⁺). En ocasiones, una mutación también puede afectar al gen adyacente de la globina δ, lo que condiciona la aparición de una talasemia β-δ.

Tabla 20-6

Formas principales de la hemoglobina y su composición catenaria

Tipo de hemoglobina	Contribución de las cadenas de globinas					Explicación
	α	β	γ	δ	ζ	
A	2	2				Principal hemoglobina normal (>95% del total) en la vida posnatal.
A ₂	2			2		De manera habitual, <f3% de la hemoglobina total, pero puede estar ligeramente aumentada en la talasemia β.
F	2		2			Hemoglobina normal para la mayor parte de la vida intrauterina. La producción suele concluir durante la lactancia inicial; la HbF es muy difícil de detectar después de los 6 meses de edad. Persiste en la talasemia β.
H		4				Sobre todo se observa en la talasemia α, donde la deficiencia de cadenas α lleva a hemoglobinas compuestas por tetrámeros de cadena β. Es responsable de la formación de cuerpos de Heinz.
de Bart			4			Se observa en lactantes con talasemia α. se aprecian cuerpos de Heinz.
Portland			2		2	Esta hemoglobina se presenta muy temprano en la vida fetal. Puede persistir en los casos de talasemia α muy grave.

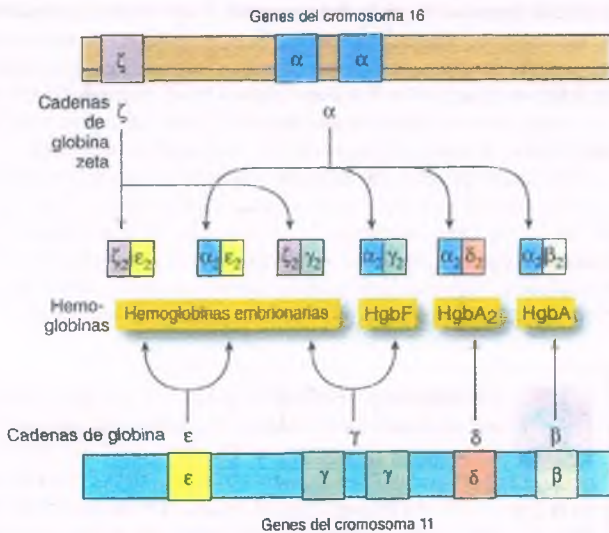


Figura 20-14. Esquema del ensamblaje de la hemoglobina usando cadenas de globina codificadas en los cromosomas 11 y 16.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La talasemia β homocigota (anemia de Cooley) se caracteriza por una anemia hipocrómica microcítica moderada a grave (figs. 20-15 y 20-16). Hay un exceso marcado de cadenas α , las cuales forman tetrámeros inestables (α_4) que precipitan en el citoplasma de los precursores eritroides en desarrollo. En el tipo β^0 , la hemoglobina fetal representa la mayor parte de la hemoglobina, aunque también están presentes niveles

Figura 20-16. Patogenia de las manifestaciones de enfermedad en la talasemia β .

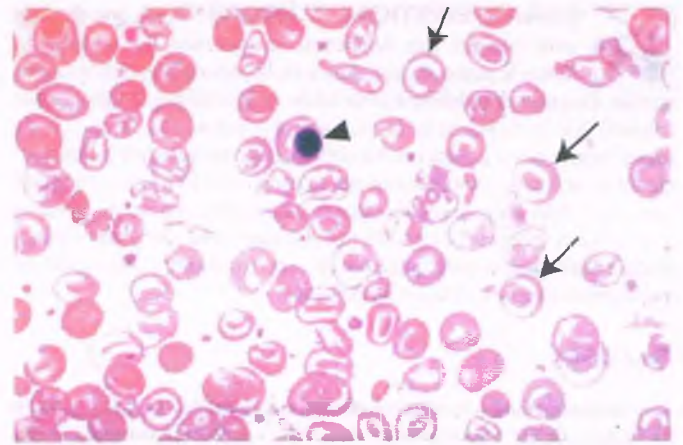
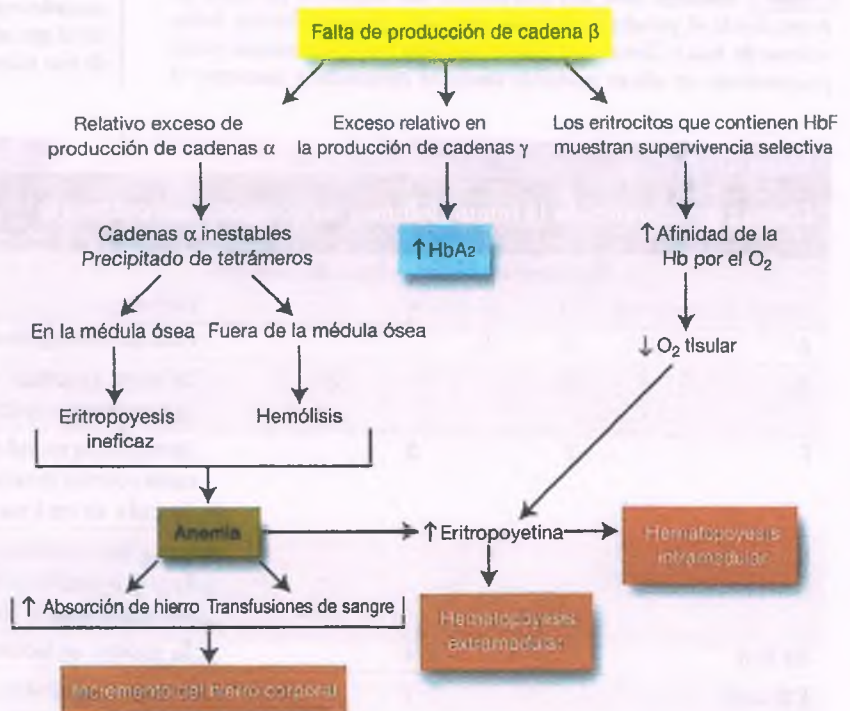


Figura 20-15. Talasemia. Los eritrocitos de la sangre periférica son hipocrómicos, microcíticos y muestran anisopoiquilocitosis con células en blanco de tiro frecuentes (flechas) y eritrocitos nucleados circulantes (cabeza de flecha).

incrementados (5 al 8%) de hemoglobina A_2 . En el caso del tipo β^1 , puede detectarse parte de hemoglobina A (según la naturaleza del defecto subyacente), y la hemoglobina A_2 está levemente aumentada. Un incremento modesto en la hemoglobina A_2 es característico de todas las formas de talasemia β , ya que los genes de la globina δ están regulados al alza.

Además de la microcitosis y la hipocromía, los frotis sanguíneos demuestran anisopoiquilocitosis notable (tamaño y forma desiguales) de las células en blanco de tiro, punteado basófilo y normoblastos circulantes (en especial después de la esplenectomía). La afinidad aumentada por el oxígeno de la hemoglobina F y la anemia subyacente afectan la liberación de oxígeno y condicionan el aumento de

la EPO. Esta última causa una hiperplasia eritroide marcada de la médula ósea. El espacio medular se expande, lo que produce deformidades óseas faciales y craneales. La hematopoyesis extramedular contribuye a la hepatoesplenomegalia y a la formación de masas de tejido laxo.

La eritropoyesis excesiva conduce a incrementar la absorción de hierro, el cual, junto con las transfusiones repetidas, crea una sobrecarga férrica. El depósito excesivo de hierro en los tejidos es una causa mayor de morbilidad y mortalidad en los pacientes talasémicos y con frecuencia requiere una terapia de quelación agresiva.

La talasemia β heterocigota (portador heterocigoto de talasemia β) se asocia con microcitosis e hipocromía. El grado de microcitosis es desproporcionado con la gravedad de la anemia, la cual en general es leve o está ausente. Con frecuencia hay eritrocitosis acompañante (cuenta de eritrocitos aumentada), pero anisocitosis mínima (anchura de distribución de los eritrocitos normal). Las células en blanco de tiro, el punteado basófilo, los reticulocitos aumentados y el incremento leve en la hemoglobina A_2 están presentes. La mayoría de los pacientes son por completo asintomáticos. La absorción de hierro está aumentada.

Talasemia α



PATOGENIA MOLECULAR: A diferencia de las talasemias β , las deleciones génicas son la causa más frecuente de las talasemias α . Se observan más síndromes en el terreno clínico debido al número potencial (hasta cuatro) de genes de globina α que pueden afectarse. La genética de varias talasemias α se ilustra en la figura 20-7. La talasemia α se relaciona con un exceso de cadenas β o γ , las cuales entonces pueden formar la hemoglobina tetramérica H (β_4) y la hemoglobina Bart (γ_4). Las hemoglobinas H y Bart son inestables y precipitan en el citoplasma, lo que forma los cuerpos de Heinz, pero en un grado menor que con los tetrameros α_4 . Además, tienen una afinidad por el oxígeno más alta

y por ello determinan una liberación de oxígeno tisular disminuida. La cantidad relativa de estas hemoglobinas tetraméricas depende del número de genes α afectados y de la edad de los pacientes. Debido al deterioro subyacente en la síntesis de hemoglobina, los eritrocitos circulantes suelen ser microcíticos e hipocrómicos.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

- El portador silente de talasemia α (un gen afectado) es difícil de diagnosticar debido a que la única anomalía hematológica de los pacientes son las cantidades bajas de hemoglobina Bart, que sólo se detectan en la infancia. No hay anemia, y los pacientes son asintomáticos. El rasgo de talasemia α (dos genes afectados) se relaciona con una anemia microcítica leve. Como en la talasemia β heterocigota, el grado de microcitosis es desproporcionadamente bajo comparado con el grado de anemia. La hemoglobina A_2 no está aumentada, lo que permite distinguir entre los rasgos de talasemia α y β . Puede verse hasta un 5% de hemoglobina Bart durante la infancia.

Hay dos fenotipos diferentes posibles en la talasemia α heterocigota. Puede ser un solo gen con deleción de cada cromosoma 16 o, de manera alternativa, ambos genes pueden presentar deleciones en el mismo cromosoma 16. El primer escenario es más común en personas del Mediterráneo y en descendientes de africanos. La última es más frecuente en el sudeste de Asia. Desde el punto de vista clínico, ambos genotipos presentan similitudes, pero la talasemia α homocigota (v. a continuación) sólo puede desarrollarse si ambos genes sufren deleciones en el mismo cromosoma.

- La enfermedad por hemoglobina H (tres genes afectados) se relaciona con una anemia microcítica moderada. La hemoglobina Bart está aumentada (hasta un 25% en la infancia) y pueden detectarse niveles variables de hemoglobina H. Tanto la hemoglobina H como la Bart pueden reconocerse por electroforesis de la hemoglobina, ya que migran más rápido que la hemoglobina A. Los precipitados de la hemoglobina H (cuerpos de Heinz) también pueden demostrarse mediante tinciones supravitales de un frotis sanguíneo.

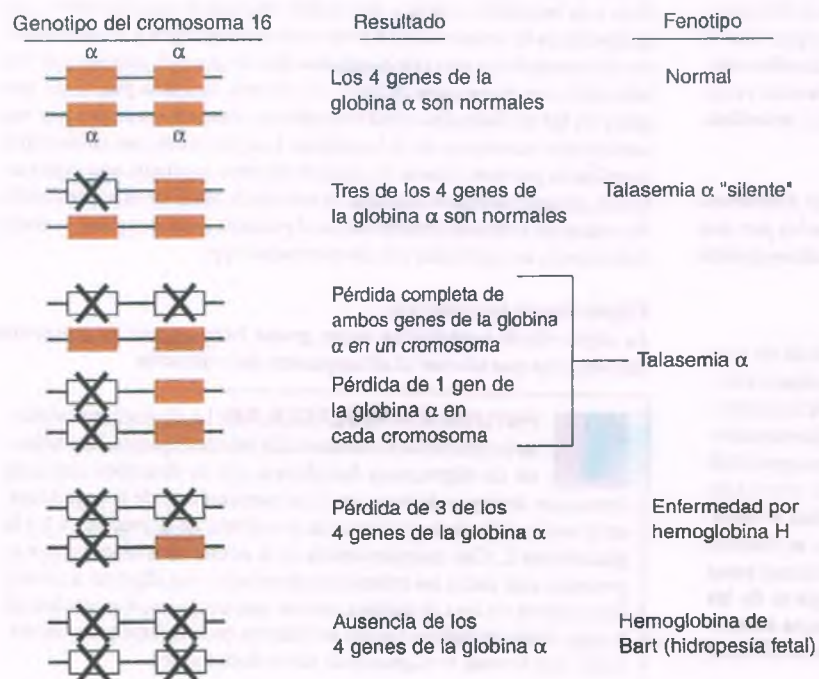


Figura 20-7. Genética de las deficiencias de globina α y sus manifestaciones.

- La **talasemia α homocigota** (cuatro genes afectados), también se denomina hidropesía fetal α , es incompatible con la vida. Los lactantes afectados mueren en el útero o viven muy poco tiempo después de nacer con una anemia grave, anisopoiuilocitosis marcada y una gran cantidad de hemoglobina Bart. El deterioro grave en el aporte tisular de oxígeno se acompaña de insuficiencia cardíaca y edema generalizado. La hepatoesplenomegalia masiva es secundaria a la hematopoyesis extramedular. Debe destacarse que una mujer portadora de un defecto con hemoglobina Bart se encuentra en un riesgo incrementado de complicaciones obstétricas, como la eclampsia y la hemorragia posparto.

La característica de las anemias es la destrucción aumentada de eritrocitos

La **hemólisis** es la eliminación prematura de los eritrocitos circulantes. Las anemias resultantes son **anemias hemolíticas**. Estas anemias se clasifican por el sitio donde se distribuyen los eritrocitos. En la **hemólisis extravascular**, interviene el sistema monocito/macrófago del bazo y, en menor extensión, el hígado. En la **hemólisis intravascular**, los eritrocitos se destruyen en la circulación.

Las anemias hemolíticas se caracterizan por un incremento compensador en la producción de eritrocitos y en su liberación. En la sangre, esto se manifiesta como policromasia de eritrocitos a consecuencia del aumento de los reticulocitos. Otros datos de laboratorio que se relacionan por lo regular con la hemólisis incluyen el incremento de la deshidrogenasa láctica (en particular de la isoenzima 1) y de la bilirrubina libre (indirecta), la haptoglobina disminuida, la hemoglobina libre (extracelular) en la sangre y la orina, el incremento del urobilinógeno y de la hemosiderina urinaria.

Defectos de la membrana eritrocitaria

De manera habitual, la membrana del eritrocito es muy flexible y puede deformarse para permitir que los eritrocitos circulen a través de la vasculatura de la microcirculación y la esplénica sin dificultad. La membrana de eritrocitos consiste en una capa doble de lípidos fija al citoesqueleto subyacente (fig. 20-5). El componente principal del citoesqueleto es la espectrina, un dímero de subunidades α y β . La anquirina (banda 2.1) fija la espectrina a las proteínas transmembrana (banda 3, proteínas intercambiadoras de aniones), mientras que la espectrina se fija a la actina y a la glucoforina mediante la proteína 4.1. **Las alteraciones en cualquier parte de la membrana de los eritrocitos pueden reducir la plasticidad normal y volver al eritrocito susceptible de hemólisis.**

Esferocitosis hereditaria

La **esferocitosis hereditaria** es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios del citoesqueleto del eritrocito que se caracteriza por una **deficiencia de espectrina o de otro componente del citoesqueleto (anquirina, proteína 4.2, banda 3).**

PATOGENIA MOLECULAR: La deficiencia de una proteína citoesquelética en la esferocitosis hereditaria conduce a un defecto "vertical" en la membrana de los eritrocitos, con desacoplamiento de la capa doble de lípidos del citoesqueleto subyacente. El resultado es la pérdida progresiva del área superficial de la membrana y la formación de un **esferocito**. Estos eritrocitos anormales son más rígidos y no atraviesan con facilidad el bazo. Cuando circulan a través de este órgano, los esferocitos se vuelven "condicionados" y pierden superficie de membrana adicional antes de sucumbir a la hemólisis extravascular. La mayor parte de las formas de esferocitosis hereditaria se heredan como rasgos autosómicos dominantes y los raros casos recesivos incluyen la subunidad α de la espectrina.

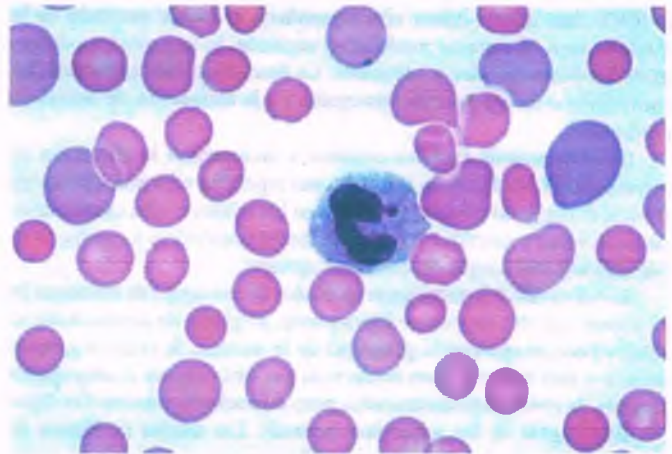


Figura 20-18. Esferocitosis hereditaria. El frotis de sangre periférica muestra frecuentes esferocitos con diámetro disminuido, tinción intensa y falta de palidez central.



PATOLOGÍA: La mayoría de los pacientes con esferocitosis hereditaria presenta una anemia normocítica moderada. Los esferocitos más destacados que aparecen hiperocrómicos (carecen de palidez central) son típicos, junto con la policromasia y la reticulocitosis (fig. 20-18). La médula ósea muestra hiperplasia eritroide. Aunque los esferocitos típicos tienen un VCM bajo debido a la pérdida de la membrana y a la deshidratación celular, estos pacientes pueden tener un VCM normal debido al incremento de los reticulocitos (los cuales son más grandes que los eritrocitos promedio).

Los esferocitos muestran una **fragilidad osmótica** más alta que los eritrocitos normales. Los datos de laboratorio típicos de hemólisis (haptoglobina disminuida, bilirrubina indirecta aumentada, deshidrogenasa láctica) suelen estar presentes.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los pacientes presenta esplenomegalia debido a la hemólisis extravascular crónica. Pueden aparecer ictericos y hasta la mitad desarrollar colelitiasis con cálculos pigmentados (bilirrubina). Pese a la hemólisis crónica, no suelen requerirse transfusiones. Una excepción es la disminución súbita en la hemoglobina y los reticulocitos, lo cual anticipa una **crisis aplásica** (por lo general, causada por una infección con el parvovirus B19). La anemia también puede ser más grave en las así llamadas crisis hemolíticas, durante las cuales hay una aceleración transitoria de la hemólisis. Los pacientes con esferocitosis hereditaria pueden tratarse de manera efectiva mediante una esplenectomía, aunque los esferocitos todavía habrán de persistir en la circulación. Sin embargo, la esplenectomía vuelve al paciente más susceptible a ciertas infecciones, en particular por *Streptococcus* spp.

Eliptocitosis hereditaria

La **eliptocitosis hereditaria** es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios que afectan el citoesqueleto del eritrocito.



PATOGENIA MOLECULAR: La eliptocitosis hereditaria caracteriza a una anomalía del citoesqueleto. Las variantes de eliptocitosis hereditaria que se describen con más frecuencia incluyen defectos en el autoensamblaje de la espectrina, en la unión entre la espectrina y la anquirina, de la proteína 4.1 y la glucoforina C. Con independencia de la anomalía molecular que se presente, casi todos los eritrocitos circulantes son elípticos u ovals. Éstos tienen un área de palidez central, puesto que no hay pérdida de la capa doble de lípidos (como se observa en la esferocitosis hereditaria). Las formas de eliptocitosis autosómicas dominantes.

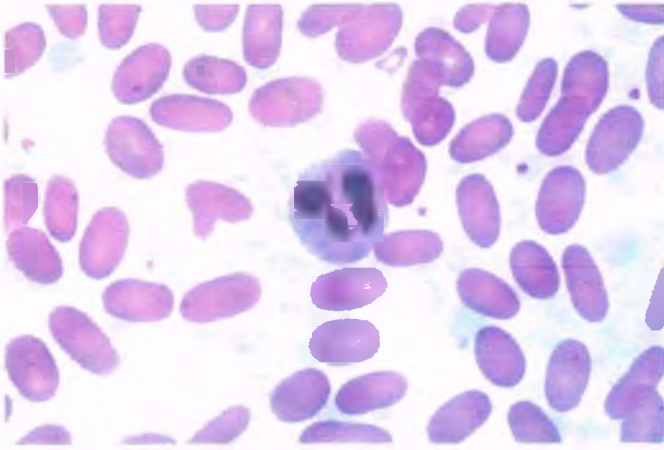


Figura 20-19. Eliptocitosis hereditaria. Un frotis de sangre periférica revela que prácticamente todos los eritrocitos son elípticos con lados paralelos.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

La eliptocitosis hereditaria suele manifestarse sólo a través de una anemia normocítica leve. Muchos pacientes son asintomáticos. Los frotis sanguíneos muestran numerosos eritrocitos con una reticulocitosis mínima (fig. 20-19). En general, se aprecia menos hemólisis, y la anemia subsecuente, que la que se observa en la esferocitosis hereditaria. En ocasiones, algunos pacientes con hemólisis más grave pueden requerir esplenectomía.

Acantocitosis

La acantocitosis resulta de un defecto en la capa doble de lípidos de la membrana de los eritrocitos y se caracteriza por proyecciones a modo de espigas que se extienden desde la superficie y que están espaciadas de manera irregular, las cuales pueden vincularse con hemólisis.



PATOGENIA MOLECULAR: La causa más común es la enfermedad hepática crónica, en la cual el colesterol libre aumentado se deposita dentro de las membranas celulares. Los acantocitos también son una característica destacada en los casos de abetalipoproteinemia, un trastorno autosómico recesivo que se vincula con anomalías de los lípidos de la membrana (v. cap. 13).



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Las anomalías en los lípidos de la membrana causan que los eritrocitos se deformen y desarrollen proyecciones superficiales espinosas irregulares y un citoplasma denso en su parte central (no existe palidez central) (fig. 20-20). Éstos eritrocitos se denominan **acantocitos** (células con espuelas). Éstas deben distinguirse de las células con “rebabas” (células dentadas, **equinocitos**), las cuales tienen una membrana celular con un borde festoneado más uniforme y mantienen un área de palidez central. La hemólisis y la anemia en la acantocitosis son leves.

Defectos enzimáticos

De modo primario, la generación de energía en los eritrocitos sucede por glucólisis. Defectos hereditarios de las enzimas de la vía glucolítica pueden predisponer a los eritrocitos circulantes a hemólisis. El defecto enzimático más común incluye a la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD), la cual cataliza la conversión de glucosa-6-fosfato en

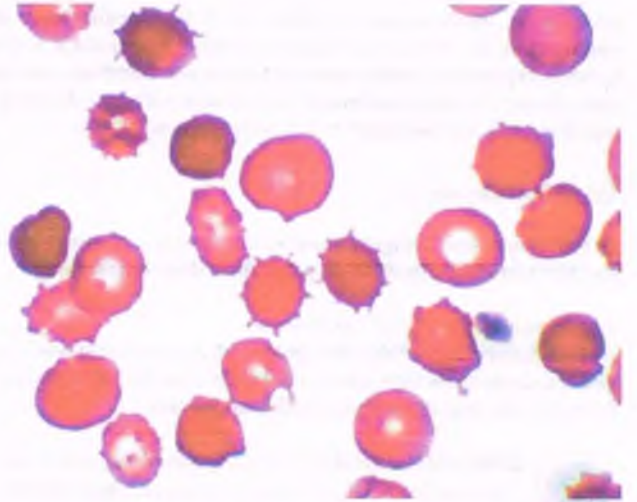


Figura 20-20. Acanthocitos. Los eritrocitos carecen de la palidez central característica y muestran espículas irregulares en su superficie.

6-fosfogluconato. Las deficiencias de otras enzimas glucolíticas son raras y autosómicas recesivas. Entre éstas, la deficiencia de la cinasa de piruvato es la más común. Desde el punto de vista clínico, estos defectos causan grados variables de anemia y se designan como **anemias no esferocíticas hereditarias**.

La deficiencia de G6PD es un trastorno ligado al X en el cual la sensibilidad del eritrocito anormal al estrés oxidativo se manifiesta como anemia hemolítica. La deficiencia de G6PD tiene una distribución mundial variable, con la prevalencia más alta en áreas donde el paludismo es históricamente endémico, sobre todo en África y en la región mediterránea. Se han identificado diversas mutaciones. Las mutaciones en la G6PD parecen proveer algún efecto protector contra el paludismo.



PATOGENIA MOLECULAR: Debido a que la G6PD ayuda a reciclar el glutatión reducido, los eritrocitos deficientes en esta enzima son susceptibles al estrés oxidativo (es decir, infecciones, fármacos, ingestión de habas [favismo]). La oxidación de la hemoglobina determina la formación de metahemoglobina, en la cual los iones Fe^{2+} se convierten en iones férricos (Fe^{3+}). La metahemoglobina no puede transportar oxígeno, es inestable y se precipita en el citoplasma como cuerpos de Heinz. La metahemoglobina precipitada incrementa la rigidez celular y condiciona la hemólisis.



PATOLOGÍA: En períodos quiescentes, los eritrocitos de la deficiencia de G6PD parecen normales. Sin embargo, en un episodio hemolítico precipitado por el estrés oxidativo, pueden demostrarse cuerpos de Heinz mediante una tinción supravital. Después de pasar a través del bazo, los eritrocitos circulantes pueden sufrir la remoción parcial de su membrana, y formar las llamadas **células mordidas**.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La expresión completa de la deficiencia de G6PD se observa sólo en varones, en tanto que las mujeres son portadoras asintomáticas. La variante A de la G6PD se observa en el 10 al 15% de los afroestadounidenses y se relaciona con una actividad enzimática reducida (10% de lo normal), debida a la inestabilidad de la molécula. En los pacientes afectados, la exposición a fármacos oxidantes, como el agente antipalúdico

primaquina, puede causar hemólisis. En el tipo mediterráneo de la mutación de la G6PD, la actividad enzimática está ausente y, por tanto, la exposición a estrés oxidativo causa una hemólisis más sostenida y grave. De manera potencial, una hemólisis letal puede seguir a la ingestión de habas (favismo) en los pacientes susceptibles.

Hemoglobinopatías

La mayoría de las hemoglobinopatías de relevancia clínica es causada por mutaciones puntuales en el gen de la cadena de globina β .

Enfermedad de células falciformes

En la enfermedad de células falciformes (drepanocitemia), una hemoglobina anormal, la hemoglobina S, transforma los eritrocitos en una forma de hoz bajo condiciones de desoxigenación.



EPIDEMIOLOGÍA: La hemoglobina S es más común en personas de ancestros africanos, aunque el gen también está presente en poblaciones del Mediterráneo, del cercano Oriente y de India. En algunas regiones de África, hasta un 40% de la población es heterocigota para la hemoglobina S. Un 10% de los afroestadounidenses es heterocigoto y 1 de cada 650 es homocigoto. Se supone que la heterocigosidad de la hemoglobina S proporciona alguna protección contra el paludismo falciparum. Los eritrocitos infectados selectivamente adquieren la forma falciforme y son eliminados de la circulación por los macrófagos esplénicos y hepáticos, que destruyen el parásito con efectividad.



PATOGENIA MOLECULAR: En la hemoglobina S, una mutación puntual en el gen de la cadena de la globina β sustituye a la valina por el ácido glutámico en el sexto aminoácido. Desde el punto de vista estructural, este cambio único genera una molécula anormal que se polimeriza bajo condiciones de desoxigenación. La polimerización de la hemoglobina S transforma el citoplasma en un gel filamentoso rígido y conduce a la formación de eritrocitos falciformes menos deformables.

La rigidez de los eritrocitos falciformes obstruye la microcirculación, con la hipoxia tisular subsecuente y la lesión isquémica de muchos órganos. La naturaleza inflexible de las células falciformes también las vuelve susceptibles a la destrucción (hemólisis) durante la circulación a través del bazo. En consecuencia, las dos manifestaciones principales de la enfermedad por células falciformes son los acontecimientos isquémicos recurrentes y la anemia hemolítica extravascular crónica.

De manera inicial, la conversión falciforme de los eritrocitos es reversible mediante la reoxigenación, pero después de varios ciclos de conversión falciforme y desconversión a la forma normal el proceso se vuelve irreversible. Los eritrocitos falciformes (drepanocitos) también presentan cambios en los fosfolípidos de la membrana, y debido a esta causa se adhieren con mayor fuerza a las células endoteliales, lo cual deteriora el flujo sanguíneo capilar de manera adicional.

La gente que es homocigota para la hemoglobina S muestra la presentación clínica completa de la enfermedad por células falciformes. Un trastorno que produce la forma falciforme también se observa en pacientes que son heterocigotos dobles por dos mutaciones de la cadena β (p. ej., la enfermedad por hemoglobina SC, y falciforme/talasemia β). Sin embargo, los heterocigotos para la hemoglobina S (rasgo de célula falciforme) no desarrollan la enfermedad de células falciformes debido a que su hemoglobina A evita la polimerización de la hemoglobina S. La hemoglobina F también interfiere en la polimerización de la hemoglobina S y los pacientes que son homocigotos para la hemoglobina S y tienen niveles aumentados de hemoglobina F padecen una forma más leve de la enfermedad.

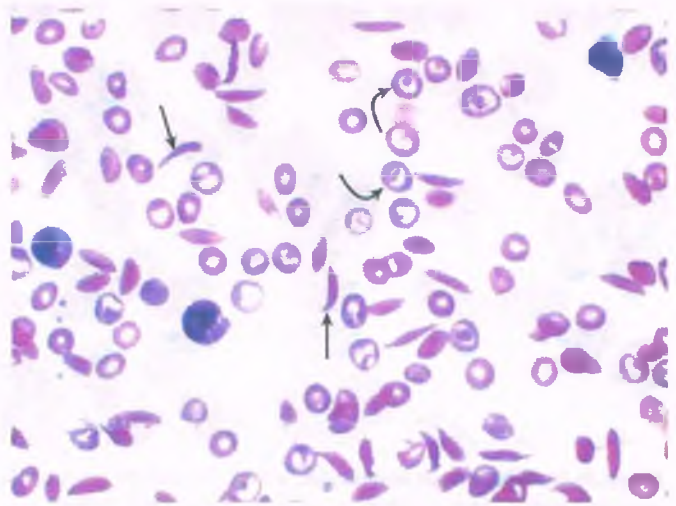


Figura 20-21. Anemia de células falciformes. Las células falciformes (flechas rectas) y las células en blanco de tiro (flechas curvas) son evidentes en el frotis de sangre.



PATOLOGÍA: Los pacientes cigotos (hemoglobina SS) tienen anemia normocítica o macrocítica grave. La macrocitosis debe atribuirse al número incrementado de reticulocitos secundario a la hemólisis crónica. Los frotis sanguíneos revelan una marcada anisopoikilocitosis y policromasia. Se observan las células falciformes clásicas y las células en blanco de tiro, así como una variedad de otras anomalías en la forma de los eritrocitos (fig. 20-21). Los cuerpos de Howell-Jolly, que representan remanentes nucleares, se observan en la mayoría de los pacientes después de la niñez y reflejan el hipoplenismo causado por la pérdida isquémica de tejido esplénico.

El análisis electroforético muestra que la hemoglobina S representa del 80 al 95% de la hemoglobina total y que la hemoglobina A está ausente. Las hemoglobinas F y A_2 representan el porcentaje restante de la hemoglobina.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los lactantes con hemoglobina SS son asintomáticos en sus primeras 8 a 10 semanas de vida debido a que tienen niveles altos de hemoglobina F. Los síntomas clínicos aparecen por primera vez en los niños cuando disminuye la síntesis de las cadenas de globina γ . A veces, este hecho se retrasa en los pacientes homocigotos S. Aunque los pacientes sufren hemólisis a lo largo de toda la vida, con el transcurso del tiempo se produce la adaptación y la mayoría puede prescindir de transfusiones regulares. En su lugar, las secuelas de la **enfermedad vaso oclusiva** repetida dominan el tabla clínico. En un intento por minimizar estas complicaciones a través de disminuir la cantidad de hemoglobina S en circulación, un programa de transfusión de intercambio crónico puede ser necesario. La anemia por células falciformes es un trastorno sistémico y al final determinante de la función deteriorada de la mayoría de los sistemas orgánicos y tejidos (fig. 20-22).

Los pacientes con la enfermedad de células falciformes desarrollan crisis dolorosas episódicas, cuyo número varía. La oclusión de los capilares conduce a isquemia y a lesiones celulares hipóxicas, las cuales causan dolor intenso, en especial en el pecho, el abdomen y los huesos. Las crisis dolorosas pueden ser desencadenadas por diversos estímulos (p. ej., una infección, la acidosis o la deshidratación).

CRISIS APLÁSICAS: En las crisis aplásicas, la médula ósea es incapaz de compensar la gran pérdida de eritrocitos. Los valores de hemoglobina caen con rapidez y no hay una respuesta de reticulocitos. El parvovirus B19 es la causa más frecuente de crisis aplásicas, aunque

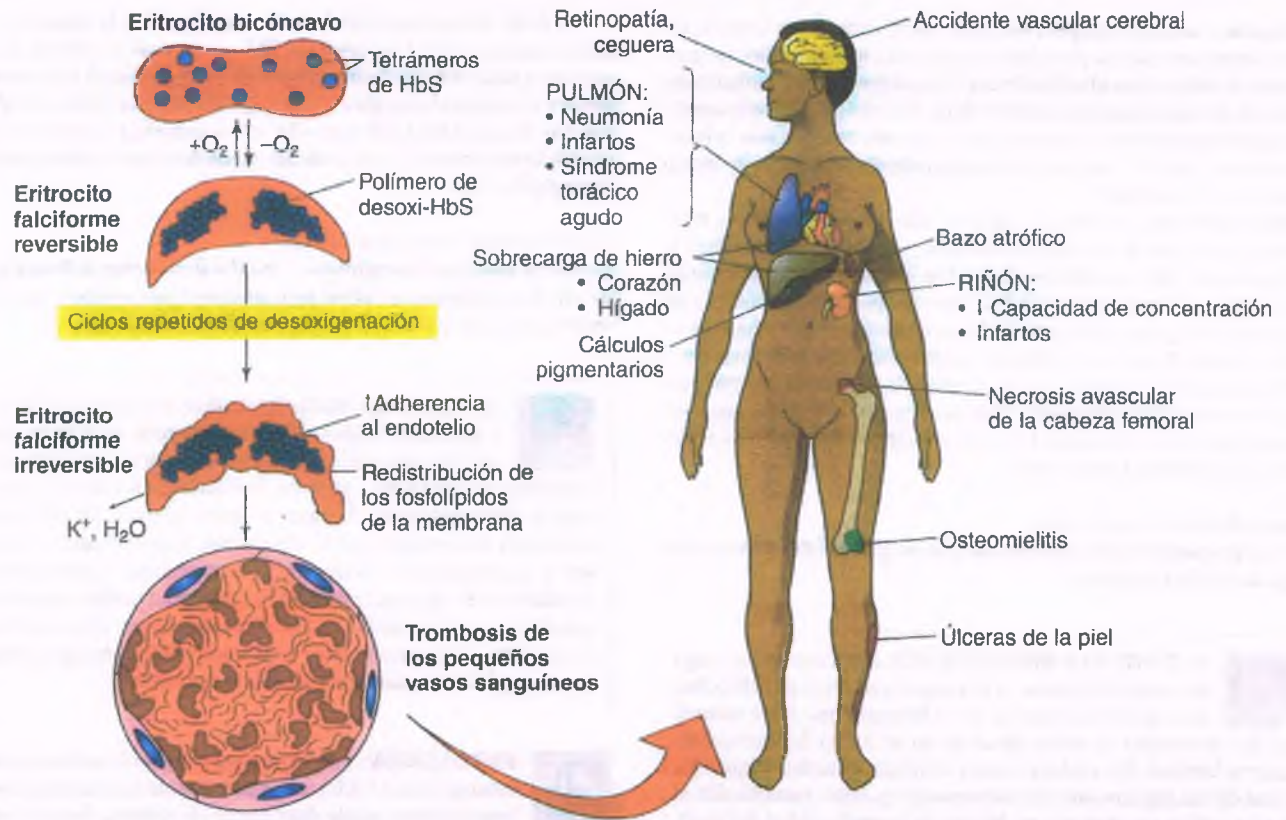


Figura 20-22. Patogenia de las complicaciones vasculares de la anemia por células falciformes. La sustitución de una valina por ácido glutámico conduce a una alteración en la carga superficial de la molécula de hemoglobina. En condiciones de desoxigenación ($-O_2$), los tetrámeros de hemoglobina falciforme (HbS) se agregan para formar polímeros poco solubles. Los eritrocitos cambian de una forma de disco bicóncavo a una forma en hoz con la polimerización de la HbS. Aunque de manera inicial este proceso es reversible bajo la reoxigenación ($+O_2$), con la repetición de los ciclos de desoxigenación y reoxigenación los eritrocitos adquieren la forma de células falciformes de manera irreversible. Las células que adquieren la forma falciforme irreversible muestran una redistribución de los fosfolípidos entre las monocapas externa e interna de la membrana celular, en particular un incremento en los aminofosfolípidos de la hojuela externa. Estas células pierden potasio (K^+) y agua (H_2O). Los eritrocitos no son muy deformables y son muy adherentes a las células endoteliales, propiedades que predisponen a la trombosis en los vasos sanguíneos pequeños. Las oclusiones vasculares resultantes conducen a complicaciones isquémicas diseminadas por todo el cuerpo.

otras infecciones virales y bacterianas también pueden originar la supresión transitoria de la médula ósea.

CRISIS DE SECUESTRO: En este caso, la congestión súbita de eritrocitos, en especial en el bazo, resulta en una disminución del volumen sanguíneo circulante y de los niveles de hemoglobina. La etiología no se entiende bien, pero es más frecuente que acontezca en niños pequeños, quienes todavía cuentan con un bazo funcional. Esta complicación va seguida por un choque hipovolémico y es la causa más frecuente de muerte temprana en la vida.

- **Corazón:** La demanda crónica de un mayor gasto cardíaco puede conducir a cardiomegalia y a insuficiencia cardíaca congestiva. Además, la obstrucción de la microcirculación coronaria puede causar isquemia miocárdica. La función del miocito también puede afectarse por el excesivo depósito de hierro, como consecuencia de la hemólisis crónica y de las transfusiones repetidas.
- **Pulmones:** Hasta una tercera parte de los pacientes con anemia de células falciformes muestra una disminución rápida de la función respiratoria junto a infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. Este **síndrome de tórax agudo** puede ser fatal. Puede producirse el

infarto pulmonar y los pacientes con células falciformes son más susceptibles a una diversidad de infecciones pulmonares.

- **Bazo:** Aunque con frecuencia se reconocen esplenomegalias en la niñez, los infartos esplénicos repetidos llevan a una autoesplenectomía funcional. En la mayoría de los adultos, sólo permanece un pequeño remanente fibroso del bazo. El estado asplénico vuelve al paciente proclive a las infecciones con bacterias encapsuladas, en especial neumococos.
- **Cerebro:** Los pacientes con anemia de células falciformes desarrollan complicaciones neurológicas relacionadas con la obstrucción vascular, como ataques isquémicos transitorios, accidentes vasculares cerebrales manifiestos y hemorragias cerebrales. La oclusión de la microvasculatura retiniana puede conducir a hemorragia y desprendimiento de la retina, a retinopatía proliferativa y a ceguera.
- **Riñón:** Por lo regular, la conversión en células falciformes se produce en la médula renal debido al ambiente hipóxico, acidótico e hipertónico que impera allí de manera habitual. Las complicaciones incluyen incapacidad para formar orina concentrada, infartos renales y necrosis papilares. Los pacientes masculinos pueden desarrollar priapismo, el cual, si no se trata con celeridad, puede producir una disfunción eréctil permanente.

- **Hígado:** Como en cualquier forma de anemia hemolítica crónica, los pacientes con anemia por células falciformes tienen niveles aumentados de bilirrubina libre (indirecta), la cual predispone al desarrollo de cálculos pigmentados de bilirrubina. La colestiasis puede condicionar la aparición de colecistitis, la cual puede requerir una colecistectomía. También se observan hepatomegalia y depósito de hierro hepático aumentado.
- **Extremidades:** Las úlceras cutáneas sobre las extremidades inferiores, en especial cerca de los tobillos, son comunes y reflejan la obstrucción de los capilares dérmicos. En los niños, puede desarrollarse el "síndrome mano-pie", con edema autolimitado de las manos y los pies, debido a los infartos óseos existentes. Una necrosis vascular de la cabeza femoral requiere cirugía de cadera correctiva. La enfermedad de células falciformes también se acompaña de una incidencia mayor de osteomielitis, en particular, por *Salmonella typhimurium*, que tal vez se relaciona con la función esplénica deteriorada subyacente.

Rasgo de célula falciforme

La heterocigosidad de la mutación de la hemoglobina S se conoce como rasgo de célula falciforme.



PATOGENIA MOLECULAR: En personas con rasgo de célula falciforme, la hemoglobina A en sus eritrocitos evita la polimerización de la hemoglobina S, de manera que los eritrocitos de estas personas no se hacen falciformes de manera habitual. Sin embargo, estos eritrocitos pueden adquirir la forma de hoz bajo condiciones extremas (p. ej., volar a mucha altitud en una cabina sin presurizar y bucear en la profundidad del mar). Los heterocigotos son asintomáticos desde el punto de vista clínico, no desarrollan anemia hemolítica y tienen una expectativa de vida normal.

Heterocigosidad doble de la hemoglobina S y otras hemoglobinopatías

Algunos pacientes con un trastorno de células falciformes son en realidad heterocigotos tanto para la hemoglobina S como para otras hemoglobinas anormales (p. ej., hemoglobina C o D) o para talasemia.



PATOGENIA MOLECULAR: La presencia de una hemoglobina anormal adicional o de un gen talasémico no evita la polimerización de la hemoglobina S, y la expresión clínica y la gravedad de la enfermedad pueden afectarse. Los individuos con doble heterocigosidad pueden tener crisis menos frecuentes, valores de hemoglobina iniciales más altos, índices de eritrocitos microcíticos o esplenomegalia persistente en la vida adulta.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La doble heterocigosidad para las hemoglobinas S y C produce un fenotipo falciforme menos grave que el de la homocigosidad de la hemoglobina S. Estos pacientes tienen dolor episódico esquelético o abdominal. Sin embargo, también desarrollan una retinopatía que es relativamente común y grave. Asimismo, muestran tendencia a sufrir necrosis de las cabezas femorales. Se cree que estas características reflejan la alta viscosidad sanguínea que produce la hemoglobina SC.

Los frotis sanguíneos de los pacientes con hemoglobina SC revelan reticulocitosis leve, células en blanco de tiro y relativamente pocos eritrocitos falciformes. Sin embargo, los eritrocitos con cristales de hemoglobina causados por la hemoglobina C también se observan.

La doble heterocigosidad de la hemoglobina S y la talasemia β se llama talasemia con hemoglobina S β^0 , en la cual la globina β está ausente, o talasemia con hemoglobina S β^+ , si la globina β está presente pero en cantidades reducidas. Desde el punto de vista clínico, la talasemia con hemoglobina S β^0 es similar en su gravedad a la enfermedad por células falciformes. La talasemia S β^+ es más leve que la enfermedad por hemoglobina SC.

Enfermedad por hemoglobina C

La enfermedad por hemoglobina C resulta de la herencia homocigota de una hemoglobina de estructura anormal que produce un incremento en la rigidez del eritrocito y hemólisis crónica leve.



PATOGENIA MOLECULAR: En la hemoglobina C, la glicina reemplaza al ácido glutámico en el sexto aminoácido de la globina β . La hemoglobina C precipita en el citoplasma del eritrocito, produce deshidratación celular y disminuye la deformabilidad. Al pasar a través del bazo, los eritrocitos anormales son retirados de la circulación, lo que produce anemia leve y esplenomegalia. Dado que la hemoglobina C muestra baja afinidad por el oxígeno, la liberación de oxígeno tisular aumenta, lo que disminuye la gravedad de la enfermedad. En su mayor parte, la hemoglobina C se encuentra en las mismas poblaciones que presentan hemoglobina S, aunque su incidencia es menor.



PATOLOGÍA: La homocigosidad para la enfermedad por hemoglobina C (CC) causa una anemia normocítica leve. La hemoglobina puede distribuirse de manera desigual en los eritrocitos y estar presente en cristales densos, romboidales (que representan a la hemoglobina C precipitada), en algunos eritrocitos. La electroforesis de la hemoglobina revela falta de hemoglobina A y más del 90% de hemoglobina C.

Del 2 al 3% de los afroestadounidenses son heterocigotos para la hemoglobina C y son asintomáticos (rasgo de hemoglobina C). En tales sujetos, alrededor del 40% de la hemoglobina es de tipo C. La morfología de los eritrocitos es normal, excepto en algunas células en blanco de tiro.

Enfermedad por hemoglobina E

La enfermedad por hemoglobina E es una consecuencia de la homocigosidad para una hemoglobina que, desde el punto de vista estructural, es anormal, la cual conduce a un defecto similar a la talasemia que se relaciona con hemólisis crónica leve.



PATOGENIA MOLECULAR: En la hemoglobina E, la lisina sustituye al ácido glutámico en la posición 26 de la cadena de globina β . Esta posición es un sitio de empalme del gen, de manera que la mutación resulta en una molécula anormal desde el punto de vista estructural, en la transcripción disminuida del gen y en un ARN mensajero (ARNm) de la globina β inestable. Este último defecto disminuye la síntesis de hemoglobina E y crea una situación parecida a la que se observa en la talasemia. La hemoglobina E es relativamente inestable y puede precipitar en la célula, lo que produce hemólisis. La hemoglobina E prevalece en el sudeste asiático y de manera global es segunda en incidencia detrás de la hemoglobina S. Se cree que la hemoglobina E ejerce un efecto protector contra el paludismo.



PATOLOGÍA: Los pacientes homocigotos para la hemoglobina E (EE) presentan una anemia microcítica leve. El VCM está disminuido y con frecuencia hay eritrocitosis debida al componente tipo talasémico. El examen del frotis sanguíneo

revela eritrocitos microcíticos, hipocrómicos y células en blanco de tiro. Más del 90% de la hemoglobina corresponde a la clase E.

Otras hemoglobinopatías

Se han descrito varios cientos de variantes adicionales de la hemoglobina que resultan de mutaciones en los genes de la globina α o β . Estas mutaciones pueden conducir a anomalías estructurales o a un trastorno funcional de la molécula de hemoglobina.

PATOGENIA MOLECULAR: Algunas mutaciones alteran la estructura terciaria de la hemoglobina, lo que produce su desestabilización y precipitación en el citoplasma. Como grupo, estas hemoglobinas se refieren como **hemoglobinas inestables** y con frecuencia se denominan según la localización geográfica en la que se descubrieron por primera vez (p. ej., hemoglobina Köln). Las hemoglobinas inestables precipitan y forman cuerpos de Heinz dentro de los eritrocitos que pueden verse con tinciones supravitales. Los cuerpos de Heinz se unen a las membranas celulares, aumentan su rigidez y conducen a una hemólisis crónica leve. Los pacientes pueden presentar ictericia y esplenomegalia.

Otras mutaciones en las hemoglobinas causan **afinidad anormal por el oxígeno**. La **afinidad mayor por el oxígeno** conduce a una liberación de oxígeno tisular menor. La hipoxia resultante determina una producción elevada de EPO e hiperplasia eritroide en la médula ósea. Esto a su vez causa eritrocitosis. Los pacientes son en su mayoría asintomáticos, pero en algunos casos pueden tener síntomas relacionados con la hiperviscosidad. Las hemoglobinas anormales con **afinidad disminuida por el oxígeno** liberan con facilidad oxígeno a nivel tisular. Los niveles de EPO son bajos y la mayoría de los pacientes tiene anemia leve. Debido al incremento de la desoxihemoglobina, los pacientes se observan cianóticos.

Anemias hemolíticas inmunitarias y autoinmunitarias

En las **anemias hemolíticas inmunitarias**, la destrucción de los eritrocitos (**hemólisis**) es causada por anticuerpos contra antígenos situados en la superficie del eritrocito. En sí mismos, los eritrocitos son intrínsecamente normales, pero son objeto de ataques de mediación inmunitaria. La anemia hemolítica inmunitaria puede desarrollarse de forma secundaria a aloanticuerpos o autoanticuerpos, y el sitio de la hemólisis puede ser extravascular o intravascular.

La **anemia hemolítica autoinmunitaria** se caracteriza por los **autoanticuerpos contra los eritrocitos**. Los autoanticuerpos pueden clasificarse como anticuerpos calientes o fríos.

Anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes

PATOGENIA MOLECULAR: Los autoanticuerpos calientes tienen una reactividad óptima a 37°C y representan el 80% de todos los casos de anemia hemolítica autoinmunitaria. Suelen ser inmunoglobulinas G (IgG) y se dirigen contra antígenos de la membrana eritrocitaria como las **proteínas del grupo Rh**. No unen complemento, pero "recubren" los eritrocitos, a los cuales eliminan los macrófagos del sistema reticuloendotelial (hemólisis extravascular), de manera primaria en el bazo. Los macrófagos esplénicos tienen receptores Fc que reconocen a los anticuerpos calientes unidos a los eritrocitos y eliminan segmentos de la membrana con los anticuerpos unidos. La pérdida progresiva de la membrana conduce a la formación de esferocitos, los cuales acaban por sufrir hemólisis.

La anemia hemolítica autoinmunitaria de anticuerpos calientes afecta a mujeres más que a varones, y la mitad de los casos es idiopática. En los restantes casos, los anticuerpos calientes reflejan una afección subyacente, como una infección, una enfermedad del colágeno vascular, trastornos linfoproliferativos y reacciones farmacológicas.

Los anticuerpos calientes inducidos por fármacos pueden originarse por numerosos mecanismos diferentes (v. cap. 4). En el mecanismo por **hapteno**, un fármaco como la penicilina se une a la superficie eritrocitaria. Con esta modificación, el complejo fármaco-glóbulo rojo estimula la generación de anticuerpos, algunos de los cuales reaccionan con el eritrocito. En el mecanismo de **complejo inmunitario**, un fármaco (como la quinidina) reacciona con anticuerpos circulantes específicos para formar complejos inmunitarios, los cuales entonces se unen a las membranas de los eritrocitos. En el mecanismo del **autoanticuerpo**, un fármaco (p. ej., la α -metildopa) lleva a la formación de anticuerpos que producen reacciones cruzadas con los componentes de la membrana de eritrocitos. En los modelos del hapteno y del complejo inmunitario, el fármaco se requiere para la hemólisis, mientras que en el modelo del autoanticuerpo, la hemólisis se produce en ausencia del fármaco iniciador.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

La anemia hemolítica autoinmunitaria de anticuerpos calientes se relaciona con una anemia normocítica o en ocasiones macrocítica, con esferocitos y policromasia. La hemólisis extravascular da como resultado una bilirrubina sérica aumentada, sobre todo a expensas de la bilirrubina libre, pero la hemoglobinemia (exceso de hemoglobina en la sangre) y la hemoglobinuria (hemoglobina en orina) suelen estar ausentes. La prueba de antiglobulina directa (Coombs) suele ser positiva y es útil para distinguir la esferocitosis inmunitaria de la no inmunitaria. En la prueba de Coombs directa, los eritrocitos del paciente se incuban con globulina sérica antihumana. La aglutinación indica que hay anticuerpos presentes en la superficie celular. La anemia hemolítica autoinmunitaria de anticuerpos calientes se trata con corticosteroides u otros agentes inmunosupresores. Los casos refractarios pueden requerir esplenectomía o transfusiones.

Anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos fríos

Los anticuerpos fríos tienen una reactividad máxima a 4°C. Algo así como el 20% de los casos de anemia hemolítica autoinmunitaria son causados por anticuerpos fríos IgM o IgG, la cual se produce como aglutininas o hemolisinas frías.

PATOGENIA MOLECULAR: Las aglutininas frías son en primer lugar IgM dirigidas contra el sistema del antígeno I/i de los eritrocitos. A las temperaturas más frías de la circulación periférica, estos anticuerpos unen y aglutinan los eritrocitos (fig. 20-23) y fijan complemento, seguido por la activación de éste a partir de la etapa C3. Estos eritrocitos recubiertos por complemento pueden sufrir hemólisis extravascular en el hígado, ya que las células de Kupffer tienen más receptores del complemento que los macrófagos esplénicos. En ocasiones, los autoanticuerpos IgM son reactivos a más de 30°C (amplitud térmica alta) y activan la vía clásica del complemento sobre la membrana de los eritrocitos, que se inicia con la unión de C1q y continúa recorriendo toda la vía hasta el complejo de ataque a la membrana. Este proceso produce hemólisis intravascular, lo que produce hemoglobinemia, hemoglobinuria y niveles de haptoglobina disminuidos (la hemoglobina libre liberada a la circulación se une a la haptoglobina, lo que produce una reducción de ésta). Las aglutininas frías pueden ser idiopáticas o desarrollarse de manera secundaria a una afección presente, sobre todo infecciones (virus de Epstein-Barr, *Mycoplasma*) o trastornos linfoproliferativos.

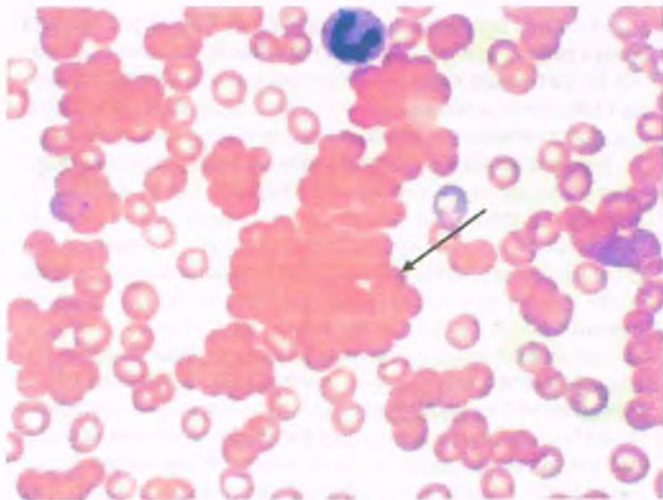


Figura 20-23. Amontonamiento de eritrocitos (aglutinación) causado por las aglutininas frías (flecha). Obsérvese que éste no es el mismo fenómeno que el de la formación de las pilas de monedas.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Con frecuencia, las aglutininas frías se activan con el enfriamiento de la sangre a la temperatura de la habitación, y puede apreciarse la aglutinación de los eritrocitos *in vitro* en frotis sanguíneos (fig. 20-23). La aglutinación produce valores de eritrocitos y de hematócrito (Hct) bajos pero falsos, y valores elevados, pero así mismo falsos, de VCM y de CMHC. El calentamiento de una muestra de sangre a 37°C antes del análisis corrige los resultados espurios. La prueba directa de Coombs es positiva, pero por lo regular sólo de la presencia de complemento sobre los eritrocitos. La hemólisis significativa es rara con las aglutininas frías y los pacientes están más propensos a desarrollar síntomas vasculares periféricos (fenómeno de Raynaud) al exponerse al frío debido a la aglutinación de los eritrocitos.

Enfermedad por hemolisina fría



PATOGENIA MOLECULAR: Las hemolisinas frías (anticuerpos de Donath-Landsteiner) suelen ser IgG difásicas dirigidas contra el sistema del antígeno P de los eritrocitos: las hemolisinas frías tienen actividad bifásica y rara vez causan anemia hemolítica autoinmunitaria. Los anticuerpos se unen a los eritrocitos a temperaturas bajas y fijan complemento, pero la hemólisis intravascular no se suscita a dichas temperaturas. Debido a que el anticuerpo es IgG, los eritrocitos no se aglutinan. Bajo calentamiento a 37°C, la hemolisina fría permanece fija, el complemento se activa y la hemólisis intravascular se produce.

El síndrome clínico relacionado con las hemolisinas frías se designa **hemoglobinuria fría paroxística**. Con más frecuencia, la hemoglobinuria fría paroxística se presenta tras una enfermedad viral. El tratamiento inmunosupresor y la esplenectomía suelen ser ineficaces. Se requiere evitar el frío y realizar terapia de apoyo, como las transfusiones de eritrocitos.



PATOLOGÍA: Los pacientes con hemoglobinuria fría paroxística pueden desarrollar una anemia grave, presentar niveles reducidos de haptoglobina y una hemoglobinuria secundaria a la hemólisis intravascular. La prueba directa de Coombs es positiva para el complemento, pero puede ser negativa para la IgG, ya que *in vitro* las hemolisinas frías pueden disociarse con facilidad de los eritrocitos.

Reacciones hemolíticas a la transfusión

Una reacción a la **transfusión hemolítica inmediata** se produce cuando una sangre demasiado incompatible se administra en un paciente con aloanticuerpos preformados, por lo regular debido a un error administrativo. La hemólisis masiva de la sangre transfundida puede acompañarse de complicaciones graves, entre las que se incluyen la hipotensión, la insuficiencia renal e incluso la muerte. La reacción hemolítica a la transfusión y la enfermedad hemolítica del recién nacido (v. a continuación) son ejemplos de **anemia hemolítica aloinmunitaria**, la cual se refiere a la destrucción de los eritrocitos fetales por aloanticuerpos.

Las **reacciones hemolíticas retrasadas a la transfusión** suelen incluir anticuerpos contra antígenos menores de los eritrocitos. Después de la exposición inicial a dichos antígenos, los niveles de anticuerpos se elevan, pero desde entonces pueden disminuir hasta un punto en que son indetectables con las pruebas de detección de rutina previas a la transfusión. La reexposición subsecuente al antígeno ofensor provoca una respuesta de anticuerpos anamnésica, con producción de hemólisis varios días después. Las reacciones hemolíticas retrasadas a la transfusión suelen ser menos graves que las reacciones inmediatas o pasar clínicamente desapercibidas. En ambos tipos de reacciones hemolíticas a la transfusión, la prueba de antiglobulina directa es positiva.

Enfermedad hemolítica del recién nacido

La **enfermedad hemolítica del recién nacido refleja la incompatibilidad de tipos sanguíneos entre la madre y el feto en desarrollo; la madre carece de un antígeno que se expresa en el feto**. Los aloanticuerpos IgG maternos pueden entonces cruzar la placenta y causar la hemólisis de los eritrocitos fetales; en este contexto, la eritroblastosis es detectable en los frotis de sangre periférica (fig. 20-24). Los eritroblastos (eritrocitos inmaduros) se liberan desde la médula ósea fetal en un esfuerzo para compensar la pérdida de eritrocitos. De manera habitual, los anticuerpos de la enfermedad hemolítica del recién nacido reaccionan con los antígenos ABO o Rh.

Con la enfermedad hemolítica del recién nacido de tipo ABO, la madre es de tipo O y el feto suele ser de tipo A. De manera natural se producen anticuerpos anti-A maternos que causan hemólisis en el feto. Se requiere que no exista exposición previa a través del embarazo o de una transfusión para que la hemólisis tenga lugar. La anemia relacionada con la incompatibilidad ABO suele ser leve. Los bebés afectados desarrollan hiperbilirrubinemia, esferocitosis y una prueba de la antiglobulina directa positiva.

Con la enfermedad hemolítica del recién nacido de tipo Rh, la madre es Rh negativa y el feto es Rh positivo. Los antígenos D son los

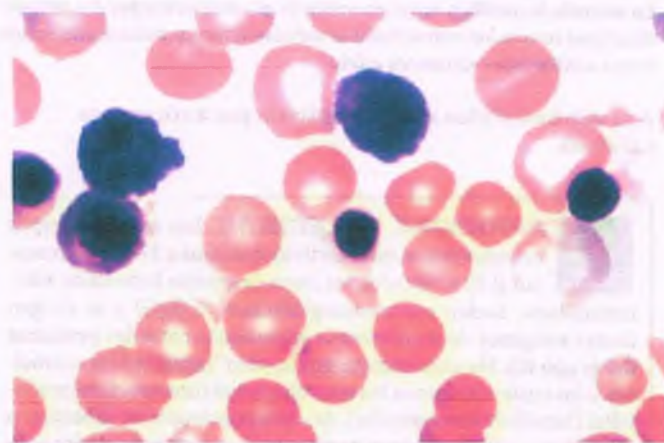


Figura 20-24. Enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN). La presencia de eritrocitos nucleados en la sangre periférica es anormal. Con frecuencia están presentes varios tipos de trastornos hemolíticos, pero son particularmente numerosos en la enfermedad hemolítica del recién nacido.

que intervienen con mayor frecuencia, aunque antígenos Rh menores también pueden causar la enfermedad. La exposición materna previa refleja embarazos previos o transfusiones previas. La gravedad de la enfermedad varía, pero en la incompatibilidad por Rh la hemólisis es por lo general más significativa que en la enfermedad hemolítica del recién nacido de tipo ABO. Los fetos que se afectan de gravedad pueden desarrollar **hidropesía fetal**, que se caracteriza por insuficiencia cardíaca, edema generalizado, ascitis y muerte intrauterina (v. cap. 6). Afortunadamente, hoy en día la mayor parte de los casos de enfermedad hemolítica del recién nacido relacionada con D es prevenible mediante la inmunización pasiva durante el embarazo de las madres Rh negativas con inyecciones de globulina inmunitaria Rh. Los datos de laboratorio son similares a los que se describieron antes para el caso de la enfermedad hemolítica del recién nacido de tipo ABO.

Anemias hemolíticas no inmunitarias

En las anemias hemolíticas no inmunitarias, la destrucción de los eritrocitos es causada por factores diferentes a los anticuerpos contra los antígenos de los eritrocitos. Los ejemplos incluyen los síndromes de fragmentación de eritrocitos y la hemoglobinuria de marcha.

Síndromes de fragmentación mecánica de eritrocitos (anemia hemolítica microangiopática)

En los síndromes de fragmentación de eritrocitos, los eritrocitos intrínsecamente normales están sujetos a roturas mecánicas a medida que circulan por la sangre (hemólisis intravascular).

FACTORES ETIOLÓGICOS: En la anemia hemolítica microangiopática, la fragmentación mecánica de los eritrocitos es causada por su contacto con una superficie anormal (p. ej., una válvula cardíaca protésica, un injerto vascular sintético) o por la alteración de la superficie endotelial de los vasos sanguíneos pequeños con el depósito de fibrina (con trombosis capilar) y la agregación plaquetaria resultantes. A medida que los eritrocitos trascurren a través de estos vasos dañados, estas redes de fibrina los fragmentan (fig. 20-7). Los ejemplos clásicos de hemólisis microangiopática incluyen la coagulación intravascular diseminada (CID), la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico. Las alteraciones en el flujo sanguíneo, como se encuentran en la hipertensión maligna o en los síndromes de vasculitis, también pueden conducir a la fragmentación mecánica de los eritrocitos.

Correr o caminar una larga distancia ("hemoglobinuria de la marcha") o el ejercicio vigoroso prolongado pueden causar el traumatismo repetitivo de los eritrocitos y condicionar una hemólisis.

PATOLOGÍA: Los datos de laboratorio que se observan en las anemias hemolíticas microangiopáticas son similares con independencia de su etiología. La anemia es leve a moderada y se comprueba una respuesta apropiada de reticulocitos. Los frotis sanguíneos muestran eritrocitos fragmentados (esquistocitos) y policromasia (fig. 20-25). Las anomalías en la coagulación y la trombocitopenia caracterizan a la CID, mientras que en la PTT sólo se presenta trombocitopenia (v. a continuación).

Hemoglobinuria nocturna paroxística

La hemoglobinuria nocturna paroxística es un trastorno clonal adquirido de los blastocitos que se caracteriza por anemia hemolítica intravascular episódica a raíz de una sensibilidad aumentada de los eritrocitos a la lisis mediada por el complemento.

PATOGENIA MOLECULAR: En casos de hemoglobinuria nocturna paroxística, el defecto subyacente incluye la mutación somática del gen del *glucano fosfatidilinositol clase A (PIG-A)* en el brazo corto del cromosoma X

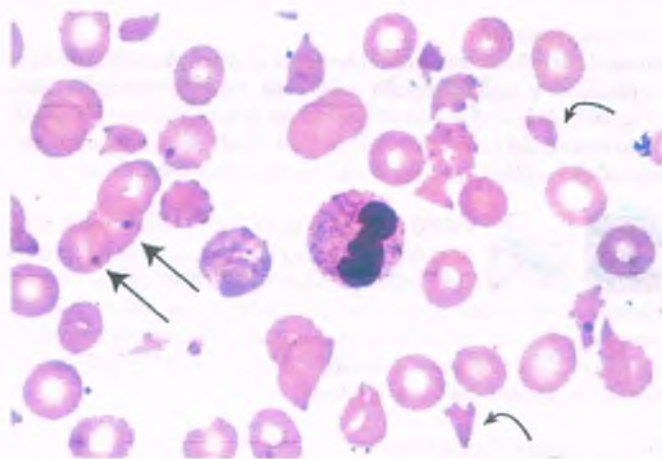


Figura 20-25. Anemia hemolítica microangiopática. En el frotis sanguíneo de un paciente con coagulación intravascular diseminada, se observan eritrocitos fragmentados, irregulares (esquistocitos, flechas curvas). Los cuerpos de Howell-Jolly también están presentes (flechas rectas).

(Xp22.1), en los blastocitos hematopoyéticos. La mutación del gen *PIG-A* conduce a la síntesis interrumpida de glucosilfosfatidilinositol (GPI), el cual de manera habitual fija muchas proteínas (p. ej., designación grupal [CD]-14, CD16, CD55, CD59) a las membranas de los eritrocitos. La pérdida consecuente del **factor de aceleración decadente (CD55)** y, más importante todavía, la **lisis reactiva del inhibidor de la membrana (CD59)** de la superficie del eritrocito hace a las células susceptibles a la hemólisis mediada por el complemento. Los leucocitos y plaquetas derivados de blastocitos anormales también muestran pérdida de las proteínas de membrana ligadas al GPI.

La HPN puede desarrollarse como un trastorno primario o evolucionar a partir de una anemia aplásica preexistente. Debido a que el defecto es clonal, puede progresar a **mielodisplasia** o a una **leucemia aguda** manifiesta. Algunos pacientes muestran numerosas poblaciones clonales anormales de eritrocitos, con susceptibilidad variable al complemento.

PATOLOGÍA: Durante los episodios hemolíticos, los pacientes desarrollan anemia normocítica grave o macrocítica variable, con una respuesta de reticulocitos apropiada. Debido a que la hemólisis es intravascular, la hemoglobinuria está presente, y con el transcurso del tiempo puede desarrollarse una deficiencia de hierro debida a la pérdida férrica recurrente por la orina. De manera tradicional, la lisis aumentada de los eritrocitos del paciente cuando se incuban con azúcar (prueba de hemólisis con sucrosa) o suero acidificado (prueba de Ham) sugiere HPN. Ambas manipulaciones aumentan la unión del complemento a los eritrocitos. **Hoy en día, la HPN se diagnostica al demostrar la falta de proteínas fijadas al GPI de los eritrocitos mediante citometría de flujo.** La leucopenia y la trombocitopenia se detectan con frecuencia y la sensibilidad al complemento puede llevar a la activación inapropiada de las plaquetas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes desarrollan hemólisis intravascular intermitente, aunque es nocturna en sólo una minoría de casos. La trombosis venosa y arterial, de manera notable en el síndrome de Budd-Chiari (trombosis de la vena hepática), está incrementada en la HPN como consecuencia de la activación plaquetaria mediada por el complemento. La trombocitopenia puede conducir a una hemorragia. El tratamiento es de apoyo; el trasplante de médula ósea es curativo.

Hiperesplenismo

Puede desarrollarse una anemia hemolítica leve en pacientes con hiperesplenismo y esplenomegalia congestiva. La esplenomegalia causa congestión de la sangre y retrasa el tránsito de los eritrocitos a través de la circulación del bazo. La exposición prolongada de los eritrocitos a los macrófagos esplénicos puede llevar a su destrucción prematura.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

La anemia del hiperesplenismo muestra características morfológicas inespecíficas. Con frecuencia, se encuentran leucopenia y trombocitopenia, pero son causadas por el secuestro de estos elementos dentro de un bazo agrandado, sin destrucción. El examen de la médula ósea muestra hiperplasia compensadora de todas las líneas celulares.

Otras anemias hemolíticas

Las quemaduras térmicas graves producen hemólisis intravascular de los eritrocitos. Los eritrocitos normales sufren rotura de la membrana y fragmentación cuando se exponen a temperaturas superiores a 49°C. Los frotis sanguíneos revelan numerosos esquistocitos y esferocitos, así como policromasia. La prueba directa de Coombs es negativa.

Numerosos microorganismos infecciosos parasitan de manera específica los eritrocitos y pueden causar hemólisis significativa. Todas las especies *Plasmodium* tienen un ciclo de vida intraeritrocitario, el cual al completarse produce la lisis de los eritrocitos (cap. 9). Los macrófagos esplénicos también retiran de la circulación los eritrocitos infectados. La babesiosis, que se encuentra en climas más templados (noreste de Estados Unidos), también se vincula con la hemólisis que sigue a la finalización del ciclo de vida intraeritrocitario. En ambos casos, los frotis sanguíneos revelan a los parásitos dentro de los eritrocitos.

Policitemia

La policitemia (eritrocitosis) se refiere a un incremento en la masa de eritrocitos.



FACTORES ETIOLÓGICOS: De manera arbitraria, la policitemia puede definirse como un Hct mayor del 54% en varones y del 47% en mujeres. Con un Hct por encima del 50%, la viscosidad de la sangre se incrementa de manera exponencial, y la función cardíaca y el flujo sanguíneo periférico pueden deteriorarse. Con un Hct por encima del 60%, el flujo sanguíneo puede estar tan comprometido como para causar hipoxia tisular.

De manera adicional, sobre la base de la masa de eritrocitos totales, la policitemia puede dividirse en las categorías relativa y absoluta.

- **Policitemia relativa**, se observa en la deshidratación, y se caracteriza por disminución del volumen plasmático con una masa de eritrocitos normal. Este síndrome, en ocasiones llamado síndrome de Gaisböck o policitemia espuria, no refleja un incremento verdadero en la masa de eritrocitos, sino que expresa un volumen de sangre total alterado.
- La **policitemia absoluta** es un incremento verdadero de la masa de eritrocitos y puede subclasificarse como primaria y secundaria.
 - La **policitemia primaria**, o **policitemia verdadera (PV)**, es una proliferación de células eritroides autónoma, independiente de la EPO, causada por un trastorno adquirido, clonal, en el blastocito hematopoyético. Se considera que la PV es un trastorno mieloproliferativo crónico y se desarrolla después.
 - La **policitemia secundaria** se origina por la estimulación de la eritropoyesis dependiente de la EPO, de manera habitual como una respuesta compensadora a la hipoxia tisular general. Las causas de hipoxia tisular incluyen enfermedad pulmonar crónica,

fumar cigarrillos, la residencia a grandes altitudes, un cortocircuito de derecha a izquierda en el corazón y la presencia de hemoglobina anormal con alta afinidad por el oxígeno.

Bajo ciertas circunstancias, puede surgir una policitemia secundaria sin relación con la hipoxia tisular generalizada. Las neoplasias pueden producir EPO ectópica como un síndrome paraneoplásico, en particular en el carcinoma de células renales, en el carcinoma hepatocelular, en el hemangioblastoma cerebeloso y en el leiomioma uterino. Algunas afecciones renales que no son neoplásicas pueden causar policitemia secundaria. Los quistes renales o la hidronefrosis pueden ejercer presión directa sobre el riñón, lo que produce hipoxia localizada, e incrementar la producción de EPO.

PLAQUETAS Y HEMOSTASIA

Hemostasia normal

La hemostasia normal requiere un equilibrio exquisito de plaquetas, células endoteliales y factores de la coagulación para mantener un estado no trombótico en reposo, pero con conservación de la capacidad para responder de manera instantánea a cualquier daño vascular y formar un coágulo. Tras una lesión vascular, las plaquetas se adhieren al endotelio vascular para formar un tapón hemostático. La activación plaquetaria conduce al reclutamiento y la activación de plaquetas adicionales y a la subsiguiente agregación plaquetaria y generación de trombina. Después de activarse la cascada de la coagulación, la fibrina estabiliza los agregados plaquetarios.

Las plaquetas se desarrollan a partir de blastocitos hematopoyéticos por trombopoyesis

Bajo condiciones homeostáticas, la cuenta plaquetaria se sitúa entre 150 y 350 x 10⁹/μl. Para mantener las plaquetas en este nivel se requiere la proliferación, diferenciación y liberación continuas en la sangre periférica. Las plaquetas derivan de los megacariocitos a través del proceso de formación proplaquetario y de fragmentación. La trombopoyesis requiere el microambiente medular y la estimulación de la trombopoyetina. La trombopoyetina, que es producida por el hígado, se une al receptor de trombopoyetina, c-Mpl, un miembro de la familia de receptores hematopoyéticos de citocina de tipo I, para estimular la proliferación y diferenciación del megacariocito. Los megacariocitos maduros sufren formación proplaquetaria y fragmentación para liberar de 1 000 a 4 000 plaquetas anucleadas.

Morfología y función

Las plaquetas son pequeñas células discoidales de un diámetro de 2 a 3 μm (fig. 20-26), con un período de vida cercano a 10 días. En los frotis teñidos con la coloración de Wright, son de color azul pálido con gránulos rosados tenues. Mediante microscopía electrónica, se aprecia que contienen mitocondrias, partículas de glucógeno, gránulos densos y gránulos α. Los gránulos densos contienen varios nucleótidos, como los potentes agregantes moleculares difosfato de adenosina (ADP) y trifosfato de adenosina (ATP), calcio, histamina, serotonina y adrenalina. Los gránulos α expresan las proteínas de adherencia selectina P en sus membranas y contienen fibrinógeno, factor de von Willebrand (vWF), fibronectina y trombospondina, así como las quimiocinas plaquetarias factor 4, el péptido 2 activador de neutrófilos, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor de crecimiento transformante α.

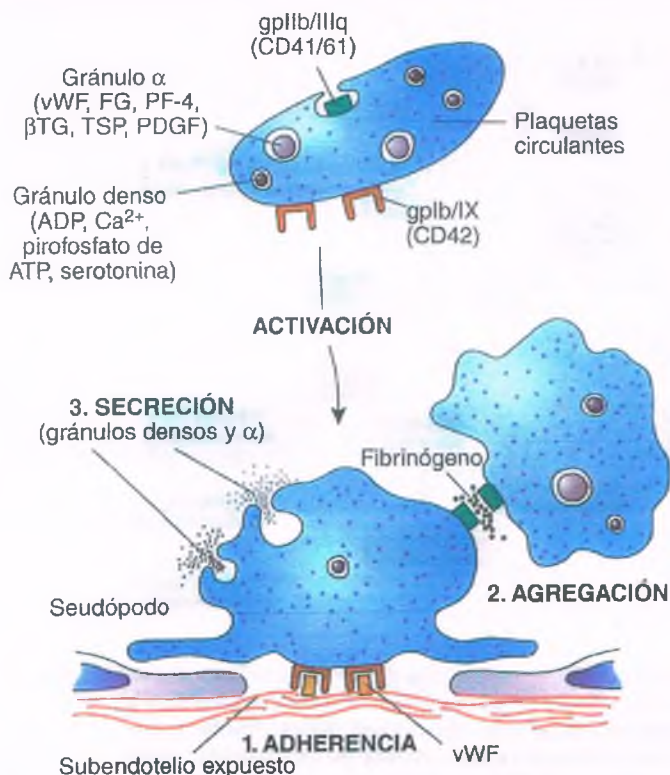


Figura 20-26. La activación plaquetaria afecta tres mecanismos superpuestos. 1) La adherencia al subendotelio expuesto es mediada por la unión del factor de Von Willebrand (vWF) a Gp Ib/IX (CD42) y es la señal inicial para la activación. 2) La exposición de Gp IIb/IIIa (CD41/61) al receptor del fibrinógeno (FG) sobre la superficie plaquetaria permite la agregación plaquetaria. 3) Al mismo tiempo, las plaquetas secretan el contenido de sus gránulos, los cuales facilitan la activación adicional. Los gránulos α contienen vWF, fibrinógeno, factor plaquetario 4 (FP-4), trombospondina (TSP) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP).

Activación plaquetaria

Cuando el endotelio vascular se interrumpe, las plaquetas responden mediante la creación de un tapón plaquetario para minimizar el sangrado. Después de hacer contacto con la matriz extracelular, en particular con el colágeno de tipo I, las plaquetas siguen la secuencia de pasos de la activación plaquetaria (fig. 20-26):

1. Las **plaquetas se adhieren** a las proteínas de la matriz subendotelial con glucoproteínas de la superficie plaquetaria específicas (Gp). Los ligandos de adherencia principal incluyen al colágeno (a través de los receptores Gp Ia/IIa [integrina $\alpha_2\beta_1$] y Gp VI) y al vWF (vía Gp Ib/IX).
2. **Cambio de forma**, de discoide a esférica y luego a estrellada, después de la adherencia inicial.
3. **Secreción del contenido de los gránulos plaquetarios tanto de los gránulos densos como de los gránulos α** que resulta en la liberación de ADP, adrenalina, calcio, vWF y factor de crecimiento derivado de las plaquetas.
4. La **ciclooxigenasa 1 genera tromboxano A₂**.
5. Los **cambios en la membrana** exponen a la selectina P y a los fosfolípidos aniónicos procoagulantes como la fosfatidilserina.
6. La **agregación de plaquetas** tiene lugar a través del entrecruzamiento del receptor de fibrinógeno Gp IIb/IIIa

Cada uno de estos pasos funcionales tiene consecuencias específicas. Las señales de adherencia inicial activan la plaqueta. El contenido

de los gránulos secretados y el tromboxano A₂ proporcionan retroalimentación positiva a la activación adicional de plaquetas a través de sus receptores de superficie. La forma estrellada proyecta la superficie de la membrana procoagulante y el Gp IIb/IIIa/fibrinógeno activado hacia el sitio de interacción con los factores de la coagulación y otras plaquetas, respectivamente. *Por lo tanto, la superficie de las plaquetas activadas es un ambiente óptimo para el ensamblaje de propagación de la coagulación-complejo de factores, incluido el complejo protrombinasa. La trombina resultante produce muchas consecuencias, en particular la activación plaquetaria adicional.* Al final, la selectina P participa en la unión de leucocitos y en su localización para que participen en la cicatrización, junto con sustancias que secretan las plaquetas como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. *A consecuencia de los pasos previos concertados, las plaquetas activadas forman un tapón primario firme y a continuación un agregado dentro de una red de plaquetas y fibrina, la cual detiene el sangrado e inicia la cicatrización.*

La activación de la cascada de la coagulación completa la formación del coágulo de sangre

Las plaquetas y los leucocitos circulan en un estado inactivo. De manera similar, los factores de la coagulación están presentes como zimógenos inactivos. La activación de las plaquetas y de los factores de coagulación es concertada y muy constreñida en espacio y tiempo, para limitar la diseminación de los coágulos a través de la circulación. La localización de la coagulación y el complejo de factores en las superficies activadas de las células sanguíneas, en especial las plaquetas, acelera la activación de los factores de la coagulación y evita los numerosos factores anticoagulantes del plasma.

La activación de la cascada de la coagulación por los tejidos dañados resulta en la exposición del factor tisular y culmina en la conversión de la protrombina (factor II) en trombina (factor IIa), y en la generación de fibrina a partir del fibrinógeno (fig. 20-27). La trombina desempeña funciones adicionales, como 1) activación de plaquetas y 2) activación de la retroalimentación de los factores que sostienen la respuesta de la coagulación (v. cap. 10).

Hay tres complejos procoagulantes esenciales y un complejo anticoagulante (figs. 20-27 y 20-28). *Como regla general, cada enzima activa de la cascada es asistida por un cofactor y se localiza en un fosfolípido superficial (PL).*

VÍAS PROCOAGULANTES: El factor Xa, junto con su cofactor Va (complejo Xa/Va), divide al factor II (protrombina) y lo convierte en IIa (trombina). Hay dos complejos que activan el factor X, los llamados complejos X-asa.

1. El complejo que integran el **factor tisular (TF) y el factor VIIa** inicia la coagulación. Su activación es controlada mediante la exposición a las células endoteliales o a monocitos activados y células endoteliales. Las micropartículas derivadas de los leucocitos activados y de las células endoteliales contribuyen a constituir un fondo de TF circulante que participa en la hemostasia y la trombosis. El complejo TF/VIIa/PL inicia la activación del factor X, pero es inactivado con rapidez por el **inhibidor de la vía del TF** (fig. 20-28). El complejo TF/VIIa/PL también se escinde y por lo tanto activa una pequeña cantidad de factor IX.
2. El **complejo IXa/VIIIa/PL** también inicia la activación del factor X, con la activación en curso del factor IX por el XIa.

Las vías de la coagulación se presentan en detalle en el capítulo 10. Obsérvese que la trombina activa los complejos X-asa mediante la activación de los factores XI, VIII y V. *En resumen, los tres complejos procoagulantes son el complejo protrombinasa, Xa/Va/PL, y los dos complejos X-asa, TF/VIIa/PL y IXa/VIIIa/PL.*

VÍAS ANTICOAGULANTES: Un complejo anticoagulante (trombina α-trombomodulina) activa la proteína C (fig. 20-28). El complejo

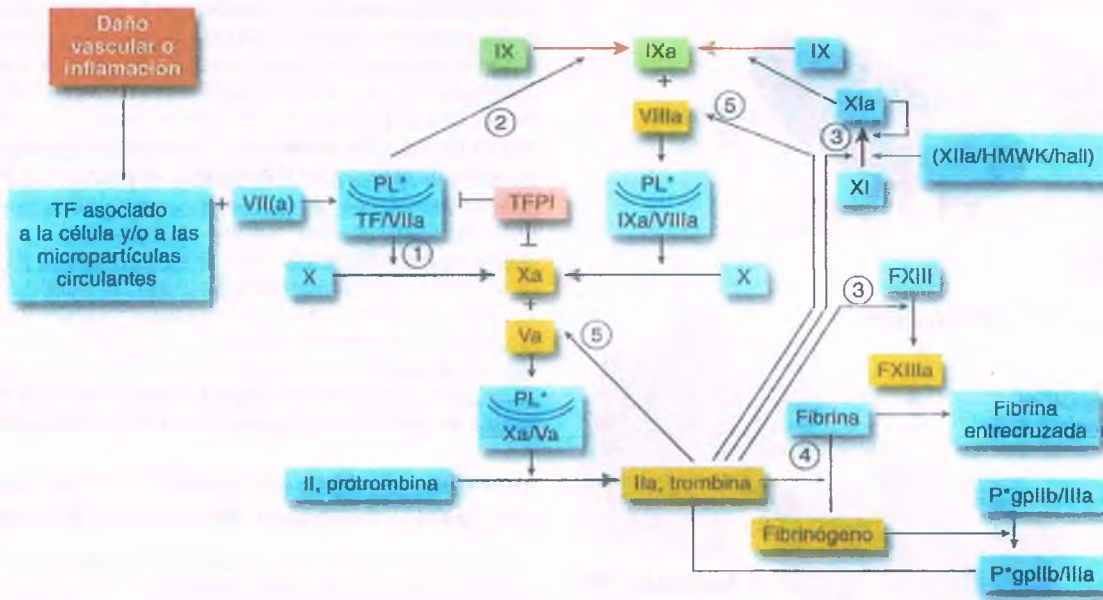


Figura 20-27. Hemostasia y trombosis. Después de una lesión a un vaso, la rotura de una placa aterosclerótica o la presencia de inflamación, se inicia la coagulación principal cuando el factor tisular (TF) se une al factor VII circulante, una pequeña proporción del cual está activa (VIIa). El TF se localiza sobre las células (subendotelial o células endoteliales o leucocitos activados) o en micropartículas circulantes. El complejo TF/VIIa se activa mediante su localización sobre una superficie fosfolipídica activada (PL*) como la que proporcionan las plaquetas activadas. El complejo TF/VIIa activa al factor X para que se forme Xa (1) y a IX para formar IXa (2). Sin embargo, el inhibidor de la vía del TF (TFPI) inhibe (1) y (2). La amplificación sostenida se logra a través de la acción de los factores XI, IX y VIII. El factor XI se activa a través de una pequeña cantidad de la trombina inicial que se forma y, en una extensión limitada, por autoactivación o por el factor XIII. Los factores V y VIII, cuando la trombina los activa, forman complejos con X (Xa/Va) e IX (IXa/VIIIa), respectivamente, sobre las superficies PL activadas. Obsérvense las funciones central y múltiples de la trombina (4), la cual convierte al fibrinógeno en fibrina, activa los cofactores V y VIII (5), activa los factores XI y XIII (3) y activa plaquetas. El fibrinógeno se une al receptor de la integrina Gp IIb/IIIa en las plaquetas activadas (P*). Advértase el control extenso en tiempo y espacio de estas reacciones superficiales concertadas. El resultado combinado es el trombo de plaquetas-fibrina.

proteínico C_{asa} está compuesto por trombina y trombomodulina en la membrana plasmática de la célula endotelial. El receptor endotelial de la proteína C también participa en la formación de este complejo de la superficie celular. La proteína C activada con su cofactor, la proteína S, inactiva los cofactores clave VIIIa y Va, lo que limita la generación adicional de Xa y IIa (v. cap. 10).

La antitrombina III inhibe la actividad de la trombina. La antitrombina III también divide a los factores activados IXa, Xa, XIa y XIIa. *In vivo*, los proteoglucanos de sulfato de heparán acentúan este efecto y, de manera más marcada, por la administración terapéutica de heparina.

La trombólisis es mediada por la activación del plasminógeno

Después de que un trombo se establece con firmeza, su crecimiento se reduce de manera adicional por la remoción de los factores activadores de las plaquetas y las proteínas de la coagulación. Las células endoteliales cercanas al trombo producen activadores del plasminógeno, los cuales activan al plasminógeno circulante para convertirlo en plasmina e iniciar la trombólisis (también conocida como fibrinólisis). Hay dos activadores principales del plasminógeno, el activador tisular del plasminógeno y el activador del plasminógeno similar a la urocinasa. Numerosos inhibidores que se producen de manera natural, como el inhi-

bidor del activador del plasminógeno I (PAI-I), la antiplasmina y el inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina, regulan de manera estrecha la escisión del plasminógeno para convertirlo en plasmina y la acción de la plasmina. Juntos, la proteasa plasmina y la actividad de los macrófagos disuelven el trombo. La plasmina se dirige hacia sitios específicos de la masa de fibrina para la degradación, y ayuda a localizar su actividad en sitios donde se necesita (v. cap. 10).

La trombólisis también coincide con el inicio de la reparación de la herida (v. cap. 7). Esta última incluye la migración y la proliferación de fibroblastos y células endoteliales, la secreción de nueva matriz extracelular y la restauración de la permeabilidad de los vasos sanguíneos. La angiogenia (es decir, el brote de nuevos vasos sanguíneos a partir de los existentes) se produce en el contexto de la isquemia y el daño de los tejidos. Muchos productos de la coagulación y de las vías fibrinolíticas son potentes agentes angiogénicos.

Los vasos sanguíneos y las células endoteliales interactúan con las plaquetas

La descripción previa destaca los numerosos papeles de las células endoteliales en la regulación de las plaquetas y la coagulación (fig. 20-28). Las células endoteliales descansan sobre una membrana basal que contiene colágeno, elastina, laminina, fibronectina, vWF y otras proteínas estructurales y de adherencia. Las células endoteliales son una fuente potente

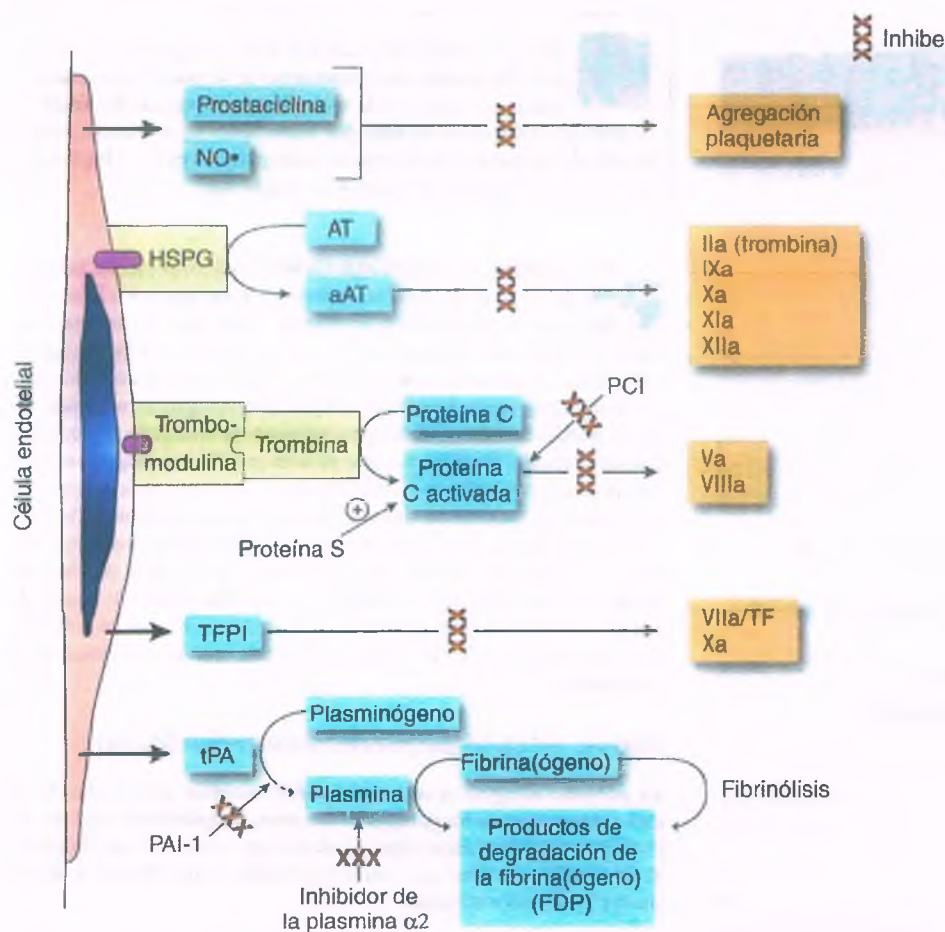


Figura 20-28. Papel del endotelio en la anticoagulación, la inhibición plaquetaria y la trombólisis. La célula endotelial desempeña una función central en la inhibición de varios componentes del mecanismo de la coagulación. El proteoglicano sulfato de heparano potencia la activación de la antitrombina (AT) 15 veces. La trombomodulina estimula la activación de la proteína C por la trombina 30 veces. HSPG, proteoglicano sulfato de heparano; NO⁺, óxido nítrico; PCI, inhibidor de la proteína C; PAI-1, inhibidor I del activador del plasminógeno; tPA, activador del plasminógeno tisular.

de TF. Cuando está expuesta, la matriz de la íntima es intensamente trombógena. Sus proteínas de adherencia se unen a los receptores de glucoproteína correspondientes de la membrana plaquetaria y entonces causan la adherencia a la matriz expuesta. El TF une al factor activado circulante VIIa a los factores activados X y XI (fig. 20-27).

El endotelio proporciona una superficie lisa, no trombógena. La síntesis de moléculas anticoagulantes sobre el endotelio evita que las plaquetas que no están estimuladas se adhieran a la barrera endotelial o la penetren. Las células endoteliales también sintetizan el potente vasodilatador prostaciclina, el cual inhibe la activación de las plaquetas. El óxido nítrico ejerce efectos similares. Estas acciones evitan el desarrollo de un coágulo hasta que la lesión del endotelio exponga el tejido endotelial (v. caps. 2 y 10).

Trastornos hemostáticos

Los defectos en el sistema hemostático son consecuencia de la pérdida del equilibrio entre la actividad procoagulante y la anticoagulante, de lo que resultan hemorragia o coagulación, y pertenecen a una de dos categorías: trastornos **hemostáticos** y trastornos **trombóticos**. La falla del sistema hemostático en restaurar la integridad de un vaso lesionado causa **sangrado**. La incapacidad para mantener la fluidez de la sangre resulta en **trombosis**.

Las manifestaciones clínicas de hemorragia relacionadas con trastornos de cada uno de los componentes del sistema hemostático tienden a ser diferentes (tabla 20-7). Las anomalías plaquetarias resultan en petequias y hemorragias purpúreas de la piel y las mem-

branas mucosas. Las deficiencias de los factores de la coagulación conducen a hemorragias intramusculares, intraviscerales y en los espacios articulares. Los trastornos de los vasos sanguíneos suelen causar púrpura.

Los trastornos hemostáticos de los vasos sanguíneos reflejan una disfunción de los tejidos vasculares o extravasculares

La disfunción de los tejidos extravasculares o vasculares puede causar hemorragias entre límites que van de defectos cosméticos a pérdidas sanguíneas que ponen en peligro la vida.

Disfunción extravascular

PÚRPURA SENIL: El trastorno más común en la disfunción extravascular, la púrpura senil, se relaciona con la atrofia por la edad de los tejidos conectivos de sostén. La púrpura senil se vincula con manchas purpúreas superficiales, de clara demarcación, persistentes, en los antebrazos y otras áreas expuestas al sol.

PÚRPURA SIMPLE: Un tipo similar de púrpura se produce en particular en la mujer durante la menstruación. La púrpura simple tiene lugar en la dermis profunda y se resuelve con prontitud.

ESCORBUTO: La síntesis de colágeno está perturbada en la deficiencia de vitamina C y la púrpura es una manifestación común (v. cap. 8). Las hemorragias perifoliculares son características.

Tabla 20-7

Principales causas de hemorragia

Trastornos vasculares

Púrpura senil

Púrpura simple

Exceso de glucocorticoides

Disproteinemias

Púrpura alérgica (de Henoch-Schönlein)

Telangiectasia hemorrágica hereditaria

Anomalías plaquetarias

Trombocitopenia (tabla 20-7)

Trastornos cualitativos

Hereditarios

Deficiencia de glucoproteína IIb/IIIa (trombastenia de Glanzmann)

Deficiencia de glucoproteína Ib/IX/V (síndrome de Bernard-Soulier)

Enfermedades por almacenamiento (α y δ)

Metabolismo anormal del ácido araquidónico

Adquiridos

Uremia

Fármacos

Circulación extracorpórea

Trastornos mieloproliferativos

Enfermedad hepática

Deficiencias de factores de la coagulación

Hereditarias

Enfermedad de von Willebrand

Hemofilia A

Hemofilia B

Adquiridas

Deficiencia/antagonismo con la vitamina K

Enfermedad hepática

Coagulación intravascular diseminada

Disfunción vascular

El depósito de fragmentos de inmunoglobulina en las paredes vasculares puede presentarse durante la **amiloidosis** (v. cap. 23), la **crioglobulinemia** y otras **paraproteinemias**, y puede causar debilitamiento de la pared vascular y púrpura. Ciertos tipos de **arteritis** también lesionan la pared vascular y pueden conducir a hemorragia (v. cap. 10).

Telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Rendu-Osler-Weber)

La **telangiectasia hemorrágica hereditaria** es un trastorno autosómico dominante de las paredes de los vasos sanguíneos (vénulas y capilares) que se caracteriza por malformaciones arteriovenosas (MAV) en múltiples órganos sólidos y telangiectasias de las membranas mucosas y la dermis que resultan en vasos tortuosos, dilatados (telangiectasia). La incidencia es de alrededor de 1 a 2 individuos por 10 000.



PATOGENIA MOLECULAR: El defecto subyacente es la dilatación y adelgazamiento de las paredes vasculares como consecuencia de tejido elástico y músculo liso inadecuados. El trastorno es causado por mutaciones en miembros de la familia del factor de crecimiento transformante β , en la endoglinina o en una cinasa I similar al receptor de la activina.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Al principio, la telangiectasia es de manchas rojizas puntiformes en los labios y la nariz, hasta de 0.5 cm de diámetro. Estas pueden permanecer como telangiectasias o progresar a malformaciones arteriovenosas o dilataciones aneurismáticas a través del cuerpo. Los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria tienen hemorragias recurrentes, las cuales pueden suscitarse de manera espontánea o después de un traumatismo trivial, y anemia. Aunque pueden producirse sangrados en el sitio de cualquier lesión, más del 80% de los pacientes padece epistaxis recurrente que comienza a una edad temprana. Más adelante en la vida, las hemorragias digestivas pueden ser el síntoma dominante. Las fistulas arteriovenosas pulmonares, del cerebro y la retina pueden ser problemáticas y conducir a hemorragias o cortocircuitos de sangre de importancia clínica. El sangrado recurrente puede limitar las actividades del paciente, pero la muerte a causa de una exsanguinación es excepcional.

Púrpura alérgica (púrpura de Henoch-Schönlein)

La **púrpura alérgica** es una enfermedad vascular que resulta de un daño inmunitario a las paredes de los vasos sanguíneos (v. cap. 16). En los niños, con frecuencia sigue a infecciones virales y es autolimitada. En los adultos, se relaciona con la exposición a una diversidad de fármacos y puede ser crónica.



PATOLOGÍA: Desde el punto de vista histológico, la púrpura de Henoch-Schönlein se caracteriza por **vasculitis leucocitoclástica**, con infiltración perivascular de neutrófilos y eosinófilos, necrosis fibrinoide de las paredes vasculares y tapones plaquetarios en las luces vasculares. La IgA y los complejos de complemento circulan en la sangre y son vistos con frecuencia en las paredes vasculares. Las manchas purpúreas se acompañan con frecuencia de lesiones urticarianas elevadas. Los cólicos intestinales y el sangrado indican compromiso gastrointestinal. Si los riñones se afectan, puede sobrevenir una insuficiencia renal.

Los trastornos plaquetarios afectan la hemostasia

Los trastornos plaquetarios pueden ser consecuencia de un número insuficiente de plaquetas debido a una producción disminuida, o a la destrucción mayor de plaquetas con función anormal. Los pacientes pueden tener antecedentes de hematomas fáciles; sangrado mucocutáneo, entre otros, de la encía, epistaxis, menorragia, o hemorragias en el tubo digestivo, las vías genitourinarias y el encéfalo que ponen en peligro la vida. Las petequias, las cuales son características de los trastornos plaquetarios, son lesiones rojas que no blanquean menores de 2 mm de diámetro. Suelen presentarse en las extremidades inferiores, en las regiones declives del cuerpo o en la mucosa bucal y del paladar blando y en puntos de presión (la pretina del pantalón, la pulsera del reloj). Las petequias también pueden surgir en los trastornos vasculares. Los trastornos plaquetarios reflejan:

1. Producción disminuida
2. Destrucción aumentada
3. Función deteriorada

Trombocitopenia

La **trombocitopenia**, definida como una cuenta plaquetaria menor de 15 000/ μ l, es consecuencia de una producción disminuida o de una destrucción aumentada. Las manifestaciones de trombocitopenia incluyen sangrado espontáneo, tiempo de sangrado prolongado, tiempo de protrombina (TP) normal y tiempo de tromboplastina parcial (TTP) también normal. Esta última cuenta plaquetaria es la que representa el mayor riesgo de hemorragia. Los pacientes con sólo 10 000 plaquetas/ μ l se hallan en un riesgo muy alto de sufrir una hemorragia espontánea (tabla 20-8).

FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA MOLECULAR:

La producción plaquetaria disminuida puede ser consecuencia de múltiples defectos congénitos o adquiridos de la megacariocitopoyesis, como enfermedades que afectan a la médula ósea en general, anomalías que deterioran de manera selectiva la producción plaquetaria y defectos que conducen a una megacariocitopoyesis ineficaz. La infiltración medular con células leucémicas o el cáncer metastásico y la falla de la médula ósea en los pacientes con anemia aplásica o en quienes recibieron radioterapia o quimioterapia produce pancitopenia, incluida la trombocitopenia. Ciertas infecciones virales, como las que producen el citomegalovirus y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), así como ciertos fármacos deterioran la producción plaquetaria. (El VIH también puede provocar una destrucción plaquetaria mayor; v. a continuación.) La anemia megaloblástica y la mielodisplasia pueden causar trombocitopenia grave como consecuencia de la megacariocitopoyesis ineficaz.

La **anomalía de May-Hegglin**, una forma congénita de trombocitopenia que se caracteriza por una producción plaquetaria disminuida, es la entidad más común de un grupo de trombocitopenias hereditarias llamadas ahora trastornos plaquetarios relacionados

con la cadena pesada 9 de la miosina (MYH9). Estos trastornos son consecuencia de la mutación del gen *MYH9*, el cual codifica la cadena pesada IIA de la miosina no muscular, una proteína contráctil del citoesqueleto. Los otros tres trastornos que se superponen incluyen el síndrome de Ebstein, el síndrome de Fechtner y el síndrome plaquetario de Sebastian. Grandes plaquetas (macrotrombocitopenia) resultan de estas mutaciones que conducen a una maduración anormal del megacariocito. Además, los neutrófilos son levemente anormales desde el punto de vista morfológico, con inclusiones citoplasmáticas azules (**cuerpos tipo Döhle**; los cuerpos de Döhle verdaderos se observan en las infecciones agudas).

La **destrucción incrementada de plaquetas** puede ser consecuencia de un daño de mediación inmunitaria y de la remoción de las plaquetas circulantes, como en la púrpura trombocitopénica idiopática y en la trombocitopenia inducida por fármacos. De manera alternativa, la destrucción plaquetaria excesiva se produce por afecciones no inmunitarias, como la agregación plaquetaria intravascular (p. ej., PTT).

La **distribución plaquetaria anormal**, o estancamiento, se observa en trastornos del bazo y en casos de hipotermia.

Púrpura trombocitopénica idiopática (autoinmunitaria)

La **púrpura trombocitopénica idiopática** es un síndrome que se caracteriza por plaquetas en sangre disminuidas y es causada por anticuerpos contra antígenos plaquetarios o megacariocitarios. Por lo tanto, es más apropiado llamarla **púrpura trombocitopénica inmunitaria**. La púrpura trombocitopénica idiopática se produce en dos formas: un síndrome hemorrágico agudo, autolimitado, en niños y un trastorno por sangrado crónico en adolescentes y adultos. Con frecuencia, los anticuerpos se dirigen contra las glucoproteínas de la membrana plaquetaria, GpIIb/IIIa o Ib/IX, las proteínas que intervienen en la adhesión plaquetaria y en la formación del coágulo.

Tabla 20-8

Principales causas de trombocitopenia

Producción disminuida

- Anemia aplásica
- Infiltración de la médula ósea (neoplásica, fibrosis)
- Depresión de la médula ósea por fármacos o radiación

Producción ineficaz

- Anemia megaloblástica
- Mielodisplasias

Destrucción incrementada

- Inmunitaria (idiopática, VIH, fármacos, autoinmunitaria, púrpura postransfusión, neonatal)
- No inmunitaria (CID, PTT, SUH, malformaciones vasculares, fármacos)

Secuestro incrementado

- Esplenomegalia

Dilucional

- Transfusiones de sangre y plasma

CID, coagulación intravascular diseminada; PTT, púrpura trombocitopénica trombótica; SUH, síndrome urémico hemolítico; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

PATOGENIA MOLECULAR: Como la anemia hemolítica autoinmunitaria, la púrpura trombocitopénica idiopática refleja una destrucción mediada por anticuerpos de las plaquetas o sus precursores. En la mayoría de los pacientes, estos autoanticuerpos pertenecen a la clase IgG, pero también se observan anticuerpos antiplaquetarios IgM.

De manera típica, la **púrpura trombocitopénica idiopática aguda** aparece en niños de cualquier sexo después de una enfermedad viral y probablemente la causan los cambios inducidos por los virus en los antígenos plaquetarios que provocan la producción de autoanticuerpos. El complemento unido a la superficie determina que las plaquetas sean lisadas en la sangre o fagocitadas y destruidas por macrófagos esplénicos y hepáticos.

La **púrpura trombocitopénica idiopática crónica** se presenta sobre todo en adultos (relación varón:mujer de 1:2,6) y puede vincularse con enfermedades del colágeno vascular (p. ej., lupus eritematoso sistémico) o una enfermedad linfoproliferativa maligna, en especial la leucemia linfocítica crónica. También es común en personas infectadas con el VIH. La extensión de la trombocitopenia en la púrpura trombocitopénica idiopática es determinada por el equilibrio entre 1) los niveles de anticuerpos antiplaquetarios; 2) el grado de inhibición de la producción plaquetaria en la médula ósea, así como algunos anticuerpos que pueden unirse a los megacariocitos, y 3) la expresión de Fc y receptores del complemento sobre la superficie de los macrófagos. Esta expresión se regula al alza en la infección y en el embarazo, pero es disminuida por ciertos fármacos, p. ej., corticosteroides, danazol y globulina intravenosa, todas las cuales se usan para tratar la púrpura trombocitopénica idiopática.

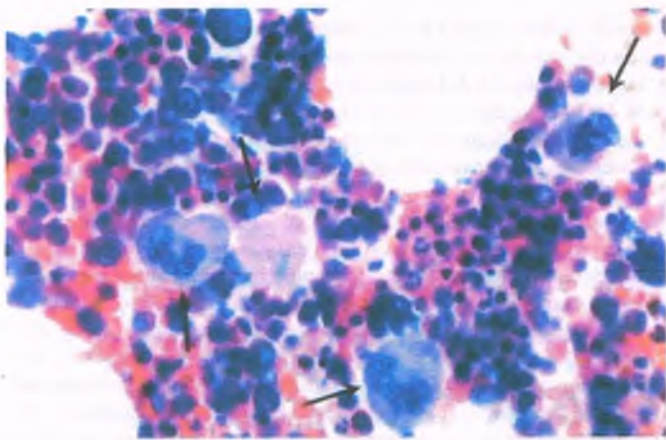


Figura 20-29. Púrpura trombocitopénica idiopática. Un corte de la médula ósea revela megacariocitos aumentados (flechas).



PATOLOGÍA: En la púrpura trombocitopénica idiopática aguda, la cuenta plaquetaria es por lo regular menor de 20 000/ μ l. En la púrpura trombocitopénica idiopática crónica del adulto, las cuentas plaquetarias varían desde unos pocos miles a 100 000/ μ l. Los frotis de sangre periférica muestran numerosas plaquetas grandes, lo cual refleja la liberación acelerada de plaquetas jóvenes por parte de la médula ósea, activamente ocupada en la producción plaquetaria. De manera concordante, el examen de la médula ósea revela un incremento compensador en los megacariocitos (fig. 20-29). La IgG se detecta sobre las plaquetas en más de 80% de los pacientes con PIT crónica, y en la mitad de éstos puede demostrarse el C3 relacionado con el incremento plaquetario.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los niños con púrpura trombocitopénica idiopática aguda experimentan el inicio repentino de petequias y púrpura, pero por otra parte son asintomáticos. La recuperación espontánea se produce en 6 meses en más del 80% de los casos. La principal amenaza (<1% de los casos) es la hemorragia intracraneal. Los tratamientos rara vez son necesarios pero, en caso de enfermedad seria, pueden requerirse corticoesteroides e inmunoglobulinas intravenosas. Los glucocorticoides reducen la producción de anticuerpos antiplaquetarios y regulan a la baja a los receptores Fc de los macrófagos. La globulina γ interfiere con la depuración de las plaquetas recubiertas por IgG de la circulación a través de múltiples mecanismos.

La púrpura trombocitopénica idiopática crónica se manifiesta como episodios de hemorragia como la epistaxis, la menorragia o las equimosis, y el sangrado excesivo después de un traumatismo o procedimientos menores (p. ej., la extracción de un diente). Las hemorragias que ponen en riesgo la vida son raras. En ocasiones, en gente asintomática se descubre una trombocitopenia durante un conteo de células sanguíneas de rutina. La mayoría de los adultos con crónica mejora cuando recibe corticoesteroides y gammaglobulina intravenosa. El danazol (un esteroide anabólico sintético) actúa de manera similar a los glucocorticoides. En el 70% de los pacientes que no responden de manera adecuada al tratamiento farmacológico dentro de 2 a 3 meses, la esplenectomía produce la remisión completa o parcial. En pacientes con grave, hay estudios en curso para evaluar la eficacia de los agentes trombotropoéticos que activan al receptor de trombopoyetina.

Trombocitopenia autoinmunitaria inducida por fármacos

Se sabe que muchos fármacos causan destrucción plaquetaria de mediación inmunitaria: quinina, quinidina, heparina, sulfonamidas, sales de oro, antibióticos, sedantes, tranquilizantes y anticonvulsivos. Con fre-

cuencia el fármaco forma un complejo con una proteína relacionada con la plaqueta para producir un nuevo epítipo que provoca la producción de anticuerpos. En contraste, los agentes quimioterápicos, el etanol y las tiacidas causan trombocitopenia al suprimir la producción plaquetaria.

La trombocitopenia inducida por la heparina es un tipo diferente de trombocitopenia inducida por fármacos. Hay dos tipos de trombocitopenia inducida por la heparina. Alrededor del 25% de los pacientes experimentan una trombocitopenia leve, transitoria, en los primeros 2 a 5 días del tratamiento. La forma leve es autolimitada, implica la agregación de plaquetas por mecanismos no inmunitarios y sigue un curso relativamente benigno.

La trombocitopenia inducida por la heparina de tipo II es mediada de forma inmunológica, y es causada por anticuerpos IgG adquiridos contra los complejos de heparina y factor 4 plaquetario. Se produce en el 1 al 3% de los pacientes tratados con heparina, después de 7 a 10 días de tratamiento, y estos individuos desarrollan una trombocitopenia profunda por consumo, activación plaquetaria y de manera consecuente un estado hipercoagulable. Debido a que esta forma de trombocitopenia inducida por la heparina implica hipercoagulabilidad, la agregación plaquetaria predispone a los pacientes a accidentes tromboembólicos arteriales y venosos que pueden ser letales.

Trombocitopenia relacionada con el embarazo

La trombocitopenia mínima se produce con frecuencia durante el tercer trimestre del embarazo, como consecuencia de la dilución de las plaquetas. Como la cuenta se encuentra de manera regular por encima de 100 000/ μ l, no se requiere ningún tratamiento especial. Por el contrario, los síndromes de preeclampsia/eclampsia pueden resultar en trombocitopenia materna. Una complicación que se relaciona con la preeclampsia se llama HELLP (hemólisis, pruebas de enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas; v. cap. 18). Estos dos últimos síndromes pueden poner en peligro la vida.

Trombocitopenia neonatal

La trombocitopenia neonatal es tanto una enfermedad hereditaria como adquirida.

Las causas hereditarias que se relacionan con la destrucción aumentada de plaquetas incluyen al síndrome de Wiskott-Aldrich, un trastorno recesivo ligado al X causado por un defecto en el gen de la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP). Los niños afectados tienen plaquetas pequeñas, eczema e inmunodeficiencia. Una variante del síndrome de Wiskott-Aldrich es la trombocitopenia ligada al X, la cual muestra defectos en el mismo gen, pero se caracteriza sólo por trombocitopenia. Otros defectos hereditarios vinculados con una producción deficiente de plaquetas incluye la trombocitopenia amegacariocitaria, el síndrome de trombocitopenia-radioausente y la anemia de Fanconi. La trombocitopenia también puede verse en lactantes con trisomía 13, 18 o 21.

La anemia de Fanconi es un trastorno hereditario, autosómico recesivo de un fallo en la médula ósea, y se manifiesta con frecuencia por trombocitopenia y macrocitosis de eritrocitos. Se ha identificado una familia de genes mutados y defectuosos en la anemia de Fanconi. Estos genes intervienen en la reparación del ADN y en la estabilidad genética. Hay una alta incidencia de anomalías congénitas asociadas, como la hipopigmentación y la hiperpigmentación de la piel, la estatura baja, microcefalia, microftalmía y anomalías radial/del pulgar (v. caps. 5 y 6).

La trombocitopenia aloinmunitaria neonatal es causada por la destrucción aumentada de plaquetas, lo que tiene por consecuencia la aloinmunización a HPA-1a y otros antígenos específicos de la plaqueta que tiene lugar durante el embarazo. La aloinmunización de esta afección resulta de anticuerpos producidos por la madre que reconocen el antígeno paterno HPA-1a presente en las plaquetas fetales, mientras

que la madre es negativa al HPA-1a. En la trombocitopenia aloinmunitaria neonatal, el feto o el neonato, pero no la madre, son trombocitopénicos. La trombocitopenia aloinmunitaria neonatal predispone a la hemorragia intracraneal fetal y neonatal.

Las causas no inmunitarias de trombocitopenia en el recién nacido son similares a las de los adultos, con consideraciones adicionales como asfixia al nacer, lesión hipóxica, sepsis y CID, enterocolitis necrosante, hemangiomas y trombosis.

Púrpura postransfusión

Esta complicación de la transfusión sanguínea se desarrolla de manera clásica en mujeres que son negativas al HPA-1 y en quienes se sensibilizaron a este como resultado de embarazos previos. También puede verse en varones que han recibido transfusiones sanguíneas previas. Por lo tanto, si el embarazo siguiente o una transfusión incluyen plaquetas positivas a HPA-1, las personas negativas a este antígeno pueden desarrollar anticuerpos contra las plaquetas positivas a HPA-1. De manera subsecuente, tales anticuerpos destruyen las plaquetas positivas a HPA-1 infundidas. Aunque parezca curioso, las plaquetas negativas a HPA-1 propias del paciente también son destruidas, quizás en relación con la adquisición pasiva del antígeno por estas plaquetas o por el desarrollo de complejos inmunitarios. En cualquier caso, se produce una trombocitopenia autolimitada alrededor de 1 semana después de la transfusión.

Púrpura trombocitopénica trombótica

Las microangiopatías trombóticas representan un grupo heterogéneo de síndromes con características comunes entre las que se incluyen trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, síntomas neurológicos, fiebre y daño renal. Estos trastornos incluyen la PTT y el síndrome urémico hemolítico. La patología de estos trastornos resulta de la agregación plaquetaria muy diseminada y el depósito de trombos hialinos en la microcirculación

PATOGENIA MOLECULAR: La patogenia de la PTT no está clara, y la hipótesis más convincente sostiene que resulta de la introducción de una o más sustancias agregantes plaquetarias en la circulación. La teoría que ha

recibido la mayor atención es la del entrecruzamiento de plaquetas por multímeros inapropiados del vWF de células endoteliales lesionadas. Los monómeros del vWF se ensamblan de manera habitual en moléculas multiméricas de diversos tamaños (hasta de millones de dáltones) dentro de las células endoteliales, y se liberan de forma local en respuesta a la estimulación endotelial. La ADAMTS13 es una metaloproteasa que de manera habitual escinde los multímeros grandes del vWF. En la PTT, la ADAMTS-13 es deficiente, lo que resulta en la acumulación de multímeros ultragrandes de vWF, los cuales se unen a las plaquetas y conducen a la trombocitopenia y la formación de trombos en la microvasculatura. La ADAMTS13 está genéticamente ausente o es defectuosa en la PTT familiar como consecuencia de mutaciones del gen *ADAMTS13*, y los anticuerpos la inactivan en la PTT idiopática. La infusión profiláctica de plasma, el cual reemplaza a la ADAMTS13 faltante, es más efectiva en las formas familiares de la PTT, y el intercambio de plasma se prefiere en los tipos adquiridos.

Aunque la mayoría de los casos se origina en personas que son normales, la PTT puede también complicar trastornos vasculares autoinmunitarios del colágeno (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren) y reacciones de hipersensibilidad inducida por fármacos. Asimismo, pueden desencadenarla infecciones, la quimioterapia del cáncer, el trasplante de médula ósea y el embarazo. La aparición de la PTT en hermanos sugiere una predisposición hereditaria.



PATOLOGÍA: La marca morfológica distintiva de la PTT es el depósito de microtrombos hialinos positivos a la coloración con el ácido peryódico de Schiff (PAS) en las arteriolas y los capilares de todo el cuerpo, sobre todo en el corazón, el cerebro y los riñones (fig. 20-30). Estos microtrombos contienen agregados plaquetarios, fibrina y unos pocos eritrocitos y leucocitos. A diferencia de la vasculitis de mediación inmunitaria, en la PTT no hay inflamación. Los eritrocitos fragmentados (esquistocitos) son siempre evidentes en los frotis de sangre periférica (fig. 20-31) y son causados por el cizallamiento de los eritrocitos que se produce en los vasos estrechados por los trombos. La policromasia de los eritrocitos es también una característica y refleja un incremento de los reticulocitos en respuesta a la anemia. La deshidrogenasa láctica sérica y la bilirrubina libre están aumentadas.

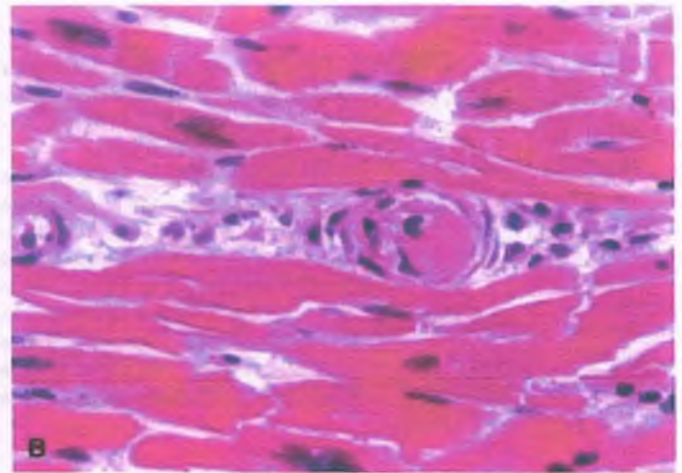
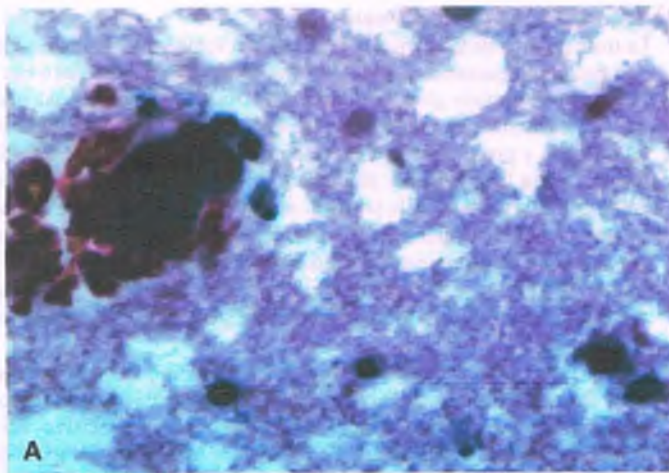


Figura 20-30. Púrpura trombocitopénica trombótica. Los microtrombos están presentes en el cerebro (A) y en el corazón (B) de un paciente que falleció de púrpura trombocitopénica trombótica.

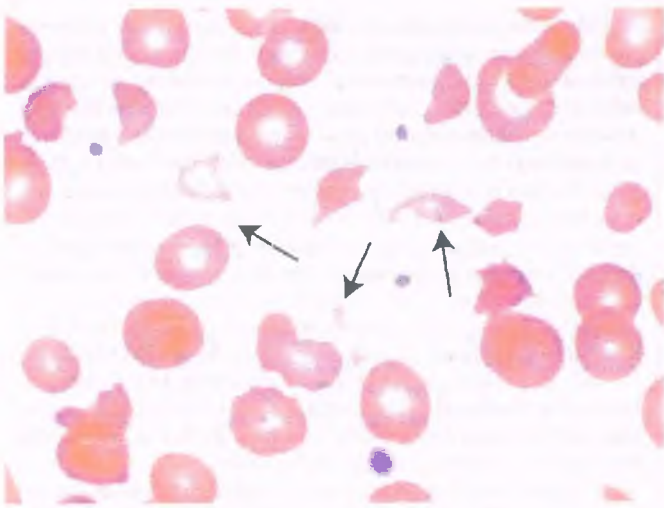


Figura 20-31. Anemia hemolítica microangiopática. En un paciente con púrpura trombocitopénica trombótica están presentes numerosos esquistocitos (flechas).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Se puede decir que la PTT se presenta a cualquier edad, pero es más común en mujeres de las décadas cuarta y quinta. Puede ser crónica y recurrente por años o, con más frecuencia, producirse como una enfermedad aguda, fulminante, que suele ser fatal. La mayoría de los pacientes se presenta con síntomas neurológicos como convulsiones, debilidad focal, afasia y alteraciones en el estado de la conciencia. La púrpura ampliamente diseminada está presente con frecuencia y en la mujer puede suscitarse el sangrado vaginal. La anemia hemolítica es una característica constante; los niveles de hemoglobina se encuentran casi siempre por debajo de 6 g/dl. La ictericia causada por la hemólisis puede ser grave. La disfunción renal incluye proteinuria, hematuria e insuficiencia renal leve.

Más de la mitad de los pacientes con PTT tiene cuentas plaquetarias inferiores a 20 000/ μ l. Pese a la presencia de plaquetas agregadas, la activación de la cascada de la coagulación no se produce. En consecuencia, el TP, el TTP y la concentración de fibrinógeno permanecen normales, lo que distingue a este síndrome de la CID (v. a continuación). La PTT aguda, que antes fuera fatal, se acerca ahora a una tasa de curación del 80% con la infusión de plasma y la plasmáferesis.

Síndrome urémico hemolítico

El síndrome urémico hemolítico es una microangiopatía trombótica que se parece a la PTT, pero la patogenia de los dos síndromes es diferente. El síndrome urémico hemolítico se caracteriza por trombocitopenia, hemólisis microangiopática e insuficiencia renal aguda.

El síndrome urémico hemolítico clásico se produce en niños, por lo general después de una gastroenteritis hemorrágica infecciosa aguda causada por la cepa O157:H7 de *Escherichia coli* o por *Shigella dysenteriae* (cap. 16). La producción de una toxina parecida a la Shiga daña el endotelio e inicia la activación plaquetaria, seguida por la unión del fibrinógeno al complejo plaquetario activado Gp IIb/IIIa y la agregación plaquetaria. En el síndrome urémico hemolítico, los trombos plaquetarios agregados se encuentran de manera primaria en la microvasculatura renal. La insuficiencia renal, más que las anomalías neurológicas, es la característica clínica principal.

Secuestro esplénico de plaquetas

Muchos pacientes con esplenomegalia, con independencia de la causa, muestran **hiperesplenismo**, un síndrome que incluye secuestro de pla-

quetas en el bazo. Una tercera parte de las plaquetas se almacena de manera habitual y temporal en el bazo, pero en la esplenomegalia masiva hasta un 90% del fondo plaquetario total puede ser atrapado en este órgano. Como hecho de interés, la expectativa de vida plaquetaria es normal o sólo se reduce en forma mínima. La trombocitopenia que acompaña al hiperesplenismo rara vez es grave y por sí misma no produce una diátesis hemorrágica.

Otras causas de trombocitopenia

Las malformaciones vasculares, entre éstas los hemangiomas y las malformaciones arteriovenosas, pueden causar trombocitopenia. En los hemangiomas, el consumo de plaquetas se denomina **síndrome de Kasabach-Merritt**. La pérdida plaquetaria se produce en pacientes que tienen una hemorragia masiva, como los sangrados a raíz de una úlcera péptica o durante una operación con gran pérdida de sangre. La sangre transfundida no contiene plaquetas viables debido a que se almacena a 4°C antes de la administración. En consecuencia, la trombocitopenia en los pacientes transfundidos es una consecuencia de la pérdida y la dilución plaquetarias. Puede recurrirse a la transfusión de plaquetas para evitar el desarrollo de trombocitopenia.

Trastornos hereditarios de las plaquetas

Síndrome de Bernard-Soulier (síndrome de plaqueta gigante)

El síndrome de Bernard-Soulier es un trastorno plaquetario autosómico recesivo en el cual las plaquetas tienen un defecto cuantitativo o cualitativo en el complejo glucoproteínico de la membrana (Gp Ib/IX [CD42] y a veces Gp V), que sirve como un receptor del vWF. El complejo desempeña una función muy destacada en la adherencia de las plaquetas normales al vWF en los tejidos subendoteliales lesionados. En el síndrome de Bernard-Soulier, las plaquetas muestran una amplia variación de tamaño y forma, y el diagnóstico lo sugiere la presencia de **trombocitopenia** y **plaquetas gigantes** en el frotis sanguíneo. El síndrome de Bernard-Soulier se manifiesta en la infancia o en la niñez con un patrón de sangrado característico de **función plaquetaria anormal**: equimosis, epistaxis y sangrado gingival. A una edad posterior, se produce la hemorragia traumática, el sangrado gastrointestinal y la menorragia. Muchos pacientes sólo tienen un trastorno por sangrado leve, pero otros sufren hemorragias más graves que requieren transfusiones plaquetarias frecuentes y que incluso pueden ser fatales.

Trombastenia de Glanzmann

La trombastenia de Glanzmann es un defecto autosómico recesivo en la agregación plaquetaria causado por una anomalía cuantitativa o cualitativa del complejo glucoproteínico IIb/IIIa (CD41/61). En las plaquetas normales, este complejo se activa durante la adherencia plaquetaria y presta servicios de receptor del fibrinógeno y del vWF, lo que media la agregación plaquetaria y la generación de un tapón sólido. El complejo IIb/IIIa también se une al citoesqueleto de la plaqueta y transmite la fuerza de la contracción a la fibrina adherente, un mecanismo que promueve la retracción del coágulo. En la trombastenia de Glanzmann, la falta de agregación y de retracción del coágulo deterioran la hemostasia y causan sangrado, pese a una cuenta plaquetaria normal.

La enfermedad se vuelve clínicamente aparente poco tiempo después del nacimiento, cuando el lactante tiene una hemorragia mucocutánea gingival, epistaxis o sangrado después de la circuncisión. Más tarde, los pacientes pueden sufrir hemorragias inesperadas después de un traumatismo o una operación. La gravedad de la enfermedad varía, y sólo unos pocos pacientes experimentan hemorragias que ponen en riesgo la vida. Las transfusiones plaquetarias corrigen la afección de manera temporal.

Enfermedad de la reserva de gránulos α (síndrome de plaqueta gris)

Una rara enfermedad hereditaria, la enfermedad de la reserva de gránulos α , se caracteriza por la ausencia de gránulos α reconocibles por su forma en las plaquetas. El defecto radica en membranas granulares anormales. La trombocitopenia es común; las plaquetas son grandes y pálidas. La diátesis hemorrágica tiende a ser leve.

Enfermedad de la reserva de gránulos δ

Esta enfermedad heterogénea afecta a los gránulos densos de las plaquetas. A veces se relaciona con otros trastornos hereditarios multisistémicos, como el síndrome de Chédiak-Higashi o el síndrome de Hermansky-Pudlak (ambos se caracterizan por albinismo oculocutáneo). Las manifestaciones hemorrágicas son de leves a moderadas.

Trastornos plaquetarios cualitativos adquiridos

Una diversidad de trastornos adquiridos puede afectar la función plaquetaria de forma adversa (tabla 20-8).

- **Fármacos:** Varios fármacos pueden deteriorar la función plaquetaria. La aspirina acetila de manera irreversible a la ciclooxigenasa (COX), en primer lugar la COX-1, y entonces bloquea la producción de tromboxano A_2 plaquetario, el cual es importante para la agregación plaquetaria. Las plaquetas no pueden sintetizar ciclooxigenasa, de manera que el efecto de la aspirina dura todo el período de vida de las plaquetas (7 a 10 días). Los analgésicos no esteroideos, como la indometacina o el ibuprofeno, afectan la función plaquetaria, pero como su inhibición de la ciclooxigenasa es reversible, su efecto plaquetario es breve. Los antibióticos, en particular los lactámicos β (penicilina y cefalosporinas), pueden causar disfunción plaquetaria. La ticlopidina, que se usa para suprimir la función plaquetaria en pacientes con enfermedad tromboembólica, causa deterioro marcado de la función plaquetaria e incluso PTT.
- **Fallo renal:** La enfermedad renal de etapa final se acompaña con frecuencia de un defecto plaquetario cualitativo que resulta en un tiempo de sangrado prolongado y una tendencia a la hemorragia. La anomalía plaquetaria es heterogénea y se agrava por la anemia urémica. La restauración de un hematocrito normal mediante la administración de EPO puede restablecer el tiempo de sangrado al valor normal sin afectar la azoemia.
- **Derivación cardiopulmonar:** La disfunción plaquetaria causada por la activación y la fragmentación de plaquetas se produce en el circuito extracorpóreo durante la operación de derivación cardiopulmonar.
- **Enfermedades malignas hematológicas:** En los trastornos mieloproliferativos crónicos y en los síndromes mielodisplásicos, la disfunción plaquetaria es causada por defectos plaquetarios intrínsecos. En las disproteinemias, las plaquetas se deterioran debido a que están recubiertas con paraproteína plasmática.

Trombocitosis

Trombocitosis reactiva

Un incremento en la cuenta plaquetaria tiene lugar junto con 1) anemia por deficiencia de hierro, en especial en el niño; 2) esplenectomía; 3) cáncer, y 4) trastornos inflamatorios crónicos. La trombocitosis reactiva rara vez es sintomática, pero ha sido asociada con episodios trombóticos, en especial en pacientes postrados en cama después de una esplenectomía.

Trombocitosis clonal

Los pacientes con neoplasias mieloproliferativas como la policitemia verdadera y la trombocitemia esencial tienen una proliferación maligna

de megacariocitos (v. a continuación). El incremento resultante en las plaquetas circulantes puede conducir a episodios de trombosis o hemorragia (v. a continuación).

Las coagulopatías son causadas por factores de la coagulación deficientes o anormales

Se han identificado todos los factores de la coagulación de los trastornos cuantitativos y cualitativos. Estas afecciones pueden ser hereditarias o adquiridas. Sólo las deficiencias hereditarias del factor VIII (hemofilia A), el factor IX (hemofilia B) y el de vWF son comunes. La mayoría de estos trastornos se produce por la deficiencia del factor proteínico, lo que conduce a una hemostasia inadecuada y al sangrado concomitante. En ocasiones, el factor proteínico está presente pero es disfuncional.

La hemofilia es un trastorno recesivo ligado al X de la coagulación de la sangre que resulta en un sangrado extendido en el tiempo, junto con hemorragia articular y muscular. La hemofilia clásica se refiere en realidad a dos enfermedades diferentes que resultan de mutaciones en los genes del factor VIII (hemofilia A) y el factor IX (hemofilia B).

La hemofilia es una de las enfermedades genéticas con registro más antiguo, que fue descrita en el Talmud hace casi 2000 años: los lactantes de género masculino de familias judías con antecedentes de hemorragias fatales después de la circuncisión fueron excluidos de este ritual. La transmisión de una tendencia al sangrado a los niños de madres indemnes ha sido conocido durante 200 años. De manera subsecuente, la diseminación de la hemofilia a través de las familias reales europeas por las hijas de la reina Victoria hizo más famosa a esta enfermedad. El gen del factor VIII fue clonado en 1984, lo que permitió la investigación de la base molecular de la hemofilia A.

Hemofilia A (deficiencia del factor VIII)



PATOGENIA MOLECULAR: La hemofilia A es el trastorno hereditario por sangrado más común ligado al X ($1 \times 5\,000$ a $10\,000$ varones).

Las mutaciones causales en el gen muy grande del factor VIII del extremo del brazo largo del cromosoma X (Xq28) incluyen deleciones, inversiones, mutaciones puntuales e infecciones. Cada familia con un antecedente de hemofilia alberga en realidad una mutación diferente (alelo mutante privado). En la mitad de los casos, la hemofilia A puede seguirse a través de muchas generaciones, pero en la otra mitad, surgen mutaciones de novo en dos generaciones del caso índice. En la mayor parte de estas mutaciones *de novo*, se ha identificado el origen en la madre, el abuelo materno o la abuela materna.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con

hemofilia A tienen tendencia a sangrar de forma leve, moderada o grave. En la mayoría, la gravedad de la enfermedad es paralela a la actividad del factor VIII en la sangre. La mitad de los pacientes carece en los hechos de actividad del factor VIII y con frecuencia sufre hemorragias espontáneas. Una tercera parte de los pacientes, en quienes el nivel de actividad del factor VIII es del 1 al 5%, sufre un sangrado espontáneo sólo en ocasiones, pero con frecuencia lo hace ante un traumatismo menor. Una quinta parte tiene niveles de actividad del factor VIII mayores del 5 al 40%, y sangrado sólo después de traumatismos u operaciones significativas.

La complicación más frecuente de la hemofilia A es una enfermedad articular degenerativa causada por los sangrados repetidos dentro de muchas articulaciones. Aunque nada común, el sangrado dentro del encéfalo fue en el pasado la causa más común de muerte. La hematuria, la obstrucción intestinal y la obstrucción respiratoria pueden suscitarse todas con sangrado dentro de los órganos respectivos.

El tratamiento consiste en la restitución del factor VIII, ya sea de manera profiláctica para evitar cualquier sangrado o con fines terapéuticos en respuesta a episodios hemorrágicos. El objetivo es corregir los niveles del factor VIII para controlar la diátesis hemorrágica y prevenir las secuelas de largo plazo. Desafortunadamente, en la década de los años 80 muchas de estas personas desarrollaron el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y hepatitis viral a causa de la contaminación de las preparaciones de factor VIII almacenadas (de concentrados derivados del plasma). Estas complicaciones han sido prácticamente eliminadas por donadores de sangre seleccionados y tratamientos con calor del factor VIII purificado hasta inactivar el VIH. La disponibilidad del factor VIII recombinante humano evita ahora estas complicaciones infecciosas. La selección para detectar a los portadores femeninos y el diagnóstico prenatal mediante el uso de marcadores de ADN tienen una precisión muy alta.

Hemofilia B

PATOGENIA MOLECULAR: La hemofilia B es un trastorno hereditario ligado al X de deficiencia del factor IX. Con 1 varón de cada 20 000 nacimientos, la hemofilia B es cuatro veces menos común que la hemofilia A y representa el 15% de todos los casos de hemofilia. El factor IX es una proteína dependiente de la vitamina K que se produce en el hígado. Muchas mutaciones diferentes, desde sustituciones únicas de bases a deleciones masivas, se han relacionado con la hemofilia B.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En la hemofilia B, las manifestaciones hemorrágicas son similares a las de la hemofilia A. El tratamiento consiste en la infusión de concentrados de factor IX purificado o recombinante.

Enfermedad de Von Willebrand

La enfermedad de von Willebrand (vWD) es un complejo heterogéneo de trastornos hereditarios por sangrado relacionado con la deficiencia o anomalía del vWF. Se conocen más de 20 subtipos diferentes. Una clasificación simplificada (v. a continuación) reconoce tres categorías principales. La expresión variable del vWF (en especial el de tipo I) confunde los estimados de prevalencia, aunque algunos sostienen que la vWD es la coagulopatía hereditaria más común (1 al 2% de la población).

PATOGENIA MOLECULAR: El vWF es una molécula adherente que producen las células endoteliales y los megacariocitos como un monómero de 250 kd que se polimeriza a multímeros con pesos moleculares en el orden de los millones. Se almacena en los cuerpos citoplasmáticos de Weibel-Palade de las células endoteliales, desde los cuales se libera en los tejidos subendoteliales y el plasma. Después de una lesión endotelial, el nWF subendotelial se une a los receptores de glucoproteínas plaquetarias (Gp Ib/IX o CD42) para promover la adherencia plaquetaria y sellar la lesión endotelial (fig. 20-32). El vWF también puede

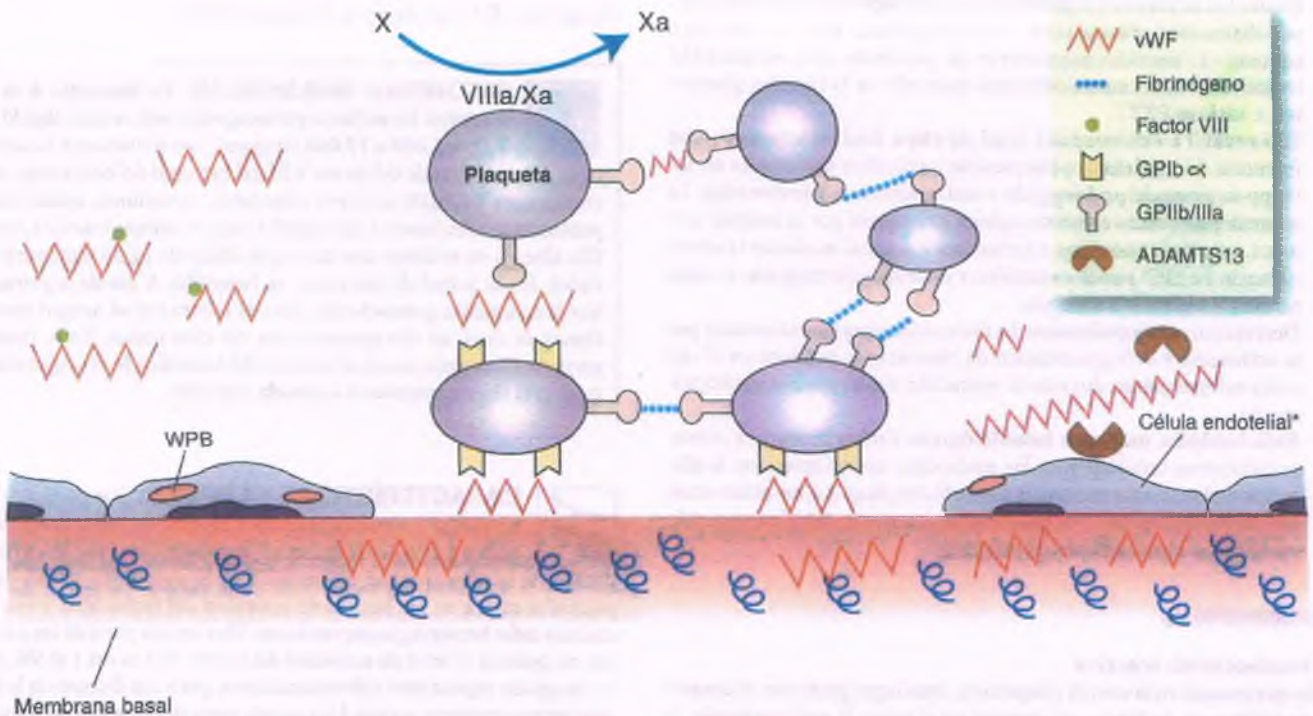


Figura 20-32. Factor de von Willebrand. El vWF se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade (WPB) de las células endoteliales y se secreta desde las células endoteliales activadas (*) hacia el espacio subendotelial. Los gránulos α de las plaquetas también secretan el vWF. Después de una lesión endotelial, el vWF se une a los receptores de glucoproteínas plaquetarias Gp Ibα y promueve la adherencia de las plaquetas y protege al factor VIII. El vWF liberado estabiliza la adherencia plaquetaria a la pared de los vasos dañados y promueve las interacciones entre plaquetas y fibrina. El vWF también se une al Gp IIB/IIIA en la superficie de las plaquetas activadas para promover la agregación de éstas. La ADAMTS13 es la proteasa que escinde a los multímeros ultragrandes del vWF.<

unirse al Gp IIb/IIIa (CD-41/61) para promover la agregación plaquetaria. En el plasma, se une y protege el factor VIII; su ausencia se acompaña casi siempre de actividad menor del factor VIII.

La vWD es una enfermedad autosómica que afecta a varones y mujeres. El gen *vWF* en el cromosoma 12 es grande y complejo (180 kd con 52 exones). Se reconocen tres tipos de la enfermedad, cada una de las cuales es heterogénea:

- **vWD de tipo I:** Estas variantes constituyen el 75% de todos los casos de la enfermedad y se heredan como rasgos autosómicos dominantes con penetrancia variable. La vWD de tipo I es una **deficiencia cuantitativa de vWF**, en la cual los niveles de todos los multímeros están reducidos, aunque sus concentraciones relativas permanecen sin cambio.
- **vWD de tipo II:** Los defectos cualitativos en el vWF caracterizan a las variantes de tipo II, las cuales representan el 20% de la vWD. En la enfermedad de tipo II, las interacciones del vWF y de las paredes de los vasos sanguíneos son defectuosas. Las actividades plasmáticas del vWF y el factor VIII son bajas. En el tipo IIa, los multímeros de peso molecular muy alto están ausentes de las plaquetas y el plasma. El tipo IIb es causado por la síntesis de un vWF anormal con afinidad aumentada por las plaquetas, y puede cursar con trombocitopenia.
- **vWD de tipo III:** Esta forma grave de la enfermedad es menos común y se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Algunos pacientes son heterocigotos compuestos (diferentes mutaciones en los dos alelos del vWF). La actividad del vWF está ausente y los valores plasmáticos del factor VIII son menores del 10% de lo normal.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los casos de vWD se asocia tan sólo con una diátesis hemorrágica leve, con la excepción del tipo III.

En contraste con la hemorragia relacionada con la hemofilia, los pacientes con vWD manifiestan sangrados mucocutáneos inmediatos, como la formación fácil de hematomas, epistaxis, hemorragia digestiva y (en la mujer) menorragia. El síntoma de presentación es con frecuencia una hemorragia excesiva posterior a un traumatismo o una operación. Los pacientes con la vWD de tipo III pueden tener hemorragias que ponen en peligro la vida a partir del intestino; hemartrosis como las de la hemofilia no son infrecuentes.

La tendencia hemorrágica en todas las formas de vWD se trata con éxito mediante concentrados o crioprecipitados de vWF. El análogo de la vasopresina desmopresina (DDAVP) es el tratamiento de elección en los tipos I y IIa de la vWD debido a que aumenta la liberación de vWF preformado de los fondos almacenados en el endotelio. Ahora también están disponibles los aerosoles intranasales del análogo de la vasopresina desmopresina.

Otras deficiencias de factores de la coagulación

Las deficiencias de todas las proteínas de los factores de la coagulación, como los factores VII, X, V, XI y II (protrombina) y el fibrinógeno, se han observado en humanos. Como se esperaba, la gravedad del sangrado se correlaciona de manera habitual con el nivel de actividad de la proteína funcional. El TP o el TTP prolongado en pacientes con manifestaciones hemorrágicas ayudan a identificar un problema con los factores de la coagulación. Ensayos específicos de factor confirman el diagnóstico. El tiempo de trombina ayuda a identificar la deficiencia o la disfunción del fibrinógeno. La deficiencia de fibrinógeno causa hemorragia. En contraste, la disfibrinogenemia puede causar hemorragia, pero con más frecuencia lleva a la trombosis.

Enfermedad hepática

Muchos factores de la coagulación se producen en el hígado (p. ej., II, V, VII, IX, X). Además, el hígado desempeña un papel esencial en la

absorción de la vitamina K. Una enfermedad hepática grave puede causar deterioro en la secreción de factores de la coagulación como una manifestación del defecto sintético proteínico general. En este caso, los niveles de todos los factores de la coagulación sintetizados están bajos, lo que afecta tanto la vía intrínseca como la extrínseca. Asimismo, el TP y el TTP están prolongados.

En comparación con la CID (v. a continuación), en la enfermedad hepática el TP está mucho más prolongado si se lo compara con el TTP, debido a que los factores dependientes de la vitamina K se afectan de manera desproporcionada.

Deficiencia de vitamina K

Los factores de la coagulación derivados del hígado dependen de la vitamina K como un cofactor esencial en la carboxilación γ de los residuos del ácido glutámico a residuos Gla. Las proteínas secretadas son funcionales sólo si los residuos Gla están presentes. En contraste, el factor V se produce en el hígado pero no requiere vitamina K. Por consiguiente, en la deficiencia de vitamina K (v. cap. 8), las actividades de los factores II, VII, IX y X son bajas, pero la actividad del factor V es normal. Sin embargo, en la enfermedad hepática grave, todos estos factores presentan una actividad baja.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los valores de vitamina K son fisiológicamente bajos en los neonatos y es una práctica estándar administrar vitamina K a los recién nacidos para prevenir cualquier enfermedad hemorrágica. En los adultos, la deficiencia de vitamina K puede reflejar un consumo dietético inadecuado. Debido a que las bacterias del colon producen la forma de vitamina K que mejor se absorbe, el consumo de antibióticos prolongado o las resecciones colónicas grandes pueden condicionar una deficiencia de vitamina K.

Inhibidores de factores de la coagulación

Los inhibidores adquiridos de los factores de la coagulación, los **anticoagulantes circulantes**, suelen ser autoanticuerpos IgG. La mayoría se dirigen contra el factor VIII y el vWF, aunque rara vez anticuerpos contra la mayoría de los otros factores de la coagulación también pueden encontrarse. En los trastornos hereditarios de la coagulación, en especial la hemofilia, los anticoagulantes circulantes se originan en respuesta a la administración de concentrados plasmáticos que contienen el factor deficiente. Los anticoagulantes también se desarrollan en algunos pacientes con trastornos autoinmunitarios (p. ej., lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), y es de presumirse que lo hacen como consecuencia de una regulación inmunitaria anormal. Por último, los anticoagulantes adquiridos aparecen con frecuencia en personas que aparentan ser normales.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los anticoagulantes adquiridos pueden ser datos de laboratorio asintomáticos, o pueden causar hemorragias que ponen en riesgo la vida. Tales anticuerpos son difíciles de eliminar, pero una tercera parte de los pacientes presenta remisiones espontáneas. El tratamiento incluye concentrados plasmáticos, corticoesteroides y agentes inmunosupresores.

Coagulación intravascular diseminada

La CID se refiere a la activación intravascular generalizada de la coagulación con producción de trombina y de trombos microvasculares de fibrina y la subsecuente fibrinólisis, las cuales se acompañan del consumo de plaquetas y de factores de la coagulación y de una diátesis hemorrágica. La CID es un trastorno grave, con frecuencia fatal, que se produce de manera característica como complicación de un traumatismo masivo, quemaduras, sepsis a causa de numerosos microorganismos y por urgencias obstétricas. También se relaciona con el cáncer metastásico, las enfermedades malignas hematopoyéticas, la enfermedad cardiovascular y hepática y muchas otras afecciones.



PATOGENIA MOLECULAR: La CID comienza con la activación de la cascada de la coagulación en el compartimento vascular por lesión tisular, daño endotelial o ambos. *La generación subsecuente de cantidades sustanciales de trombina (fig. 20-33), combinada con el fallo inicial de los mecanismos inhibidores naturales para neutralizar la trombina, desencadenan la CID.* Con la consecuente coagulación intravascular descontrolada, el equilibrio delicado entre coagulación y fibrinólisis conduce al consumo de factores de la coagulación, plaquetas y fibrinógeno y a la diátesis hemorrágica consecuente.

El TF procoagulante se libera hacia la circulación después de la lesión en una diversidad de circunstancias, como un traumatismo directo, una lesión encefálica y los accidentes obstétricos (p. ej., el desprendimiento prematuro de la placenta) (v. cap. 18). La **endotoxina bacteriana** también estimula la liberación de TF por los macrófagos. **Ciertas células tumorales** causan CID a través de la liberación de TF. Con la activación de la cascada de la coagulación, los microtrombos de fibrina intravasculares se depositan en los

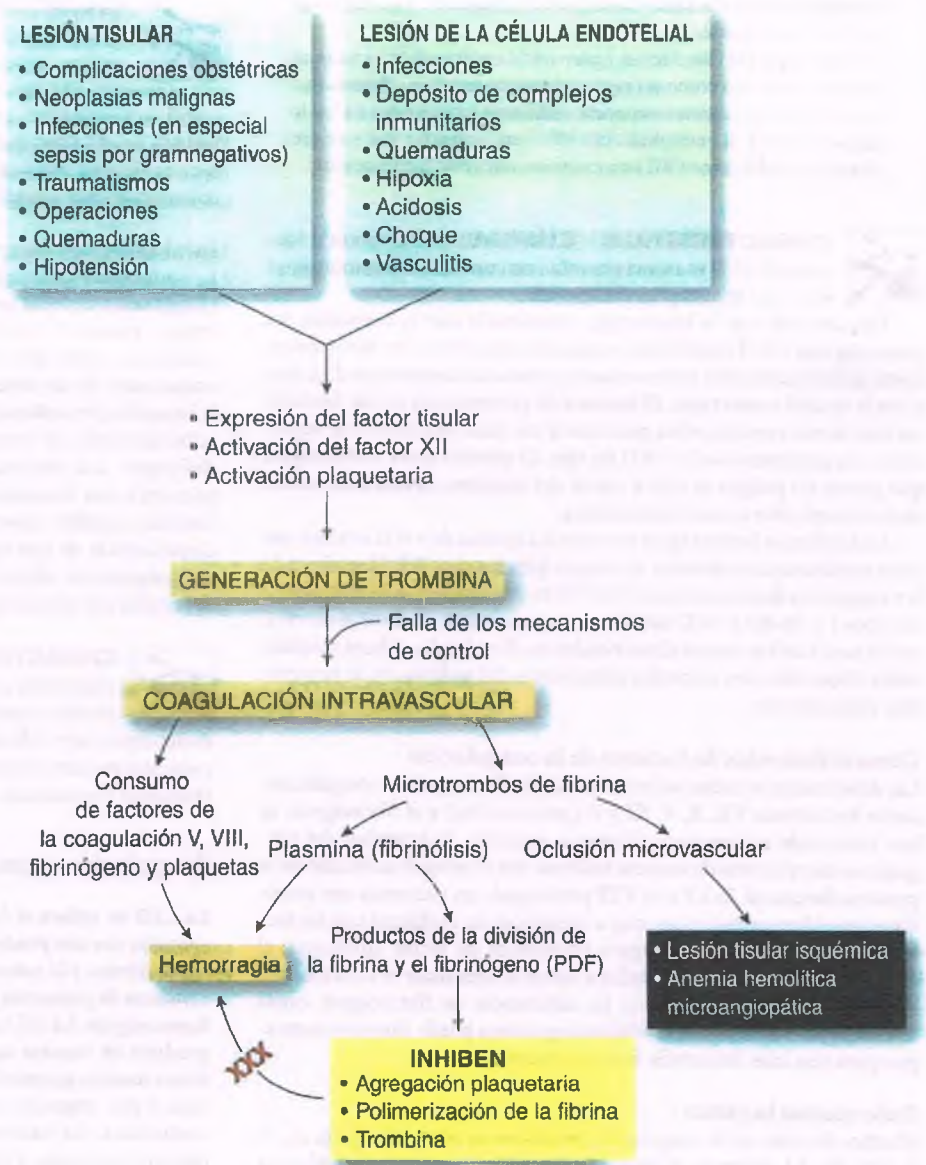
vasos sanguíneos más pequeños. La estimulación del sistema fibrinolítico por la fibrina genera productos de la división de la fibrina, los cuales poseen propiedades anticoagulantes y contribuyen a la diátesis hemorrágica.

Con frecuencia, la **lesión endotelial** desempeña un papel importante en la patogenia de la CID. Las propiedades anticoagulantes del endotelio (fig. 20-28) se deterioran por lesiones muy variables entre las que se incluyen 1) TNF en la sepsis por gramnegativos; 2) otros mediadores inflamatorios como el complemento activado, la IL-1 o las proteasas de neutrófilos; 3) infecciones virales o rickettsiales, y 4) un trauma (p. ej., quemaduras). Por lo tanto, se forman agregados plaquetarios en la microvasculatura.



PATOLOGÍA: Las arteriolas, los capilares y las vénulas de todo el organismo están ocluidos por **microtrombos** compuestos por fibrina y plaquetas (fig. 20-34). Empero, debido al incremento de la fibrinólisis, estos trombos no pueden visualizarse mucho en el momento de la autopsia. La obstrucción microvascular

Figura 20-33. Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada (CID). El síndrome de CID es precipitado por una lesión tisular, por una lesión a las células endoteliales o una combinación de las dos. Estas lesiones desencadenan la expresión aumentada del factor tisular en las superficies celulares y la activación de los factores de coagulación (como el XII y V) y de las plaquetas. Con la falla de los mecanismos de control normales, la generación de trombina conduce a la coagulación intravascular.



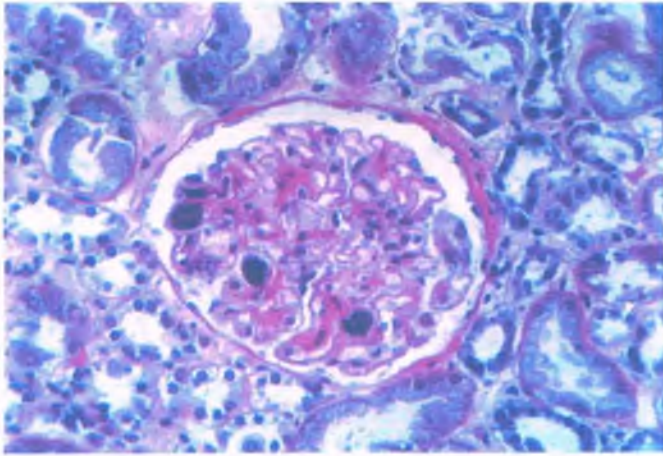


Figura 20-34. Coagulación intravascular diseminada. Corte de un glomérulo teñido con ácido fosfotúngstico y hematoxilina (AFTH), que colorea de púrpura oscuro la fibrina, y con ello demuestra numerosos microtrombos.

se asocia con **cambios isquémicos** diseminados, en particular en el encéfalo, los riñones, la piel, los pulmones y el tubo digestivo. Estos órganos son también sitios de hemorragia, la cual, en el caso del encéfalo y el intestino, puede ser fatal.

Los eritrocitos se fragmentan (**esquistocitos**) al pasar a través de las membranas de fibrina intravasculares, lo que resulta en una **anemia hemolítica microangiopática**. El consumo de plaquetas activadas produce una **trombocitopenia**, mientras que el **agotamiento de los factores de la coagulación** se refleja en un TP y un TTP prolongados y en una reducción del fibrinógeno plasmático. Los productos de la división de la fibrina plasmática prolongan el tiempo de trombina. El fibrinopéptido A y los dímeros D están elevados (como marcadores de la coagulación y de la activación fibrinolítica, respectivamente).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas de CID reflejan la trombosis microvascular y la tendencia hemorrágica. Los cambios isquémicos en el encéfalo condicionan la aparición de convulsiones y coma. De acuerdo con la gravedad de la CID, los síntomas generales aparecen en un espectro que va desde la azoemia leve a la insuficiencia renal aguda fulminante. Puede sobrevenir un síndrome de dificultad respiratoria aguda y las úlceras gastrointestinales agudas pueden sangrar. La diátesis hemorrágica se evidencia por hemorragia cerebral, equimosis y hematuria. Los pacientes con CID se tratan con 1) anticoagulación con heparina para interrumpir el ciclo de la coagulación intravascular y 2) restitución de plaquetas y factores de la coagulación para controlar la hemorragia.

La hipercoagulabilidad causa trombosis diseminada

La **hipercoagulabilidad** se define como un riesgo incrementado de **trombosis en circunstancias que no deberían causar trombosis en una persona normal**. La evaluación de laboratorio de un estado hipercoagulable se justifica en personas que tienen episodios trombóticos inexplicados que muestran una o más de las siguientes características:

- Recurrencia
- Desarrollo a una edad joven
- Antecedentes familiares de episodios trombóticos
- Trombosis en localizaciones anatómicas inusuales
- Dificultad para controlar el tabla con anticoagulantes

Los trastornos que aumentan la trombosis se consideraron en otras partes (caps. 7, 10, 11).

Tabla 20-9

Causas principales de hipercoagulabilidad

Hereditarias

- Resistencia a la proteína C activada (factor V de Leiden)
- Deficiencia de antitrombina
- Deficiencia de proteína C
- Deficiencia de proteína S
- Disfibrinogenemias

Adquiridas

- Inhibidor lúpico
- Enfermedades malignas
- Síndrome nefrótico
- Terapéuticas
 - Concentrados de factor
 - Heparina
 - Anticonceptivos orales
- Hiperlipidemia
- Púrpura trombocitopénica trombótica

Los estados hipercoagulables se dividen en formas hereditaria y adquirida (tabla 20-9).

Hipercoagulabilidad hereditaria

Los estados hipercoagulables hereditarios son causados por mutaciones genéticas que afectan uno de los mecanismos anticoagulantes naturales. La tendencia hereditaria a desarrollar trombosis, con independencia de su origen, se refiere como **trombofilia**.

- **Resistencia a la proteína C activada (APC), factor V de Leiden:** Una mutación puntual en el gen del *factor V* (factor V de Leiden) lo hace resistente al efecto inhibitorio de la proteína C activada. *La acción de resistencia a la proteína C activada es el trastorno genético más común relacionado con la hipercoagulabilidad y su prevalencia en pacientes con trombosis venosa se ha reportado que alcanza hasta el 65%.* La mutación del factor V de Leiden se encuentra alrededor de todo el mundo, pero con más frecuencia en blancos (hasta un 5% de la población general) y mucho menos en africanos (cerca del 0%). Comparado con las personas normales, el riesgo de sufrir una trombosis venosa profunda se incrementa siete veces en los heterocigotos y ochenta veces en los homocigotos.
- **Deficiencia de antitrombina:** Este trastorno autosómico dominante, el cual muestra una penetrancia incompleta, se produce en el 0.2% al 0.4% de la población general y puede resultar en un efecto cuantitativo o cualitativo en la antitrombina. El riesgo de un acontecimiento trombótico (por lo regular venoso) se encuentra entre límites que van del 20 al 80% en diferentes familias.
- **Deficiencias en las proteínas C y S:** La deficiencia homocigota de la proteína C causa una trombosis neonatal que pone en riesgo la vida con una **púrpura fulminante**. Hasta el 0.5% de la población general tiene una deficiencia heterocigota de la proteína C, pero muchas de estas personas carecen de síntomas. Las presentaciones clínicas de las deficiencias de proteínas C y S son similares a la deficiencia de ATIII.
- **Otras causas de hipercoagulabilidad:** La protrombina también tiene una variante genética conocida (G20210A) en la región no

traducida 3' del ARNm que se acompaña de trombosis. El mecanismo no está definido, pero puede incluir niveles de protrombina excesivamente altos en personas que son portadoras de esta variante. Los niveles inusualmente altos de fibrinógeno, factor VII y factor VIII se acompañan de trombosis, aunque la base molecular de los valores elevados todavía no se ha dilucidado. Algunas disfibrinogemias también se relacionan con trombosis.

Hipercoagulabilidad adquirida

La estasis venosa contribuye a la hipercoagulabilidad asociada con la inmovilización prolongada y la insuficiencia cardíaca congestiva. El aumento de la activación plaquetaria representa tal vez la tendencia procoagulante en los pacientes con trastornos mieloproliferativos, trombocitopenia relacionada con la heparina y PTT.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

Los anticuerpos dirigidos contra numerosos complejos de proteínas/fosfolípidos con carga negativa se han relacionado con el desarrollo de un síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Éste es un trastorno autoinmunitario que se caracteriza por 1) trombosis arterial y venosa, 2) abortos espontáneos y 3) trombocitopenia o anemia de mediación inmunitaria. Las combinaciones de pruebas de laboratorio ayudan a confirmar el diagnóstico del síndrome antifosfolípidos. Los anticuerpos (principalmente IgG, pero no de manera exclusiva) reaccionan con proteínas que unen fosfolípidos aniónicos como la fosfatidilserina o la cardiolipina. Estos lípidos de membrana sólo se exponen cuando células como las plaquetas se activan. Muchas proteínas plasmáticas y dominios Gla, que contienen proteínas procoagulantes (p. ej., protrombina), se unen a la fosfatidilserina y a los fosfolípidos aniónicos relacionados. Las pruebas de laboratorio son 1) la detección de la actividad anticoagulante tipo lúpica, 2) anticuerpos anticardiolipina y 3) anticuerpos contra la proteína plasmática β_2 -GPI. Los anticuerpos anticardiolipina se unen a la β_2 -GPI en presencia de cardiolipina.

Los **anticoagulantes lúpicos** (los cuales no se restringen a pacientes con lupus eritematoso sistémico) son anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con lupus eritematoso sistémico y otras afecciones autoinmunitarias o en personas asintomáticas. Aunque prolongan el TTP in vitro (debido a la inhibición de los fosfolípidos), estos pacientes, en lugar de mostrar manifestaciones hemorrágicas, presentan una tendencia hipercoagulable (trombótica).

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es la causa hematológica adquirida más importante de trombosis. En este síndrome, la trombosis tiene numerosos mecanismos propuestos, como el de la activación plaquetaria, la activación de la célula endotelial y alteraciones en el ensamblaje de los factores de la coagulación en las membranas. La trombosis en la vasculatura uteroplacentaria es el mecanismo más probable en la pérdida fetal recurrente.

LEUCOCITOS

Se refiere al lector a los capítulos 2 a 4 para las explicaciones acerca de la estructura y función de los leucocitos.

Trastornos no malignos

La neutropenia es una cuenta de neutrófilos absolutos por debajo de 1 500/ μ l

Las consecuencias clínicas de la neutropenia dependen por completo de SU gravedad, cuyos límites van desde una cuenta absoluta de neu-

Tabla 20-10

Causas principales de neutropenia

Producción disminuida

Radiación

Inducida por fármacos (a largo y corto plazo)

Infecciones virales

Congénita

Cíclica

Producción ineficaz

Anemia megaloblástica

Síndromes mielodisplásicos

Destrucción incrementada

Isoinmunitaria neonatal

Autoinmunitaria

Idiopática

Inducida por fármacos

Síndrome de Felty

Lupus eritematoso sistémico

Dialítica (inducida por la activación del complemento)

Secuestro esplénico

Marginación aumentada

trófilos leve de entre 1 000 y 1 500/ml, a moderada (cuenta absoluta de neutrófilos de 500 a 1 000/ml) y grave (menos de 500/ml). En los pacientes con neutropenia leve (**granulocitopenia**), el número de neutrófilos es adecuado para la defensa contra los microorganismos. Con la neutropenia moderada, los pacientes se vuelven vulnerables a las infecciones microbianas, y con la neutropenia grave, el riesgo de infección grave es alto. El término **agranulocitosis** denota la ausencia virtual de neutrófilos, causada por el agotamiento de los fondos marginados y de la reserva en la médula ósea.

La neutropenia refleja la producción disminuida o la destrucción aumentada de neutrófilos (tabla 20-10). La mayoría de los casos de neutropenia es asintomática y carece de explicación, y el término **neutropenia benigna crónica** se utiliza para designarla. En algunos casos, el fondo total de granulocitos es normal, pero un número excesivo de neutrófilos se almacena en la médula o se halla marginado en los vasos sanguíneos.

PRODUCCIÓN DISMINUIDA DE NEUTRÓFILOS: La radiación o los agentes quimioterápicos interfieren con la generación de neutrófilos al suprimir la hematopoyesis medular normal. Ciertos fármacos, como las fenotiacinas, la fenilbutazona, los agentes antitiroideos y la indometacina, pueden causar supresión medular **idiosincrática**. Una infección viral y el consumo alcohólico también pueden suprimir la mielopoyesis.



PATOGENIA MOLECULAR: La producción disminuida de granulocitos también puede ser consecuencia de alteraciones genéticas constitucionales que producen varios trastornos hereditarios raros, como el **síndrome de Kostmann** y la **agranulocitosis genética infantil**. Ha sido identificada la base genética de numerosas o varias de estas enfermedades. Las mutaciones en el gen de la elastasa del neutrófilo causan la forma más común de agranulocitosis congénita.

Las mutaciones de *HAX*, un gen que regula la apoptosis, han sido identificadas en el síndrome de Kostmann. La mielopoyesis ineficaz participa en la neutropenia de las anemias megaloblásticas y en los síndromes mielodisplásicos. En la **neutropenia cíclica**, los episodios recurren de manera regular alrededor de cada 21 días.

DESTRUCCIÓN PERIFÉRICA AUMENTADA DE GRANULOCITOS: La eliminación acelerada de granulocitos es causada por:

- Consumo mayor de neutrófilos en infecciones abrumadoras
- Secuestro incrementado en el hipersplenismo
- Destrucción aumentada por anticuerpos

Muchos fármacos pueden conducir a una destrucción de neutrófilos mediada por mecanismos inmunitarios, en especial sulfonamidas, fenilbutazona e indometacina. El efecto tóxico resulta de la fijación de complejos antígeno-anticuerpos circulantes a las superficies de los granulocitos, con lesión subsecuente mediada por el complemento.

La neutropenia es una característica común del SIDA y es multifactorial. La depresión de la producción de neutrófilos inducida por virus se agrava por el consumo infeccioso de los neutrófilos y con frecuencia por fármacos antirretrovirales (p. ej., zidovudina).

La neutrofilia es una cuenta de neutrófilos absoluta por encima de 7 000/ μ l

La neutrofilia tiene muchas causas (tabla 20-11) y refleja 1) **movilización incrementada** de neutrófilos desde su almacenamiento en la médula ósea, 2) **liberación aumentada** desde el fondo marginal en sangre periférica o 3) **estimulación de la granulopoyesis** en la médula ósea. La movilización aumentada de neutrófilos desde el fondo de la médula ósea o desde los fondos marginales periféricos se presenta en trastornos traumáticos o infecciosos agudos. Una neutrofilia leve se produce en el 20% de las mujeres durante el tercer trimestre del embarazo, pero el mecanismo no se acaba de definir.

REACCIÓN LEUCEMOIDE: En las infecciones agudas y en ocasiones en contextos de hemorragia grave o hemólisis aguda, la elevación de los leucocitos (y, de modo implícito, los neutrófilos) puede ser tan pronunciada que puede confundirse con un tabla leucémico, en especial con la leucemia mieloide crónica (LMC). Tal incremento no neoplásico en las cuentas leucocitarias se denomina **reacción leucemoide**. Los datos de la naturaleza benigna (o reactiva) de una reacción leucemoide incluyen lo siguiente: 1) las células en la sangre periférica suelen ser neutrófilos segmentados y muy pocos precursores mieloides neutrófilos, 2) la actividad de la fosfatasa alcalina leucocitaria es alta en una reacción leucemoide pero baja en la LMC, 3) la cuenta de leucocitos suele ser menor de 50 000/ μ l en las afecciones reactivas y 4) los neutrófilos reactivos contienen con frecuencia grandes inclusiones citoplasmáticas azules (**cuerpos de Döhle**) o una gran granulación azul oscura del citoplasma (**granulación tóxica**). Si es incierta, la ausencia del cromosoma Filadelfia (v. a continuación) u otra anomalía citogenética apoyan la naturaleza reactiva, no neoplásica, del trastorno.

Los trastornos cualitativos de los neutrófilos se acompañan de un deterioro funcional

Si la funcionalidad de los granulocitos se afecta, la resistencia a la infección puede disminuir pese a una cuenta granulocitaria normal. Varios trastornos hereditarios raros de los granulocitos se han descrito antes (v. cap. 2), como la enfermedad granulomatosa crónica, la deficiencia de mieloperoxidasa y el síndrome de Chédiak-Higashi.

Tabla 20-11

Causas principales de neutrofilia

Infecciones
Primariamente bacterianas
Inmunitarias/inflamatorias
Artritis reumatoide
Fiebre reumática
Vasculitis
Neoplasia
Hemorragia
Fármacos
Glucocorticoides
Factores estimulantes de colonias
Litio
Hereditarias
Deficiencia de CD18
Metabólicas
Acidosis
Uremia
Gota
Tormenta tiroidea
Necrosis tisular
Infartos
Traumatismos
Quemaduras

La eosinofilia se produce con reacciones alérgicas y enfermedades malignas

Los eosinófilos diferenciados en la médula ósea bajo la influencia de los factores de crecimiento eosinófilos (p. ej., IL-5) circulan un tiempo breve por la sangre y luego migran de manera preferencial hacia las vías digestiva y respiratoria, así como a la piel. Los eosinófilos responden a sustancias quimiotácticas producidas por las células cebadas o son inducidos por la presencia de complejos antígeno-anticuerpo persistentes, como se produce en las afecciones parasitarias crónicas, dermatológicas y alérgicas. Las causas principales de eosinofilia se listan en el tabla 20-12.

El **síndrome hipereosinófilo idiopático** se refiere a un incremento en los eosinófilos circulantes por encima de 1 500/ μ l durante más de 6 meses sin una enfermedad subyacente que lo justifique. Las cuentas de eosinófilos en esta afección pueden alcanzar los 50 000/ μ l a 100 000/ μ l.

La hipereosinofilia puede acompañar a la enfermedad de células cebadas (v. a continuación), a neoplasias como el linfoma de Hodgkin o no de Hodgkin o a trastornos mieloproliferativos (v. a continuación). Algunas de tales neoplasias se acompañan de reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas o del gen del receptor 1 del factor de crecimiento de los fibroblastos.

Tabla 20-12

Causas principales de eosinofilia

Trastornos alérgicos

Enfermedades de la piel

Infestaciones parasitarias (helmínticas)

Neoplasias malignas

Hematopoyéticas

Tumores sólidos

Trastornos del colágeno vascular

Mixtas

Síndromes hipereosinófilos

Síndrome de eosinofilia-mialgia

Tratamiento con interleucina 2

Tabla 20-13

Causas principales de basofilia

Alérgicas (fármacos, alimentos)

Inflamación

Artritis reumatoide juvenil

Colitis ulcerativa

Infección

Viral (varicela, gripe)

Tuberculosis

Neoplasia

Síndromes mieloproliferativos

Leucemia basófila

Carcinoma

Endocrinas

Diabetes mellitus

Mixedema

Administración de estrógenos

Con independencia de las fases de la eosinofilia, la acumulación de eosinófilos en los tejidos conduce con frecuencia a necrosis, en particular en el miocardio, donde produce enfermedad endomiocárdica (v. cap. 11). También puede desarrollarse una disfunción neurológica. La lesión celular mediada por eosinófilos se relaciona con los constituyentes de los gránulos eosinófilos, en particular la proteína básica principal y la proteína catiónica (v. cap. 2).

El pronóstico del síndrome hipereosinófilo idiopático que no se trata es grave: sólo el 10% de los pacientes que no reciben tratamiento sobrevivirá 3 años. Con un tratamiento agresivo a base de corticoesteroides, el 70% sobrevive más de 5 años, incluso cuando se demuestra compromiso cardíaco. El pronóstico de la hipereosinofilia relacionada con enfermedades malignas está sobre todo en función de la efectividad del tratamiento antineoplásico (v. a continuación).

La basofilia se relaciona con reacciones alérgicas y enfermedades mieloproliferativas

El basófilo, el leucocito menos abundante de todos, se diferencia en la médula ósea, circula muy breve tiempo en la sangre y luego pasa a los tejidos. Su relación con las células cebadas es controvertido. Los gránulos basófilos contienen varios mediadores preformados de la respuesta inflamatoria, como la histamina y el sulfato de condroitina. Al estimularlas, estas células también sintetizan leucotrienos y otros mediadores. Las causas principales de basofilia se listan en el tabla 20-13. La basofilia se observa con mayor frecuencia en las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato y junto con las neoplasias mieloproliferativas crónicas.

La monocitosis se observa en afecciones malignas e inflamatorias

La monocitosis se define como una cuenta de monocitos en sangre periférica mayor de 800/ μ l. Las causas principales incluyen las enfermedades hematológicas malignas, así como afecciones inmunitarias e inflamatorias, enfermedades infecciosas y cánceres sólidos. Estos últimos representan cuando menos la mitad de las monocitosis en sangre periférica. Por ejemplo, los monocitos pueden ser un componente de las neoplasias mieloproliferativas, o neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, como la leucemia mielomonocítica crónica. En tales casos, pueden ser normales o inmaduros desde el punto de vista morfológico y displásicos desde el punto de vista citológico. La monocitosis se pro-

duce con frecuencia en los estados neutropénicos, tal vez como un mecanismo compensador. La monocitosis en sangre periférica también puede acompañar a los linfomas malignos, sean el de Hodgkin o el no de Hodgkin.

Los trastornos proliferativos de las células cebadas liberan mediadores inflamatorios

Los trastornos de la célula cebada son heterogéneos e incluyen un amplio espectro de trastornos benignos y malignos. Las afecciones benignas, no neoplásicas, reactivas de células cebadas son importantes de reconocer y diferenciar de los síndromes malignos. Las células cebadas derivan de células precursoras de la médula ósea y se encuentran en los tejidos conectivos, por lo regular en cercana proximidad a los vasos sanguíneos (v. cap. 2). Los gránulos de las células cebadas contienen mediadores inflamatorios como la histamina, la heparina, los factores quimiotácticos eosinófilos y neutrófilos y ciertas proteasas. Los síntomas de las enfermedades proliferativas de las células cebadas son causados por la liberación de tales sustancias e incluyen enrojecimiento, prurito y urticaria. La secreción de heparina también causa sangrado de la nasofaringe o del tubo digestivo.

La **hiperplasia reactiva de la célula cebada** es un proceso no maligno que sucede en las reacciones de hipersensibilidad inmediata y de tipo retardado y en los ganglios linfáticos que drenan los sitios de tumores malignos. También se observa en la macroglobulinemia de Waldenström, en la médula ósea de la mujer con osteoporosis posmenopáusica, en los síndromes mielodisplásicos y después de la quimioterapia contra la leucemia.

Leucemias y síndromes mielodisplásicos

Los leucocitos malignos se originan de células mieloides o linfoides. Las proliferaciones malignas de células mieloides derivan de células de la médula ósea y se manifiestan como **síndromes mielodisplásicos** o **neoplasias mieloproliferativas**. En contraste, los **linfocitos malignos** pueden originarse en cualquier sitio donde haya células linfoides. La

clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se basa en los criterios morfológicos convencionales, en el inmunofenotipo y en las anomalías citogenéticas y moleculares. En el año 2008, la OMS realizó cambios significativos en la clasificación de las enfermedades malignas hematopoyéticas.

Las neoplasias mieloproliferativas son trastornos clonales del blastocito

Las neoplasias mieloproliferativas son trastornos hematopoyéticos clonales del blastocito, con proliferación aumentada, desregulada de uno o más de los linajes mieloides (granulocitos, eritrocitos o megacariocitos). Basados en la nueva clasificación de la OMS, se distinguen cuatro tipos adicionales y cuatro tipos bien establecidos: leucemia mielógena crónica positiva a *BCR/ABL1*; policitemia verdadera; mielofibrosis primaria; trombocitemia esencial; leucemia neutrófila crónica; leucemia eosinófila crónica; mastocitosis, y neoplasia mieloproliferativa, inclasificable (tabla 20-14).

De manera típica, las neoplasias mieloproliferativas afectan a adultos entre los 40 y los 80 años de edad. Son de relativa rareza, con una incidencia anual de 6 a 10 casos por 100000. La causa suele ser desconocida, aunque la radiación o la exposición al benceno se han vinculado en sólo algunos pocos casos. También hay evidencia de una susceptibilidad hereditaria a las neoplasias mieloproliferativas. Los rasgos característicos de todos los subtipos incluyen la hiperplasia de la médula ósea con maduración hematopoyética efectiva y números aumentados de eritrocitos, granulocitos y/o plaquetas. La fibrosis de la médula ósea de diferentes grados acompaña con frecuencia a las neoplasias mieloproliferativas. Las mutaciones de oncogenes específicos y/o las translocaciones son diagnósticas de ciertas neoplasias mieloproliferativas (v. a continuación).

Leucemia mielóide crónica

La LMC deriva de un blastocito de la médula ósea pluripotencial anormal y resulta en una leucocitosis neutrófila muy marcada en todo el espectro de la maduración mielóide. Se requiere un cromosoma Filadelfia, o la

Tabla 20-14

Neoplasias mieloproliferativas*

	Leucemia mielógena crónica, positiva a <i>BCR-ABL1</i>	Policitemia verdadera	Mielofibrosis primaria	Trombocitemia esencial
Características clínicas				
Rango de edad pico (años)	25-60	40-60	50-70	50-70
Esplenomegalia	90%	75%	100%	30% (ligera)
Hepatomegalia	50%	40%	80%	40% (ligera)
Conversión leucémica aguda	80%	5-10%	5-10%	2-5%
Supervivencia mediana (años)	3-4	13	5	>10
Médula ósea				
Histopatología	Panhiperplasia (con predominio granulocítico)	Panhiperplasia (predominantemente eritroide)	Panhiperplasia con fibrosis	Grandes megacariocitos en grupos
Relación M:E	10:1 a 50:1	≤2:1	2:1 a 5:1	2:1 a 5:1
Fibrosis	<10%	15-20%	90-100%	<5%
Datos de laboratorio				
Hemoglobina	Anemia leve	>20 g/dl	Anemia leve	Anemia leve
Morfología de los eritrocitos	Ligera anisocitosis y poiquilocitosis	Ligera anisocitosis y poiquilocitosis	Eritrocitos inmaduros y marcada anisocitosis y poiquilocitosis	Microcitos hipocrómicos
Granulocitos	Moderada a marcadamente incrementada con espectro de maduración	Normal a ligeramente incrementada; puede mostrar unas pocas formas inmaduras	Normal a moderadamente incrementada; algunos leucocitos inmaduros	Normal a ligeramente incrementada
Plaquetas	Normal a moderadamente incrementada	Normal a moderadamente incrementada	Incrementada a disminuida	Marcadamente incrementada con formas anormales
Genética	Cromosoma Filadelfia: reordenamiento del gen <i>BCR/ABL</i>	Mutación activante de <i>JAK2</i>	Mutación activante de <i>AK2</i>	Mutación activante de <i>JAK2</i>

M/E, relación entre mielóide y eritroide.

*Otras neoplasias mieloproliferativas incluyen la leucemia neutrófila crónica, la leucemia eosinófila crónica, la mastocitosis y neoplasias mieloproliferativas inclasificables.

demonstración molecular del gen de fusión *BCR/ABL*, para establecer el diagnóstico. La LMC es la enfermedad mieloproliferativa más común y representa del 15 al 20% de todos los casos de leucemia.



PATOGENIA MOLECULAR: La causa de la LMC se desconoce en la mayoría de los casos. La exposición a radiación y a agentes nefrotóxicos como el benceno se ha implicado en un pequeño número de casos. Las células leucémicas de la LMC representan blastocitos clonales pluripotenciales con la capacidad para diferenciarse a lo largo de las vías mieloide o linfoide; sin embargo, la mayoría de los casos muestra diferenciación granulocitaria predominante. Una translocación equilibrada recíproca que incluye el intercambio de material genético entre los cromosomas 9 y 22, que resulta en un cromosoma Filadelfia [t(9;22)(q34;q11)], puede encontrarse en el 95% de los casos si se usan técnicas citogenéticas convencionales y/o las técnicas de hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH) (fig. 20-35 A). El cromosoma Filadelfia en sí mismo es un derivado (acortado) del cromosoma 22 [der(22q)]. El gen *BCR* (región agrupada de rotura puntual) en el cromosoma 22 se fusiona con el gen *ABL* del cromosoma 9 para formar el gen de fusión *BCR/ABL*. Un pequeño número de casos tiene translocaciones crípticas que comprometen a 9q34 y 22q11, que no pueden identificarse mediante la citogenética convencional. En tales casos, el gen de fusión *BCR/ABL* puede detectarse por FISH (fig. 20-35 B) o técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa y de la transcriptasa inversa (RT-PCR).

En la gran mayoría de los casos, el gen de fusión anormal BCR/ABL codifica una proteína de fusión de 210-kd (p-210) con actividad de cinasa de tirosina, activa de manera constitucional, que es



Figura 20-35. Leucemia mielógena crónica. A. Se muestra el cromosoma Filadelfia der(22). B. Hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH) en un paciente con leucemia mieloide crónica positiva al t(9;22) (cromosoma Filadelfia). *Imagen derecha.* Una célula normal contiene dos genes separados *bcr* (cromosoma 22) y *abl* (cromosoma 9). *Imagen izquierda.* Una célula leucémica con una señal de fusión *bcr/abl*; una señal residual *abl*, y dos señales normales *abl* y *bcr* derivadas de los cromosomas normales 9 y 22, de manera respectiva.

central en la patogenia de esta neoplasia. Esta cinasa de tirosina activada conduce a la autofosforilación de la oncoproteína y a la activación subsiguiente de las vías de señalización corriente abajo implicadas en la proliferación, la diferenciación, la supervivencia y la adherencia celulares. Con mucha menos frecuencia, el gen de fusión *BCR/ABL* resulta de una rotura en las regiones agrupadas de rotura puntual, lo que produce proteínas de fusión alternativas como la p190 y la p230. En tanto que pequeñas cantidades del producto de fusión p190 pueden encontrarse en la LMC, esta forma de la fusión *BCR/ABL* se observa de manera más frecuente en la leucemia linfoblástica aguda positiva al cromosoma Filadelfia que se produce fuera del contexto de la LMC. La RT-PCR puede utilizarse para determinar el producto de fusión específico *BCR/ABL* presente en las células leucémicas así como para cuantificar la cantidad de producto de fusión, lo cual es útil para vigilar la respuesta del paciente al tratamiento. La adquisición de anomalías cromosómicas adicionales (p. ej., un segundo cromosoma Filadelfia o la trisomía 8) indica la progresión de la enfermedad a una forma agresiva en el contexto clínico.



PATOLOGÍA: La LMC puede presentarse en una fase crónica, acelerada o blástica.

- La fase crónica de la LMC se presenta con leucocitosis, que consiste en neutrófilos en todas las etapas de maduración con un pico de mielocitos y neutrófilos maduros. Por definición, los blastos representan menos del 10% de los leucocitos circulantes de la médula ósea. La basofilia y la eosinofilia son frecuentes. La cuenta plaquetaria es normal o está aumentada y puede exceder de $10^6/\mu\text{l}$. La biopsia de la médula ósea muestra hiperplasticidad, de manera habitual con desaparición total del espacio medular por células que de manera predominante son mieloides y sus precursoras (fig. 20-36). Con frecuencia, los megacariocitos forman grupos y muestran características morfológicas anormales como micromegacariocitos e hipobulbación de los núcleos. Las fibras de reticulina son normales o están incrementadas de forma moderada.
- La fase acelerada de la LMC representa la progresión de la enfermedad desde la fase crónica de la LMC. La fase acelerada de la LMC se define por uno de los siguientes criterios: 1) cuenta de leucocitos en aumento, 2) aumento de la esplenomegalia sin respuesta al tratamiento, 3) trombocitopenia persistente o trombocitosis que no responde al tratamiento, 4) anomalías cromosómicas adicionales, 5) más del 20% de basófilos sanguíneos y 6) del 10 al 20% de blastos en la sangre o la médula ósea.
- La fase blástica de la LMC es la evolución a leucemia aguda y se caracteriza por 1) al menos un 20% de blastos en la sangre periférica o en la médula ósea, 2) proliferación extramedular de blastos (piel, ganglios linfáticos, bazo, hueso, cerebro) y 3) grupos de blastos en la biopsia de la médula ósea. La fase blástica anuncia un empeoramiento del pronóstico. En el 70% de las crisis blásticas, los blastos leucémicos muestran morfología e inmunofenotipo de linaje mieloide; en el 30% son linfoblastos, por lo general con un inmunofenotipo de la célula B precursora (expresan CD10, CD19, CD34 y transferasa de desoxinucleotidilo terminal [TdT]). En el 80% de los casos, la transformación a la fase acelerada o la crisis blástica se acompaña de alteraciones citogenéticas adicionales como el cromosoma Filadelfia adicional, la trisomía del cromosoma 8 o 19 o el isocromosoma 17q.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La incidencia máxima se produce en la quinta y sexta décadas, con un ligero predominio masculino. Los pacientes con LMC manifiestan

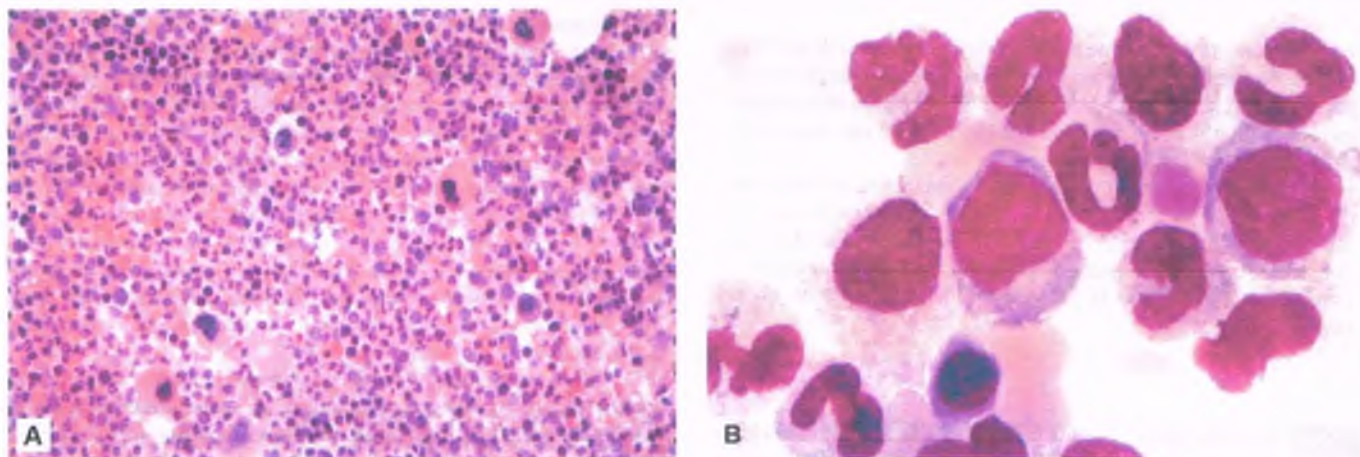


Figura 20-36. Leucemia mielógena crónica. **A.** La médula ósea es extremadamente hiper celular debido a un incremento en las precursoras de los granulocitos, de los granulocitos maduros y de los megacariocitos maduros. **B.** El frotis de un aspirado de médula ósea del mismo paciente revela numerosos granulocitos en varias etapas de desarrollo.

fatiga, anorexia, pérdida de peso y malestar abdominal vago causado por la hepatoesplenomegalia. Con frecuencia, el dolor agudo en el cuadrante superior izquierdo es un síntoma de infarto esplénico. Los hallazgos en la sangre incluyen anemia leve a moderada, leucocitosis y basofilia absoluta. Los granulocitos periféricos están muy aumentados, con un rango de maduración total, con picos en los mielocitos y en los neutrófilos segmentados. El deterioro clínico suele anunciar la fase blástica.

La LMC es un paradigma de enfermedad maligna con una anomalía citogenética bien definida que puede convertirse en objetivo terapéutico de un tratamiento farmacológico específico. El fármaco imatinib compite con éxito por el sitio de unión del ATP de la cinasa de tirosina *BCR/ABL*, por lo que la inactiva. En general, con el imatinib, la supervivencia se mejora en el 70 al 90%. Sin embargo, la resistencia a este fármaco como consecuencia del desarrollo de subclonas con mutaciones puntuales dentro del bolsillo de unión del ATP se ha estado incrementando. El trasplante de médula ósea alogéneo también se usa con intenciones curativas en algunos pacientes con LMC.

Policitemia verdadera

La PV es una neoplasia mieloproliferativa que se origina en un blastocito hematopoyético clonal, caracterizada por la producción autónoma de eritrocitos que no es regulada por la EPO. Se trata de una proliferación clonal no sólo de elementos eritroides sino también de megacariocitos y granulocitos en la médula ósea. Como la policitemia secundaria y otras neoplasias mieloproliferativas se parecen a la PV tanto en el terreno clínico como en el patológico, la OMS estableció los criterios diagnósticos de la policitemia. El diagnóstico de PV requiere que estén presentes los dos criterios mayores y un criterio menor, o el primer criterio mayor y dos criterios menores. Los criterios mayores incluyen 1) masa de eritrocitos incrementada o una hemoglobina mayor de 18.5 g/dl en varones y 16.5 g/dl en mujeres y 2) presencia de la mutación V617F u otra similar en la cinasa 2 Janus (*JAK-2*). Los criterios menores incluyen 1) falta de elevación de la EPO; 2) médula hiper celular con panmielosis, que incluye hiperplasia eritroide, granulocitaria y megacariocítica, y 3) formación de colonias eritroides *in vitro* en ausencia de estimulación con factores de crecimiento (producción endógena).



PATOGENIA MOLECULAR: La PV deriva de la transformación maligna de un blastocito hematopoyético con compromiso primario del linaje eritroide. La proliferación de la clona neoplásica se produce sobre todo en la médula ósea, pero puede afectar sitios extramedulares como el bazo, los ganglios linfáticos y el hígado (metaplasia mieloide).

Como se menciona al principio de este capítulo, la EPO es el regulador primario de la eritropoyesis y su síntesis en el riñón es controlada por factores de transcripción que se producen en respuesta a la hipoxia tisular.

Las células progenitoras eritroides neoplásicas de la PV son sensibles a la EPO, como sus contrapartes normales. En medios de cultivo semisólidos, forman agrupaciones frondosas de células eritroides (BFU-E) cuando se exponen a la EPO. No obstante, en la etapa más madura formadora de colonias (CFU-E), las células neoplásicas forman colonias eritroides en medios de cultivo semisólidos incluso sin estimulación de eritropoyetina. Tales colonias eritroides autónomas, "CFU-E endógenas", son características de la PV a través de la enfermedad. En contraste, la formación de CFU-E en células progenitoras eritroides normales requiere añadir EPO ("CFU-E exógena"). La proliferación autónoma de más células maduras confiere una ventaja proliferativa a las células neoplásicas, ya que la mayor masa de eritrocitos suprime la secreción normal de EPO y la función de las restantes células progenitoras normales. En la PV, los niveles séricos de EPO son por lo tanto normales o bajos a diferencia de la eritrocitosis secundaria (funcional), en la cual los valores de EPO están elevados.

Una mutación somática en la cinasa 2 Janus (*JAK2*; V617F) se encuentra en más del 95% de los pacientes con PV. Esta mutación con ganancia de función, la cual se suscita en el blastocito hematopoyético y se encuentra en todos los linajes mieloides, determina que las células hematopoyéticas sean hipersensibles a los factores de crecimiento y a las citocinas, incluida la EPO. La familia *JAK2* de factores de transcripción desempeña un papel crítico en la señalización de las citocinas en las células hematopoyéticas normales, de manera primaria mediante la activación de transductores de señal y activadores de proteínas de transcripción. Los estudios *in vitro* indican que la activación de la mutación *JAK2* confiere una ventaja proliferativa y de supervivencia a las precursoras hematopoyéticas.

La mutación JAK2 V617F no es por completo específica de la PV, ya que puede encontrarse en otras neoplasias mieloproliferativas. Los pacientes con la mutación JAK2 tienen una duración más prolongada de la enfermedad y un riesgo más alto de sufrir complicaciones hemorrágicas y fibrosis.

El cariotipo citogenético anormal se encuentra en alrededor del 20% de los pacientes con PV, aunque las anomalías que se observan con más frecuencia son la trisomía 8 y/o 9 y la deleción 20q, 13q y/o 9p. Como hecho importante, debe destacarse que el cromosoma Filadelfia o la proteína de fusión BCR/ABL no se encuentran en la PV.



PATOLOGÍA: La médula ósea de la PV es hiper celular, con hiperplasia de todos los elementos: eritroides, granulocitarios y megacariocíticos (tabla 20-14). Aunque la panmielosis es característica, los hallazgos morfológicos y el curso clínico varían de acuerdo con la etapa de la enfermedad. Las tres etapas incluyen las fases prepolícitemica, la polícitemica abierta y la de mielofibrosis pospolícitemica. En las etapas prepolícitemica y polícitemica predominan los precursores eritroides, y la relación mieloides-eritroides es menor de 2:1. La maduración eritroide es normal. La serie granulocitaria también muestra maduración normal. De manera típica, los megacariocitos se hallan aumentados en número, son de tamaño variable y tienden a agruparse. En el 90% de los casos, el hierro teñible de la médula está disminuido o ausente. Un incremento leve a moderado en la reticulina es común en las etapas iniciales. En la etapa más tardía de mielofibrosis pospolícitemica, o "fase de desgaste", la eritropoyesis disminuye y la médula es reemplazada por fibrosis de reticulina y colágeno.

Es típico encontrar agrandado el bazo, con acumulación acentuada de eritrocitos en los cordones y senos de la pulpa roja. En la fase polícitemica, hay mínima evidencia, si es que alguna, de hematopoyesis extramedular. Este fenómeno se incrementa en la fase mielofibrótica pospolícitemica y se caracteriza por la formación de precursoras de las células sanguíneas fuera de la médula. Aunque el sitio principal de hematopoyesis extramedular es el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos son otros posibles sitios y contienen focos de células precursoras eritroides, granulocitos y megacariocitos inmaduros.

La concentración de la hemoglobina en la sangre puede superar los 20 g/dl y el hematocrito sobrepasa del 60% (tabla 20-14). De manera inicial tiene lugar una leucocitosis leve a moderada de 10 000/ a 25 000/μl en dos terceras partes de los casos. De manera inicial, se produce una trombocitosis leve a moderada (400 000 plaquetas/ a 80 0000 plaquetas/μl) en la mitad de los casos, y suele mostrar características morfológicas anormales. La anemia es un criterio de la fase final de la PV, la de desgaste. La hiperuricemia y la gota secundaria pueden estar presentes y se relacionan con un recambio celular rápido.

En la fase polícitemica, el frotis de sangre periférica revela hacinamiento de eritrocitos, los cuales suelen ser normocromicos y normocíticos. Se observa hipocromía y microcitosis si hay deficiencia de hierro. La anemia por deficiencia de hierro es común en la PV, en gran medida debido a que el hierro almacenado se deriva hacia la masa de eritrocitos incrementada o a causa de una flebotomía o una hemorragia digestiva. En las etapas finales de la PV, se desarrolla anemia y los frotis de sangre periférica muestran un tabla leucoeritroblástico, poiquilocitosis y eritrocitos en forma de lágrima.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En Norteamérica, se observan por año de 8 a 10 casos de PV por millón. La edad media en el momento del diagnóstico es de 60 años. La tendencia inicial es gradual, los síntomas en general son inespecí-

ficos, aunque de manera típica se relacionan con el incremento de la masa eritrocitaria. La plétora y la esplenomegalia son datos tempranos. La cefalea, los mareos y los trastornos visuales resultan de la hipertensión y/o las perturbaciones vasculares en el cerebro y la retina. Pueden observarse una angina de pecho, secundaria a la lentificación del flujo sanguíneo coronario, y tablas de claudicación intermitente causados por el flujo sanguíneo periférico tortuoso en las extremidades inferiores. Las úlceras gástricas o duodenales pueden ser consecuencia de los problemas circulatorios en el tubo digestivo y tal vez (en parte) de la liberación de histamina por los basófilos. Las complicaciones trombóticas principales tienen lugar en alrededor del 20% de los casos, entre los que se incluyen el accidente vascular cerebral y el infarto miocárdico.

El curso clínico de la PV tiende a verificarse en las tres fases que ya fueron descritas. La fase prepolícitemica es la fase prodrómica que se caracteriza por eritrocitosis limitrofe o leve con hiperplasia eritroide leve, pero no al grado de permitir el diagnóstico de PV. El diagnóstico puede alcanzarse si se basa en el nivel bajo de la EPO, la identificación de la mutación JAK-2 u otra similar o la formación de colonias eritroides endógenas. Más tarde, cuando la masa de eritrocitos se incrementa de manera definitiva, significa que se alcanzó la etapa polícitemica. En el 10% de los casos, la enfermedad evoluciona hasta la fase pospolícitemica (desgaste), cuando la proliferación excesiva de células eritroides acaba, lo que resulta en una disminución de la masa eritrocitaria y anemia. Otro 10% de los casos progresa a mielofibrosis con hematopoyesis extramedular, como en otras neoplasias mieloproliferativas (mielofibrosis pospolícitemica). La leucemia mielógena aguda o la mielodisplasia se producen en hasta un 15% de los casos de PV y en parte pueden ser causados por el tratamiento con ³²P o agentes alquilantes. La progresión de la enfermedad es con frecuencia resultado de la evolución cariotípica, con adquisición de anomalías cromosómicas complejas.

Con la PV, la supervivencia mediana es de 13 años. Las causas específicas de muerte relacionadas con la enfermedad en sí incluyen trombosis, hemorragia, leucemia mieloides aguda (LMA) y la fase de desgaste. La reducción terapéutica de la masa eritrocitaria por flebotomías repetidas o quimioterapia representa un tratamiento efectivo en la mayoría de los casos.

Mielofibrosis primaria

La mielofibrosis primaria es una neoplasia mieloproliferativa clonal en la que la fibrosis de la médula ósea se acompaña de megacariopoyesis y granulopoyesis marcadas. La hematopoyesis extramedular está presente cuando la enfermedad se desarrolla por completo.



PATOGENIA MOLECULAR: Como en otros tipos de neoplasias mieloproliferativas, en ocasiones la exposición al benceno o la radiación ha sido implicada en la mielofibrosis primaria (mielofibrosis idiopática crónica). Los megacariocitos neoplásicos producen factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor de crecimiento transformante β, los cuales son poderosos mitógenos de los fibroblastos. Por último, el espacio medular completo es desplazado por tejido conjuntivo, aunque los fibroblastos no son parte del trastorno clonal de blastocitos. En la fase fibrótica, los blastocitos clonales ingresan en la circulación y dan origen a la hematopoyesis extramedular en múltiples sitios anatómicos, en especial el bazo. Alrededor del 50% de los pacientes con mielofibrosis primaria tiene la mutación JAK2 V617F, la cual es importante en la patogenia de la enfermedad. Una minoría de casos tiene mutaciones en *MPL*, un gen que codifica al receptor de la trombopoyetina.

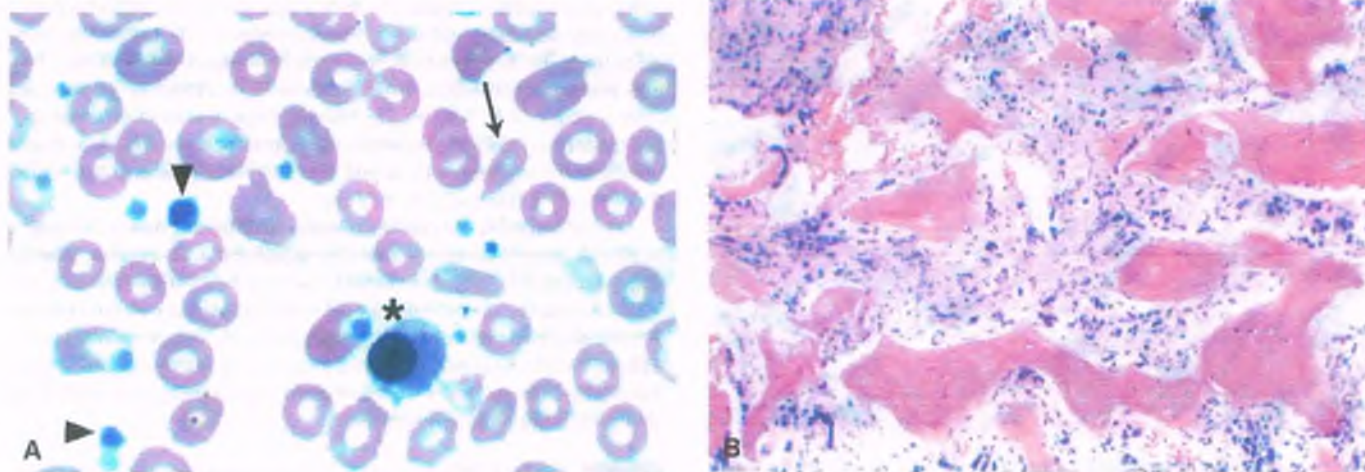


Figura 20-37. Mielofibrosis idiopática crónica. **A.** Un frotis periférico muestra anisocitosis (eritrocitos de diferentes tamaños), poiquilocitosis con forma de lágrima (flecha) y eritrocitos nucleados (*). También se observan plaquetas gigantes (cabezas de flecha). **B.** Un corte de la médula ósea muestra fibrosis colagenosa, osteoesclerosis y numerosos megacariocitos anormales.



PATOLOGÍA: La mielofibrosis primaria evoluciona a través de dos etapas, la etapa prefibrótica y temprana y la etapa fibrótica. La mayoría de los pacientes se diagnostica en la etapa fibrótica, pero del 30 al 40% se detecta en la etapa prefibrótica. La etapa prefibrótica suele presentarse con trombocitosis inexplicada y cuenta con una médula ósea hipercelular con proliferación predominante de neutrófilos, megacariocitos y fibrosis mínima. Los megacariocitos adoptan la forma de agrupamientos densos y los núcleos adquieren lobulaciones atípicas y un “aspecto de nubes”. En la etapa fibrótica, la sangre muestra leucopenia o leucocitosis marcada, y suelen estar presentes precursores mieloides y eritrocitos nucleados (leucoeritroblastosis). Los eritrocitos muestran poiquilocitosis y formas similares a lágrimas (fig. 20-37 A). La celularidad de la médula ósea se reduce de manera gradual y los focos de hematopoyesis que contienen la mayoría de los megacariocitos atípicos alternan con regiones hipocelulares o acelulares. La abundante fibrosis de reticulina o colágeno en la médula define esta etapa (fig. 20-37 B). La hematopoyesis extramedular conduce a esplenomegalia, hepatomegalia y linfadenopatías, y puede verse en otros órganos.

La OMS requiere la presencia de tres criterios mayores y dos criterios menores para realizar el diagnóstico de mielofibrosis primaria. Los criterios mayores son la proliferación de megacariocitos con o sin fibrosis, la ausencia de características de otras neoplasias mieloproliferativas bien definidas y la demostración de un marcador genético clonal como la mutación JAK2. Los criterios menores incluyen leucoeritroblastosis, anemia y esplenomegalia.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La incidencia anual de mielofibrosis idiopática se estima en 0.5 a $1.5 \times 100\,000$. Se trata de una enfermedad de las personas mayores con una incidencia máxima en la séptima década. Una cuarta parte de los pacientes con mielofibrosis idiopática es asintomática en el momento del diagnóstico. La enfermedad se detecta por esplenomegalia durante la exploración física o a través de la demostración de eritrocitos en forma de lágrimas o trombocitosis. Los síntomas clínicos iniciales son inespecíficos e incluyen fatiga, fiebre baja, sudores nocturnos y pérdida de peso. La función plaquetaria puede afectarse y asociarse con agregación plaquetaria aumentada y trombosis o agregación plaquetaria disminuida con diátesis hemorrágica. La transformación en LMA se produce en el 5 al 30% de los casos (tabla 20-14).

Trombocitemia esencial

La trombocitemia esencial es un trastorno neoplásico raro de los blastocitos hematopoyéticos que se caracteriza por la proliferación descontrolada de megacariocitos. Un incremento marcado y sostenido de las plaquetas circulantes ($>450\,000/\mu\text{l}$) es acompañado por episodios recurrentes de trombosis y hemorragia. La enfermedad afecta a personas de edad media, con un ligero predominio en los varones (tabla 20-14).



PATOGENIA MOLECULAR: La trombocitemia esencial es un trastorno clonal que se supone deriva de la transformación neoplásica de un blastocito hematopoyético único, con compromiso principal, pero no exclusivo, hacia el linaje megacariocítico. La enfermedad se caracteriza por una proliferación marcada de megacariocitos, con hasta un incremento mayor de 15 veces en la producción plaquetaria y trombocitosis marcada consecuente (a veces excede del millón/ μl). Alrededor del 40 al 50% presenta la mutación JAK2 V617F u otra anomalía funcional equivalente. Del 1 al 2% de los casos presenta una mutación en el gen MPL. Las anomalías cromosómicas incluyen la delección 20q y la trisomía 8 se identifica en casi el 5 al 10% de los casos.



PATOLOGÍA: El diagnóstico de trombocitemia esencial requiere la exclusión de otras neoplasias mieloproliferativas crónicas. Las anomalías de la función plaquetaria son comunes en la trombocitopenia primaria. Episodios recurrentes de trombosis en las arterias y las venas se atribuyen a la trombocitosis grave y la hemorragia refleja los defectos en la función plaquetaria. Las trombosis en el bazo, con los infartos subsecuentes, pueden conllevar atrofia esplénica. La anemia por deficiencia de hierro sigue a la hemorragia digestiva o urogenital. La médula ósea es normocelular o hipercelular, con células grasas disminuidas (fig. 20-38). Los números incrementados de megacariocitos grandes, hiperlobulados, “en forma de cuerno de ciervo” forman agrupamientos o láminas cohesivos en la médula. Las fibras de reticulina medulares están aumentadas en una tercera parte de los casos, pero la mielofibrosis posttrombocitemia esencial es rara. El almacenamiento de hierro es normal o bajo.

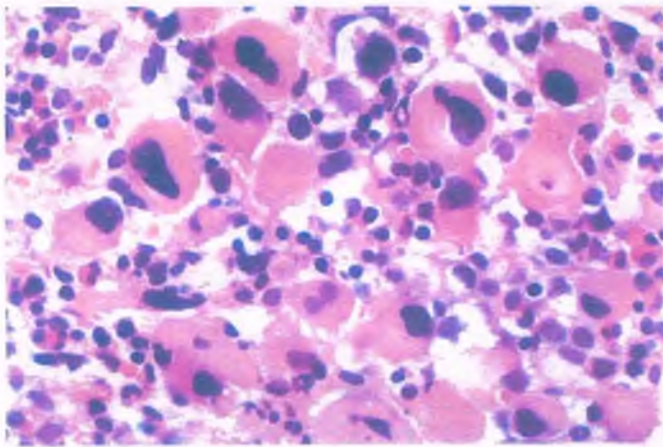


Figura 20-38. Trombocitemia esencial. Un corte de la médula ósea muestra un incremento exagerado en el número de megacariocitos, los cuales muestran características atípicas y formas hipolobuladas.

El bazo se encuentra ligeramente aumentado de tamaño en la mitad de los casos de trombocitemia primaria. Al examen microscópico, la hematopoyesis extramedular es común, pero la metaplasia mieloide extensa sólo aparece cuando se desarrolla mielofibrosis. La sangre periférica muestra trombocitosis.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El curso clínico de la trombocitemia esencial es prolongado, con una supervivencia mediana de alrededor de 10 a 15 años. En los casos que no se tratan, la trombosis de las grandes arterias y venas es común, en especial en las piernas, el corazón, el intestino y los riñones. La hemorragia es menos común, por lo general a partir de las superficies mucosas, y es leve, sin llegar a poner en riesgo la vida. La LMA sobreviene en hasta un 5% de los casos. La enfermedad se trata con féresis plaquetaria y quimioterapia mielosupresiva.

Mastocitosis

La mastocitosis es un trastorno hematopoyético clonal que se caracteriza por la acumulación anormal de células cebadas en ciertos tejidos, sobre todo la piel y la médula ósea. La reciente clasificación de la OMS colocó los trastornos por células cebadas neoplásicas sistémicas en la categoría de las neoplasias mieloproliferativas. Los diferentes subtipos se caracterizan por compromiso tisular y manifestaciones clínicas.

MASTOCITOSIS CUTÁNEA: La lesión puede presentarse como un nódulo simple de color marrón bronceado en los recién nacidos o como numerosos grupos de nódulos cutáneos en niños pequeños. El subtipo más común se denomina **urticaria pigmentosa**. Esta entidad se presenta como máculas o pápulas cutáneas de distribución simétrica, de color marrón bronceado, que por lo regular aparecen en lactantes y niños pequeños. La piel del tronco es la que más se afecta, pero cualquier lugar cutáneo puede estar comprometido. **Al microscopio, se observa un infiltrado diseminado perivascular y perianexial dérmico de células cebadas.** La resolución espontánea suele producirse en la pubertad y el compromiso sistémico no se presenta.

MASTOCITOSIS SISTÉMICA: Se trata de una neoplasia mielógena rara que se caracteriza por la infiltración de numerosos órganos con células cebadas, entre los cuales destacan la piel, los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, los huesos, la médula ósea y el tubo digestivo. La mastocitosis sistémica tiene varias posibles manifestaciones, entre las que se reconoce una forma indolente, un subtipo relacionado con una enfermedad de células hematológicas clonales cuyo linaje no corres-

ponde al de la célula cebada, una forma agresiva y una forma leucémica (leucemia de células cebadas). Puede producirse la transición entre estos tipos. En la mayoría de los casos de mastocitosis sistémica hay una mutación activadora en el dominio de la cinasa de tirosina del proto-oncogén *c-kit* (D816V), la cual subestima la naturaleza neoplásica del trastorno. La forma indolente de la mastocitosis sistémica puede manifestarse en lesiones de la piel, que en el terreno clínico son indistinguibles de la mastocitosis cutánea.

En la leucemia de células cebadas, la médula ósea y la sangre periférica muestran un incremento significativo de células cebadas atípicas (más del 20% de la médula ósea), y en la médula ósea es asimismo evidente un agotamiento de células grasas y de precursoras hematopoyéticas normales. Desde el punto de vista morfológico, las células circulantes muestran las típicas características citológicas de las células cebadas o de variantes menos diferenciadas con morfología de tipo blástica o hipogranulación.



PATOLOGÍA: En la mastocitosis sistémica, de manera inicial, los ganglios linfáticos muestran infiltración perifolicular y perivascular por células cebadas (fig. 20-39). También pueden observarse agregados compactos de células cebadas dentro de las áreas paracorticales. El bazo muestra agregados nodulares de células cebadas con fibrosis densa acompañante en las pulpas roja y blanca. En el hígado, las triadas portales se comprometen primero. El compromiso de la médula ósea puede ser peritrabecular, perivascular o difuso, y hay con frecuencia fibrosis acompañante y eosinofilia.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mastocitosis sistémica se produce a cualquier edad, pero los adultos de las sexta y séptima décadas de la vida son los que se afectan de manera más asidua. Los pacientes con mastocitosis sistémica sufren síntomas relacionados con la sobreproducción de varios mediadores que de manera habitual producen las células cebadas y los basófilos, como la histamina, la prostaglandina D₂ y el tromboxano B₂. La mayoría experimenta dolor gastrointestinal y diarrea. Los valores séricos de triptasa suelen estar elevados. Los episodios anafilácticos, con prurito, urticaria y síntomas asmáticos, son comunes. La infiltración extensa de células cebadas en la médula ósea conduce a anemia, leucopenia y trombocitopenia también secundarias. La forma indolente de la mastocitosis sistémica sigue un curso crónico, con alrededor de la mitad de los pacientes sobreviviendo 5 años. Se logra un alivio, cuando menos par-

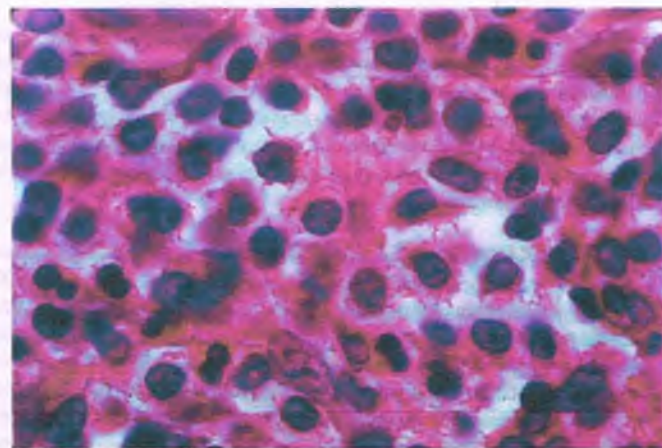


Figura 20-39. Mastocitosis. Un corte de un ganglio linfático muestra la desaparición de la arquitectura normal por láminas de células cebadas. Los núcleos situados en el centro son de redondos a elongados y en ocasiones indentados. El citoplasma es rosa pálido y finamente granular.

cial, con antagonistas de los receptores H_1 y H_2 . No existe un tratamiento efectivo para los procesos de enfermedad subyacentes.

Los síndromes mielodisplásicos son trastornos clonales que causan hematopoyesis ineficaz

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) se caracterizan por citopenia en la sangre periférica, fallo medular y morfología displásica en uno o más linajes hematopoyéticos. Hay discrepancia entre la escasez de elementos en la sangre periférica y la hiperplasticidad en la médula ósea debido a hematopoyesis ineficaz y apoptosis medular incrementada. La OMS clasifica numerosos subtipos de SMD según si la displasia afecta uno o más linajes celulares y al porcentaje de blastos en la sangre periférica o en la médula ósea. *Todos los subtipos manifiestan anemia refractaria y/o otras citopenias. Los SMD no muestran eritrocitosis, leucocitosis ni trombocitosis, en contraste con las neoplasias mieloproliferativas explicadas anteriormente.* Los SMD muestran menos del 20% de blastos en la sangre periférica o en la médula ósea, en contraste con la leucemia aguda, la cual manifiesta más del 20% de formas blásticas en la sangre periférica o en la médula ósea. La progresión de los SMD a LMA (es decir, la progresión del fallo medular a un estado proliferativo) se produce en el 30 al 40% de los casos que de manera habitual tienen inestabilidad genética. Este subgrupo de SMD se denomina **síndrome preleucémico**. Algunos subgrupos de SMD de bajo grado tienen un curso clínico más estable y ninguna progresión o una tasa muy baja de progresión a LMA.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Los SMD pueden ser primarios (*de novo*) o secundarios (relacionados con el tratamiento). Los pacientes con mielodisplasia secundaria suelen tener un antecedente terapéutico de quimioterapia (en particular, agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II) o radioterapia. Otros factores de riesgo de SMD incluyen la exposición al benceno, fumar cigarrillos y trastornos congénitos como la anemia de Fanconi o el síndrome de Kostmann.

PATOLOGÍA: La subclasificación del SMD se basa en la presencia de **displasia** en uno o más de los linajes hematopoyéticos y en la proporción de mieloblastos. La displasia es el signo que se observa con más frecuencia en los precursores eritroides, los cuales muestran cambios megaloblastoides, multinucleación, gemaciones nucleares y formación de puentes entre núcleos y cariorexis (fig. 20-40). Las precursoras eritroides con mitocondrias recargadas de hierro alrededor de los núcleos (**sideroblastos en anillo**) se encuentran en varios subtipos de SMD (fig. 20-41 A). Entre las características disgranulopoyéticas se reconocen la hiposegmentación nuclear (células de pseudo-Pelger-Huët) y la hipogranulación citoplasmática. Los megacariocitos displásicos pueden ser mononucleares o hipolobulados, o mostrar separación nuclear (fig. 20-41 B). La discriminación cuidadosa del porcentaje de blastos es crítica en la subcategoría de SMD y el curso clínico de la enfermedad.

Los estudios citogenéticos y moleculares son esenciales para el diagnóstico y el pronóstico de los síndromes mielodisplásicos. Las anomalías clonales se identifican en alrededor del 50% de los casos. La deleción aislada del cromosoma 5 ($5q^-$), cuando es acompañada por anemia macrocítica, eritropoyesis megaloblastoide con o sin sideroblastos en anillo y cuentas plaquetarias normales o incrementadas con megacariocitos monolobulados, define a una entidad clinicopatológica que se produce de manera primaria en las mujeres mayores e indica un pronóstico más favorable. Otras anomalías cromosómicas favorables son $-y$ y $20q^-$. En contraste, la deleción del cromosoma 7 ($7q^-$) tiene un pronóstico desfavorable. **Cuanto más anomalías cromosómicas hay, menos favorable es el resultado.**

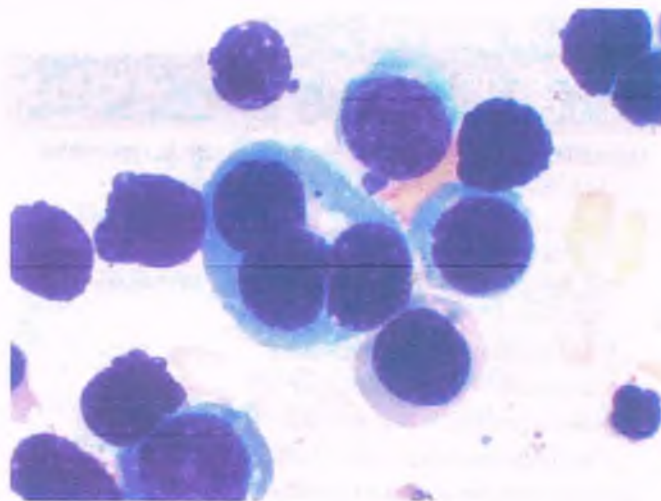


Figura 20-40. Síndrome mielodisplásico. Se muestran precursores eritroides megaloblasticos y multinucleados.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los SMD suelen presentarse en los pacientes mayores con una edad media de 70 años. Como los diversos subtipos de SMD clasificados por la OMS exceden los objetivos del presente trabajo, no serán abordados. *Sin embargo, como una característica común general, los SMD se presentan con síntomas relacionados con las diversas citopenias en sangre periférica: debilidad en la anemia, infecciones recurrentes en la neutropenia y hemorragias en la trombocitopenia. Hasta un 40% de los pacientes con SMD progresan a LMA.* La progresión a LMA y el pronóstico general dependen del subtipo morfológico de SMD. Los números mayores de blastos, las anomalías citogenéticas complejas y una citopenia aumentada confieren un peor pronóstico.

La leucemia mieloide aguda es una proliferación clonal de mieloblastos en la médula con su aparición subsecuente en la sangre y tal vez en tejidos extramedulares

El diagnóstico de LMA requiere más del 20% de mieloblastos en la sangre periférica o la médula ósea. Estos criterios se relajan en los casos de numerosos tipos de LMA con anomalías citogenéticas específicas. *Tales tipos se definen como LMA con independencia de la cuenta de células blásticas.* Cuando están presentes menos del 20% de blastos en

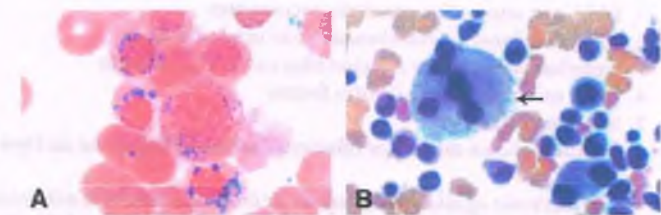


Figura 20-41. Síndrome mielodisplásico. A. El frotis de un aspirado de médula ósea teñido con azul de Prusia muestra una célula precursora eritroide que contiene mitocondrias cargadas de hierro que rodean los núcleos (sideroblastos anillados). B. Megacariocito displásico con separación nuclear (flecha).

Tabla 20-15

Clasificación de la leucemia mieloide aguda (LMA) de la OMS

Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas recurrentes

LMA con t(8;21)(q22;q22); RUNX-1-RUNX-1T1

LMA con inv(16)(p13q22) de los eosinófilos de la médula ósea anormal o t(16;16)(p13;q22); CBF-β/MYH-11

Leucemia promielocítica aguda [LMA con t(15;17)(q22;q12) (PML/RAR-α) y variantes (M3)]

LMA con (9;11)(p22;q23) MLLT-3-MLL

LMA con t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP-214

LMA con inv(3)(q21q24.2) o t(3;3)(q21;126.2); RPN-1-EVI-1

LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p-13;q-13); RBM-15-MKL-1

Leucemia mieloide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia

Después de un síndrome mielodisplásico o de un síndrome mielodisplásico/trastorno mieloproliferativo

Sin antecedentes de síndrome mielodisplásico

Neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento

Relacionadas con agentes alquilantes

Relacionadas con el inhibidor de la topoisomerasa tipo II (algunas pueden ser linfoides)

Otros tipos

Leucemia mieloide aguda sin otra categoría

LMA con mínima diferenciación (M0)

LMA sin maduración (M1)

LMA con maduración (M2)

LMA (M4)

Leucemia monoblástica y monocítica aguda (M5)

Leucemia eritroide aguda (M6)

Leucemia megacarioblástica aguda (M7)

Sarcoma mieloide

Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down

LPM, leucemia promielocítica; OMS, Organización Mundial de la Salud; RAR, receptor del ácido retinoico.

la LMA sin anomalías citogenéticas recurrentes, la enfermedad debe considerarse en la categoría del SMD o la neoplasia mieloproliferativa. La LMA se clasifica en seis tipos diferentes (tabla 20-15):

1. LMA con anomalías genéticas recurrentes
2. LMA con cambios relacionados con mielodisplasia
3. Neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento
4. LMA no categorizada de otra forma
5. Sarcoma mieloide
6. Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down

La leucemia aguda puede derivar de los linajes mieloide o linfoide. De todas las leucemias agudas, el 70% pertenece al tipo mieloide. Las restantes son leucemias linfoblásticas (se explican a continuación bajo el encabezado de enfermedades malignas linfoides).



FACTORES ETIOLÓGICOS: La mayoría de los casos de LMA es de etiología desconocida, aunque en unas pocas circunstancias ha sido documentada una interrelación causal

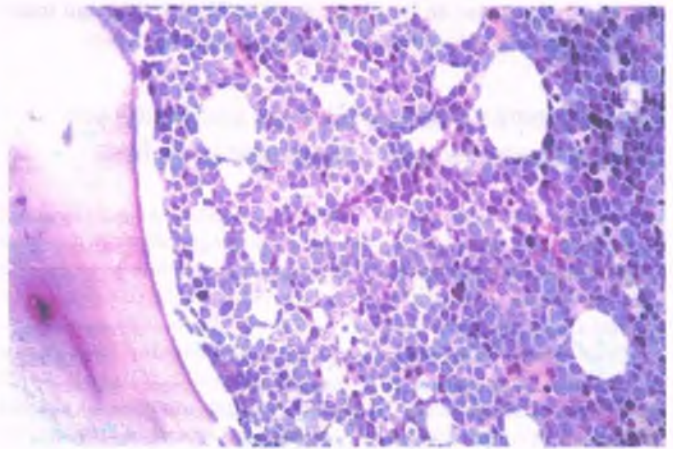


Figura 20-42. Leucemia mielógena aguda. Un corte de la médula ósea es hiper celular, lo que resulta de la destrucción de la arquitectura normal por parte de los mieloblastos.

entre radiación, quimioterapia citotóxica o exposición al benceno. Una incidencia incrementada de LMA se advirtió después de la detonación de las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki (v. cap. 8). Fumar cigarrillos duplica el riesgo de sufrir una LMA.



PATOLOGÍA: Los mieloblastos malignos de la LMA son detectables en la médula ósea y, en la mayoría de los casos, la sangre. De manera típica, las células malignas están empaquetadas dentro de la médula ósea y desplazan a las células hematopoyéticas normales (fig. 20-42). Los mieloblastos son células de tamaño intermedio a grande con núcleos redondeados o ligeramente irregulares y cromatina nuclear inmadura. Según el subtipo de LMA, inclusiones citoplasmáticas escasas, eosinófilas, los *bastones de Auer*, pueden estar presentes en el citoplasma (fig. 20-43). Estas inclusiones, las cuales son gránulos primarios coalescentes, son específicas para el linaje mieloide y excluyen el diagnóstico de leucemia linfoblástica.

La inmunofenotipificación por citometría de flujo y estudios citogenéticos son esenciales para la clasificación correcta de la LMA. Los antígenos mieloides que se expresan con más frecuencia son CD13,

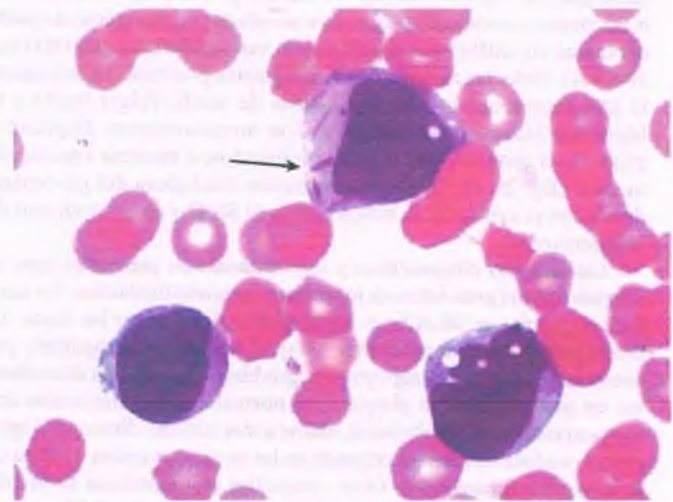


Figura 20-43. Leucemia promielocítica aguda. Los bastones de Auer son acentuados (flecha).

CD15, CD33 y CD117 (c-kit), además del marcador de la célula progenitora CD34. La LMA con diferenciación megacariocitoblástica puede mostrar los marcadores plaquetarios-megacariocíticos CD41 y CD61 (complejo plaquetario Gp IIb/IIIa).

Aunque los marcadores citoquímicos como la mieloperoxidasa, el negro de Sudán y la esterasa inespecífica fueron críticos en el diagnóstico de la LMA en el pasado, hoy en día la caracterización por citometría de flujo es preferida para el diagnóstico y la clasificación de los subtipos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los casos de LMA se produce en adultos, con una edad mediana de 67 años al inicio. Los problemas principales relacionados con la LMA reflejan la acumulación progresiva en la médula de células mieloides inmaduras que pierden el potencial para su diferenciación y maduración ulteriores. En tanto que los mieloblastos leucémicos se replican a una tasa más lenta que las células precursoras hematopoyéticas normales, la frecuencia de muerte celular espontánea es también menor que la normal. El fondo común expandido de blastos leucémicos anormales invade la médula y suprime la hematopoyesis normal. En consecuencia, los problemas clínicos principales de la LMA son la agranulocitopenia, la trombocitopenia y la anemia. Las infecciones, en particular por microorganismos oportunistas (p. ej., hongos), son comunes, como lo son las hemorragias cutáneas (petequias y equimosis) y las hemorragias serosas sobre las vísceras. La LMA sin tratar es portadora de un pronóstico sombrío. La quimioterapia conduce a la remisión en más del 50% de los pacientes, pero la supervivencia total a 5 años es menor del 30%. El trasplante de médula ósea es un recurso común de tratamiento para las formas de LMA de alto riesgo y para las que recaen.

Subtipos seleccionados de leucemia mieloide aguda

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON ANOMALÍAS GENÉTICAS RECURRENTES: Existen múltiples anomalías citogenéticas vinculadas con esta categoría de LMA. Éstas incluyen t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13;q22) o t(16;16)(p13;q22); t(15;17)(q22;q12), t(9;11)(p22;q23); t(6;9)(p23;q34); inv(3)(q21;q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2), t(1;22)(p13;q13) y AML con *NPM-1* o *CEBPA* mutado. La LMA con t(15;17)(q22;q12) también se llama leucemia promielocítica aguda. La leucemia promielocítica aguda se define por la translocación cromosómica que afecta al gen de la leucemia promielocítica 1 (*LPM-1*) en el cromosoma 15q22 y al gen del receptor del ácido retinoico (*RAR*) en el cromosoma 17q2. Sobre todo, la leucemia promielocítica aguda afecta a pacientes de edad media y representa el 5 al 10% de todos los casos de LMA.

La leucemia promielocítica aguda es un paradigma de enfermedad que se define por su estructura molecular, en la cual el defecto genético subyacente determina el tipo de tratamiento. Las translocaciones resultan en la fusión cursivas sigla/sigla en el gen de fusión *PML/RAR α* que codifica un receptor del ácido retinoico funcional. El receptor puede ser alcanzado por el ácido retinoico todo-*trans* (*ATRA*), el cual media la maduración de las células tumorales. La médula ósea está rellena de células tumorales que tienen características morfológicas promielocíticas. Los bastones de Auer pueden ser abundantes. Las células leucémicas son muy reactivas a la mieloperoxidasa o al negro de Sudán. Con frecuencia, los pacientes con leucemia promielocítica aguda se presentan con *CID*. Las células leucémicas senescentes se desgranulan y activan la cascada de la coagulación. El tratamiento con *ATRA* induce la maduración de las células tumorales y evita la desgranulación y la *CID*. El pronóstico de la leucemia promielocítica aguda es más favorable que el de todas las otras LMA.

NEOPLASIAS MIELOIDES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO: La quimioterapia citotóxica o la radioterapia utilizadas en una enfermedad maligna previa pueden inducir cambios mutacionales que conduzcan a neoplasias hematopoyéticas varios años después de dicho tratamiento. En esta categoría se incluyen las LMA relacionadas con el tratamiento, el síndrome mielodisplásico y las neoplasias

mielodisplásicas/mieloproliferativas. Con frecuencia, los agentes alquilantes y la radiación dan origen en la mayor parte de los casos a mielodisplasia y a la LMA subsecuente después de 5 a 10 años. En contraste, los inhibidores de la topoisomerasa II (epidodoflotoxinas) conducen a una LMA evidente con una latencia de 1 a 5 años.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA NO CATEGORIZADA DE OTRO MODO: Este conjunto de leucemias no alcanza las características de cualquiera de los otros subtipos de LMA. Por otro lado, son grupos basados en la vieja clasificación Franco-Americana-Británica (FAB). La clasificación de la OMS incorpora el esquema de la FAB (fig. 20-44):

- **LMA con mínima diferenciación:** Las células leucémicas son mieloblastos inmaduros con o sin criterios morfológicos definitorios del linaje mieloide. La inmunofenotipificación mediante citometría de flujo establece la naturaleza mieloide de las células tumorales. El pronóstico es desfavorable.
- **Maduración sin LMA:** Menos del 10% de las células mieloides son promielocitos o células mieloides más maduras. La enfermedad se produce con más frecuencia en personas de edad media.
- **Maduración con LMA:** Está presente más del 10% de células mieloides en maduración (promielocitos y más avanzadas).
- **Leucemia mielomonocítica aguda:** Alrededor del 20 al 80% de las células tumorales muestra características monocitoides. La cifra representa el 20% de todas las LMA.

	MIELOBLÁSTICA M0 (con diferenciación mínima)
	MIELOBLÁSTICA M1 (sin maduración)
	MIELOBLÁSTICA M2 (con maduración)
	PROMIELOCÍTICA M3
	MIELOMONOBLÁSTICA M4 (bilástica M1 y M5)
	MONOBLÁSTICA M5
	ERITROBLÁSTICA M6
	MEGACARIOBLÁSTICA M7

Figura 20-44. Morfología de la leucemia mieloide aguda (LMA) en la clasificación tradicional Franco-Americana-Británica (FAB), ahora dentro del ámbito de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) "LMA no categorizada de otra manera".

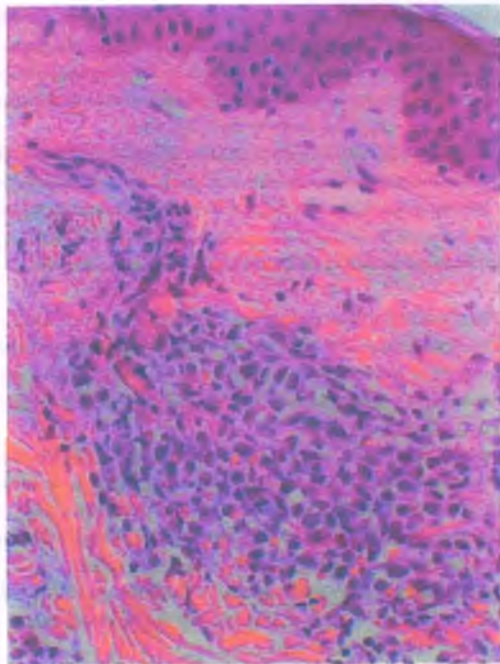


Figura 20-45. Sarcoma mieloide. La piel de un paciente con leucemia monoclónica aguda (leucemia cutis) muestra células mieloides neoplásicas.

- **Leucemia monoblástica/monocitaria aguda (LMOA):** Al menos el 80% de las células mieloides presenta diferenciación monocitoide. Constituye del 5 al 8% de todos los casos de LMA y se observa en pacientes más jóvenes.
- **Leucemia eritroide aguda:** Las leucemias eritroides agudas presentan proliferación eritropoyética marcada; más del 50% de las células nucleadas de la médula ósea son precursoras eritroides y al menos el 20% de las células restantes son mieloblastos. Una forma rara, más crónica, de esta enfermedad muestra eritroblastos puros y se refiere como **mielosis eritrémica** o **síndrome de Di Guglielmo**.
- **Leucemia megacarioblástica aguda (LMGA):** Al menos el 50% de los blastos muestra un inmunofenotipo megacariocítico.

SARCOMA MIELOIDE: El sarcoma mieloide es un tumor sólido extramedular de mieloblastos o monoblastos (fig. 20-45). En ocasiones, esta entidad se denomina **cloroma**, a raíz de su color verdoso, **sarcoma granulocítico** o **sarcoma monoblástico**. La **diferenciación monoblástica** es rara y de manera habitual se relaciona con translocaciones que incluyen al gen de la leucemia mielomonocítica (LMM) (11q23). El sarcoma mieloide puede evolucionar *de novo* o acompañar a la LMA, y asimismo puede representar la fase blástica de un trastorno mieloproliferativo. El pronóstico se determina con base en el proceso leucémico subyacente.

TRASTORNOS DEL SISTEMA LINFOIDE

Ganglios linfáticos y linfocitos normales

El sistema linfóide consiste en linfocitos del fondo circulante de linfocitos T y B, células asesinas naturales y en los órganos linfoides secundarios, los cuales sobre todo incluyen a los ganglios linfáticos, el bazo y el timo. Además de las amígdalas de la orofaringe y la nasofaringe (anillo de Waldeyer), agregados de tejido linfóide organizado conocidos como **tejido linfóide vinculado a las mucosas (TLVM)** también están

presentes en sitios extraganglionares como el tubo digestivo, los pulmones y la piel. Las placas de Peyer del íleon terminal representan un ejemplo prototipo de TLVM.

Los linfocitos de las amígdalas y de las placas de Peyer arriban a tales sitios por migración a través de células endoteliales altas de los vasos sanguíneos, las cuales son comparables con las de las vénulas poscapilares que se encuentran en los ganglios linfáticos. **El tejido linfóide vinculado a las mucosas desempeña un papel importante en la protección inmunitaria del hospedador en áreas vulnerables a invasores potenciales.** La secreción de IgA es un componente destacado de esta función protectora.

Los tres tipos principales de linfocitos (células T, células B y células asesinas naturales) derivan de blastocitos linfoides de la médula ósea (fig. 20-2). Las células T maduran y se diferencian en el timo, mientras que las células B se someten a activación, transformación y selección en los ganglios linfáticos y el bazo. Las células asesinas naturales no atraviesan una fase de "educación tímica o ganglionar", y en lugar de ello se liberan a la circulación general donde son reconocidas como grandes linfocitos granulares. Con independencia del tipo, el desarrollo de los linfocitos se relaciona con una secuencia sometida a un control muy estrecho en la expresión y el silenciamiento génicos, los cuales resultan en una ganancia secuencial y pérdida de expresión de antígenos nucleares, citoplasmáticos y/o superficiales en tales células. **El patrón de la expresión antigénica identifica al linaje y la etapa de maduración de las células linfoides benignas y neoplásicas** (se explica a continuación). Se refiere al lector al capítulo 4 para una explicación más detallada del desarrollo funcional de los linfocitos T y B.

GANGLIOS LINFÁTICOS: Los ganglios linfáticos se localizan a lo largo de los vasos linfáticos a través de todo el cuerpo. Por palpación y exploración física, los ganglios linfáticos normales son de forma redondeada o similar a un frijol y miden menos de 1 cm de diámetro. Los ganglios linfáticos que exceden de 1 cm se consideran agrandados para la interpretación clínica y pueden ser anormales si se los observa con el microscopio. Los conjuntos regionales de ganglios linfáticos se conocen como cadenas o grupos (p. ej., cadena ganglionar linfática cervical, cadena ganglionar linfática inguinal), y en ocasiones muchos ganglios de una cadena o un grupo pueden estar agrandados y/o adherirse entre sí, lo cual es con frecuencia una característica de malignidad. La identificación de cadenas anormales es importante en la clasificación de la etapa de malignidad.

Cada ganglio linfático está rodeado por una cápsula fibrosa delgada con trabéculas que forman radiaciones internas de apoyo estructural (fig. 20-46). Subyacente a la cápsula fibrosa se sitúa el seno subcapsular, el cual recibe el líquido linfático (que contiene antígenos potenciales) desde los **vasos linfáticos aferentes** que penetran en el ganglio linfático por diferentes puntos a lo largo de la cápsula. El **seno subcapsular** se extiende a lo largo de las trabéculas fibrosas, donde forma los senos trabeculares, que acaban por conectarse con el extremo eferente de los vasos linfáticos. Los senos están revestidos por fagocitos mononucleares que están comprometidos en la presentación de antígenos. La disposición de los senos maximiza la exposición de los antígenos extraños presentes en el líquido linfático a los macrófagos y a los linfocitos inmunorreactivos.

Los ganglios linfáticos están compuestos por una **corteza externa** y una **médula interna** (fig. 20-46). La corteza puede subdividirse en el área folicular (la cual contiene de manera predominante células B) y el área paracortical (la cual consiste en forma predominante en células T y contiene muchas vénulas poscapilares). Los linfocitos de la circulación ingresan en la corteza ganglionar por migración a través de las células endoteliales altas de las vénulas poscapilares de la **paracorteza**. Los linfocitos T tienden a permanecer en la paracorteza, mientras que los linfocitos B se alojan en los **centros germinales foliculares**.

La corteza rica en células B contiene dos tipos de folículos: 1) folículos con inactividad inmunitaria, que se denominan **folículos primarios** y que consisten en conjuntos cohesivos de pequeños linfocitos

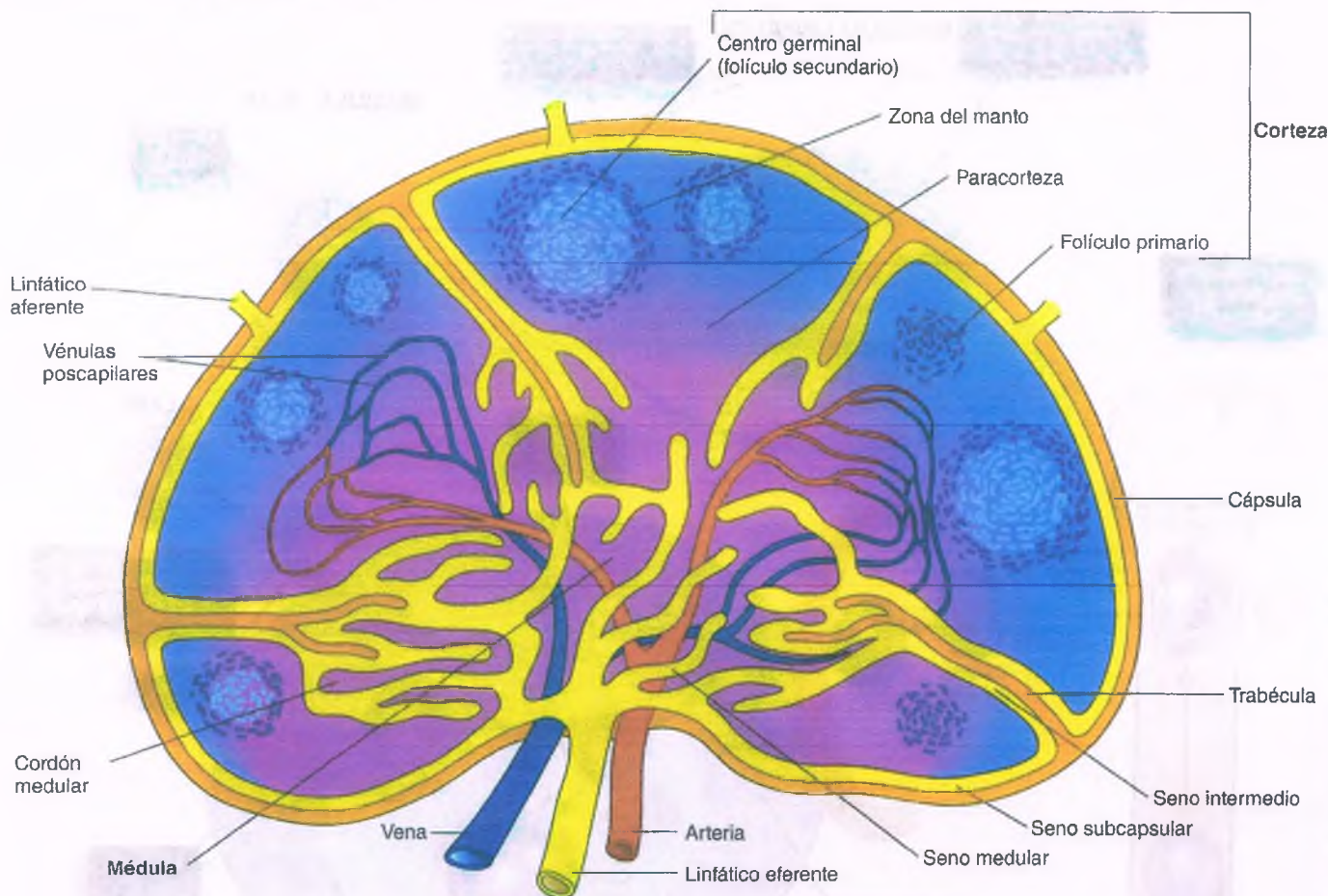


Figura 20-46. Estructura del ganglio linfático normal.

sin centros germinales bien definidos o zonas del manto, y 2) folículos con actividad inmunitaria, denominados **folículos secundarios**, que contienen centros germinales. Los centros germinales contienen grandes linfocitos sin dividir (**centroblastos**) mezclados con linfocitos pequeños y más grandes con núcleos escindidos (**centrocitos**).

Los centros germinales también contienen macrófagos dispersos en cuyo interior se observan restos fagocitados nucleares y citoplasmáticos (macrófagos con "cuerpo coloreable") y células dendríticas foliculares que son importantes en la presentación de antígenos. Las **células dendríticas foliculares** son células estrelladas con procesos citoplasmáticos largos. Se encargan de presentar antígenos a los linfocitos foliculares. Los macrófagos, y en menor extensión las células dendríticas, proveen factores de crecimiento a las células B activadas.

La paracorteza rica en células T, también conocida como corteza profunda, yace entre folículos de células B y en la profundidad a estos. Además de los linfocitos T, en la paracorteza se encuentran macrófagos dispersos y células dendríticas interdigitantes. Éstas procesan y presentan antígenos a los linfocitos T.

DESARROLLO DE LINFOCITOS B: Las células progenitoras de las células B se originan en la médula ósea (fig. 20-47) (y se denominan hematogonias). Estas células linfoides B normales tienen un fenotipo similar al de las células precursoras de la célula B de la leucemia linfoblástica aguda y están presentes en números relativamente bajos en la médula ósea. Similares a sus contrapartes leucémicas, las progenitoras de la célula B normal expresan los antígenos superficiales de la célula B temprana CD10 (antígeno común de la leucemia aguda y del linfoma)

y CD19, así como el antígeno nuclear **desoxinucleotidiltransferasa terminal**. Estas células carecen o expresan de forma mínima el CD20, un marcador que se encuentra en niveles altos en las poblaciones de células B más maduras, y también pueden carecer de la expresión de las cadenas ligeras de inmunoglobulinas superficiales. Pueden observarse números incrementados de hematogonias durante las infecciones virales y en la recuperación de la médula ósea después de quimioterapia o de un trasplante de blastocitos.

Una fracción de las células B derivadas de la médula ósea se aloja de manera subsecuente en los centros germinales de los ganglios linfáticos, donde se desarrollan de manera adicional y se produce la selección. De modo específico, las células B con suficiente afinidad por los antígenos sobreviven a la reacción del centro germinal y terminan por abandonar el compartimiento folicular. A medida que los linfocitos B maduran, los genes de las cadenas pesadas de inmunoglobulina se redistribuyen en preparación para la síntesis de moléculas de IgM. En las células B precursoras (progenitora), la IgM se expresa en el citoplasma. Las células B maduras expresan los antígenos de todas las células B, CD19, CD20 y CD22, y las cadenas liviana y pesada de las inmunoglobulinas de superficie. Después de la activación y la expansión clonal en los centros germinales, los linfocitos B migran a los cordones medulares dependientes de la célula B de los ganglios linfáticos y se convierten en **células plasmáticas** secretoras de inmunoglobulina o salen de los ganglios linfáticos como **linfocitos B de memoria**. Las células plasmáticas tienen núcleos excéntricos con la cromatina en grumos marginada en la membrana nuclear, lo que de

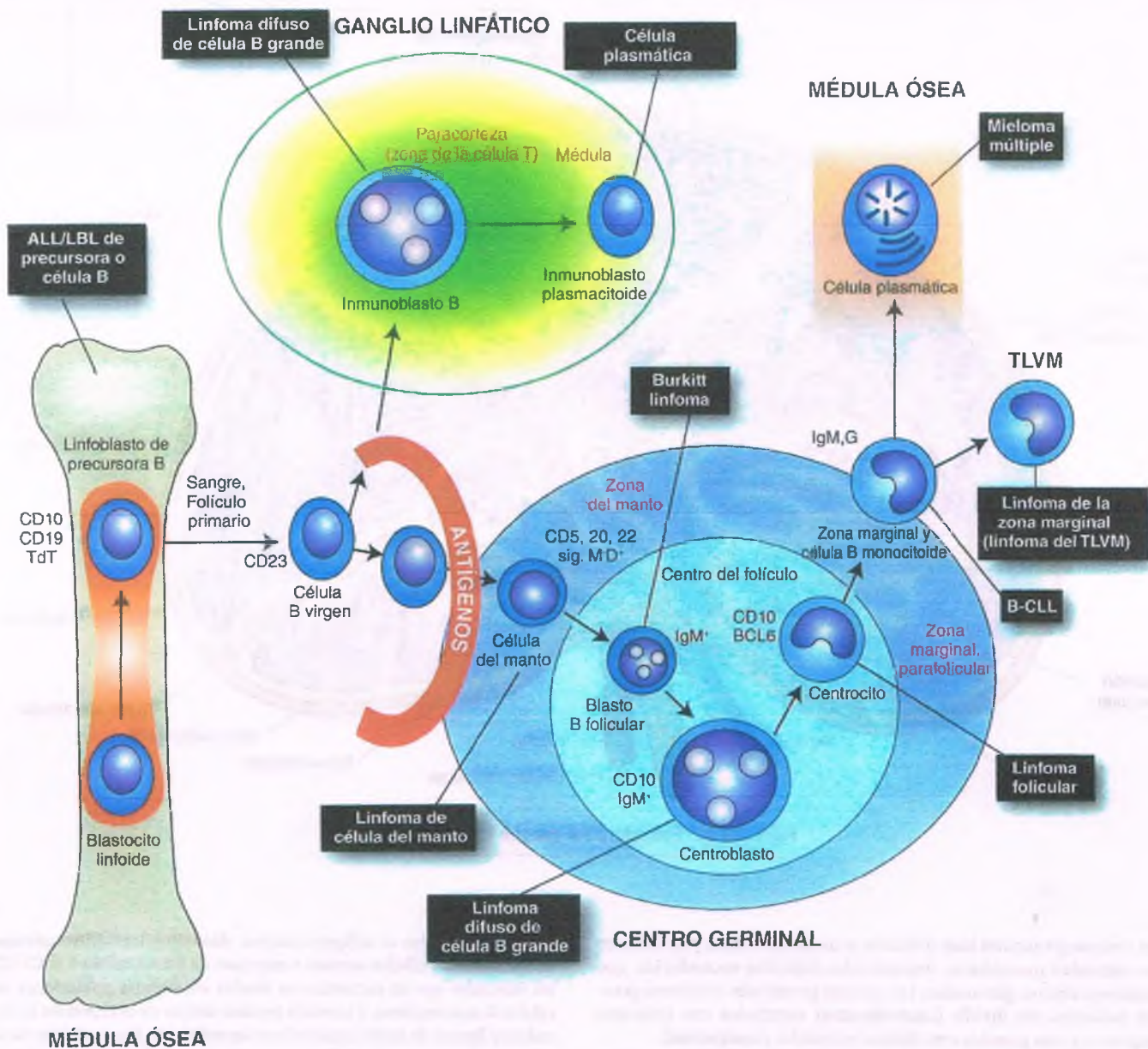


Figura 20-47. Vía de la diferenciación de la célula B normal y de las neoplasias correspondientes de la célula B. Después del blastocito linfoide y de la etapa de precursora en la médula ósea, las células B maduran en linfocitos B vírgenes y se dirigen a los órganos linfoides secundarios (de manera primaria, los ganglios linfáticos). La reacción del centro germinal representa una plataforma importante para las mutaciones en el gen de la región variable de la inmunoglobulina, un cambio en la cadena pesada de la Ig y la diferenciación en células plasmáticas y en células B de memoria. Se muestran los marcadores de designación grupal (CD). Los inmunoblastos de células B y los inmunoblastos plasmacitoides residen en la paracorteza rica en células T y la médula, respectivamente. Las células B de la zona marginal se dirigen a sitios con tejido linfoide vinculado a las mucosas (TLVM) y a la médula ósea. La transformación neoplásica se produce en todas las fases de la diferenciación de la célula B. ALL/LBL, leucemia/linfoma linfoblástico agudo; B-CLL, leucemia linfocítica crónica por célula B; Ig = inmunoglobulina.

manera tradicional se describe como "cromatina en carátula de reloj". El abundante citoplasma de color azul púrpura de las células plasmáticas muestra con frecuencia una zona clara paranuclear que representa al complejo de Golgi. En la etapa de célula plasmática, las células linfoides dejan de expresar de manera habitual el CD20 o la inmunoglobulina superficial.

LINFOCITOS T: Los blastocitos linfoides que migran desde la médula ósea al timo se exponen a numerosas hormonas tímicas que

inducen la expresión secuencial de todos los antígenos de superficie de la célula T como CD2, CD3, CD5 y CD7, y CD4 o CD8 (fig. 20-48). La **recombinación de los genes del receptor de la célula T** lleva a la **generación de diversas poblaciones de células T, cada una de las cuales tiene la capacidad de reconocer un antígeno**. Las células T sin la capacidad de reconocer antígenos extraños con una alta afinidad y las células T que reconocen autoantígenos se seleccionan en forma negativa y se someten a apoptosis. Cuando están maduras y "educadas", las células

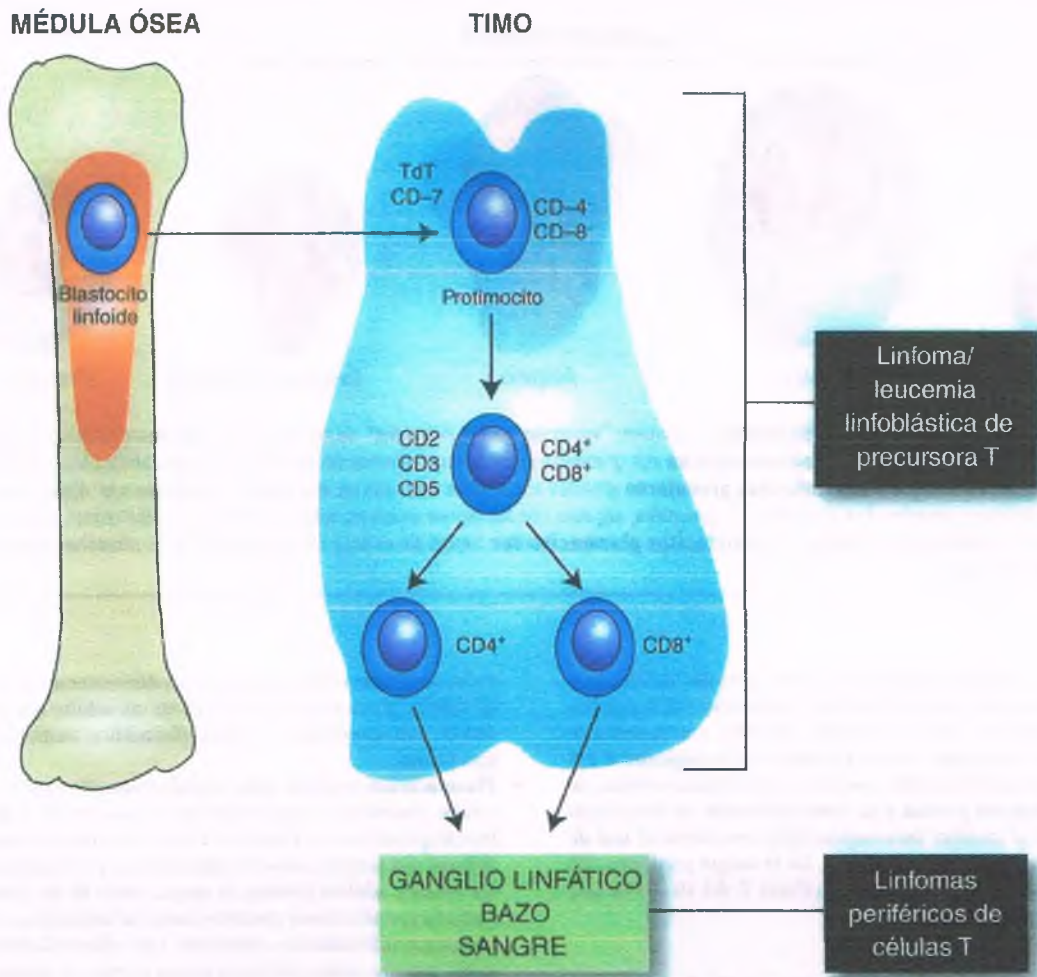


Figura 20-48. Vías del desarrollo de la célula T normal y de las neoplasias correspondientes por célula T. CD, designación grupal; TdT, desoxinucleotidiltransferasa terminal.

T migran desde el timo a los ganglios linfáticos, el bazo y la sangre periférica para convertirse en **células T postimicas**.

Cuando se exponen a antígenos extraños específicos del receptor (no propios) en el contexto de las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, las células T **CD-4+** se activan a través de la liberación de factores de crecimiento mitógenos como la IL-1 y la IL-2. Los antígenos que se presentan a las células T colaboradoras son fragmentos peptídicos derivados de la digestión parcial de las proteínas extrañas por parte de macrófagos y/u otras células presentadoras de antígenos. A su vez, las células T colaboradoras interactúan con los linfocitos B que expresan la misma especificidad antigénica, sobre los cuales aceleran la proliferación e inducen su diferenciación en células plasmáticas, que son las encargadas de producir los anticuerpos específicos contra el antígeno.

Las células T **CD-8+** se activan cuando sus receptores reconocen antígenos peptídicos que se presentan en asociación con las moléculas HLA de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad, después de lo cual se convierten en células supresoras/citotóxicas. Las células **CD8+** limitan la expansión de las células B activadas y detienen la respuesta inmunitaria en un asa de respuesta de retroalimentación negativa.

LINFOCITOS ASESINOS NATURALES Y CITOTÓXICOS: Un pequeño subgrupo del fondo total linfocitario pierde la expresión de los antígenos usuales de las células T o B y conforma el grupo de las **células asesinas naturales (NK)**. Estas células citotóxicas no requieren recono-

cimiento antigénico para iniciar su función destructora. La célula asesina natural es un linfocito grande con citoplasma granular, que por eso se conoce también como **linfocito granular grande** (fig. 20-49). Estas células se distinguen de las células T maduras por su falta de expresión de CD3 de superficie y por su positividad a otros antígenos superficiales como CD16 y CD56.

Los linfocitos muestran un aspecto morfológico heterogéneo en los frotis teñidos de sangre periférica y de médula ósea, así como en cortes de tejidos. Similares a otras células blásticas, las células linfoides inmaduras tienen un cociente alto entre el núcleo y el citoplasma, cromatina nuclear fina y nucléolos visibles. Durante el proceso de maduración y diferenciación, las células linfoides pueden mostrar un rango que va de células grandes a pequeñas, pero por lo general muestran cromatina nuclear más grumosa y cantidades variables de citoplasma (con o sin gránulos) al compararlas con las células inmaduras (blastos). Mientras que de manera habitual se encuentra una variedad de tamaños celulares (incluidas las frecuentes células transformadas o activadas grandes) en los órganos linfoides secundarios, los linfocitos predominantes entre los que circulan en sangre periférica y aquellos que se encuentran en la médula ósea son pequeños y heterogéneos (fig. 20-49). En frotis de sangre periférica, las células T citotóxicas transformadas se reconocen como **variantes de linfocitos** (y a veces se denominan "**linfocitos atípicos**"). Las variantes de linfocitos tienden a tener citoplasma abundante de color azul grisáceo y múltiples nucléolos en los frotis teñidos

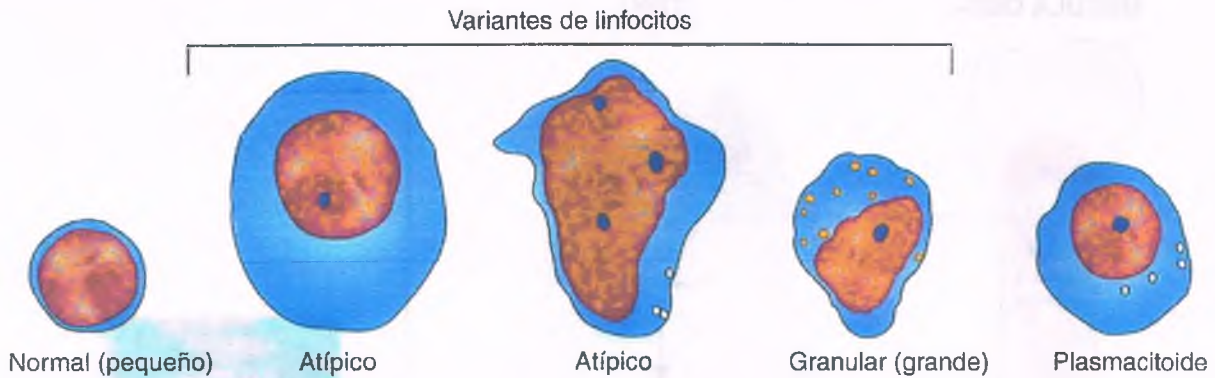


Figura 20-49. Morfología de los linfocitos. El término "variantes de los linfocitos" se refiere a los linfocitos atípicos y a los linfocitos granulares grandes. Los linfocitos atípicos son grandes y muestran citoplasma de azul oscuro a gris pálido; se observan en procesos reactivos benignos. Los linfocitos granulares grandes son células linfoides de intermedias a grandes con algunos gránulos citoplasmáticos rosados. Son linfocitos T supresores, algunos con funciones asesinas naturales (NK), y pueden estar incrementados en trastornos benignos o malignos. Los linfocitos plasmacitoides tienen abundante citoplasma azul y se observan en algunos trastornos reactivos.

con la coloración de Wright-Giemsa. En cortes de tejidos teñidos con hematoxilina y eosina, estas mismas células tienen núcleos de redondos a ovales, uno a varios nucléolos eosinófilos apuestos a la membrana nuclear y abundante citoplasma de claro a púrpura. *Los linfocitos T y B no pueden distinguirse en los frotis o en los cortes de tejidos teñidos de rutina. La identificación precisa y la caracterización de las células linfoides requieren el análisis inmunofenotípico mediante el uso de citometría de flujo o inmunohistoquímica.* En la sangre periférica, del 60 al 80% de los linfocitos circulantes son células T, del 10 al 15% son células B y el resto son las células NK.

Trastornos benignos del sistema linfoide

La linfocitosis denota cuentas de linfocitos elevadas en sangre periférica

La linfocitosis de niños se caracteriza por el incremento transitorio en el número absoluto de linfocitos circulantes. Los límites superiores de lo normal son 4 000/ μ l en adultos, 7 000/ μ l en niños y 9000/ μ l en lactantes. Los linfocitos de la linfocitosis benigna suelen ser de aparición reactiva y heterogéneos desde el punto de vista morfológico, pero también pueden verse linfocitos atípicos (figs. 20-49 y 20-50). La mononucleosis infecciosa como consecuencia de la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) es la causa más común de linfocitosis reactiva; sin embargo, otras infecciones virales pueden producir síndromes similares (p. ej., citomegalovirus [CMV]). Otras causas menos comunes de linfocitosis reactiva incluyen tos ferina, infecciones bacterianas crónicas como la tuberculosis y la brucelosis, el estrés y fumar cigarrillos. La linfocitosis absoluta persistente mayor de 4 000/ μ l, en particular en adultos, aumenta la sospecha de un trastorno linfoproliferativo y exige una evaluación adicional.

La plasmacitosis de la médula ósea suele implicar un trastorno de la célula plasmática

- **Células plasmáticas en la sangre periférica:** Es raro encontrar células plasmáticas circulantes en la sangre periférica. Cuando se observan, suelen ser parte de un espectro de células linfoides que se encuentran en el contexto de la mononucleosis infecciosa, como

en los síndromes causados por virus diferentes al VEB. La presencia de células plasmáticas circulantes en un adulto aumenta la sospecha de una neoplasia por célula plasmática, como el mieloma por esta célula.

- **Plasmacitosis reactiva de la médula ósea:** De manera habitual, las células plasmáticas representan menos del 3% de todas las células hematopoyéticas en la médula ósea. Los números mayores del 3% definen una plasmacitosis, la cual puede ser policlonal o monoclonal. En niños y adultos jóvenes, la mayor parte de las plasmacitosis es causada por afecciones reactivas como las infecciones crónicas o los trastornos inflamatorios sistémicos. Las enfermedades autoinmunitarias son una causa particularmente común de plasmacitosis de la médula ósea, en especial en la mujer. Una plasmacitosis también puede acompañar a una neoplasia metastásica que compromete la médula ósea. *La plasmacitosis medular mayor del 10% guarda una relación típica con un trastorno de la célula plasmática.* Tanto en

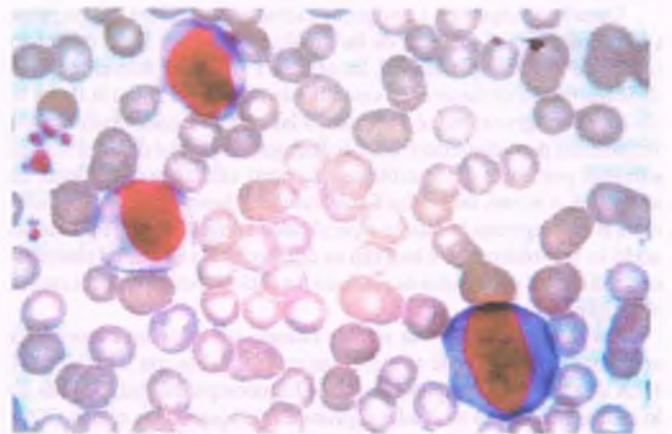


Figura 20-50. Mononucleosis infecciosa. Una linfocitosis absoluta causada por una población heterogénea de células linfoides pequeñas y grandes, entre las que se incluyen linfocitos atípicos, es característica del trastorno causado por el virus de Epstein-Barr.

las proliferaciones reactivas como en las neoplásicas de la célula plasmática, la inmunoglobulina puede acumularse en el citoplasma para formar glóbulos eosinófilos prominentes, los cuales se conocen como cuerpos de Russell. De manera similar, las células plasmáticas benignas y neoplásicas pueden contener pseudoinclusiones nucleares conocidas como cuerpos de Dutcher. Estas pseudoinclusiones representan inmunoglobulinas invaginadas en el núcleo y se observan en cortes transversales.

La linfocitopenia suele reflejar una reducción en los linfocitos T colaboradores

La linfocitopenia en sangre periférica se define como una disminución en los linfocitos sanguíneos a menos de 1500/ μ l en adultos o menos de 3000/ μ l en niños. Como los linfocitos predominantes en la sangre son los T colaboradores (CD-4⁺), por lo general la linfocitopenia indica que esta población de linfocitos está disminuida. Existen varios mecanismos por los cuales se produce una linfocitopenia:

- **Producción reducida de linfocitos:** Una variedad de síndromes de inmunodeficiencia congénitos y adquiridos se caracteriza por la producción reducida de linfocitos. La producción reducida de células T se produce con algunos linfomas como el de Hodgkin, en particular en las etapas avanzadas.
- **Destrucción aumentada de linfocitos:** Los linfocitos se destruyen por tratamientos médicos como la radioterapia, la quimioterapia, la administración de globulina antilinfocítica, adrenocorticotropina y corticosteroides. Algunas infecciones virales, en particular la del VIH, se relacionan con la destrucción de células T y linfopenia.
- **Pérdida de linfocitos:** Los trastornos intestinales vinculados con daño de los conductos linfáticos pueden perder la pérdida de linfa y linfocitos hacia la luz intestinal. Estos trastornos incluyen enteropatías perdedoras de proteínas, enfermedad de Whipple y trastornos que se acompañan de presión venosa central aumentada (p. ej., insuficiencia cardíaca derecha y pericarditis constrictiva crónica). El daño inmunitario de los linfocitos puede producirse en enfermedades del colágeno vascular como el lupus eritematoso sistémico.

La hiperplasia reactiva del ganglio linfático es una respuesta a infecciones, inflamaciones o tumores

Los ganglios linfáticos pueden mostrar hiperplasia de todos los compartimentos celulares o cualquier combinación de linfocitos B, linfocitos T y células fagocitarias mononucleares en respuesta a una variedad de trastornos infecciosos, inflamatorios y neoplásicos (fig. 20-51).

La histopatología y el grado de agrandamiento ganglionar en la hiperplasia reactiva se relacionan con 1) la edad del paciente (los niños tienden a mostrar mayor inmunorreactividad que los adultos), 2) la competencia inmunitaria del hospedador y 3) el tipo de agente infeccioso o trastorno inflamatorio.

La **linfadenitis supurativa aguda y necrosante** se suscita en ganglios linfáticos que drenan sitios de infecciones bacterianas o micóticas agudas. Los ganglios linfáticos supurativos se agrandan con rapidez debido al edema y la hiperemia, y suelen ser sensibles a la palpación debido a la distensión de la cápsula. Al microscopio, los senos de los ganglios linfáticos y el estroma están infiltrados con linfocitos polimorfonucleares (neutrófilos) y números variables de macrófagos blandos. Suelen estar presentes granulomas bien o mal formados, y la necrosis puede ser focal y geográfica o extensa. El sitio anatómico de la linfadenopatía reactiva provee con frecuencia datos sobre su causa. Por ejemplo, por lo general, los ganglios linfáticos auriculares posteriores están agrandados en la infección por rubéola, los ganglios linfáticos occipitales, en las infecciones del cuero cabelludo; los ganglios linfáticos cervicales poste-

riores, en la toxoplasmosis; los ganglios linfáticos axilares, en infecciones de los brazos y la pared torácica, y los ganglios linfáticos inguinales, en infecciones venéreas y de las piernas. La linfadenopatía generalizada puede suscitarse en infecciones sistémicas, hipertiroidismo, reacciones de hipersensibilidad farmacológica y enfermedades del colágeno vascular.

Hiperplasia folicular

La **hiperplasia de los folículos secundarios** (centros germinales) y la plasmacitosis de los cordones medulares indican inmunorreactividad de células B. En la **hiperplasia folicular reactiva inespecífica**, se desarrollan folículos hiperplásicos prominentes sobre todo en la corteza del ganglio linfático (figs. 20-51 y 20-52). Los folículos son redondos o de forma irregular y pueden ser confluentes o fusionarse. Las células B activadas en los folículos son células que pueden ser pequeñas y con núcleos irregulares, escindidos a inmunoblastos grandes. Numerosas figuras mitóticas reflejan la proliferación rápida de los linfocitos B activados. Macrófagos benignos dispersos con abundante citoplasma pálido que contiene restos nucleares picnóticos y citoplasmáticos imparten el característico patrón en "cielo estrellado" a los centros foliculares benignos. Un manto bien definido de linfocitos B pequeños normales rodea los folículos y los separa de manera precisa de las regiones interfoliculares.

La causa de la hiperplasia folicular reactiva inespecífica suele ser desconocida, aunque una causa viral, farmacológica o inflamatoria se sospecha con frecuencia. Las características de un curso clínico rápido y la resolución completa de la linfadenopatía siguen a la eliminación del estímulo.

La linfadenopatía reactiva (localizada o generalizada) causada por la hiperplasia folicular y la plasmacitosis interfolicular es común en la artritis reumatoide. La hiperplasia folicular también se encuentra en las etapas iniciales de la infección por el VIH. Vale la pena señalar aquí que los ganglios linfáticos de los individuos con VIH/SIDA muestran una alta incidencia de neoplasias malignas superpuestas (como linfomas difusos de célula B, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin y sarcoma de Kaposi) o una infección oportunista (como la de una micobacteria atípica y el CMV).

Hiperplasia interfolicular

La hiperplasia de la corteza profunda o paracorteza (hiperplasia interfolicular o difusa) es característica de la inmunorreactividad del linfocito T.

La **hiperplasia interfolicular reactiva inespecífica** (fig. 20-51) es causada de manera habitual por infecciones virales o reacciones inmunitarias. Aunque la causa precisa permanece con frecuencia sin determinarse, la afección suele resolverse con prontitud. La hiperplasia interfolicular del ganglio linfático es un hallazgo común en las enfermedades virales como la mononucleosis infecciosa, la infección por varicela-herpes zóster, el sarampión y la linfadenitis por CMV.

El **lupus eritematoso sistémico** (LES) se vincula con frecuencia con una linfadenopatía que se caracteriza por hiperplasia interfolicular con inmunoblastos y células plasmáticas prominentes, así como necrosis de focal a masiva. La arteriolitis, con necrosis fibrinoide de las paredes vasculares, se observa con frecuencia. A diferencia de la linfadenitis supurativa aguda y necrosante, los neutrófilos no están presentes en la linfadenitis que acompaña al LES.

Patrones mixtos de la hiperplasia reactiva de los ganglios linfáticos

Algunas enfermedades infecciosas se relacionan con patrones mixtos de hiperplasia ganglionar linfática, en las cuales se destacan numerosas

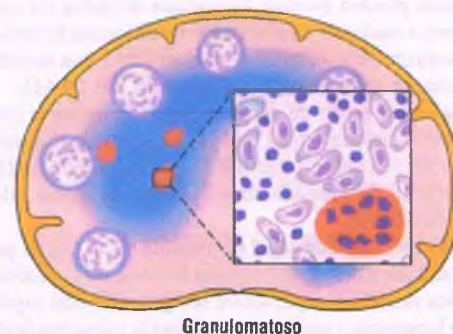
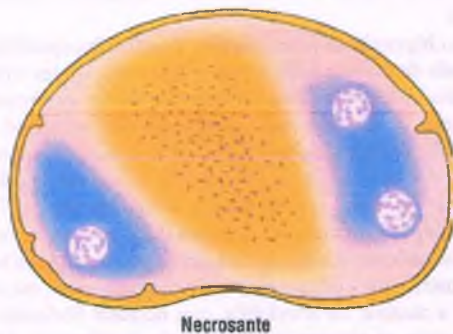
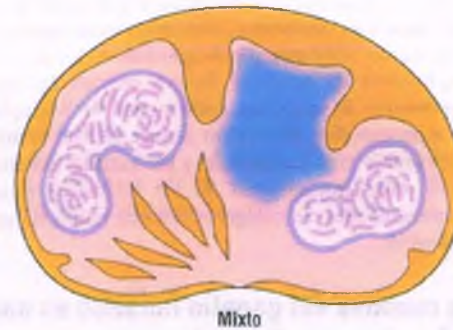
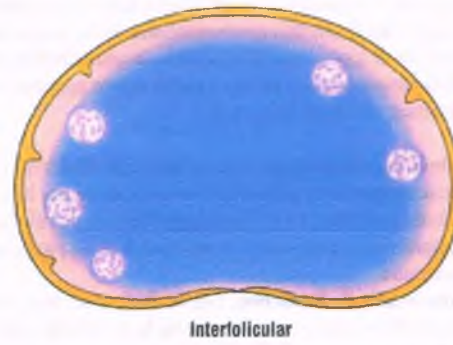
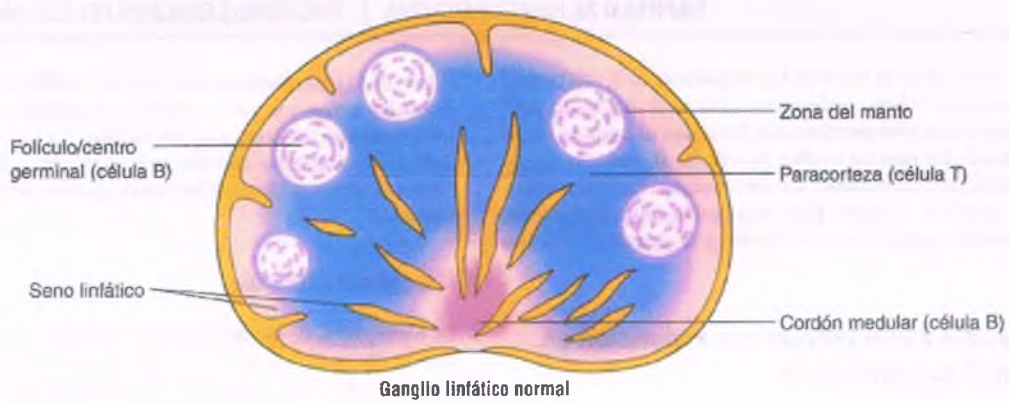


Figura 20-51. Patrones de linfadenopatía reactiva. Los principales patrones de hiperplasia reactiva se contrastan con la arquitectura de un ganglio linfático normal. La **hiperplasia folicular**, con un número mayor de folículos agrandados y de forma irregular, es característica de la inmunorreactividad de la célula B. La **hiperplasia interfollicular**, con expansión de la paracorteza, es típica de la *inmunorreactividad por células T*. El **patrón sinusoidal** es tipificado por la expansión de los senos por macrófagos blandos. Este patrón se observa en las proliferaciones reactivas del sistema fagocitario-mononuclear. Un **patrón mixto** de hiperplasia folicular, interfollicular y sinusoidal es común en una variedad de reacciones inmunitarias complejas. En la **linfadenitis necrosante**, las variables de necrosis se encuentran dentro de los ganglios linfáticos, con o sin la presencia de neutrófilos. Agrupamientos cohesivos de macrófagos y en ocasiones de células gigantes multinucleadas son característicos del **patrón de inflamación granulomatosa**.

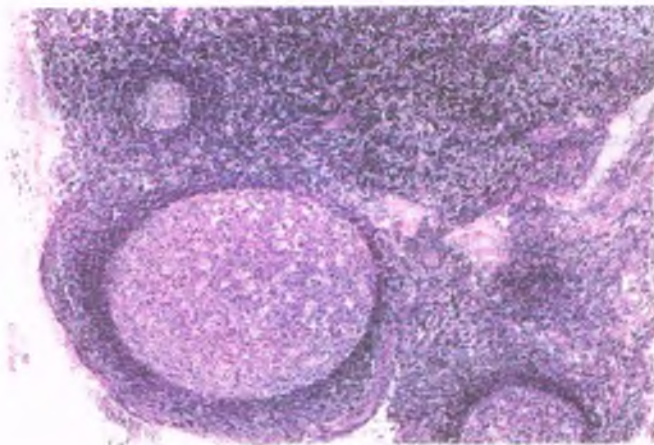


Figura 20-52. Ganglio linfático con hiperplasia folicular reactiva. Un corte de un ganglio linfático hiperplásico muestra folículos muy agrandados (centros germinales) que contienen numerosos macrófagos con citoplasma pálido.

características diferentes. Por ejemplo, en la **toxoplasmosis**, se observa una hiperplasia folicular acentuada y pequeñas acumulaciones de macrófagos epitelioides en las regiones interfoliculares y que rodean a los folículos hiperplásicos (figs. 20-51 y 20-53). La **enfermedad de arañazo de gato** provoca una hiperplasia folicular y granulomas supurativos de aspecto estrellado. La linfadenitis causada por el **linfogramuloma venéreo** y la **tularemia** (v. cap. 9) es indistinguible de la que origina la enfermedad por arañazo de gato.

La histiocitosis sinusal representa un aumento en los macrófagos

La histiocitosis sinusal es un incremento en los macrófagos tisulares (histiocitos) dentro de los senos subcapsulares y trabeculares de los ganglios linfáticos (fig. 20-51). Los histiocitos sinusales derivan de los monocitos sanguíneos. La histiocitosis sinusal es común en los ganglios linfáticos que drenan sitios de carcinoma y, con menos fre-

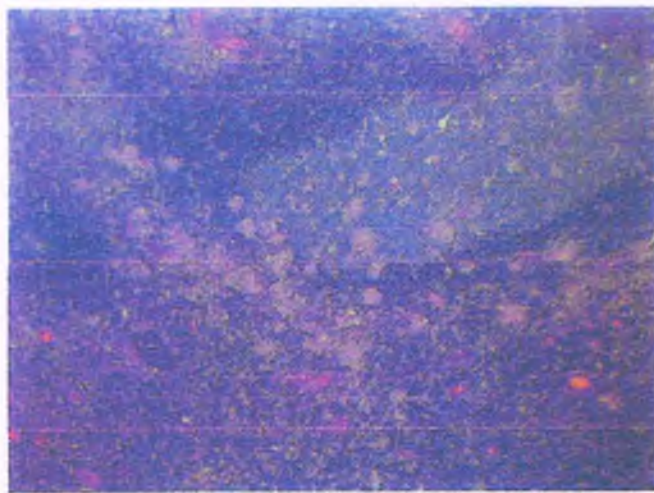


Figura 20-53. La toxoplasmosis. Una sección de un ganglio linfático muestra grupos de la rosa macrófagos epitelioides y la hiperplasia folicular.

cuencia, focos inflamatorios e infecciosos. La naturaleza de los restos fagocitarios en el citoplasma de los macrófagos ayuda a identificar el origen de la histiocitosis sinusal. Por ejemplo, el pigmento antracótico se observa con frecuencia en los macrófagos de los ganglios linfáticos mediastínicos que muestran histiocitosis sinusal. Los macrófagos que contienen eritrocitos y pigmento de hemosiderina se comprueban en casos de anemia hemolítica autoinmunitaria.

Los ganglios linfáticos con histiocitosis sinusal pueden o no estar agrandados patológicamente. La histiocitosis sinusal común no debe confundirse con la **histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)**, la cual se caracteriza por una linfadenopatía bilateral marcada (por lo regular cervical) causada por la gran expansión de los senos ganglionares a causa de histiocitos que contienen linfocitos intactos (emperipolesis). La mayoría de los casos de enfermedad de Rosai-Dorfman se produce en la segunda década de la vida y la enfermedad se relaciona con frecuencia con datos sistémicos entre los que se incluyen fiebre, leucocitosis y una hipergammaglobulinemia.

La linfadenopatía dermatopática se caracteriza por la proliferación paracortical de células T

La linfadenopatía dermatopática se refiere a cambios reactivos específicos en los ganglios linfáticos que son causados por una variedad de dermatosis crónicas. Esta reacción es resultado del drenaje de lípidos, melanina y hemosiderina desde la piel afectada a los ganglios linfáticos regionales. Los ganglios linfáticos muestran una reacción inmunitaria al material antigénico drenado desde la piel, el cual se acumula sobre todo en los macrófagos paracorticales. La paracorteza se expande por una población de células heterogéneas que consiste en células de Langerhans, células reticulares interdigitantes y macrófagos cuyos citoplasmas contienen lípidos o un pigmento granular, color café, de melanina.

Linfomas malignos

Los linfomas son proliferaciones malignas de linfocitos. Los linfomas de células B, células T y células NK se categorizan como **inmaduros** (derivados de células precursoras; linfoblastos) o **maduros** (derivados de células efectoras maduras). Estos últimos son más comunes. En tanto que todos los linfomas son neoplasias malignas, hay un espectro amplio de comportamiento clínico, en el que algunos siguen un curso clínico indolente (en ocasiones incluso no requieren tratamiento) y otros muestran un comportamiento agresivo (y causante de la muerte en corto tiempo si se lo deja sin tratar). Los linfomas afectan de manera especial a los ganglios linfáticos, pero cualquier tejido u órgano puede estar afectado (p. ej., tubo digestivo, tiroides, hígado, piel, pulmones, cerebro, gónadas). Cuando el linfoma compromete la sangre periférica y/o la médula ósea, se dice que es leucémico o periferilizado.

Más allá de las amplias categorías de célula B, célula T y célula NK, los linfomas se clasifican de manera adicional de acuerdo con la célula postulada de origen, la contraparte celular normal, el inmunofenotipo, las alteraciones moleculares/genéticas, las características clínicas y la morfología. Además, todavía existe una distinción entre el linfoma no de Hodgkin y el de Hodgkin (LH). La clasificación de la OMS de los tumores linfoides, la cual toma en cuenta todos estos parámetros, es el esquema de clasificación que se usa de manera habitual por parte de médicos y patólogos. Los principales tipos de linfomas de células B, T y NK reconocidos se muestran en los tablas 20-16 y 20-17. Ejemplos seleccionados se tratan en las siguientes secciones.

Tabla 20-16

Clasificación histológica de la OMS de las neoplasias por células B

Neoplasia por precursora de la célula B

Leucemia linfoblástica/linfoma por precursora de la célula B

Neoplasias por células B maduras

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño

Leucemia prolinfocítica por célula B

Linfoma linfoplasmácitico

Linfoma de la zona marginal esplénica

Leucemia por célula vellosa

Mieloma por célula plasmática

Gammopatía monoclonal de significancia indefinida

Plasmacitoma solitario del hueso

Plasmacitoma extraóseo

Amiloidosis primaria

Enfermedades de cadenas pesadas

Linfoma por célula B de la zona marginal extraganglionar del tejido linfoide vinculado con las mucosas (linfoma del TLVM)

Linfoma por células B de la zona marginal ganglionar

Linfoma folicular

Linfoma de la célula del manto

Linfoma mediastínico por célula B grande (tímico)

Linfoma intravascular por célula B grande

Linfoma con derrame primario

Linfoma/leucemia de Burkitt

OMS, Organización Mundial de la Salud.

La precursora del linfoma/leucemia linfoblástica aguda de célula B es una enfermedad maligna de los linfoblastos B

Los linfocitos malignos de una leucemia linfoblástica aguda de célula precursora B y del linfoma linfoblástico de célula B son células inmaduras (precursoras) conocidas como **linfoblastos**. Cuando la proliferación del linfoblasto B incluye la médula ósea y/o la sangre periférica, se usa el término **leucemia linfoblástica aguda (LLA)**, mientras que si la proliferación del linfoblasto incluye en forma predominante tejidos extramedulares (p. ej., ganglios linfáticos), se prefiere el término **linfoma linfoblástico agudo**.



EPIDEMIOLOGÍA: La leucemia linfoblástica aguda de célula precursora B es la forma más común de leucemia de la infancia. Alrededor del 75% de los casos tiene lugar en niños menores de 6 años de edad, aunque la enfermedad puede presentarse en todas las edades. La incidencia mundial se estima de 1 a 4.75 por 100000 individuos y en el cambio de siglo hubo aproximadamente 3200 nuevos casos diagnosticados sólo en Estados Unidos. Numerosos ambientes y factores genéticos han sido incriminados en la etiología de la LLA, como el síndrome de Down, el síndrome de Bloom, la ataxia-telangiectasia, la neurofibromatosis tipo I y la exposición en el útero a radiaciones ionizantes y solventes. A diferencia de la LLA de célula

Tabla 20-17

Clasificación histológica de la OMS de las neoplasias por células T y por células NK

Neoplasia por la célula precursora de la célula T

Leucemia linfoblástica/linfoma por la precursora de la célula T

Neoplasias por células T maduras

Leucémicas/diseminadas

Leucemia prolinfocítica por célula T

Leucemia linfocítica granular por célula T grande

Leucemia por célula NK agresiva

Leucemia/linfoma por célula T adulta

Cutáneas

Micosis fungoides

Síndrome de Sézary

Linfoma anaplásico cutáneo primario

Linfoma por célula grande

Papulosis linfomatoide

Otros extraganglionares

Linfoma extraganglionar por célula NK/T, de tipo nasal

Linfoma por célula T tipo enteropatía

Linfoma hepatoesplénico por célula T

Linfoma por célula T parecido a la paniculitis subcutánea

Ganglionares

Linfoma angioinmunoblástico por célula T

Linfoma periférico por célula T, sin otra especificación

Linfoma por célula grande anaplásica

Neoplasias de linaje y etapa de diferenciación inciertos

Linfoma por célula NK blástica

NK, asesina natural; OMS, Organización Mundial de la Salud.

precursora T, la mayoría de los casos de LLA de célula precursora B es leucémica más que linfomatosa en su presentación.



PATOGENIA MOLECULAR: Anomalías cromosómicas están presentes en la mayoría de los casos LLA de célula precursora B. Las anomalías numéricas y estructurales son típicas de las lesiones cromosómicas que se encuentran en la LLA de célula precursora B. Las translocaciones son frecuentes y entre estas se incluyen las que afectan los cromosomas 9 y 22 (fusión *BCR/ABL*, el cromosoma Filadelfia) y el cromosoma 11 en el locus del gen de la *leucemia de linaje mixto* (11q23). En la mayoría de los casos de LLA de célula precursora B con una translocación t(9; 22) que se produce en niños, la proteína de fusión *BCR/ABL* es un producto de 190-kd (p190). Esto contrasta con la mayoría de los casos de LLA positiva al cromosoma Filadelfia que se observa en adultos, la cual suele mostrar el producto de 210-kd (p210). Esta última es la forma de la proteína de fusión que se observa en la LMC, una leucemia crónica que afecta a la mayoría de los adultos. Como tal, muchos casos de LLA positiva al cromosoma Filadelfia en adultos con p210 representan una crisis blástica linfoide de LMC, y esto tiene implicaciones en el pronóstico y el tratamiento. Los casos con un número mayor de cromosomas (hiperdiploidía) tienden a tener

un mejor pronóstico si se los compara con los casos con un número menor que el normal de cromosomas humanos (hipodiploidía).



PATOLOGÍA: Los linfoblastos son células de tamaño pequeño a mediano con una relación entre el núcleo y el citoplasma alta, cromatina nuclear fina, nucléolos poco aparentes y citoplasma agranular (fig. 20-54). De manera típica, los linfoblastos representan cuando menos el 20% de la celularidad de la médula ósea y pueden encontrarse números variables de células blásticas circulando en la sangre periférica. La inmunofenotipificación citométrica de flujo es necesaria para confirmar el diagnóstico. Mientras que todos los casos tienen evidencia de diferenciación en linfoblastos B, los patrones inmunofenotípicos vistos en la LLA de célula precursora B son variables y reflejan las diferentes etapas de la maduración inicial de la célula B (fig. 20-47). Los antígenos iniciales que indican la diferenciación en células B son CD10, CD19 y TdT. Las neoplasias de célula B que expresan Ig superficial no se consideran neoplasias precursoras, ya que la expresión de Ig superficial es una característica de las células B maduras.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las células leucémicas de la LLA por célula B precursora proliferan en la médula ósea y desplazan a los elementos medulares normales, lo que resulta en anemia, trombocitopenia y neutropenia. La organomegalia y el compromiso del sistema nervioso central son comunes debido a que la enfermedad se disemina desde la médula ósea. Las células tumorales de crecimiento rápido de la médula ósea causan dolor óseo y artralgias, y pueden ser los síntomas de presentación más tempranos en los niños.

El pronóstico para la LLA de célula B precursora de la niñez suele ser excelente, con tasas de remisión completas mayores del 90% cuando se recurre a los protocolos terapéuticos modernos. Entre otras variables, la edad menor de 1 año o mayor de 12, el inicio en adultos mayores y/o la presencia de ciertas anomalías citogenéticas (p. ej., t[9;22], t[1;19], t[4;11], hipodiploidía) son indicadores pronósticos malos. Todas las translocaciones que afectan al gen *MLL* en 11q23 se asocian con un pronóstico peor a pesar de la edad.

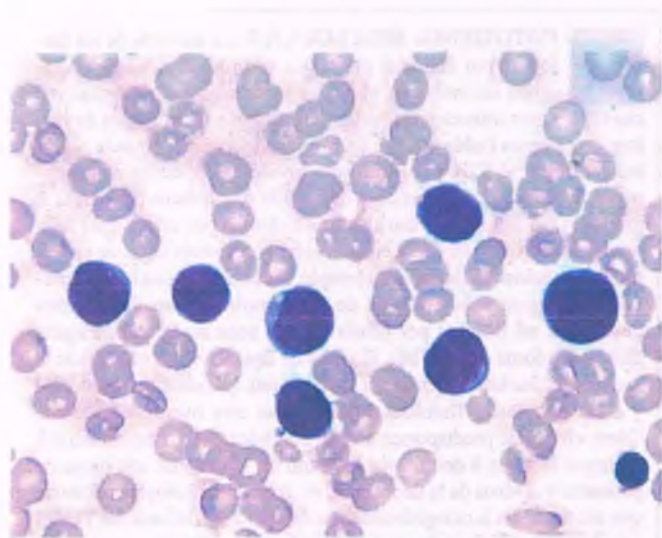


Figura 20-54. Leucemia linfoblástica aguda. Los linfoblastos de la sangre periférica tienen núcleos irregulares e incrementados con cromatina nuclear fina, nucléolos visibles y cantidades variables de citoplasma agranular.

El tratamiento incluye agentes quimioterapéuticos o trasplante de blastocitos en pacientes con características de riesgo alto o en quienes no responden a la quimioterapia.

La leucemia/linfoma linfoblástico agudo por célula precursora T es una neoplasia de los linfoblastos T

La leucemia linfoblástica aguda por célula precursora T y el linfoma linfoblástico por célula T son neoplasias por células T inmaduras. La aplicación del término **leucemia** o **linfoma** suele ser arbitraria y las concélulas similares a las que se describen para la LLA por la bitraria y las concélulas precursora B.



EPIDEMIOLOGÍA: La LLA por célula precursora T puede verse en cualquier grupo de edad. Representa alrededor del 15% de todos los casos de LLA de la niñez. Los adolescentes se afectan con más frecuencia que los niños pequeños y la neoplasia es más común en varones que en mujeres. Casi el 25% de todas las leucemias linfoblásticas agudas de los adultos se clasifica como LLA de célula precursora T. Comparada con su contraparte de la célula B, la LLA por la célula precursora T tiene más probabilidad de tener una presentación linfomatosa, con **adenopatía mediastínica** como un dato particularmente común en los varones adolescentes.



PATOGENIA MOLECULAR: Los genes que codifican las cuatro cadenas del receptor de la célula T (cadenas α , β , γ y δ) participan con frecuencia en translocaciones cromosómicas con genes de factores de transcripción como *MYC*, *TAL1*, *RBTN1*, *RBTN2* y *HOX11*. La yuxtaposición de los loci del receptor de la célula T a uno de los genes asociados en la transcripción resulta con frecuencia en una regulación transcripcional perturbada.



PATOLOGÍA: El aspecto morfológico de los linfoblastos T es similar al de los linfoblastos B (fig. 20-54). La expresión antigénica en la leucemia linfoblástica aguda por célula precursora T refleja la diferenciación y maduración normal de la célula T en la médula ósea y el timo (fig. 20-48). El antígeno de la célula T inicial es CD7, seguido por CD2 y CD5. Durante la diferenciación tímica, las células T se vuelven positivas a CD1a y CD3 citoplasmático (CD3e; CD3e), CD4 y CD-8. Los inmunofenotipos que se observan en la LLA por célula precursora T reflejan la secuencia de expresión de antígenos que se aprecian en la contraparte normal. Como en la LLA por célula precursora B, los linfoblastos de la mayoría de los casos de LLA por célula T son positivos a TdT.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La sangre y la médula ósea casi siempre están comprometidas en la LLA por célula precursora T. La cuenta de leucocitos en el momento de la presentación suele ser alta y de manera regular se encuentra una masa mediastínica u otra masa tisular (linfoma). La linfadenopatía y la organomegalia son comunes y los derrames pleurales se encuentran con frecuencia. De manera habitual, la neoplasia muestra crecimiento rápido y los pacientes con compromiso mediastínico se presentan con una urgencia respiratoria debido a la compresión de las vías aéreas centrales o a un síndrome de la vena cava superior. En general, la LLA por célula precursora T tiene un pronóstico peor que la LLA por célula precursora B en los niños, pero tiene un resultado ligeramente mejor que la LLA-B en adultos por razones que no están claras.

Los linfomas por células B maduras (periféricas) son el tipo más común de linfoma en el mundo occidental

Las enfermedades malignas por células B maduras derivan de la proliferación clonal de células B periféricas. Como las células B progresan a través de múltiples pasos de diferenciación y maduración desde linfocitos B vírgenes a células plasmáticas maduras, los linfomas pueden originarse en cualquier punto a lo largo de esta vía (fig. 20-47).



EPIDEMIOLOGÍA: Los linfomas por células B maduras constituyen más del 90% de todas las neoplasias linfoides en todo el mundo. Son más comunes en los países desarrollados, en particular en Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda y Europa occidental, y su incidencia está en aumento. En Estados Unidos, la incidencia de todas las neoplasias linfoides se acerca a 34 casos por año por 100 000 personas, mientras que la incidencia de linfomas por célula B sólo es de alrededor de 26 casos por año por 10 000. La frecuencia de los tipos específicos de linfoma por célula B varía en diferentes partes del mundo. Por ejemplo, el linfoma de Burkitt es endémico en África ecuatorial (donde es la enfermedad maligna más común de la niñez), pero representa sólo del 1 al 2% de todos los linfomas en Estados Unidos y Europa occidental. De manera parecida, la frecuencia de linfoma folicular es más alta en Estados Unidos y en Europa occidental en relación con la frecuencia que presenta en Sudamérica, Europa del este y Asia. *Alrededor del mundo, los linfomas más comunes son el linfoma folicular y el linfoma difuso de células grandes, exclusivo del linfoma de Hodgkin y del mieloma de célula plasmática (tabla 20-18).*

La mayoría de los linfomas por células B maduras se produce en la sexta y séptima décadas de la vida. Una variante de linfoma difuso por célula B grande, conocido como linfoma mediastínico por célula B grande, representa una excepción, ya que se observa con más frecuencia a una edad mediana de 35 años. Con la exclusión del linfoma de Burkitt

Tabla 20-18

Frecuencia de linfomas por células B y T/NK

Diagnóstico	Casos totales (%)
Linfoma difuso por célula B grande	30.6
Linfoma folicular	22.1
Linfoma del TLVM	7.6
Linfomas por células T maduras (excepto LCGA)	7.6
Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño	6.7
Linfoma de células del manto	6.0
Linfoma mediastínico por células B grandes	2.4
Linfomas por célula grande anaplásica	2.4
Linfoma de Burkitt	2.5
Linfoma de la zona ganglionar marginal	1.8
Linfoma linfoblástico por precursora de la célula T	1.7
Linfoma linfoplasmacítico	1.2
Otros tipos	7.4

LCGA, linfoma de célula grande anaplásica; NK, asesina natural; TLVM, tejido linfóide vinculado con las mucosas.

Tabla 20-19

Trastornos con riesgo aumentado de linfoma maligno secundario

Síndrome de Sjögren
Tiroiditis de Hashimoto
Receptores de trasplante renal y cardíaco
SIDA
Infección por VEB
Infección por VHH-8
Gastritis positiva a <i>Helicobacter pylori</i>
Hepatitis C
Síndromes de deficiencia inmunitaria congénita
Chediak-Higashi
Wiskott-Aldrich
Ataxia-telangiectasia
Deficiencia de IgA
Deficiencia inmunitaria combinada grave
Enfermedad por cadena pesada α
Enfermedad celiaca
Linfoma de Hodgkin (postratamiento)

Ig = inmunoglobulina; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH, virus del herpes humano.

y el linfoma difuso por célula B grande, los linfomas por célula B madura son poco comunes en la niñez.

Los factores de riesgo para el desarrollo del linfoma por célula B incluyen anomalías del sistema inmunitario (como las inmunodeficiencias [p. ej., SIDA, inmunodepresión iatrogénica] y las enfermedades autoinmunitarias [p. ej., tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Sjögren]), ciertos agentes infecciosos (p. ej., VEB, hepatitis C, *Helicobacter pylori* y *Chlamydia*), exposiciones ambientales (p. ej., herbicidas y pesticidas) e incluso polimorfismos genéticos en varios genes inmunorreguladores.



PATOGENIA MOLECULAR: La mayoría de los linfomas por célula B periférica se produce sin causa aparente; sin embargo, el deterioro del sistema inmunitario y ciertos agentes infecciosos pueden dar origen a ciertos tipos de linfomas malignos (tabla 20-19). La inmunodeficiencia causada por la infección por el VIH y la **inmunodepresión** terapéutica en **receptores de aloinjertos** favorece el desarrollo del linfoma por célula B grande o del linfoma de Burkitt. Los linfomas por célula B de bajo grado pueden desarrollarse en pacientes con ciertos tipos de **enfermedad autoinmunitaria**. Por ejemplo, los pacientes con la enfermedad de Sjögren o la tiroiditis de Hashimoto (v. cap. 21) pueden desarrollar un linfoma por célula B de la zona marginal extraganglionar (linfoma del TLVM). El **virus de Epstein-Barr** está ligado al linfoma de Burkitt endémico, a los linfomas que acompañan al VIH y a las neoplasias linfoides relacionadas con inmunodepresión. Otros virus que predisponen a enfermedades malignas por célula B incluyen al virus 8 del herpes humano en el linfoma con derrame primario y al virus de la hepatitis C en el linfoma linfoplasmacitario que acompaña a la crioglobulinemia de tipo 2. El linfoma del TLVM se relaciona con frecuencia con la infección del estómago por *H. pylori* (v. cap. 13) y con frecuencia se cura después del tratamiento antibiótico.

Como ya se comentó, en la actualidad los linfomas se clasifican de acuerdo con su contraparte linfocitaria normal respectiva (fig. 20-47). Después de la etapa precursora, las células B sufren reordenamientos del gen *VDJ* de la inmunoglobulina y maduran hasta células B vírgenes positivas para la IgM y la IgD de superficie, que con frecuencia expresan CD5. Estas células dan origen al **linfoma de células del manto**. Las células B activadas y grandes (**centroblastos**) migran a los centros germinales, donde maduran y se convierten en células más pequeñas con un núcleo escindido (**centrocitos**). Los centroblastos y centrocitos carecen de la expresión del inhibidor de la apoptosis BCL-2 y expresan los marcadores de la célula del centro germinal BCL-6 y CD10. Los **linfomas foliculares** derivan de células B del centro germinal y consisten en una mezcla de centroblastos y centrocitos. El **linfoma de Burkitt** y algunos **linfomas difusos por célula B** grande también derivan de los linfocitos de los centros germinales.

Las células B de memoria de etapa tardía residen en la zona marginal, la cual es el compartimiento más externo del folículo linfóide. Las variantes de los **linfomas de la zona marginal** incluyen al **linfoma de la zona marginal esplénica** y a los **linfomas del TLVM** del estómago y de otras superficies mucosas. Además, las células B de memoria de etapa tardía pueden dar origen a la leucemia linfocitaria crónica/linfoma linfocítico pequeño (**LLC/LLP**). En último lugar, algunas células B se diferencian en células plasmáticas. Estas células son las únicas células B que secretan inmunoglobulinas, aunque carecen de la expresión de las inmunoglobulinas de la superficie celular. Las células plasmáticas migran a la médula ósea, donde dan origen al **mieloma múltiple**.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los diversos tipos de linfomas por célula B madura pueden comportarse de una manera clínicamente indolente o agresiva. El comportamiento puede predecirse por la morfología, el inmunofenotipo, las lesiones genéticas y la presentación clínica (incluida la etapa) asociados con el linfoma. *En términos generales, y con pocas excepciones, los linfomas por célula B madura compuestos por linfocitos pequeños suelen seguir un curso clínico indolente, mientras que aquellos compuestos de células predominantemente grandes siguen un curso agresivo, que es fatal con rapidez si se los deja sin tratar.* Ejemplos de linfomas por célula B madura indolentes incluyen (pero no se limitan) a la leucemia linfocitaria crónica por célula B/linfoma linfocitario por célula B pequeña, linfoma folicular, linfoma de célula B de la zona marginal extraganglionar (linfoma del TLVM) y linfoma linfoplasmacitario; ejemplos de linfomas agresivos por célula B madura son el linfoma difuso por célula B grande, el linfoma de Burkitt y el linfoma por células del manto (LCM). Este último representa una excepción importante a la regla general de que la morfología celular pequeña predice un comportamiento indolente (v. LCM a continuación). Aunque parezca irónico, a pesar de que los linfomas indolentes siguen un curso clínico prolongado, suelen ser incurables si se usa el tratamiento estándar. En contraste, los linfomas agresivos progresan con rapidez, pero gran parte de ellos es curable con los tratamientos convencionales. Desafortunadamente, desde el punto de vista clínico, no todos los linfomas pertenecen de manera inequívoca a alguna categoría.

La siguiente explicación acerca de los linfomas por célula B sigue los paradigmas del desarrollo de la célula B que se destacan en la figura 20-47.

Linfoma de células del manto

El linfoma de células del manto es una neoplasia por células B maduras CD5⁺ compuesto por una población monótona de linfocitos de tamaño pequeño e intermedio con contorno nuclear irregular que recuerda a

los linfocitos normales que se hallan en la zona del manto que rodea a los centros germinales.



EPIDEMIOLOGÍA: El linfoma de células del manto representa menos del 10% de todos los tipos de linfomas por célula B. Se trata de una enfermedad de los adultos con una edad mediana de 60 años y afecta a los varones dos veces más que a las mujeres; no se observa en los niños.



PATOGENIA MOLECULAR: La translocación cromosómica recíproca t(11;14)(q13;q32) está presente en casi todos los casos de LCM y se considera el hecho genético primario. La translocación resulta en la sobreexpresión del gen *Bcl-1* (*PRAD1*), el cual codifica la ciclina D1. La ciclina D1 ejerce control en el ciclo celular y en la transición desde la fase G₁ a la fase S al complejizarla con *Cdk4/6*. Este hecho resulta en la fosforilación del retinoblastoma (*Rb*) y en la activación subsecuente de factores de transcripción que promueven la progresión de la fase G₁ a la fase S del ciclo celular (v. cap. 5). Se han identificado numerosas alteraciones oncogénicas más en la LCM, como la mutación inactivante del gen mutado de la ataxia-telangiectasia en 11q22-23. Los genes de la región variable de la inmunoglobulina no están mutados, lo que indica una derivación a partir de una célula B previa al centro germinal.



PATOLOGÍA: Los ganglios linfáticos afectados en el LCM muestran un infiltrado linfóide difuso algo nodular compuesto por células B de tamaño pequeño a mediano con contornos nucleares irregulares. En algunos casos, los linfocitos del LCM son redondos y se parecen a los linfocitos de la LLC/LLP por célula B, lo cual es frecuente en el diagnóstico diferencial (v. a continuación). Una de las características más típicas en los casos usuales de LCM es la monotonía sorprendente de las células del linfoma con respecto a tamaño y forma. A diferencia de muchos otros linfomas por célula B pequeña, las células transformadas grandes y/o los centroblastos están ausentes o son excepcionales en el LCM. La presencia de histiocitos epitelioides dispersos y de vasos sanguíneos pequeños y hialinizados completan el tabla de los casos típicos.

Se reconocen dos variantes principales: una con un patrón de apariencia más nodular donde las células del linfoma rodean los centros germinales (**patrón de la zona del manto**) y otros donde las células son más grandes y se parecen a los linfoblastos (**variante blástica/blastoide**). Se cree que el patrón de la zona del manto se comporta de una manera menos agresiva comparado con el tipo típico, mientras que la variante blástica/blastoide se sabe que es más agresiva. En tanto que de manera primaria el LCM es una enfermedad basada en los ganglios, acaba por afectar muchos tejidos y órganos diferentes, con el bazo, la médula ósea y el tubo digestivo como los sitios comunes de la enfermedad. El compromiso mucoso multifocal del tubo digestivo (la mayor parte del intestino delgado y el colon) resulta en un patrón conocido como **poliposis linfomatosa**.

Los linfomas de células del manto expresan los marcadores de célula B CD-19 y CD-20 y muestran restricción de la cadena ligera superficial. Las células del linfoma también son positivas a CD-5, pero son negativas a CD-10 y CD-23. *Como hecho importante, debe destacarse que las células del LCM son positivas a la ciclina D-1* (fig. 20-55). Este inmunofenotipo combinado con las características morfológicas ayuda a distinguir al LCM de otros linfomas por célula B pequeña con un curso más indolente.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los pacientes con LCM se presenta con una enfermedad de etapa alta (III o IV). Casi una tercera parte de los pacientes tiene

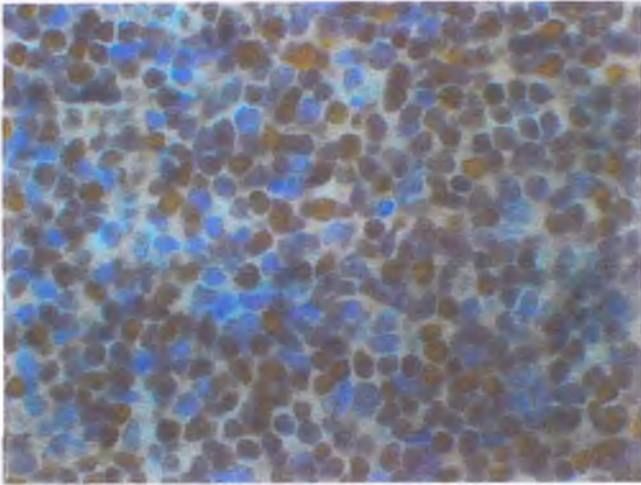


Figura 20-55. Linfoma de células del manto (LCM). Una tinción nuclear para Bcl-1 (ciclina D-1) es positiva. Este hallazgo correlaciona con la presencia de t(11;14), la translocación típica del LCM.

compromiso de la sangre periférica en el momento del diagnóstico. Pese a su morfología celular pequeña, el LCM muestra un comportamiento clínicamente agresivo y se considera incurable con quimioterapia estándar. La supervivencia mediana es de alrededor de 5 años para la variante típica del LCM y de alrededor de 3 años con la variante blástica/blastoide.

Linfoma difuso de célula B grande

Los linfomas difusos por célula B grande (LDCBG) son un grupo heterogéneo de neoplasias por célula B agresivas pero potencialmente curables. La heterogeneidad de los LDCBG es evidente en los niveles morfológico, inmunofenotípico, genético y clínico. Mientras algunos casos de LDCBG se originan *de novo*, otros representan la transformación o progresión desde un linfoma indolente.



EPIDEMIOLOGÍA: El linfoma difuso por célula B grande es el linfoma por célula B más común en el mundo. La enfermedad ha sido el contribuyente más importante a la incidencia en aumento del linfoma no de Hodgkin durante las últimas décadas. El linfoma difuso por célula B grande se produce en todos los grupos de edad, pero prevalece entre las edades de 60 y 70 años. Es un poco más común en varones que en mujeres.



PATOGENIA MOLECULAR: La causa del LDCBG se desconoce, pero se sabe que las alteraciones de la función inmunitaria son importantes, ya que un buen número de casos se asocia con infecciones virales, como VEB, VIH y rara vez virus 8 del herpes humano. La frecuencia de los casos positivos al VEB es más alta en los pacientes inmunodeprimidos y en aquellos mayores de 50 años de edad. De manera similar a la heterogeneidad morfológica que se explica después, los mecanismos patógenos que participan en el LDCBG también son variables. El locus del gen *BCL6* en 3q27, el cual codifica un regulador transcripcional del dedo de zinc que se une al ADN requerido para la formación del centro germinal normal, se reordena en alrededor del 30% de todos los casos. Otros casos tienen mutaciones puntuales adquiridas en las secuencias promotoras del *BCL6* que conducen a la desregulación transcripcional y a la

translocación. Alrededor del 20 al 30% de los casos de LDCBG muestra reordenamiento del gen *BCL-2*, con casi el 20 al 30% albergando la translocación t(14;18), la cual es la anomalía característica de los linfomas foliculares (v. a continuación). El reordenamiento del gen *MYC* se produce en alrededor del 10% de los casos y suele vincularse con otras anomalías genéticas complejas y un peor resultado.



PATOLOGÍA: El LDCBG se caracteriza por una proliferación difusa de células B neoplásicas grandes (fig. 20-56). Las células del linfoma grande son comparables en tamaño al núcleo de un histiocito (macrófago) o aproximadamente el doble del tamaño de un linfocito normal. Están descritas las variantes (es decir, centroblástico, inmunoblástico). Las células malignas del LDCBG son en ocasiones pleomórficas y/o de aspecto anaplásico, o pueden semejarse a las células que se observan en otras neoplasias malignas como el carcinoma, el melanoma o los seminomas. Las tinciones inmunohistoquímicas en los cortes de tejidos fijados son por lo tanto necesarias de manera habitual para establecer el diagnóstico correcto del LDCBG. *A pesar de que el LDCBG compromete con más frecuencia los ganglios linfáticos, también se presenta a menudo en tejidos extraganglionares con el tubo digestivo como un sitio común de la enfermedad.*

Las células malignas del LDCBG expresan todos los antígenos de la célula B, como CD19 y CD20. En algunas ocasiones estos marcadores comunes se pierden y puede recurrirse al análisis de marcadores adicionales de diferenciación de la célula B como CD22, CD79a y PAX-5. Las células del LDCBG muestran positividad variable a CD10 y *BCL-6*, lo que indica diferenciación celular en un centro germinal, y a veces expresan CD5. La restricción de la cadena ligera de la inmunoglobulina de superficie puede identificarse en la mayoría de los casos y todos son negativos a TdT y a la ciclina D1, lo que ayuda a distinguir al LDCBG del linfoma linfoblástico de célula B (positivo a TdT) y del LCM, respectivamente.

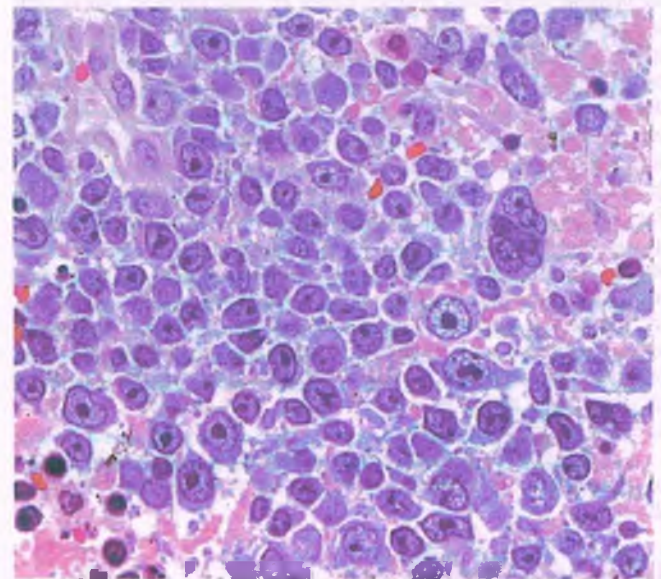


Figura 20-56. Linfoma difuso de células B grandes. Están presentes láminas de grandes células de linfoma con nucléolos prominentes.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los pacientes con LDCBG presenta con frecuencia un crecimiento tumoral rápido en los ganglios y/o en sitios extraganglionares. Puede estar comprometido uno o múltiples sitios, pero alrededor del 50% de los pacientes tiene una enfermedad en etapa baja (etapa I o II) en el momento de la presentación. Puede producirse compromiso de la médula ósea, pero ello suele suceder tarde en el curso de la enfermedad. El compromiso de la sangre periférica es raro. Los síntomas tienden a relacionarse con el sitio del compromiso. Por ejemplo, una gran masa en el colon puede producir obstrucción o perforación intestinal, mientras que una masa de crecimiento rápido en el mediastino puede concluir en la obstrucción de la vena cava superior, lo que determina la aparición de un síndrome de la vena cava superior. Las manifestaciones sistémicas como fiebre, fatiga y sudores nocturnos ("síntomas B") no son comunes en los pacientes con LDCBG.

En términos generales, los linfomas difusos de célula B grande son neoplasias agresivas que se convierten en fatales con rapidez si se las deja sin tratar. Debido a que tales tumores son por lo general neoplasias de proliferación rápida, sin embargo, son susceptibles a los agentes quimioterápicos, y la remisión completa puede alcanzarse en el 60 al 80% de los pacientes. El resultado del paciente depende de la etapa tumoral y aquellos con la enfermedad limitada alcanzan mejores resultados comparados con los que padecen la enfermedad diseminada (etapa alta) en el momento del diagnóstico.

Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt (LB), una de las enfermedades malignas de crecimiento más rápido, se define por una translocación cromosómica que afecta a 8q24, el cual aloja al oncogén *MYC* (v. cap. 5). Está compuesto por una población monomorfa de células de tamaño intermedio, que con frecuencia se presenta en sitios extraganglionares y tiene propensión hacia la leucemia. En tanto que la translocación *MYC* es muy característica, es inespecífica y se requiere una combinación de características diagnósticas para confirmar el diagnóstico.



EPIDEMIOLOGÍA: El LB existe en tres variantes diferentes, cada una con distintas presentaciones clínicas, características morfológicas y patobiología. El LB endémico se presenta en África ecuatorial y en Papúa, Nueva Guinea. Es la enfermedad maligna de la niñez más común en tales áreas, con una incidencia pico entre los 4 a 7 años de edad. La mandíbula, otros huesos faciales y las vísceras abdominales están comprometidos por lo general en los casos endémicos. El LB esporádico se presenta alrededor del mundo y sobre todo afecta a niños y adultos jóvenes. Si bien muestra una incidencia baja entre todos los linfomas en el mundo occidental (1 al 2%), representa alrededor del 30 al 50% de todos los linfomas de la infancia. La edad mediana en los pacientes adultos es de 30 años. Como la mayoría de los otros linfomas de células B, los varones se afectan más que las mujeres. En contraste con el LB endémico, la variedad esporádica se presenta con frecuencia como una masa abdominal que compromete la región ileocecal. El LB relacionado con inmunodeficiencia se presenta sobre todo en personas infectadas con el VIH y puede constituir la manifestación inicial del SIDA.



PATOGENIA MOLECULAR: Todos los casos se vinculan con una translocación que compromete al gen *c-MYC* en el cromosoma 8. El locus del gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina en el cromosoma 14 es el acompañante usual de *c-MYC*, lo que produce la anomalía clásica t(8;14); sin embargo, los loci de la cadena ligera de la inmunoglobulina también pueden afectarse, lo que produce las translocaciones alternativas t(2;8) (cadena ligera κ) y t(8;22) (cadena ligera λ). En los

casos endémicos, la rotura del cromosoma 14 tiene lugar en la región de unión de la cadena pesada, como se observa en las células B iniciales. En el LB esporádico, la translocación se produce en la región de cambio de la Ig, la cual es más característica de los linfocitos B maduros. En estos casos, la expresión del gen *MYC* dirigida por el promotor de la cadena pesada de la inmunoglobulina lleva a un crecimiento de la célula tumoral descontrolado (v. cap. 5).

El VEB está presente en casi todos los casos de LB endémico, pero se encuentra en menos del 30% de los casos esporádico y relacionados con inmunodeficiencia. El estado socioeconómico bajo acompaña más al LB esporádico positivo al VEB. Muchos pacientes experimentan una etapa prodrómica de activación de la célula B policlonal causada por infecciones bacterianas, virales o parasitarias (p. ej., paludismo).



PATOLOGÍA: De manera típica, el LB produce tumores extraganglionares en lugar de linfadenopatía. Todas las variantes de este linfoma tienen un riesgo alto de compromiso del sistema nervioso central. La presentación clásica del LB endémico es un tumor destructivo en la mandíbula o en otros huesos faciales (fig. 20-57 A). Los pacientes con el LB esporádico se presentan de manera típica con masas abdominales. Todos los tipos pueden afectar los ovarios, los riñones y las mamas. Algunas veces, los pacientes con tumores muy voluminosos se presentan con leucemia de Burkitt y compromiso extenso de la médula ósea.

Al examen microscópico, las células del LB son de tamaño intermedio y carecen de atipia citológica significativa. Los cortes tisulares revelan un número alto de figuras mitóticas, lo que demuestra la tasa de proliferación extremadamente alta en este tumor. Los detritos celulares de las células tumorales apoptóticas son depurados por los macrófagos, cuya distribución diseminada imparte un patrón en "cielo estrellado" bajo la magnificación microscópica de pequeño aumento (fig. 20-57 B). Los frotis de aspirados teñidos con Wright-Giemsa demuestran numerosas vacuolas lípidas en la profundidad del citoplasma basófilo de las células tumorales (fig. 20-57 C).

Las células del linfoma de Burkitt expresan IgM superficial y cadena ligera de la inmunoglobulina, y son positivas a los antígenos comunes de la célula B (CD19, CD20, CD22). También son positivas a los marcadores CD10 y BCL-6, lo que apoya su origen postulado en los centros germinales. Las células del LB no expresan TdT, lo que ayuda a distinguir a estos tumores de la leucemia linfoblástica aguda/linfoma por célula precursora B.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Todas las variantes del LB son muy agresivas y la mayoría de los pacientes se presenta con tumores extraganglionares voluminosos y una carga tumoral alta. La mayor parte de los pacientes se presenta después de un breve período sintomático con enfermedad de etapa alta (III o IV). Debido a su tasa proliferativa marcada, el LB responde a la quimioterapia intensiva, y pueden lograrse tasas de curación de hasta un 90% en pacientes con enfermedad en etapa baja y en el 60 al 80% de los pacientes con enfermedad en etapa alta. Los niños y los adultos jóvenes tienden a obtener mejores resultados que los adultos con LB. El síndrome de lisis tumoral puede producirse después de la iniciación del tratamiento como consecuencia de la muerte rápida de las células tumorales y puede conducir a una mortalidad temprana del paciente.

Linfoma folicular

El linfoma folicular (LF) es una neoplasia de célula B madura compuesta de células B del centro folicular (células del centro germinal). En contraste con los linfomas difusos de células B, los linfomas foliculares deben tener cuando menos arquitectura folicular parcial para satisfacer

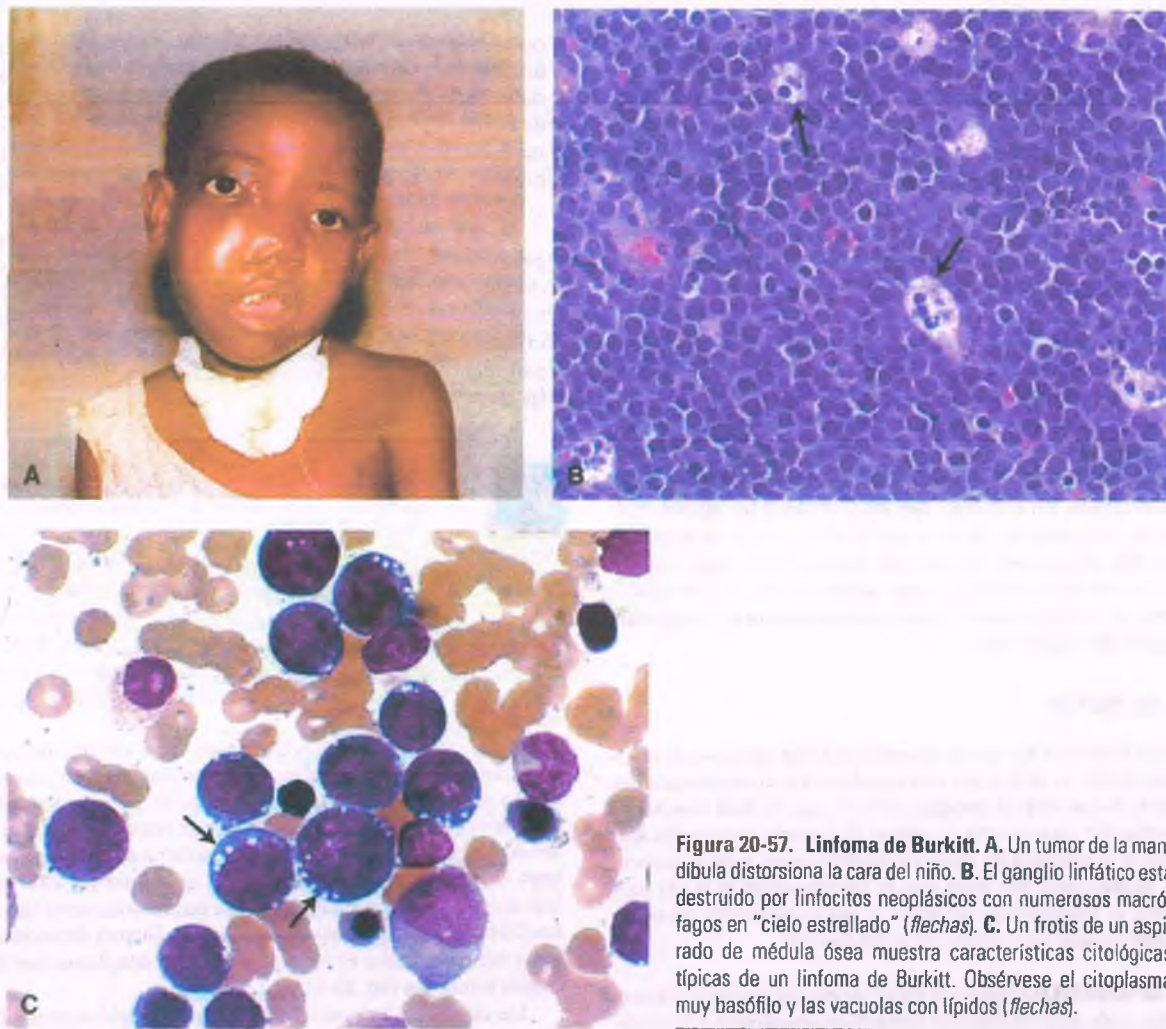


Figura 20-57. Linfoma de Burkitt. A. Un tumor de la mandíbula distorsiona la cara del niño. B. El ganglio linfático está destruido por linfocitos neoplásicos con numerosos macrófagos en "cielo estrellado" (flechas). C. Un frotis de un aspirado de médula ósea muestra características citológicas típicas de un linfoma de Burkitt. Obsérvese el citoplasma muy basófilo y las vacuolas con lípidos (flechas).

los criterios diagnósticos. Las células neoplásicas del LF son heterogéneas y consisten en células escindidas pequeñas y grandes y en centroblastos.

El LF muestra un comportamiento clínico variable, que va de indolente a agresivo y que en ocasiones es predecible por el grado histológico, el cual se basa en el número de centroblastos presentes en los folículos neoplásicos.



EPIDEMIOLOGÍA: El LF es el segundo linfoma más común en el mundo, pero es la forma más común de linfoma no de Hodgkin en Estados Unidos, donde constituye el 20% de todos los linfomas adultos. Es una enfermedad que predomina en adultos, con una incidencia pico en la sexta década de la vida. El LF sólo rara vez se presenta en individuos menores de 20 años. En contraste con la mayoría de los otros linfomas por células B, el LF se presenta con más frecuencia en mujeres que en varones.



PATOGENIA MOLECULAR: La $t(14;18)(q32;q21)$ es la *translocación cromosómica* característica ligada al LF y se encuentra en hasta el 90% de los LF grado I y II. Esta translocación, la cual se yuxtaponen al gen *BCL-2* en el cromosoma 18 y al gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgH) en el cromosoma 14, resulta en la sobreexpresión de la proteína Bcl-2. La

proteína Bcl-2 es un inhibidor de la apoptosis y se cree que otorga a las células del linfoma una ventaja en la supervivencia. Además del reordenamiento *Bcl-2/IgH*, se han encontrado varias otras alteraciones genéticas en el LF y algunas de esas se relacionan con la progresión/transformación de las formas indolentes de grado bajo a las formas más agresivas de grado alto o LDCBG (p. ej., inactivación de p53 y activación de MYC).



PATOLOGÍA: Con bajo aumento, los ganglios linfáticos (u otros tejidos) afectados por el linfoma folicular muestran un patrón nodular característico (folicular) o una combinación de patrones arquitectónicos nodular y difuso (fig. 20-58). Los folículos neoplásicos están presentes en alta densidad y con frecuencia se encuentran en una distribución "espalda con espalda" con muy poca intervención de la paracorteza. Los centros foliculares neoplásicos (centros germinales) están compuestos por una mezcla de células pequeñas y grandes con contornos nucleares irregulares (centrocitos/células escindidas) y centroblastos dispersos, los cuales tienen contornos nucleares redondos y múltiples nucléolos fijos a la membrana nuclear.

El grado histológico es una de las características que determinan el pronóstico en el LF. Existen tres grados histológicos de LF que se distinguen por el número de centroblastos encontrados por campo de gran aumento (fig. 20-59). Las áreas difusas no son raras en el LF, pero en

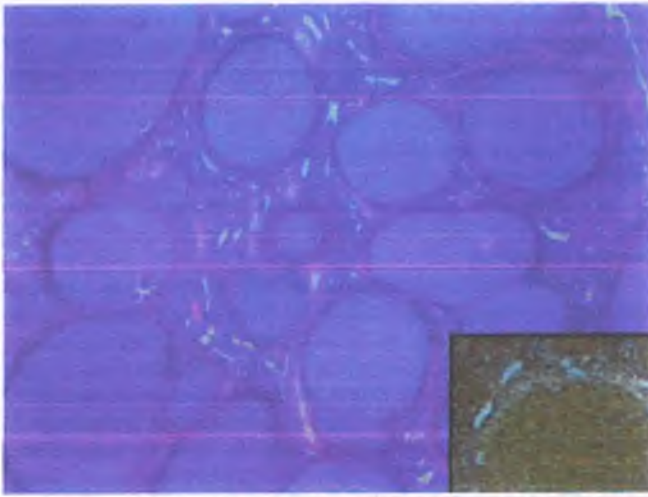


Figura 20-58. Linfoma foliular. La arquitectura del ganglio linfático normal es reemplazada por folículos linfoides malignos en un patrón de espalda con espalda. *Inserto.* Los centros germinales de los folículos linfoides malignos pueden distinguirse de los centros germinales normales/reactivos mediante técnicas de inmunohistoquímica para Bcl-2.

general no impactan en el pronóstico a menos que estén compuestas por grandes células B, en cuyo caso se hace un diagnóstico de LDCBG concurrente. La médula ósea está afectada en casi el 40 al 60% de los casos; se encuentra un patrón de compromiso paratrabecular característico. Las células circulantes del linfoma foliular se encuentran en la sangre periférica de alrededor del 10% de los casos.

Los linfomas foliulares expresan todos los antígenos de la célula B, como el CD19, CD20, CD22 y CD79a, y en la mayoría de los casos se encuentra la expresión de una inmunoglobulina de superficie y la restricción de la cadena ligera. Además, los LF también expresan a los marcadores de la célula del centro germinal CD10 y Bcl6, como sería esperable que lo fuera por su origen en el centro foliular. A diferencia del LCM y de la LLC/LLP de célula B, los LF no expresan CD5. Las células del linfoma foliular expresan la proteína Bcl-2 en más del 90% de los casos (fig. 20-58, *retabla*). Este último dato suele ser útil en la distinción del LF de la hiperplasia foliular, la cual tiene folículos negativos a Bcl-2.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los pacientes con linfoma foliular se presenta con una adenopatía generalizada. Más del 80% de los pacientes tiene una enfermedad en etapa III o IV en el momento del diagnóstico inicial. Se producen presentaciones extraganglionares, pero son relativamente raras si se las compara con otros linfomas de células B. La linfadenopatía es indolora y puede ir seguida de un curso de atenuaciones y recaídas. Algunos pacientes informan de que tienen fiebre, fatiga y sudores nocturnos (síntomas B) durante el curso de la enfermedad. La mayoría

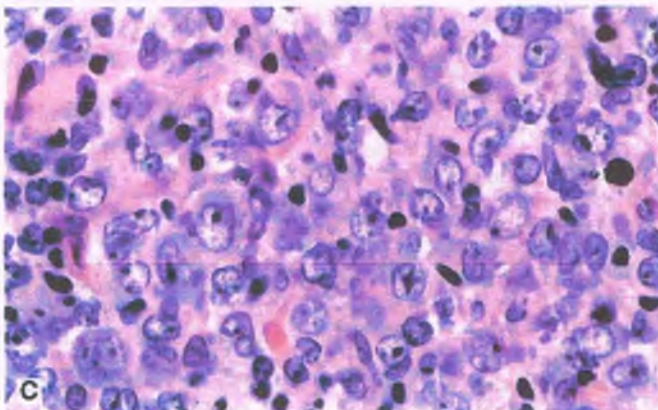
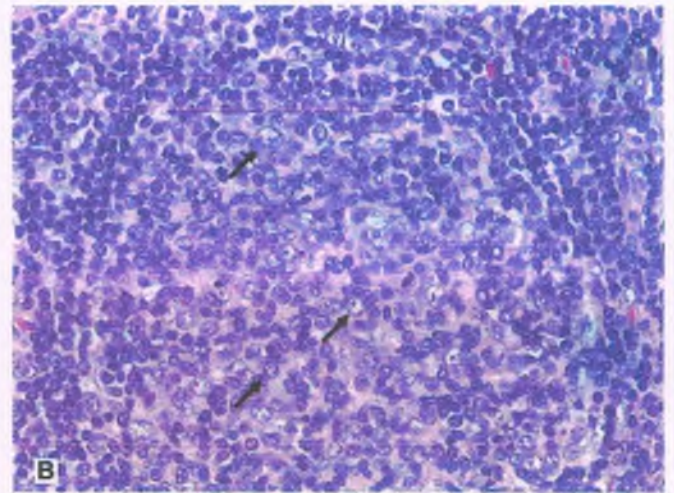
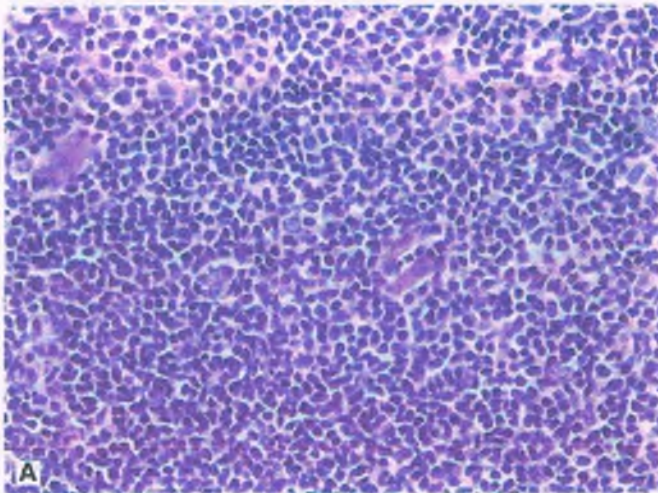


Figura 20-59. Gradación del linfoma foliular. **A. Linfoma foliular grado 1.** Los folículos neoplásicos están compuestos de forma predominante por células pequeñas divididas (centrocitos) y sólo unos pocos centroblastos dispersos están presentes. **B. Linfoma foliular grado 2.** El folículo neoplásico muestra una mezcla de células divididas pequeñas y grandes y centroblastos que se caracterizan por presentar múltiples nucléolos (*flechas*). **C. Linfoma foliular grado 3.** El folículo neoplásico muestra un predominio de centroblastos con sólo raros centrocitos mezclados. La persistencia de un patrón foliular ayuda a distinguir a esta entidad del linfoma difuso de célula grande.

de los casos de LF sigue un curso clínico indolente y debido a que la enfermedad suele ser incurable, el tratamiento no está siempre indicado en el momento del diagnóstico. La supervivencia mediana total es de alrededor de 7 a 9 años, y no mejora de manera evidente con la quimioterapia de dosis altas. Como se explicó antes, el curso clínico se relaciona con el grado histológico y la progresión/transformación a una enfermedad más agresiva se suscita en hasta el 50% de los casos en el transcurso del tiempo.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño de célula B

La LLC/LLP de célula B es una neoplasia por célula B CD5⁺ madura, compuesta por una población monomorfa en la que predominan los linfocitos pequeños, los cuales muestran contornos nucleares redondeados a ligeramente irregulares mezclados con una población menor de células más grandes con núcleos redondos y nucléolos basófilos únicos conocidos como prolinfocitos (en sangre) o paraimunoblastos (en los tejidos). La LLC/LLP de célula B afecta la sangre periférica, la médula ósea, los ganglios linfáticos y/o sitios extraganglionares. Cuando la enfermedad sólo se encuentra en la sangre y en la médula ósea (leucemia), se prefiere el término LLC. Si las células tumorales dan origen de manera predominante a linfadenopatías o masas tumorales sólidas, el término LLP es más apropiado. Como estas dos presentaciones son indistinguibles en el terreno morfológico, fenotípico y genético, con frecuencia se las considera una sola entidad. La LLC/LLP sigue por lo general un curso clínico indolente, a diferencia del LCM, el cual es también un linfoma de células B maduras que expresan CD5.



EPIDEMIOLOGÍA: La LLC de célula B es la forma más común de leucemia en adultos en el mundo occidental. La incidencia anual se acerca a 2 a 6 casos por 100 000 individuos, pero la incidencia se incrementa con la edad hasta 12.8 × 100 000 a la edad de 65 años, la cual es la edad promedio en el momento del diagnóstico. El diagnóstico de LLC/LLP se hace con más frecuencia en varones que en mujeres. El LLP representa alrededor del 7% de todos los linfomas no de Hodgkin que se diagnostican en las biopsias de tejidos.



PATOGENIA MOLECULAR: La vasta mayoría de los casos de LLC/LLP tiene anomalías citogenéticas que pueden detectarse por intermedio de la prueba FISH. Las anomalías más comunes son la deleción de 13q12-14, la deleción de 11q, la trisomía 12 y la deleción de 17p (p53). Casi la mitad de los casos de LLC-B no sufre mutaciones somáticas en genes de la región variable (es decir, no están mutados) y por lo tanto tiene el genotipo de las células B vírgenes. La otra mitad sufre mutaciones del gen *VH* (es decir, muta) y se asemeja a las células B del centro posgerminal. Los casos con segmentos de inmunoglobulinas sin mutar tienden a seguir un curso clínico más agresivo por razones que se desconocen.



PATOLOGÍA: Los ganglios linfáticos comprometidos por la LLC/LLP desaparecen por la proliferación de linfocitos predominantemente pequeños, en un patrón difuso o vagamente nodular o pseudofolicular (fig. 20-60). En la LLC/LLP, la sangre periférica muestra una linfocitosis absoluta compuesta por linfocitos monótonos, pequeños en su mayoría, con contornos nucleares redondos a ligeramente irregulares y citoplasma escaso de color azul grisáceo (fig. 20-60 B). Los frotis periféricos también contienen un alto número de células dañadas (células borrosas; fig. 20-60 B). La cromatina nuclear es gru-

mosa y con frecuencia tiene un aspecto turbio que se parece al del lodo agrietado; en las células pequeñas, los nucléolos están ausentes. De manera adicional a las células pequeñas, todos los casos también muestran una población de células más grandes con contornos nucleares redondos, menos cromatina condensada y un nucléolo central destacado; en la sangre, estas células se conocen como prolinfocitos y suelen representar menos del 10% de los linfocitos totales. Con el fin de establecer el diagnóstico de LLC en ausencia de enfermedad basada en los tejidos, el número total de células B monoclonales circulantes debe exceder de 5 000/ μ l.

El patrón vagamente nodular es más aparente con pequeño aumento, y el examen adicional de las áreas que se tiñen en forma menos marcada revela los así llamados centros de proliferación, que contienen un número bajo de células grandes conocidas como paraimunoblastos (fig. 20-60 C). Largas láminas confluentes de paraimunoblastos u otras células linfoides grandes pueden representar la transformación en un linfoma difuso de célula B grande (transformación de Richter). El LLC/LLP infiltra la pulpa esplénica blanca y la roja así como las áreas portales del hígado. El compromiso de la médula ósea abarca desde la desaparición completa del espacio medular a una distribución en parches intersticial o no paratrabecular.

El inmunofenotipo de la LLC/LLP de célula B es característico. Las células neoplásicas expresan todos los antígenos de la célula B, entre los que se incluyen CD19, CD20, CD22 y CD79, así como CD5, CD23 y la cadena ligera de la inmunoglobulina de superficie. Es importante advertir que las células de la LLC/LLP muestran expresión más débil de CD20 y de la cadena ligera de la inmunoglobulina comparadas con otras neoplasias de células B maduras, datos que son útiles en el diagnóstico. Algunos casos de LLC/LLP expresan CD38 y/o ZAP-70, y estos marcadores sirven como indicadores pronósticos que se usan con frecuencia junto con otras pruebas moleculares y FISH para ayudar a predecir el resultado de cada paciente.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los pacientes con LLC/LLP es asintomática y muchos casos se diagnostican de forma incidental. Con frecuencia, el primer indicio de la enfermedad proviene del hallazgo de una cuenta de sangre completa anormal en la que se observa una linfocitosis absoluta. La cuenta total de linfocitos es variable, pero de manera habitual una cuenta absoluta de células B monoclonales de cuando menos 5 000 células/ μ l es necesaria para establecer el diagnóstico de LLC fuera del contexto de una enfermedad basada en un tejido. El análisis citométrico del flujo de la sangre periférica es suficiente para establecer el diagnóstico en la mayoría de los casos. Las otras cuentas periféricas pueden ser normales o normales, y datos como la cuenta plaquetaria y el nivel de hemoglobina se usan para clasificar la etapa de LLC/LLP. Las cuentas de eritrocitos y plaquetas son normales al principio, pero a medida que la enfermedad avanza puede desarrollarse una anemia grave, trombocitopenia e incluso neutropenia. Se observa una prueba de Coombs positiva durante el curso de la enfermedad en hasta el 20% de los casos, y ello puede vincularse con una anemia hemolítica de mediación inmunitaria. Una paraproteína monoclonal pequeña está presente en algunos pacientes.

Las deficiencias inmunitarias, sobre todo de células B pero también de células T, son comunes. La causa de la disfunción de la célula B se desconoce. La hipogammaglobulinemia se produce en el 50 al 75% de los casos en algún momento del curso de la enfermedad y su grado se correlaciona en general con la etapa de la enfermedad y es la causa de las complicaciones infecciosas. Los pacientes con LLC-B también tienen células T aumentadas en sangre periférica (>3 000/ μ l). Hay un incremento de las células T CD8⁺ y una reducción correspondiente en las células CD4⁺, con una disminución resultante en la relación CD4⁺/CD8⁺. Con frecuencia, las células T muestran un deterioro de la hipersensibilidad de tipo retardado *in vitro*, la cual también contribuye a incrementar el riesgo de infección. Las complicaciones infecciosas más

comunes son las bacterianas, seguidas por las infecciones virales y las micóticas, en ese orden.

La supervivencia mediana de los pacientes con LLC/LLP se aproxima a los 4 a 6 años, pero el curso y pronóstico de la enfermedad son muy variables. Por ejemplo, los pacientes con una carga de enfermedad baja pueden sobrevivir más de 10 años, mientras otros con la forma extensa de la enfermedad o características pronósticas malas

experimentan una progresión rápida y sucumben en 2 a 3 años. La presencia de ciertas lesiones moleculares como la trisomía 12 y las deleciones de 11q y 17q presagian un peor pronóstico.

La supervivencia de los pacientes con LLC/LLP también recibe el impacto del riesgo de la transformación o progresión a una neoplasia de células B más agresiva. *La transformación a una leucemia prolinfocítica es la forma más común de progresión y se produce en alrededor del 15 al 30% de los casos.* Esta forma de transformación se caracteriza por el empeoramiento de las citopenias, el aumento de la esplenomegalia y un incremento progresivo en el número de prolinfocitos en la sangre periférica o de parainmunoblastos en los ganglios linfáticos u otros tejidos. La transformación del linfoma difuso de célula B grande, conocido como *síndrome de Richter*, se produce en casi el 10% de los casos. Esta forma de progresión está marcada por la aparición de una masa de rápido agrandamiento, el empeoramiento de los síntomas sistémicos y un nivel alto de deshidrogenasa láctica en el suero. También se advierten otras formas raras de transformación, como un linfoma de Hodgkin o una transformación similar al Hodgkin. La mayoría de los pacientes que experimenta una transformación prolinfocítica o de Richter sobrevive menos de 1 año.

Los pacientes asintomáticos con LLC/LLP que han tenido cuentas de linfocitos estables pueden no requerir tratamiento. La quimioterapia con múltiples agentes y/o el tratamiento con anticuerpos monoclonales humanizados (es decir, rituximab) se usa en pacientes con enfermedad en la etapa alta o en la forma agresiva, pero por lo general la enfermedad es de condición incurable.

Linfomas de la zona marginal

Los linfomas de la zona marginal consisten en un grupo heterogéneo de neoplasias de células B maduras que se originan en los ganglios linfáticos, el bazo y tejidos extraganglionares. Se ha postulado que las células del linfoma se originan de la zona marginal de los folículos linfoides, la cual contiene células B de memoria que han pasado por la reacción del centro germinal (centro posgerminal). Con independencia del sitio primario del compromiso, todos los linfomas de la zona marginal comparten características morfológicas e inmunofenotípicas similares. Debido a que representan el prototipo del linfoma de la zona marginal, las explicaciones adicionales se limitarán a los linfomas de células B de la zona marginal extraganglionar, los cuales también se conocen como linfomas del TLVM.

Los linfomas del TLVM son linfomas indolentes de células B compuestos por una población heterogénea de células B pequeñas entre las que se incluyen células similares a los centrocitos (células de la zona marginal), linfocitos monocitoides, linfocitos pequeños y células linfoides más grandes dispersas, que se parecen a los centroblastos e inmunoblastos que se observan en sitios extraganglionares como el tubo digestivo, las glándulas salivales, los anexos del ojo, los pulmones y la piel. La diferenciación en célula plasmática está presente en una proporción variable de casos.

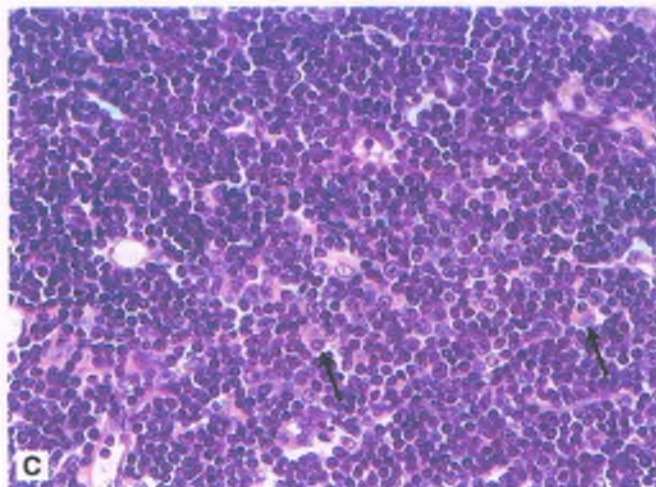
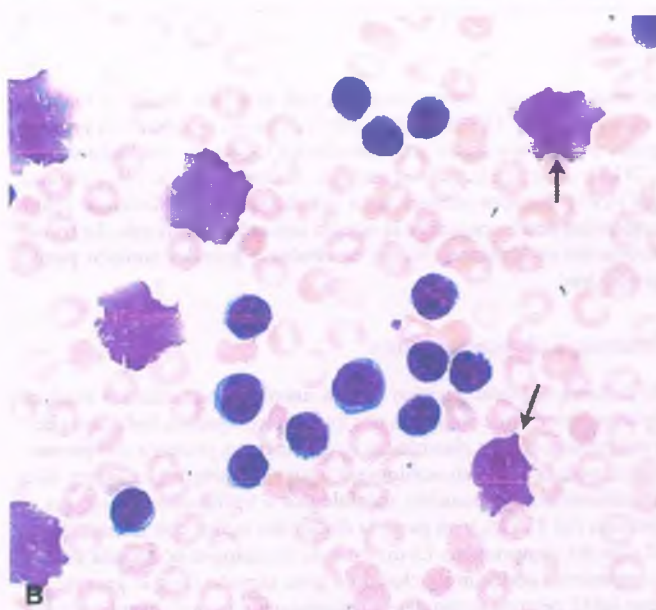


FIGURA 20-60. Linfoma linfocítico de célula B pequeña/leucemia linfocítica crónica. **A.** Imagen directa de un ganglio linfático cortado, agrandado, muestra el característico aspecto uniforme en carne de pescado, que se observa en los tejidos afectados por el linfoma. **B.** Un frotis de sangre periférica muestra numerosos linfocitos de tamaño pequeño a intermedio con cromatina nuclear aglutinada. Las células desnudas dispersas (células frágiles desde el punto de vista osmótico) también están presentes (flechas). **C.** Al examen microscópico, la arquitectura ganglionar es reemplazada por la proliferación difusa de pequeños linfocitos mezclados con un número bajo de células más grandes conocidas como parainmunoblastos (flechas), que se encuentran en centros de proliferación dispersa.



EPIDEMIOLOGÍA: Los linfomas del TLVM constituyen alrededor del 5 al 10% de todos los linfomas de células B y representan el tipo más común de linfoma gástrico. La mayoría de los casos se produce en adultos con una edad mediana de 60 años; en cambio, sólo rara vez se presentan en niños y adultos jóvenes. Hay un ligero predominio femenino debido en parte a su relación con enfermedades autoinmunitarias (p. ej., síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto). La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado, también denominada enfermedad de cadena α o linfoma del Mediterráneo, es un subtipo de linfoma del TLVM que produce cadenas pesadas α .



PATOGENIA MOLECULAR: El linfoma del TLVM se origina en el contexto de una inflamación crónica, con más frecuencia causada por autoinmunidad o infección. La neoplasia por célula B monoclonal se desarrolla en un segundo plano de un problema que comienza como una reacción policlonal benigna, seguida por la acción de mutaciones genéticas y/o lesiones cromosómicas en las células B. Los linfocitos T son necesarios para mantener el crecimiento y la supervivencia de la población neoplásica de células B. *La infección prototipo que dirige al linfoma del TLVM es el linfoma gástrico relacionado con la gastritis por H. pylori* (v. cap. 13). Los linfomas del TLVM gástricos que se encuentran en las fases iniciales del desarrollo pueden curarse con la antibioticoterapia que se utiliza para erradicar *H. pylori*. Los linfomas del TLVM que han progresado hasta adquirir translocaciones cromosómicas como la t(11;18) o la t(1;14) no responden de manera satisfactoria a la terapia antibiótica sola. La diseminación a sitios distantes y/o la transformación en linfomas difusos de células B grandes se produce cuando se adquieren lesiones genéticas adicionales. Una progresión similar desde un infiltrado linfoide policlonal a monoclonal se observa en los linfomas relacionados con el VEB.



PATOLOGÍA: Los linfomas del TLVM de etapa inicial presentan al examen microscópico linfocitos expandidos de la zona marginal que rodean e infiltran los folículos reactivos de la célula B. Los linfocitos B malignos son heterogéneos e incluyen proporciones variables de linfocitos angulados pequeños, linfocitos monocitoides de tamaño intermedio con abundante citoplasma, linfocitos plasmacitoides e incluso células plasmáticas clonales entremezcladas. Las células tumorales invaden el epitelio glandular o los epitelios de las superficies mucosas, lo que produce **lesiones linfoepiteliales** (fig. 20-61). En ocasiones, también se produce la transformación del linfoma del TLVM (indolente) en linfoma de célula B grande.

No hay un inmunofenotipo específico que caracterice a los linfomas del TLVM. La mayoría de las células tumorales expresa IgM y muestra restricción de las cadenas ligeras. Los linfomas del TLVM expresan antígenos vinculados a la célula B y son negativos a CD5, CD23 y a la ciclina D1, lo cual los distingue de la LLC/LLP-B y del linfoma de células del manto. También son negativos al CD10, lo cual los diferencia del linfoma folicular.

De manera característica, los linfomas del TLVM muestran mutaciones somáticas en los genes de la región variable. La anomalía citogenética más común es la trisomía 3 y la t(11;18), esta última afectando al gen inhibidor de la apoptosis *API-2* y al gen *MALT-1*. En casos con infiltrados linfocitarios sutiles en la mucosa gástrica, la demostración de reordenamientos del gen *IgH* clonal ayuda a establecer el diagnóstico.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los linfomas del TLVM compromete el estómago y otros sitios mucosos, como la vía respiratoria. También pueden verse en

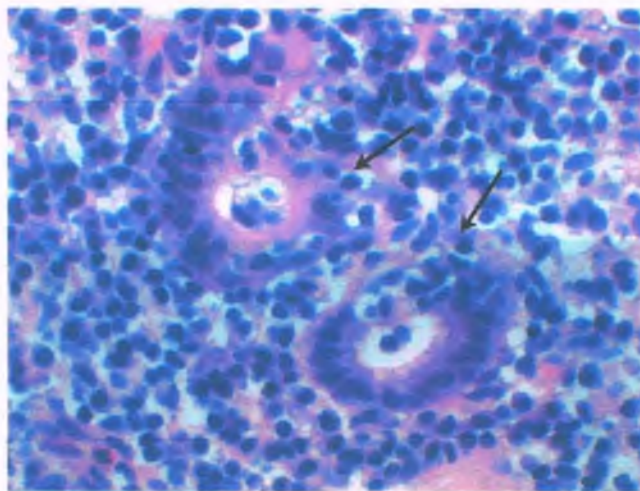


FIGURA 20-61. Linfoma de tejido linfoide vinculado con las mucosas (TLVM). Una biopsia de estómago muestra las características lesiones linfoepiteliales que se observan en los linfomas TLVM (flechas). Los linfocitos infiltrantes son células B.

glándulas salivales, anexos oculares, piel, glándula tiroides y mamas. Los linfomas del TLVM permanecen localizados por periodos prolongados y tienden a seguir un curso clínico indolente. Los linfomas del TLVM que afectan la piel son sensibles a la radioterapia, y los linfomas del TLVM gástricos secundarios a la infección por *Helicobacter pylori* responden con frecuencia a la terapia con antibióticos sola. La transformación en linfomas difusos de células B grandes también puede producirse.

Linfoma linfoplasmacítico

El linfoma linfoplasmacítico es una neoplasia por célula B madura relativamente rara compuesta por linfocitos pequeños, linfocitos plasmacitoides y células plasmáticas que de manera primaria comprometen la médula ósea y en ocasiones el bazo y los ganglios linfáticos. Hay considerable superposición morfológica e inmunofenotípica con el linfoma del TLVM, y en parte la distinción radica con frecuencia en el sitio del compromiso. La mayoría de los casos se acompaña de una paraproteína sérica monoclonal de gran tamaño (por lo general del tipo IgM), pero no se requiere su constatación para el diagnóstico. Un subgrupo de pacientes con linfoma linfoplasmacítico (y a veces linfoma del TLVM) desarrolla el síndrome clínico de la **macroglobulinemia de Waldenström**, la cual se relaciona con un **síndrome de hiperviscosidad**. La enfermedad suele acontecer en adultos que atraviesan por las décadas quinta a sexta de la vida y se comprueba un ligero predominio masculino.



PATOLOGÍA: La médula ósea afectada por el linfoma linfoplasmacítico muestra un infiltrado linfoide denso variable compuesto por una población heterogénea de linfocitos pequeños, linfocitos plasmacitoides y células plasmáticas maduras con un patrón difuso y no paratrabecular. En algunos casos puede encontrarse un número bajo de células linfoides transformadas grandes. De manera habitual, en los cortes de tejidos se encuentran las células linfoplasmáticas con seudoinclusiones nucleares conocidas como cuerpos de Dutcher (inmunoglobulinas). Los frotis de aspirados de médula ósea teñidos muestran las características citológicas de manera ventajosa y también revelan un número mayor de células cebadas normales en la mayoría de los casos. El linfoma linfoplasmacítico puede afectar la san-

gre periférica, pero sólo de manera excepcional produce una linfocitosis absoluta como la LLC/LLP. Un patrón de compromiso interfolicular se observa de manera más asidua en ganglios linfáticos afectados por un linfoma linfoplasmácítico y en muchos casos la arquitectura ganglionar suele estar preservada.

Los linfomas linfoplasmácíticos expresan todos los antígenos de la célula B y son negativos a CD5, CD10, CD23 y a la ciclina D1. El componente de célula plasmática puede determinarse por el marcador de ésta (CD138) y en adición la clonalidad de las células plasmáticas puede documentarse con cortes de tejidos en los que se usan tinciones inmunohistoquímicas para las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas κ y λ . En el linfoma linfoplasmácítico se han encontrado anomalías cromosómicas u oncogénas inespecíficas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En el momento de la presentación, fatiga, debilidad y pérdida de peso son las quejas más frecuentes de las personas que padecen un linfoma linfoplasmácítico. Estos datos inespecíficos suelen relacionarse con la anemia que causa la infiltración medular o la hemólisis de mediación inmunitaria. Alrededor de la mitad de los pacientes tiene linfadenopatía y/o organomegalia en el momento del diagnóstico. La mayoría de los pacientes tendrá una paraproteína IgM en suero. Algunos pueden tener una paraproteína diferente (IgG, IgA) o no tener ninguna. La viscosidad de la sangre aumentada que causa la presencia de la macroglobulinemia se presenta en alrededor del 30% de los pacientes, y esta hiperviscosidad sérica puede relacionarse con deterioro visual, problemas neurológicos,

sangrado y crioglobulinemia. El intercambio plasmático terapéutico (plasmaféresis) suele ser necesario para controlar las complicaciones del síndrome de hiperviscosidad hasta que se inicie el tratamiento definitivo.

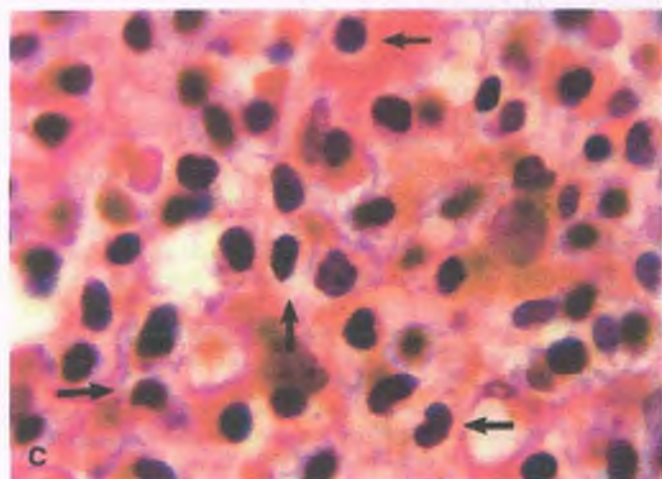
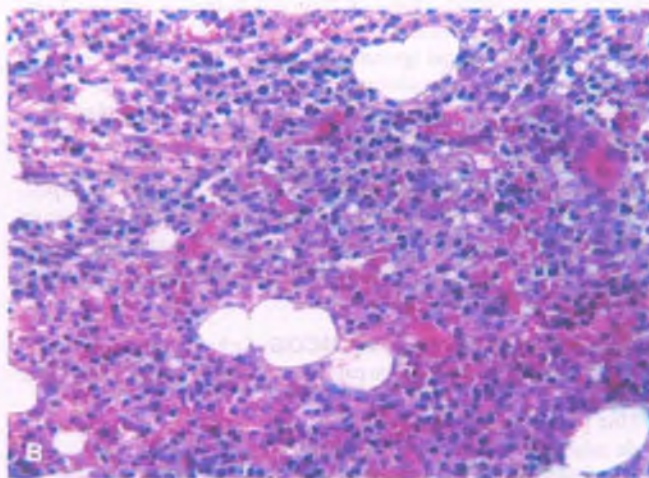
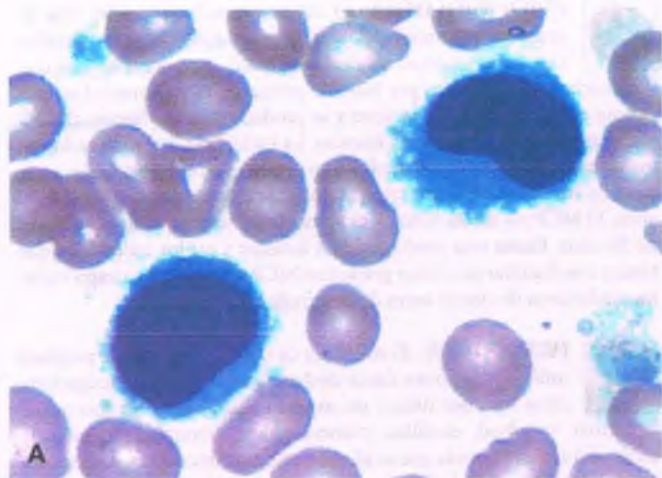
El linfoma linfoplasmácítico es una enfermedad indolente que sigue un curso progresivo. La supervivencia mediana es cercana a 5 a 10 años. Como otros linfomas de célula B pequeña, suele ser incurable y la transformación en un linfoma difuso de célula B grande puede acontecer durante el curso de la enfermedad en una pequeña proporción de casos. Esto último se acompaña de una supervivencia menor.

Leucemia de células vellosas

La leucemia de células vellosas es una neoplasia de células B clonales compuesta de linfocitos de tamaño pequeño a intermedio con citoplasma pálido abundante y protrusiones citoplasmáticas de tipo vellosas que afecta la médula ósea y la sangre periférica (fig. 20-62 A). Se ha postulado que la célula maligna se origina en células B periféricas similares a las que se encuentran en la etapa del centro posgerminal (célula B de memoria activada en forma tardía). La leucemia de células vellosas es rara y afecta sobre todo a varones en la edad media en adelante, con una relación entre varones y mujeres de 5:1. La esplenomegalia marcada es una presentación común.



PATOLOGÍA: La leucemia de célula vellosa muestra infiltrados intersticiales sutiles que no perturban la arquitectura medular normal. Las células vellosas tienen abundante cito-



plasma pálido abundante y protrusiones citoplasmáticas de tipo vellosas que afecta la médula ósea y la sangre periférica (fig. 20-62 A). Se ha postulado que la célula maligna se origina en células B periféricas similares a las que se encuentran en la etapa del centro posgerminal (célula B de memoria activada en forma tardía). La leucemia de células vellosas es rara y afecta sobre todo a varones en la edad media en adelante, con una relación entre varones y mujeres de 5:1. La esplenomegalia marcada es una presentación común.

FIGURA 20-62. Leucemia de células vellosas. A. Frotis periférico en el que se demuestra el aspecto "vellosa" de las células leucémicas en la leucemia de células vellosas. **B.** Biopsia de médula ósea en la que se muestra la infiltración de la médula por linfocitos de tamaño pequeño a intermedio con núcleos ovales a reniformes y citoplasma pálido con proyecciones vellosas circunferenciales que se observan en la sangre periférica y en los frotis de aspirados de médula ósea. **C.** Microfotografía de alto poder de linfocitos que infiltran la médula ósea en la leucemia de células vellosas. Pueden apreciarse (flechas) las típicas células en "huevos estrellados", con núcleos redondos-ovales a reniformes.

plasma claro comparado con los linfocitos pequeños normales, lo cual le otorga un aspecto de "huevos estrellados" (fig. 20-62 B,C). Tanto el hígado como el bazo muestran un compromiso acentuado, pero por lo general los ganglios linfáticos están preservados. Las características inmunofenotípicas de la leucemia de células vellosas son específicas, lo que permite distinguirla de otras neoplasias por células B pequeñas. Las células vellosas expresan todos los antígenos de la célula B, como CD19 y CD20, y como CD11c, CD22, CD25 y CD103. Casos excepcionales muestran expresión variable de CD5, CD10 e incluso ciclina D-1. Las células neoplásicas son positivas a la fosfatasa ácida resistente al tartrato, pero el uso de esta tinción citoquímica ha sido reemplazado en gran medida por técnicas de inmunofenotipificación más confiables en la práctica clínica. No se han encontrado anomalías citogenéticas específicas en la leucemia de células vellosas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayoría de los pacientes con leucemia de células vellosas se presenta con esplenomegalia, leucopenia y monocitopenia, o a veces pancitopenia. La hepatoesplenomegalia es menos común y la linfadenopatía periférica es rara; las infecciones son frecuentes y se producen en alrededor de una tercera parte de los pacientes durante el curso de la enfermedad. Por otra parte, el trastorno es indolente, y las remisiones completas y durables pueden alcanzarse con análogos de la purina como la desoxicofurcina o la 2-clorodesoxiadenosina.

Neoplasias de células plasmáticas

Las neoplasias de células plasmáticas son un grupo de trastornos que resultan de la expansión clonal de linfocitos B diferenciados en forma terminal (células plasmáticas), los cuales son capaces de producir una paraproteína monoclonal (**gammopatía monoclonal**). Las principales neoplasias de células plasmáticas incluyen la gammopatía monoclonal de significancia indefinida (GMSI), el mieloma de célula plasmática (mieloma múltiple), el plasmacitoma, la enfermedad por depósito de inmunoglobulina (amiloidosis y enfermedad de cadenas ligeras) y el mieloma osteoesclerótico (enfermedad POEMS, sigla extraída de polineuropatía, organomegalia, trastornos endocrinos, mieloma y lesiones en la piel [skin en inglés]). Estas son enfermedades que afectan a adultos casi de manera exclusiva. La descripción adicional se limitará a la GMSI y al mieloma de célula plasmática.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Se han identificado numerosos factores de riesgo para la neoplasia de células plasmáticas.

- Una **predisposición genética** la sugiere una incidencia aumentada de mieloma múltiple en los familiares en primer grado de pacientes con neoplasias de células plasmáticas y la frecuencia más alta de mieloma múltiple en los afroestadounidenses.
- La **radiación ionizante** ha sido incriminada en la etiología de la neoplasia de células plasmáticas. Los supervivientes de largo plazo de la detonación atómica de Hiroshima y Nagasaki tienen una incidencia cinco veces más alta de mieloma múltiple.
- La **estimulación antigénica crónica** puede constituir un factor de riesgo. Algunos casos de mieloma múltiple se han relacionado con infecciones crónicas como la que produce el VIH y la osteomielitis crónica y con trastornos inflamatorios crónicos (p. ej., la artritis reumatoide). Se ha propuesto una hipótesis de los golpes por medio de la cual 1) la estimulación antigénica conduce a la proliferación reactiva, policlonal de linfocitos B y 2) un hecho mutágeno subsecuente establece una clona maligna única.

Gammopatía monoclonal de significancia indefinida

La GMSI se encuentra en alrededor del 3% de las personas mayores de 50 años y en más del 5% de gente mayor de 70 años. Se define por la presencia de una paraproteinemia monoclonal menor de 3 g/dl, menos

del 10% de células plasmáticas en la médula ósea, falta de daño del órgano terminal (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas) y exclusión de otras neoplasias de células B o enfermedades conocidas que producen una paraproteína monoclonal (proteína M). La GMSI por IgM se vincula más a menudo con una clona de células B secretoras de inmunoglobulinas y puede progresar a un linfoma de células B pequeñas con diferenciación en células plasmáticas como el linfoma linfoplasmacítico. La GMSI que no es por IgM se relaciona con más frecuencia con la presencia de células plasmáticas clonales y puede progresar a una neoplasia de células plasmáticas malignas auténtica. Aunque la GMSI que no es por IgM se asocia con una clona expandida de células plasmáticas secretoras de inmunoglobulina, que se ha mostrado que tienen lesiones genéticas similares a las del mieloma múltiple, se considera una afección preneoplásica, con una tasa de progresión a una neoplasia de célula plasmática abierta (p. ej., mieloma múltiple, amiloidosis) de alrededor del 1% por año para la vida de los individuos afectados.

Mieloma de células plasmáticas

El mieloma de células plasmáticas (MCP) es una neoplasia maligna de células plasmáticas que se acompaña de una proteína M en el suero y/o la orina. En forma primaria, la enfermedad se centra en la médula ósea y tiende a ser multifocal. La enfermedad presenta un espectro clínico amplio que va de la asintomática e indolente a la muy agresiva con compromiso leucémico. El diagnóstico se basa en una combinación de datos clinicopatológicos, los cuales de rutina incluyen estudios radiográficos y de laboratorio.



EPIDEMIOLOGÍA: El MCP representa cerca del 10% de todas las enfermedades malignas hematológicas. En Estados Unidos se reportan alrededor de 7 500 casos por año, para una incidencia total de 3 casos por 100 000 personas. La enfermedad es más común en varones que en mujeres y se produce con una frecuencia dos veces mayor en negros que en blancos. La incidencia del MCP se incrementa con la edad, y la edad mediana en el momento del diagnóstico es de 70 años. Más del 90% de los casos se presenta en personas mayores de 50 años. El MCP no afecta niños y es sumamente rara en adultos menores de 30 años. Existe una predisposición familiar y así los individuos que tienen a un familiar en primer grado con MCP presentan un riesgo incrementado cerca de cuatro veces de desarrollar la enfermedad.



PATOLOGÍA: El mieloma de células plasmáticas produce múltiples lesiones óseas destructivas a través del esqueleto; estas lesiones tienen un aspecto lítico o en "sacabocados". Columna vertebral, costillas, cráneo, pelvis, fémures, clavículas y escápulas son los huesos que se afectan con más frecuencia. Las fracturas patológicas se producen porque los tumores de células plasmáticas llenan la cavidad medular por focos, erosionan el hueso esponjoso y acaban por destruir la corteza ósea. Al examen directo, el hueso afectado contiene masas de tejido blando rojas gelatinosas demarcadas con claridad de los tejidos normales circundantes (fig. 20-63). La extensión más allá de la cavidad medular dentro del tejido blando circundante puede ser evidente si la corteza ósea ha sido destruida.

El examen patológico de la médula ósea es esencial en el diagnóstico de MCP. Agrupamientos intersticiales, nódulos característicos y/o láminas confluentes de células plasmáticas pueden verse en cortes de biopsias con aguja gruesa de la médula ósea. Debido a que los infiltrados plasmáticos malignos del MCP adoptan una distribución en parches, cantidades variables de médula ósea normal están presentes en muchos casos. Sin embargo, estas reservas medulares no se observan siempre y es menos probable que lo hagan en la enfermedad avanzada. Los infiltrados de células plasmáticas comprometen más del 30% del volumen de la médula ósea y grandes masas confluentes de células plasmáticas sin células hematopoyéticas normales mezcladas de fondo favorecen con fuerza el diagnóstico de MCP, incluso en ausencia de

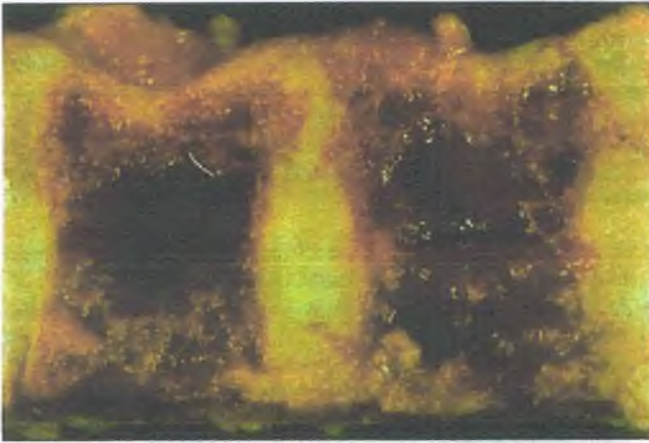


FIGURA 20-63. Mieloma de células plasmáticas. Múltiples lesiones óseas líticas están presentes en las vértebras. Huesos como éste tienen tendencia a presentar fracturas patológicas.

otros datos clinicopatológicos típicos. Las tinciones inmunohistoquímicas de las células plasmáticas (p. ej., CD138) son útiles en extremo para la valoración del grado y patrón de infiltración de la médula ósea en los cortes tisulares. Los frotis de los aspirados de médula ósea teñidos con la coloración de Wright-Giemsa muestran una plasmacitosis variable en el MCP, otra vez debido en parte a la distribución en parches de la enfermedad. El mieloma de células plasmáticas puede parecerse a su contraparte normal (con un núcleo excéntrico que muestra cromatina en disposición similar a la de la carátula del reloj, falta de nucléolos visibles y abundante citoplasma basófilo con una empalizada perinuclear notable) (fig. 20-64 A), o puede mostrar un aspecto inmaduro, plasmablástico o pleomórfico (fig. 20-64 B). En algunos casos pueden observarse células plasmáticas con inclusiones citoplasmáticas y nucleares, que representan a la inmunoglobulina acumulada o parcialmente degradada.

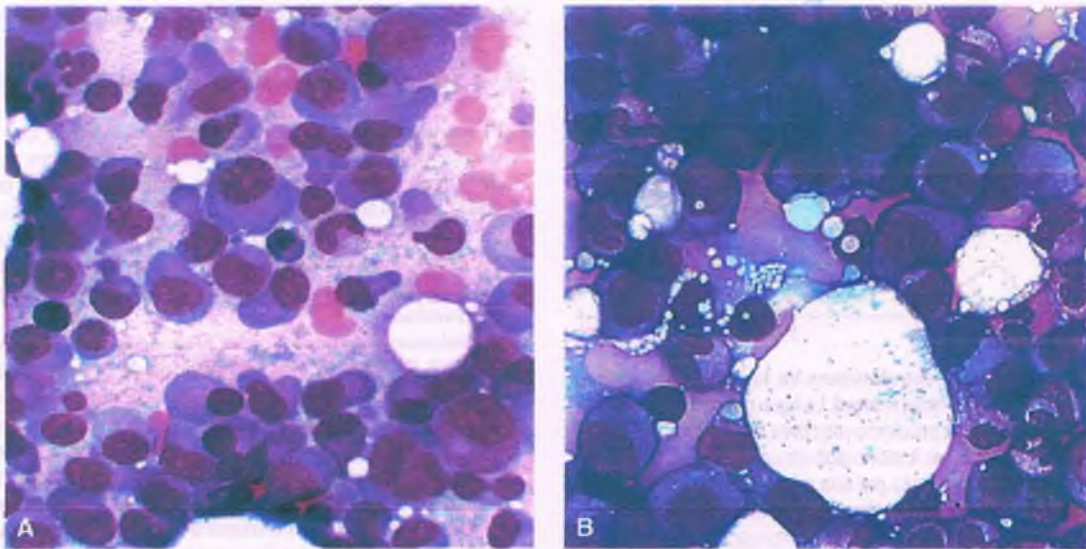


FIGURA 20-64. Mieloma de célula plasmática (MCP). Las células plasmáticas neoplásicas muestran características citológicas variables, que van desde células de apariencia normal (A) a células que se parecen a blastos (B). El número total, la clonalidad y los datos clinicopatológicos ayudan a distinguir al MCP de otras proliferaciones de células plasmáticas.

La formación de pilas de monedas de eritrocitos es el dato clave en los frotis de sangre periférica y se relaciona con el tipo y la cantidad de paraproteína circulante. Los niveles altos de proteína M determinan que los eritrocitos se adhieran unos con otros extremo con extremo, dando el aspecto de una pila de monedas. Las células plasmáticas circulantes se encuentran en porcentajes bajos en una minoría de casos de MCP, pero puede producirse una plasmacitosis marcada en sangre periférica cuando se suscita una leucemia de célula plasmática. Las anomalías renales se observan en más de la mitad de los casos (v. cap. 16).

En el MCP, las células plasmáticas suelen expresar al marcador linfocitoide B CD79a, a los marcadores de células plasmáticas CD38 y CD-138 y a la inmunoglobulina citoplasmática monotípica. A diferencia de las células plasmáticas normales, las células del mieloma suelen carecer de CD19 y, en contraste con las células B maduras, son negativas a CD-20. La expresión aberrante de varios marcadores como CD-56, CD117, CD52, CD10 y CD20 puede ser vista en un número variable de casos. Algunos casos son positivos a la ciclina D-1 y poseen una translocación t(11;14); tales casos deben distinguirse de la LCM. En la mayoría de las situaciones, la cadena pesada en la paraproteína monoclonal es IgG o IgA. Rara vez se secretan IgD o IgE. La inmunoglobulina completa se produce en el 85% de los casos; sólo se producen cadenas ligeras en el restante 15% (enfermedad de cadenas ligeras). Algunos casos son no secretantes.

El reordenamiento clonal de las cadenas de inmunoglobulina ligera y pesada está presente en todos los casos. El patrón de la hipermutación somática en la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina es consistente con el origen en los centros posgerminales de las células neoplásicas en el caso del MCP. Alrededor del 30% de los mielomas de células plasmáticas tiene anomalías cromosómicas detectables por análisis citogenético convencional; se sabe que ello representa un signo de mal pronóstico. Más del 90% de los casos tiene lesiones cromosómicas detectables sólo por medio de FISH. Se encuentran tanto anomalías numéricas como estructurales, con las trisomías, deleciones y translocaciones como los hallazgos más comunes. El gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgH) es un participante frecuente en las translocaciones. Los siguientes oncogenes son los que se afectan de manera habitual en las translocaciones IgH: *ciclina D-1*, *CMAF*, *FGFR3/MMSET*, *ciclina D3* y *MAFB*. Estas lesiones juntas se encuentran en alrededor del

40% de los casos. La monosomía o delección parcial del cromosoma 13 se halla en casi el 50% de los casos por medio de FISH y se piensa que es un acontecimiento genético temprano en la neoplasia de la célula plasmática.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Como se estableció anteriormente, el diagnóstico de MCP depende de una correlación de datos clinicopatológicos. El trastorno más importante a considerar en el diagnóstico diferencial del MCP es la GMSI, la cual es una entidad más común.

El mieloma sintomático se caracteriza por la presencia de daño de órgano terminal en un paciente con una proteína M en el suero o la orina y una población clonal de células plasmáticas en la médula ósea. Los estudios radiográficos revelan lesiones óseas líticas en casi el 70% de los casos; estas lesiones se relacionan con frecuencia con dolor óseo e hipercalcemia. Una fractura ósea patológica puede ser la manifestación inicial del MCP. En el mieloma múltiple, la destrucción ósea es consecuencia del crecimiento tumoral progresivo y de la secreción del factor activador de osteoclastos por parte de las células plasmáticas malignas. Los osteoclastos también pueden ser activados por la IL-6, cuya actividad está incrementada en pacientes con MCP. El calcio liberado desde los huesos lesionados puede precipitar en los riñones y causar daño renal (nefrocalcinosis).

La proteinuria monoclonal de cadena ligera puede causar daño al epitelio tubular renal, lo que resulta en insuficiencia renal. La supresión de la producción normal de inmunoglobulina por la proteína M puede llevar a complicaciones infecciosas. Alrededor del 70% de los pacientes desarrolla anemia como resultado del desplazamiento de la médula ósea normal o la falta de producción de eritropoyetina debida al daño renal. Una proteína M se encuentra en el suero o en la orina del 97% de los pacientes. La valoración de laboratorio de la gammopatía monoclonal se realiza por electroforesis de la proteína sérica (o urinaria), seguida por la

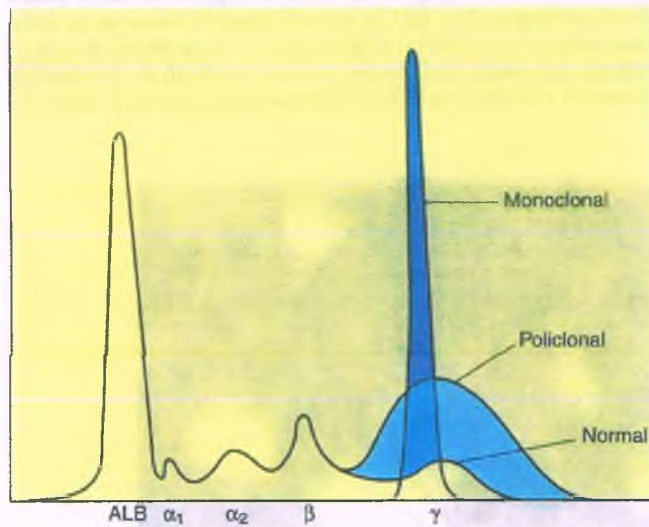


FIGURA 20-65. Los patrones electroforéticos de las proteínas séricas anormales contrastan con el patrón normal. La hipergammaglobulinemia policlonal, característica de los procesos reactivos benignos, muestra un incremento amplio basado en las inmunoglobulinas como consecuencia de la secreción de inmunoglobulinas por una miríada de células plasmáticas reactivas. La gammopatía monoclonal de significancia desconocida (GMSD) o la neoplasia de células plasmáticas muestran un pico estrecho, o espiga, como consecuencia de la homogeneidad de las moléculas secretadas de inmunoglobulina por una sola clona de células plasmáticas aberrantes. ALB, albúmina.

inmunofijación si se encuentra una proteína restringida (espiga) (fig. 20-65). La prueba de inmunofijación confirma que la espiga es de κ o λ monoclonal y también identifica el tipo de cadena pesada. La IgG es la proteína M más común del MCP, ya que representa el 50% de los casos, seguida por la IgA (20%), la cadena ligera (20%) y la IgD, la IgE y la biclonal (<10% combinadas). Alrededor del 3% de los casos es no secretor.

El tipo de componente M determina el curso de la enfermedad y su pronóstico.

- El mieloma con IgG es el mieloma "típico". La supervivencia media es de 3 a 4 años. Las complicaciones infecciosas son comunes.
- El mieloma con IgA causa hiperviscosidad sérica debido a que la IgA tiende a formar dímeros.
- El mieloma con IgD es un trastorno clínico agresivo que tiende a producirse en varones de edad media. La supervivencia media es de 1 año.
- El mieloma por IgE es un trastorno clínico raro y agresivo que también tiende a presentarse en varones adultos jóvenes.
- La enfermedad con cadenas ligeras es una variante agresiva en la cual sólo se producen las cadenas ligeras κ o λ . La enfermedad por cadena κ es dos veces más común que la enfermedad por cadena λ , lo que refleja la relación normal entre las cadenas ligeras κ y λ en las células plasmáticas. El patrón de proteínas séricas es normal hasta que la enfermedad renal secundaria evita la filtración glomerular de tales cadenas.

Aunque son inespecíficos, los datos de formación de pilas de monedas en los frotis de sangre periférica conducen a veces al análisis de detección inicial de proteínas séricas y al diagnóstico subsecuente de un trastorno por células plasmáticas. *Los datos adicionales y las complicaciones relacionadas con el MCP incluyen amiloidosis, síndrome de hiperviscosidad, anomalías de la coagulación, deficiencia inmunitaria humoral y enfermedades malignas mieloides relacionadas con el tratamiento, como la mielodisplasia y la leucemia mielode aguda.*

El mieloma de células plasmáticas permanece como una enfermedad incurable; sin embargo, avances recientes en la comprensión de su patogenia y tratamientos novedosos han mostrado una tendencia hacia mejores resultados. La supervivencia mediana es cercana a 3 años, pero es muy variable, con límites menores de 6 meses a más de 10 años. La carga de la enfermedad total (valorada por la microglobulina β_2 sérica y los niveles de albúmina) y las anomalías genéticas son los factores más importantes que influyen en el pronóstico. Los indicadores pronósticos negativos más importantes incluyen a t(4;14), t(14;16), t(14;20), delección 17p/TP53 y un nivel elevado de microglobulina β_2 sérica.

Variantes clínicas del mieloma de células plasmáticas

- El mieloma asintomático es una afección en la que los criterios diagnósticos de MCP se llenan por completo pero el paciente no tiene evidencia de daño de órgano final. Esta afección es similar a la GMSI, la cual también muestra una falta de manifestaciones clínicas (p. ej., daño de órgano final), pero es más probable que progrese a un MCP sintomático. Alrededor del 8% de los pacientes con MCP es asintomático de manera inicial y cae dentro de la categoría de esta enfermedad.
- El mieloma no secretor representa alrededor del 3% de todos los casos de MCP. En esta variante, hay ausencia de proteína M detectable en inmunofijación. Esta falta de proteína M sérica o urinaria es resultado de la secreción de inmunoglobulina deteriorada por parte de las células plasmáticas malignas (85% de los casos) o por la falta de síntesis de inmunoglobulina por parte de las células plasmáticas malignas no productoras (15% de los casos). Las cadenas ligeras de inmunoglobulina libre se producen en la mayoría de los casos, lo que indica que son mínimamente secretoras. Por otro lado, las características clínicas del MCP no secretor son similares a las del MCP secretor.
- La leucemia de células plasmáticas es una variante agresiva del MCP que caracteriza a más del 20% de las células plasmáticas malignas.

nas circulantes en sangre periférica. A diferencia del MCP típico, los pacientes con leucemia de células plasmáticas tienen con frecuencia compromiso extramedular diseminado en el momento de la presentación, con ganglios linfáticos, bazo, hígado, cavidades corporales y líquido cefalorraquídeo como los sitios comunes de la enfermedad. La leucemia de células plasmáticas puede ser la presentación inicial de una neoplasia por células plasmáticas (primaria) o puede evolucionar como una complicación tardía del MCP (secundaria). Muchos casos de leucemia de células plasmáticas son por IgD, IgE o sólo por cadenas ligeras más que por IgG o IgA. Un cariotipo citogenético anormal es común en la leucemia de células plasmáticas y la incidencia de lesiones genéticas desfavorables es más alta si se la compara con el MCP. Como tal, la leucemia de células plasmáticas suele ser una enfermedad agresiva con una supervivencia corta.

- El **plasmacitoma solitario de hueso (plasmacitoma óseo)** se presenta como una lesión esquelética lítica única (que de manera más frecuente afecta las costillas, las vértebras o los huesos pélvicos) y representa alrededor del 3 al 5% de todas las neoplasias por células plasmáticas. Con mayor frecuencia, los pacientes se presentan con dolor en el sitio del tumor o con una fractura patológica. Puede encontrarse una proteína M en un número variable de pacientes (25 al 75%), pero sobre todo los pacientes no tienen las características clínicas del MCP y su médula ósea no muestra evidencia de una plasmacitosis. *Al examen microscópico, los plasmacitomas consisten en láminas difusas de células plasmáticas sin hematopoyesis normal entremezclada.* La historia natural del mieloma óseo solitario es su progresión a un mieloma múltiple (70%), la extensión local o la recurrencia (15%) o la extensión a un sitio esquelético distante (15%). El control local con radioterapia es con frecuencia la primera línea de tratamiento. La supervivencia mediana es de alrededor de 10 años.
- Los **plasmacitomas extramedulares (extraóseos)** son tumores localizados de células plasmáticas que se producen en tejidos diferentes al hueso. Alrededor del 80% se origina en las vías respiratorias superiores, como los senos nasales, la nasofaringe y las amígdalas. El resto se produce en otros tejidos blandos, como los pulmones, la mama y los ganglios linfáticos. Dada su distribución anatómica, deben distinguirse del linfoma de célula B con diferenciación en célula plasmática como los linfomas del TLVM. El plasmacitoma extramedular puede ser tratado en forma definitiva mediante cirugía o radiación local en la mayoría de los casos. La recurrencia local se produce en hasta un 25% de los casos y la progresión a MCP se comprueba en alrededor del 15%.
- La **amiloidosis primaria** es un trastorno causado por una neoplasia de célula plasmática (o linfoma por célula B con diferenciación en célula plasmática), que secreta una proteína amiloide similar a la de la cadena ligera (v. cap. 23). Se trata de un enfermedad de los adultos mayores con una edad mediana de 65 años. Casi un 20% de los pacientes con amiloidosis tiene MCP, pero la mayoría sólo alcanza los criterios para GMSI. La presentación clínica se relaciona de manera clásica con el depósito de amiloide en los órganos, lo que resulta en la organomegalia o una disfunción orgánica (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, malabsorción). La púrpura, el dolor óseo, la neuropatía periférica y el síndrome del túnel del carpo son los signos iniciales de la enfermedad. De manera parecida a los trastornos por células plasmáticas, una proteína M puede encontrarse en más del 90% de los casos, y en la gran mayoría de éstos es del tipo de la cadena ligera λ . A simple vista, los tejidos infiltrados por depósitos amiloides tienen un aspecto lardáceo denso. La supervivencia mediana de los pacientes con amiloidosis primaria es cercana a los 2 años desde el diagnóstico. Los pacientes con MCP y amiloidosis tienen un resultado más insatisfactorio comparados con aquellos que sólo padecen MCP o amiloidosis. La enfermedad cardíaca relacionada con el amiloide es la causa más común de muerte.

Linfomas periféricos por células T y células NK

Las neoplasias periféricas por células T y NK comparten un grupo heterogéneo de enfermedades malignas linfoides maduras que se originan en las células T postímicas y surgen en los tejidos linfoides externos al timo como los ganglios linfáticos, el bazo, el tubo digestivo y la piel (fig. 20-48). Son de relativa rareza si se las compara con sus contrapartes de células B y por lo general tienen peor pronóstico.



EPIDEMIOLOGÍA: Las neoplasias por células T maduras constituyen alrededor del 12% de todos los linfomas no de Hodgkin en todo el mundo. La incidencia de linfomas por células T y NK es más alta en Asia que en el mundo occidental. Los principales factores de riesgo de la neoplasia por células T incluyen la prevalencia del virus tipo 1 de la leucemia por células T (HTLV-1) y del VEB en el ambiente, combinado con una predisposición genética racial a estos virus (v. cap. 5). En el sudoeste de Japón donde el HTLV-1 es endémico y alrededor del 8 al 10% de la población es seropositiva, el riesgo de por vida de desarrollar la leucemia/linfoma por célula T del adulto es cercano al 5%. Los linfomas por células T asociados con el VEB son más comunes en los asiáticos que en otros grupos raciales.



PATOLOGÍA: Las neoplasias por células T y NK periféricas muestran características morfológicas variables. Los ganglios linfáticos afectados y otros tejidos suelen estar difusamente destruidos por una población heterogénea de células linfoides malignas que van desde el tamaño pequeño al grande y relativamente blandas a muy anaplásicas en su apariencia. Los eosinófilos y los macrófagos benignos se encuentran con frecuencia en relación con el infiltrado neoplásico por células T, tal vez reclutados en su mayor parte en el sitio del compromiso por citocinas que elaboran las células del linfoma. Se observa una vascularidad acentuada en ciertos tipos de linfomas por células T.

Desde el punto de vista inmunofenotípico, los linfomas por células T maduros se caracterizan por la expresión de CD3 de superficie; un número variable de otros antígenos de la célula T como CD2, CD5 y CD7; CD4 o CD8, y las subunidades α - β o γ - δ del receptor de la célula T. *Debido a que las células T α - β son más comunes, la mayoría de los linfomas periféricos por células T pertenecen al tipo α - β .* Las células T γ - δ constituyen menos del 5% de todas las células T, se encuentran junto a las superficies epiteliales y dentro de la pulpa roja esplénica. Las células T γ - δ no expresan CD4, CD5 ni CD8.

Algunos linfomas por células T maduras tienen un fenotipo citotóxico y son positivas a las proteínas asociadas a los gránulos perforina, granzima B y antígeno intracelular de la célula T. En contraste con las neoplasias por células T inmaduras (como el linfoma linfoblástico por células T), las neoplasias por células T maduras son negativas a TdT.

Las células asesinas naturales carecen de la expresión del CD3 de superficie, pero expresan la subunidad ϵ del CD3, la cual es intracelular. Las células NK también expresan otros marcadores relacionados con la célula T como CD2, CD7 y CD8, así como CD16 y CD56.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Desde el punto de vista clínico, las neoplasias periféricas por células NK y T se agrupan en formas leucémica, ganglionar, extraganglionar y cutánea. *Son leucemias que de manera habitual están diseminadas ampliamente en el momento de la presentación (etapa alta), y por lo tanto suelen ser más agresivas comparadas con las neoplasias por células B.* Las manifestaciones sistémicas como la fiebre, el prurito, la eosinofilia y la pérdida de peso son comunes. Los linfomas por células T y NK se tratan con una quimioterapia basada en múltiples agentes similar a la que se usa en otros linfomas agresivos;

empero, la mayor parte de las neoplasias por células T responden escasamente al tratamiento, y la supervivencia total a 5 años se aproxima del 20 al 30%.

Leucemia/linfoma por célula T del adulto

La leucemia/linfoma por célula T del adulto (LLT-A) es causada por el retrovirus humano HTLV-1. La contraparte normal de la LLT-A es una célula T CD4⁺ activada, madura.



EPIDEMIOLOGÍA: Además del sudoeste de Japón, la LLT-A también es endémica en partes del Caribe y del África central. Alrededor del mundo, representa casi el 10% de todas las neoplasias por células T maduras. La mayor parte de los casos se presenta en personas de regiones endémicas del mundo, pero también se observan casos esporádicos. La enfermedad tiene un período de latencia prolongado y los individuos procedentes de áreas geográficas con una prevalencia alta del virus causal se exponen temprano en su vida. La LLT-A sólo se verifica en adultos, con una edad media de 58 años. El HTLV-1 puede transmitirse por la leche materna y a través de la exposición a la sangre y los productos sanguíneos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La LLT-A es una enfermedad sistémica con manifestaciones multiorgánicas y leucocitosis periférica. Se reconocen las variantes aguda, latente y crónica. La hipercalcemia, con o sin lesiones óseas líticas, es típica. La piel es el sitio extraganglionar más importante de compromiso. La LLT-A aguda tiene un pronóstico malo, con una supervivencia de la mayoría de los pacientes menor de 1 año a pesar de una quimioterapia sistémica agresiva. La muerte se produce a menudo a causa de complicaciones infecciosas, como las que se observan en los pacientes infectados por el VIH. Las formas crónica y latente tienen un pronóstico algo mejor.



PATOLOGÍA: La LLT-A está en su mayor parte diseminada en el momento de la presentación. Los lugares usuales comprometidos son los ganglios linfáticos, el bazo, la médula ósea, la sangre periférica y la piel. Esta última es el sitio extralinfático más común de la enfermedad, y se afecta en más del 50% de los casos. Las células linfoides neoplásicas tienen un aspecto muy variable, pero a menudo muestran circunvoluciones nucleares prominentes y lobulaciones, y se les describe un aspecto similar a una flor (células en flor). Las células neoplásicas en la LLT-A expresan antígenos relacionados con la célula T como CD2, CD3 y CD5, pero por lo regular carecen de CD7. La mayoría de los casos expresa CD4, y CD25 se expresa con fuerza en casi todos los casos. *Las células tumorales muestran un patrón en el reordenamiento del gen del receptor de la célula T clonal y son positivas a la clonalidad integrada del HTLV-1.* Una proteína viral conocida como p40 tax conduce a la activación transcripcional de numerosos genes en los linfocitos infectados. Mientras que el HTLV-1 está ligado de forma causal a la LLT-A, la infección sola es insuficiente para producir la transformación neoplásica de las células infectadas, y se requieren otras lesiones genéticas para la progresión desde la infección del linfocito a la malignidad.

Micosis fungoides y síndrome de Sézary

La micosis fungoides (MF) es la forma más común del linfoma cutáneo primario por células T. Se caracteriza por la infiltración de la epidermis por células T CD4⁺ malignas (de tipo colaborador) con marcados pliegues nucleares. El síndrome de Sézary es una variante superpuesta de MF que se define por la tríada de eritrodermia, linfadenopatía generalizada y presencia de células de linfoma circulantes en la sangre periférica (células de Sézary).



EPIDEMIOLOGÍA: La micosis fungoides se produce sobre todo en adultos y en sujetos mayores. La enfermedad afecta a los varones con el doble de frecuencia que a las mujeres.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La MF es un linfoma indolente que progresa de forma lenta a lo largo de los años (en ocasiones décadas) desde pápulas a placas y a lesiones masivas.

- La **etapa premicótica o eczematosa** tarda algunos años y es difícil de distinguir de muchas dermatosis crónicas benignas. Un espécimen de biopsia de piel no es diagnóstico de linfoma y muestra una infiltración linfocitaria perianaxial y perivascular con eosinófilos y células plasmáticas acompañantes.
- La **etapa de placa** sigue a la etapa premicótica. Se caracteriza por placas cutáneas elevadas y bien demarcadas. De manera habitual, el diagnóstico definitivo de MF puede hacerse en esta etapa. Hay un infiltrado subepidérmico denso similar a una banda de células linfoides de tamaños variables con contornos nucleares irregulares. Son típicas las células linfoides características de medianas a grandes con núcleos hiper cromáticos y contornos nucleares cerebriformes, las **células de la micosis**. Los microabscesos de Pautier en espacios intraepidérmicos claros son muy característicos, pero no se observan con frecuencia.
- La **etapa tumoral** se caracteriza por tumores cutáneos elevados, la mayoría de ellos en la cara y en los pliegues corporales, los cuales con frecuencia se ulceran e infectan de manera secundaria. El nombre **micosis fungoides** deriva del aspecto similar a hongos erectos, fungos, de estos tumores. El compromiso extracutáneo es común, en particular de los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, la médula ósea y los pulmones.

La etapa clínica (es decir, la extensión de la enfermedad) es el factor de impacto más importante en el pronóstico. Los pacientes con enfermedad limitada tienen en general un pronóstico excelente, con tasas de supervivencia similares a las de la población general. El compromiso extracutáneo presagia un pronóstico malo. La supervivencia a 5 años de los pacientes con el síndrome de Sézary se aproxima del 10 al 20%.



PATOLOGÍA: Las características histológicas de la MF varían con la etapa de la enfermedad (v. cap. 24). Un infiltrado superficial similar a una banda o un infiltrado linfocitario liquefactivo con epidermotropismo temprano se observa en la etapa de parches inicial. La etapa diagnóstica de placa está marcada por la infiltración pronunciada de la epidermis (epidermotropismo) por un infiltrado linfocitario atípico, compuesto en su mayor parte por células linfoides de tamaño pequeño a intermedio con contornos nucleares irregulares (núcleos cerebriformes). Los microabscesos de Pautier, los cuales son nidos focales de células de linfoma intraepidérmicas, se encuentran en algunos casos. Los infiltrados dérmicos difusos compuestos por células de linfoma pequeñas, intermedias y/o grandes y falta de epidermotropismo caracterizan a la etapa tumoral. La identificación de células de MF en sitios extracutáneos como los ganglios linfáticos puede ser difícil. Los estudios del reordenamiento del gen del receptor de la célula T son necesarios como un recurso paralelo a la evaluación histológica.

Los característicos núcleos cerebriformes de las células de Sézary ayudan en su identificación en los frotis de sangre periférica de los pacientes con MF (fig. 20-66).

Las células de la MF tienen un inmunofenotipo de célula T colaboradora y en general expresan CD2, CD-3, CD5, CD4 y el receptor de la célula T α - β . De manera similar a lo que sucede con otros linfomas por células T maduros, el antígeno de la célula T CD7 está aberrantemente ausente. Los reordenamientos del gen del receptor de la célula T clonal son comunes, y ello ayuda a distinguir los casos sutiles de MF de las dermatosis inflamatorias.

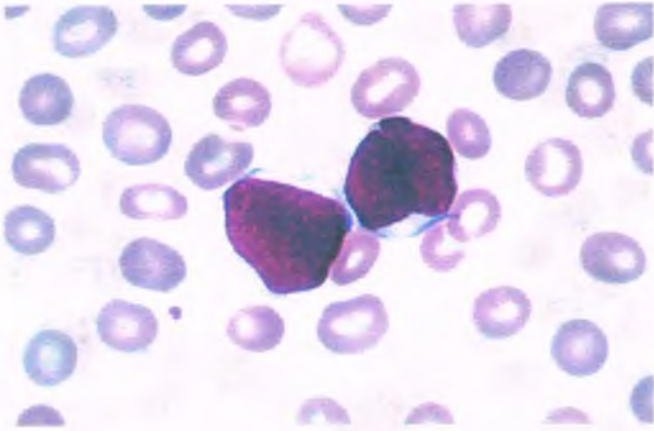


FIGURA 20-66. Células de Sézary. Las células típicas son entre medianas y grandes con circunvoluciones nucleares prominentes que resultan en un aspecto cerebriforme. Éstas representan la fase leucémica del linfoma cutáneo por células T, la micosis fungoides.

Linfoma por células grandes anaplásicas

Los linfomas por células grandes anaplásicas son neoplasias por células T maduras compuestas por células linfoides pleomórficas grandes que expresan el marcador de activación linfoide CD30 y afectan sitios ganglionares y extraganglionares (con frecuencia la piel). Esta enfermedad tiene una distribución por edad bimodal; se produce un pico en la juventud y un segundo pico en las personas mayores.

PATOGENIA MOLECULAR: Una translocación que compromete al gen de la *cinasa del linfoma anaplásico (ALK)* en el cromosoma 2 y al gen de la *nucleofosmina (NPM)* en el cromosoma 5 se encuentra en algunos casos, en especial en aquellos que se presentan en niños y adultos jóvenes. En casos con t(2;5), las células del linfoma expresan la proteína ALK

y estos casos se relacionan con un pronóstico relativamente bueno. Los casos de linfomas por células grandes anaplásicas negativos a la ALK tienden a comportarse de manera más agresiva y tienen un pronóstico similar a los tipos inespecificados de linfomas periféricos por células T.



PATOLOGÍA: Las características histológicas del linfoma por células grandes anaplásicas son variables, pero todos los casos contienen una población de células con núcleos de forma irregular (con frecuencia en forma de herradura o en forma de riñón) y abundante citoplasma, que con frecuencia tiene un área eosinófila característica cerca del núcleo (fig. 20-67). Estas células diagnósticas, que suelen ser grandes, se llaman células distintivas y son positivas a CD30. Las células del linfoma por células grandes anaplásicas expresan una variedad de panantígenos de la célula T y antígenos de las células T citotóxicas (antígeno intracelular de la célula T, granzima B); empero, la mayoría de los casos es negativa a CD3. Más del 90% de los casos mostrará un reordenamiento del receptor de la célula T por pruebas moleculares, incluso si las células del linfoma no expresan antígenos de la célula T. La expresión de ALK puede valorarse por inmunohistoquímica, o pueden realizarse análisis citogenéticos para identificar una translocación que comprometa al gen ALK en el cromosoma 2.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Casi todos los pacientes se presentan con la enfermedad en una etapa avanzada (es decir, la etapa III o IV). La adenopatía periférica y central es común y asimismo se presenta el compromiso extraganglionar y de la médula ósea en muchos casos. A menudo, los pacientes tienen síntomas B, en particular fiebre. La supervivencia total a 5 años de los pacientes con linfoma por células grandes anaplásicas positivos a la ALK se acerca al 80%, y cae al 48% en aquellos con tumores negativos a la ALK.

Linfoma angioinmunoblástico de célula T

El linfoma angioinmunoblástico de célula T es un linfoma periférico de célula T (madura) agresivo. Los pacientes se presentan con adenopatía generalizada y síntomas consistentes con un proceso de enfermedad sistémica. El infiltrado neoplásico de células T expande las regiones

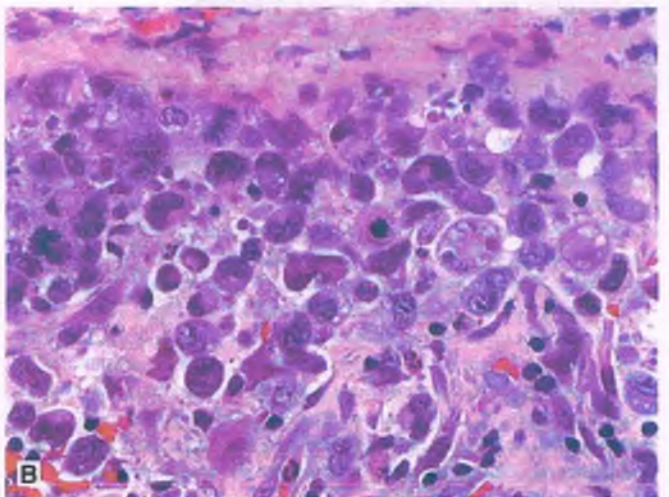
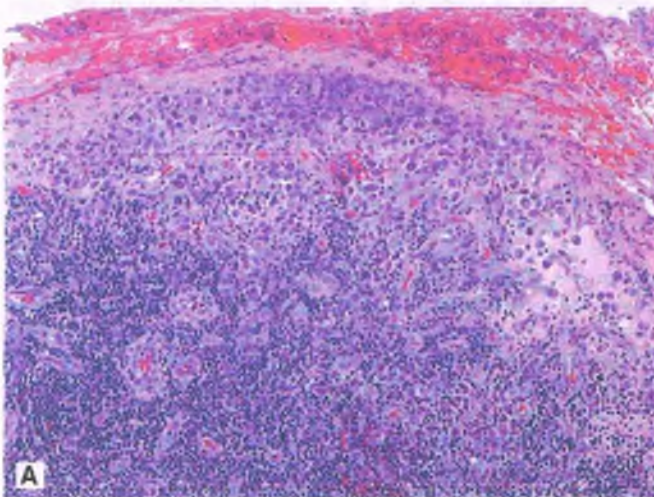


FIGURA 20-67. Linfoma anaplásico de células grandes (LACG). A. Ganglio linfático parcialmente destruido con acumulación de células malignas en el seno subcapsular. Este patrón común de LACG puede confundirse con el carcinoma metastásico. B. Las células del linfoma intrasinusoidal son grandes y pleomórficas. Las células con núcleos similares a riñones y una zona eosinófila cercana al núcleo se conocen como las células características que se observan en todas las variantes de LACG.

paracorticales de los ganglios linfáticos y se asocia con una proliferación sorprendente de vénulas de endotelio alto. Evidencia del VEB se encuentra en casi todos los casos; no obstante, el VEB se encuentra en las células B y no en las células T neoplásicas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El linfoma angioinmunoblástico de célula T se presenta en adultos y personas mayores. La mayoría de los pacientes llega a la primera consulta con una enfermedad avanzada y suele mostrar linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia, afección de la médula ósea, hipergammaglobulinemia y derrames en las cavidades corporales. Un exantema prurítico es también un dato común. Otros hallazgos de laboratorio incluyen aglutininas frías, anemia hemolítica, complejos inmunitarios circulantes y factor reumatoide positivo. Las personas con linfoma angioinmunoblástico de célula T son inmunodeficientes como consecuencia del proceso neoplásico, y la alta incidencia de células B positivas al VEB en estos pacientes es una consecuencia de la función inmunitaria alterada. El linfoma angioinmunoblástico de célula T es un linfoma agresivo con una supervivencia mediana de menos de 3 años. Con frecuencia, los pacientes mueren de complicaciones infecciosas. Algunos pacientes desarrollan un linfoma de célula B grande concomitante.



PATOLOGÍA: Los ganglios linfáticos afectados por el linfoma angioinmunoblástico de célula T muestran destrucción de la arquitectura parcial o completa a causa de una población heterogénea de células linfoides atípicas que van desde el tamaño pequeño hasta el intermedio, en el fondo de una red arborizante muy acentuada de vénulas de endotelio alto. Algunos casos contienen células de linfoma con abundante citoplasma claro y mínima atipia, en tanto que otros muestran una población de células linfoides grandes atípicas. Las células T neoplásicas expresan en su mayoría panantígenos de las células T (CD2, CD3, CD5 y CD7) y CD4 en la mayoría de los casos. Como hecho importante, las células del linfoma muestran un genotipo de células T colaboradoras foliculares con expresión de CD10, CXCL13 y PD1. El reordenamiento clonal del receptor de la célula T se encuentra en la mayoría de los casos y, además, una minoría de casos también muestra un reordenamiento del gen de la inmunoglobulina clonal (debido a la población expandida de células B positivas al VEB).

El linfoma de Hodgkin se caracteriza por las células de Hodgkin y las células de Reed-Sternberg contra un fondo inflamatorio

Estos linfomas fueron reconocidos y descritos por primera vez por Thomas Hodgkin, del Hospital Guy, en Londres, en 1832, y las primeras descripciones de la célula maligna característica fueron de Sternberg, en 1898, y Reed, en 1902 (desde entonces denominadas células de Reed-Sternberg, fig. 20-68). Se reconocen dos tipos de LH: linfoma de Hodgkin clásico y linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocitario. En contraste con los linfomas no de Hodgkin descritos antes, el LH suele originarse en un ganglio linfático o en cadenas de ganglios linfáticos y con frecuencia se disemina en forma contigua, se presenta sobre todo en personas jóvenes y contiene un número bajo de células neoplásicas en un fondo de células inflamatorias mixtas muy acentuado. *En la gran mayoría de los casos, las células neoplásicas en ambos tipos de LH se derivan de células linfoides de la etapa del centro germinal de la diferenciación de las células B.*



EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ETIOLÓGICOS: El LH es la enfermedad maligna más común en los estadounidenses con edades comprendidas entre los 10 y los 30 años. Al año, se reportan unos 8 000

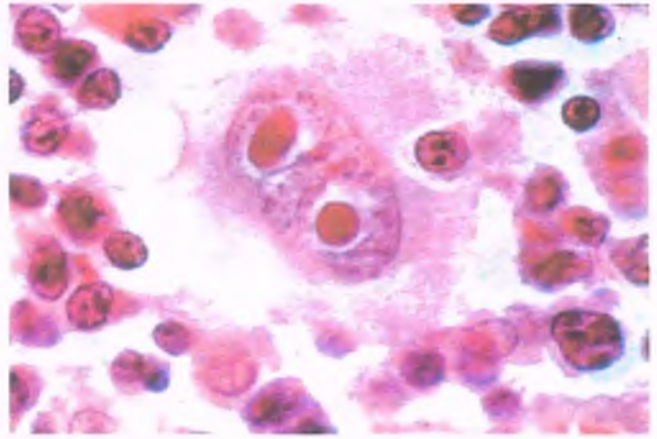


FIGURA 20-68. Célula clásica de Reed-Sternberg. Los núcleos con imagen en espejo contienen grandes nucléolos eosinófilos.

casos en Estados Unidos, para una incidencia de $3 \times 100\,000$ individuos. Éste es un poco más común en varones que en mujeres (4:2,5) y en blancos que en afroestadounidenses (3.5:2).

La variación geográfica en la incidencia de LH y algunas características clinicopatológicas que simulan un proceso infeccioso sugieren una etiología viral, pero se carece de pruebas que lo confirmen. La posibilidad de la transmisión horizontal (es decir, mediante contacto interpersonal) de un agente infeccioso ha sido sugerida por varias "miniepidemias" autolimitadas de LH en niños. No obstante, tal agrupamiento de casos aparentes es predecible en estudios estadísticos y no se ha confirmado por estudios epidemiológicos más amplios. Ha sido sugerida una posible interrelación entre el LH y la infección con el VEB. Los adultos jóvenes que han padecido la infección por el EB (mononucleosis infecciosa) tienen un riesgo incrementado en tres veces de desarrollar LH, y el genoma del VEB se identifica con frecuencia en la célula de Reed-Sternberg.

Los factores genéticos pueden desempeñar algún papel en la patogenia del LH. La frecuencia de ciertos subtipos de LH, en particular el LHAB18, es más alto en pacientes a los que se les diagnostica LH. Más aún, hay un riesgo incrementado en siete veces de LH en hermanos de pacientes con el trastorno y un riesgo incrementado en 100 veces cuando el hermano es un gemelo monocigoto.

El estado inmunitario también se observa como un factor en cuando menos algunos casos de LH. El LH es más frecuente en pacientes con inmunidad comprometida o con enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, y el LH representa alrededor del 7% de las enfermedades malignas que se observan en individuos con ataxia-telangiectasia, quienes presentan una incidencia incrementada en 100 veces de cáncer en general.

Desde el punto de vista histórico, la patogenia del LH ha sido difícil de estudiar, en parte debido a la incapacidad para definir el linaje y la clonalidad de las células de Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS), las cuales constituyen con frecuencia menos del 1% de la población celular total. Estudios recientes indican que en la mayoría de los pacientes con LH, el VEB está presente en las células de HRS. Los antígenos del VEB pueden demostrarse *in situ* en las células tumorales por inmunohistoquímica o hibridación *in situ* (fig. 20-69). El LH de celularidad mixta se relaciona con el VEB en el 70 al 80% de los casos, pero en menos del 40% de éstos cuando el tipo es la esclerosis nodular.

Linfoma de Hodgkin clásico

Este linfoma, conocido de manera formal como enfermedad de Hodgkin, es una neoplasia de células B (en la mayoría de los casos) compuesta

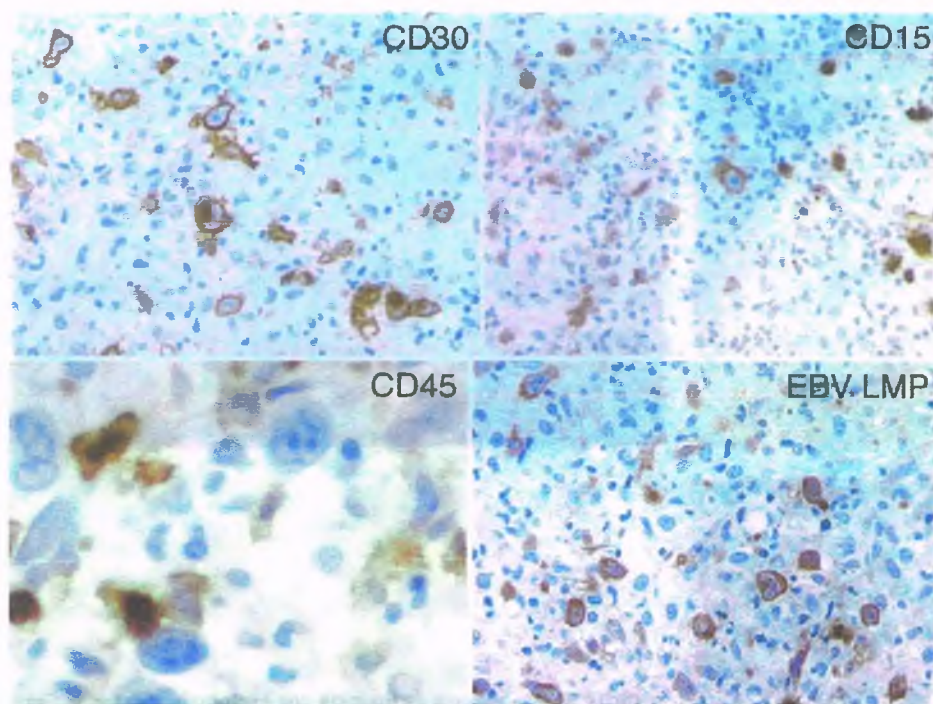


FIGURA 20-69. Inmunofenotipo de las células de Reed-Sternberg y de Hodgkin. Las células de Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) muestran la expresión uniforme del marcador de activación CD30. Las células de HRS muestran una positividad variable a CD15, y no expresan el antígeno leucocitario común CD45. La proteína de membrana latente del virus de Epstein-Barr (PML VEB) puede detectarse por inmunohistoquímica en un subgrupo de casos.

por células mononucleares de Hodgkin y células multinucleadas de Reed-Sternberg (fig. 20-68) en un medio celular inflamatorio reactivo que consiste en pequeños linfocitos (en su mayor parte de células T), células plasmáticas, histiocitos blandos y eosinófilos. Esto se relaciona con un incremento variable de los fibroblastos y/o con bandas características de fibrosis colágena (fig. 20-70). En la gran mayoría de los casos, las células de HRS se dispersan por separado y constituyen sólo una pequeña fracción de todas las células en el ganglio linfático afectado. El linfoma de Hodgkin clásico puede dividirse en cuatro subtipos histológicos, los cuales se basan en gran medida en la naturaleza del fondo de células inflamatorias y de fibroblastos asociados y en el aspecto de las células de HRS: 1) **esclerosis nodular**, 2) **mezcla celular**, 3) **riqueza linfocitaria** y 4) **agotamiento linfocitario**. Los cuatro subtipos comparten alteraciones en el inmunofenotipo y características genéticas similares, y en esencia los resultados son los mismos con los protocolos de radioterapia y quimioterapia actuales.



EPIDEMIOLOGÍA: Alrededor del 90 al 95% de todos los LH corresponde a linfomas de Hodgkin clásicos. La enfermedad tiene una edad de distribución bimodal, con un primer pico entre los 15 y los 35 años y un segundo pico en los adultos mayores. Los individuos con antecedentes de mononucleosis infecciosa causada por el VEB tienen una incidencia más alta de LH clásico.



PATOLOGÍA: Los ganglios linfáticos afectados por el LH clásico muestran destrucción arquitectónica a raíz de un número variable de células de HRS en un fondo celular inflamatorio mixto y cantidades variables de fibrosis (esclerosis) (fig. 20-70). Las células de Reed-Sternberg prototipo son grandes y cuentan cuando menos con dos lóbulos nucleares o núcleos y abundante citoplasma azul claro (fig. 20-68). Más todavía, los núcleos de las células de HRS clásicas tienen contornos nucleares irregulares, nucléolos eosinófilos prominentes y un halo perinuclear que da a las células el aspecto de “ojos de búho” o una inclusión viral. En ocasiones, las células de HRS sufren apoptosis, lo que resulta en células de aspecto momificado con citoplasma condensado y núcleos picnóticos. *A pesar de su aspecto característico, las células de HRS pueden ser difíciles de encontrar en el fondo reactivo*

denso, ya que de manera típica representan del 1 al 3% de las células totales en el tejido comprometido.

Las células de HRS expresan el marcador de activación linfoide CD30 en casi todos los casos (fig. 20-69). Además, también expresan el marcador CD15 de macrófagos/monocitos en el 85% de los casos. A diferencia de los linfomas de células B no de Hodgkin, las células de HRS neoplásicas no expresan de manera típica los antígenos de la célula B usuales como CD20 y CD79a, y también son negativas a CD45 (antígeno leucocitario común).

Este peculiar inmunofenotipo de las células de HRS, que incluye la falta de marcadores que indiquen la diferenciación en células B, resultó en décadas de confusión con respecto al origen de estas células, y no fue hasta el advenimiento de las técnicas diagnósticas moleculares avanzadas a fines de la década de 1990 que se encontró que la clonalidad de estas células se relacionaba con la de las células B que se originan en las células de los centros germinales. *Puede encontrarse un reordenamiento del gen de la inmunoglobulina clonal en más del 98% de las células de HRS aisladas de cortes de tejidos completos mediante técnicas de microdissección con láser.*

Las células de HRS producen numerosas citocinas que provocan efectos tisulares característicos. Los eosinófilos son atraídos por los efectos combinados de la IL-5 y la eotaxina, y la IL-6 puede atraer células plasmáticas. El factor de crecimiento transformante β activa fibroblastos y es posible que intervenga en la fibrosis nodular. Otros factores de crecimiento y citocinas producidos por las células de HRS son IL-2, 7, 9, 10 e IL-13.

Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular

El linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular se caracteriza por un engrosamiento fibroso de la cápsula de los ganglios linfáticos, con bandas de esclerosis que se extienden desde la cápsula hasta dentro de la corteza ganglionar, lo que resulta en la formación de nódulos (fig. 20-70 A). Las **células lacunares** son producto de una retracción artificial del tejido fijado con formaldehído (fig. 20-70 C). Los nódulos están compuestos de poblaciones de las células inflamatorias mixtas descritas antes y números variables de células de HRS clásicas y células lacunares. Este subtipo representa alrededor del 70% de todos los casos de LH

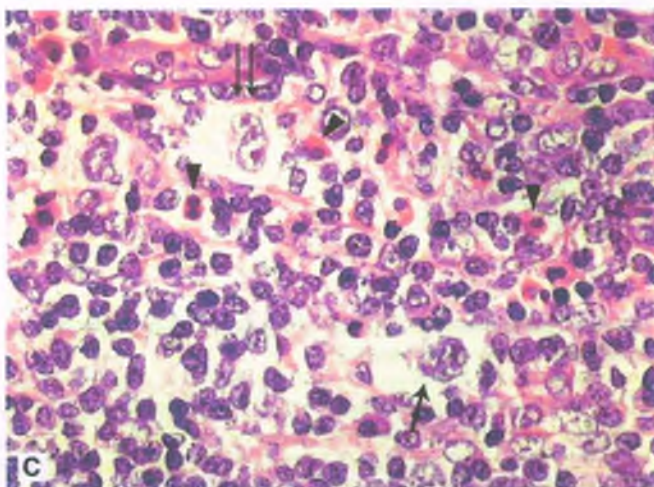
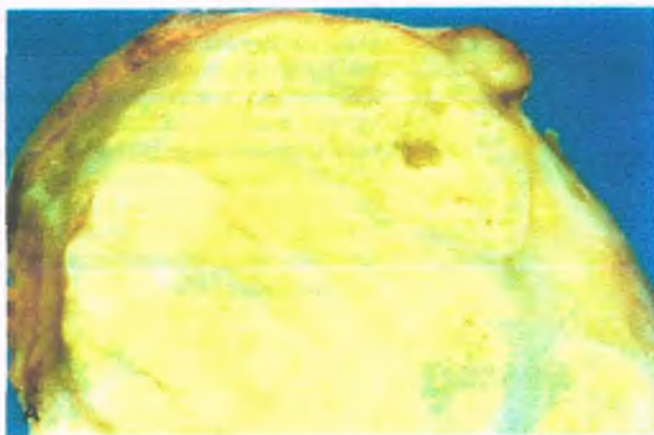


FIGURA 20-70. Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular. A. Fotografía directa en la que se muestra un ganglio linfático agrandado con una cápsula engrosada y amplias bandas de fibrosis que dividen al parénquima en nódulos diferentes. Son evidentes numerosos focos de necrosis (decoloraciones rojas-café). B. Una microfotografía de poco aumento demuestra amplias bandas de fibrosis. Hay un fondo inflamatorio denso. Las células de Reed-Sternberg son excepcionales. C. Una microfotografía del LH con esclerosis nodular muestra un fondo inflamatorio mixto con eosinófilos (*cabezas de flecha*), células de Reed-Sternberg (*flechas dobles*) y células lacunares (*flecha*).

clásico, y la mayoría de los casos se presenta en el grupo de edad comprendido entre los 15 y los 30 años. El compromiso mediastínico se encuentra en más del 80% de los pacientes y la enfermedad es voluminosa en más de la mitad de estos enfermos. Los síntomas B (tabla 20-20) se producen en hasta un 40% de los pacientes. La afectación de la médula ósea y la asociación con el VEB son relativamente bajas con respecto a los otros tipos. Por eso, este subtipo tiene mejor pronóstico comparado con los otros subtipos.

Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta

El linfoma de Hodgkin con celularidad mixta contiene células de HRS en un fondo inflamatorio mixto de eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y células plasmáticas (fig. 20-71), pero carece de la fibrosis nodular que se observa en el LH con esclerosis nodular. El LH con celularidad mixta representa alrededor del 25% del LH clásico, es el subtipo más frecuente en los pacientes infectados con el VIH-1 y muestra la relación más alta con el VEB. El LH con celularidad mixta es más común en la cuarta y quinta décadas de la vida. Los ganglios linfáticos cervicales son el sitio más común de compromiso inicial y, a diferencia del LH con esclerosis nodular, el compromiso mediastínico es raro en el LH con celularidad mixta. El resultado total en los pacientes es similar al del LH con esclerosis nodular con los regímenes terapéuticos modernos.

Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos

Los casos de linfoma de Hodgkin rico en linfocitos están marcados por la presencia de las células HRS clásicas en el fondo de un infiltrado linfocítico nodular (o rara vez difuso) compuesto por células B pequeñas y

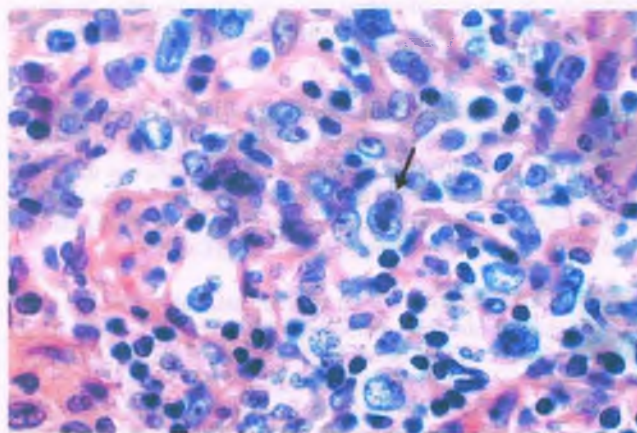


FIGURA 20-71. Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta. Microfotografía de un ganglio linfático en la que se muestran las células clásicas binucleadas y mononucleares de Reed-Sternberg (*flecha*) en un fondo inflamatorio mixto que incluye muchos linfocitos pequeños (células T). Obsérvese la ausencia de bandas fibróticas, las cuales ayudan a distinguir este subtipo del linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular.

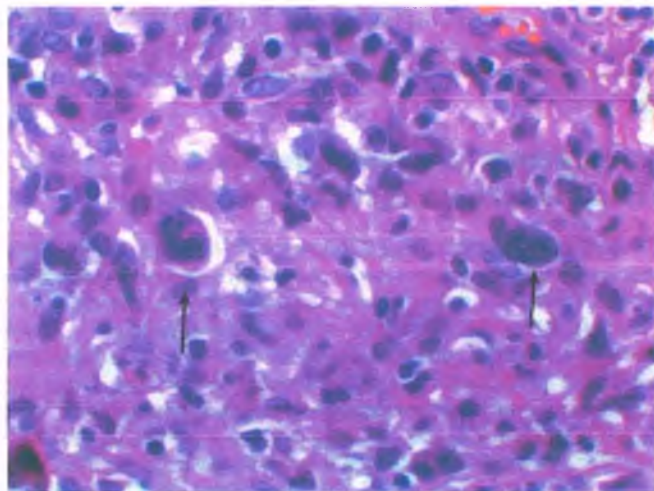


FIGURA 20-72. Linfoma de Hodgkin sin linfocitos. Se observan dos células de Hodgkin/Reed-Sternberg (*flechas*). El número de linfocitos reactivos en el fondo fibrótico está muy reducido. El diagnóstico diferencial en casos como éste incluye al linfoma de célula grande.

ausencia de eosinófilos, neutrófilos y esclerosis. Este subtipo es raro, ya que representa sólo el 5% de los casos de LH clásico y tiende a presentarse en las personas mayores. En general, los pacientes se presentan con la enfermedad en etapa baja y no suelen manifestar síntomas B. La supervivencia total es mejor que en todos los otros subtipos de LH clásico y similar a la que se observa en el LH nodular con predominio de linfocitos (v. a continuación).

Linfoma de Hodgkin carente de linfocitos

El linfoma de Hodgkin carente de linfocitos (LHCL) es el tipo menos común de LH clásico, entre los cuales representa menos del 1% de los casos. Desde el punto de vista histológico, muestra un predominio de células de HRS y/o una ausencia marcada de linfocitos en el fondo (agotamiento) (fig. 20-72). La mayoría de los pacientes en quienes se diagnostica LH carente de linfocitos corresponde al sexo masculino, con un rango de edad mediana entre 20 y 40 años. Con frecuencia, este subtipo se relaciona con la infección por el VIH. Hay una predilección por el compromiso de los ganglios linfáticos retroperitoneales (raro en otros tipos), los órganos abdominales y la médula ósea. En tanto se observa un pronóstico malo en los casos vinculados con la infección por el VIH, el curso de la enfermedad y su resultado son por otra parte similares a los de los otros subtipos. La distinción del linfoma no de Hodgkin es con frecuencia más difícil con este subtipo de LH clásico.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: De manera habitual, el LH se manifiesta como una adenopatía periférica insensible que afecta un ganglio linfático o un grupo de ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos cervicales y mediastínicos están comprometidos en más de la mitad de los casos y el mediastino anterior también suele estarlo, en especial en el tipo con esclerosis nodular. Con menos frecuencia, los ganglios linfáticos axilares, inguinales y retroperitoneales se presentan agrandados. Los grupos ganglionares linfáticos periféricos, como el antecubital, el poplíteo y el mesentérico, tienden a mantenerse preservados. De manera inicial, la propagación es menos predecible debido a la invasión vascular y a la diseminación hematológica (fig. 20-73). Los síntomas constitucionales ("B") se encuentran en el 40% de los pacientes con LH. Entre éstos se incluyen una fiebre de grado bajo, la que en ocasiones es cíclica (fiebre de Pel-Ebstein); sudores nocturnos, y pérdida de peso que excede el 10% del peso corporal. El

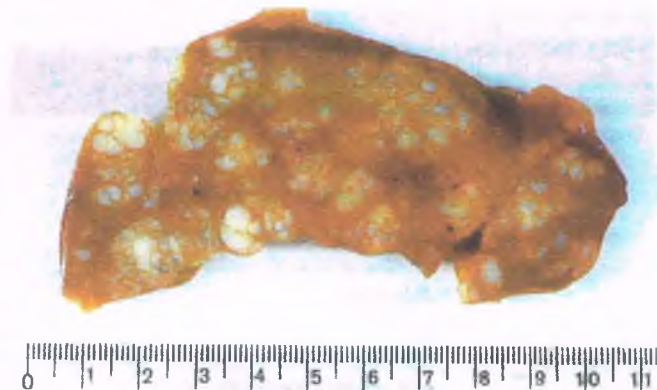


FIGURA 20-73. Linfoma de Hodgkin que afecta el bazo. Múltiples masas reemplazan al parénquima esplénico normal. La laparotomía y la esplenectomía ya no se realizan de manera rutinaria para propósitos diagnósticos y de estadificación.

prurito puede surgir conforme la enfermedad progresa. Por razones desconocidas, beber alcohol induce dolor en los sitios afectados en el 10% de los pacientes.

La función deficiente del linfocito T es característica del LH. Los defectos sutiles o de hipersensibilidad de tipo retardado, la cual puede detectarse en la mayoría de los pacientes, incluso en el momento del diagnóstico inicial, tienden a ser más pronunciados a medida que la enfermedad progresa. La anergia a las pruebas cutáneas con antígenos suele apreciarse desde el comienzo del LH. Esta disfunción inmunitaria se debe a los efectos inmunodepresores del tratamiento. En la mitad de los casos se observa una linfocitopenia absoluta (menor de 1500 células/ μ l), más a menudo en aquellos que se relacionan con el LH avanzado. La inmunidad humoral está intacta por lo general hasta una etapa tardía en el curso de la enfermedad.

El pronóstico del LH depende sobre todo de la edad del paciente y de la extensión anatómica de la enfermedad (es decir, la etapa). Un mejor pronóstico se vincula con 1) edad menor, 2) etapa clínica baja (es decir, de enfermedad localizada) y 3) ausencia de signos y síntomas "B". El completo Sistema de Estadificación de Ann Arbor (tabla 20-20), que se basa en la evaluación clínica y los datos radiográficos patológicos, se usa para asignar la etapa. En el pasado, la cirugía exploradora abdominal (laparotomía de estadificación) fue practicada en la búsqueda de compromiso abdominal, pero en la actualidad es una práctica excepcional. La médula ósea también se examina como parte del proceso de estadificación.

Las complicaciones del LH incluyen el compromiso de los órganos vitales por el crecimiento tumoral progresivo e infecciones secundarias como consecuencia del defecto primario en la hipersensibilidad de tipo retardado y los efectos inmunodepresores del tratamiento. El desarrollo de enfermedades malignas secundarias después del tratamiento es de especial preocupación, debido a que más del 15% de los pacientes tratados puede acabar por sufrir esta complicación. La LMA se desarrolla en el 5% de los pacientes y los linfomas agresivos de células grandes se presentan con menos frecuencia.

Linfoma de Hodgkin nodular con predominio de linfocitos

Este tipo de linfoma es diferente del LH clásico que acaba de explicarse. Aunque se clasifica como un LH, tiene características inmunomorfológicas y clinicopatológicas más parecidas a los linfomas no de Hodgkin de célula B indolentes que al LH clásico. Las células características en el linfoma de Hodgkin nodular con predominio de linfoci-

Tabla 20-20

Sistema de estadificación de Ann Arbor de la enfermedad de Hodgkin

Etapa IA o B*	I	Compromiso de una sola región ganglionar o
	I _E	De un órgano o sitio extralinfático único
Etapa IIA o B	II	Compromiso de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma o
	II _E	Con compromiso contiguo localizado de un sitio orgánico extralinfático
Etapa III A o B	III	Compromiso de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma o
	III _E	Con compromiso contiguo localizado de un órgano o sitio extralinfático o
	III _S	Con compromiso del bazo o
	III _{ES}	Con compromiso del bazo y de órgano o sitio extralinfático
Etapa IVA o B	IV	Compromiso difuso o diseminado de uno o más órganos extralinfáticos con o sin compromiso ganglionar asociado

*A, asintomático; B, presencia de síntomas constitucionales (fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso que exceda el 10% del peso corporal basal en los 6 meses precedentes).

tos (LHNPL) son variantes de las células de Hodgkin conocidas como células L y H (linfocitos e histiocitos), o células en "palomitas de maíz", debido a su aspecto histológico. Como en el LH clásico, en el LHNPL las células neoplásicas se encuentran en números bajos en los tejidos afectados.

El LHNPL es también una neoplasia que se origina en las células B del centro germinal. En contraste con el LH clásico, las células del linfoma en el LHNPL expresan antígenos específicos del linaje de células B (como CD20, CD79a e Ig de superficie) y son negativas a la expresión de CD15 y CD30. El reordenamiento del gen de la inmunoglobulina clonal se encuentra en casi todos los casos. Los genes reordenados de la cadena pesada de la inmunoglobulina muestran un grado alto de hipermutación somática en la región variable, lo que indica que su origen más probable se ubica en las células B del centro germinal.

El LHNPL representa casi el 5% de todos los LH. De manera predominante, afecta a varones en el grupo de edad de 30 a 50 años; también se presenta en personas más jóvenes, como niños. De manera típica, la enfermedad está localizada en el momento del diagnóstico (es decir, en la etapa I). Los ganglios linfáticos cervicales, axilares o inguinales son sitios usuales de la enfermedad. En contraste con el LH clásico, el compromiso mediastínico, esplénico y de la médula ósea es excepcional. El compromiso visceral también es poco común. A diferencia del LH clásico, el LHNPL tiende a "saltarse" regiones ganglionares anatómicas (es decir, una diseminación que no es contigua). Los signos y síntomas B están presentes en sólo el 20% de los casos. El LHNPL sigue un curso clínicamente indolente y rara vez es fatal. La supervivencia a 10 años de los pacientes con la enfermedad en etapa baja (etapas I o II) es mayor del 80%. El resultado es menos favorable en

pacientes con la enfermedad en una etapa avanzada. Entre las complicaciones se incluyen recurrencias, las cuales son comunes, y la progresión a un linfoma difuso de célula B grande, lo que sucede en el 3 al 5% de los casos.

Los trastornos linfoproliferativos se relacionan con una deficiencia inmunitaria

En tanto que gran parte de los linfomas no de Hodgkin y de Hodgkin que se describieron anteriormente se acompaña de disfunción inmunitaria, también se reconoce un grupo específico de trastornos linfoproliferativos relacionados con inmunodeficiencia. Estos trastornos incluyen enfermedades linfoproliferativas asociadas con trastornos inmunitarios primarios (como las deficiencias del ligando CD40 y de CD40, la inmunodeficiencia variable común, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de rotura de Nijmegen y el trastorno linfoproliferativo ligado al X), lesiones asociadas con la infección por el VIH, trastornos linfoproliferativos postrasplante y trastornos linfoproliferativos relacionados con deficiencias inmunitarias que resultan de otras causas yatrogenas de inmunodepresión.

Trastornos linfoproliferativos postrasplante

Los trastornos linfoproliferativos postrasplante (TLPT) se producen en individuos que están inmunodeprimidos como consecuencia de haber sido receptores de un órgano sólido, o de injertos de médula ósea o blastocitos. Estos trastornos son linfoides o plasmacitarios, y van desde proliferaciones que recuerdan a la mononucleosis infecciosa a los linfomas de células grandes manifiestos, los cuales son casi siempre del tipo de la célula B. En ocasiones, los TLPT tienen un fenotipo de célula T y algunos recuerdan al linfoma de Hodgkin o a neoplasias de células plasmáticas, como el mieloma múltiple y el plasmocitoma. *La mayoría de estos trastornos tiene una raíz patógena en infecciones virales por el virus de Epstein-Barr.* El factor de riesgo más importante para los TLPT inducidos por el VEB es la seronegatividad al VEB en el momento del trasplante.



EPIDEMIOLOGÍA: Numerosos factores se enlazan al riesgo de desarrollar un TLPT, como las características del paciente, los tipos de aloinjertos y los regímenes inmunosupresores, los cuales pueden variar entre instituciones. La incidencia de un TLPT sigue con mayor frecuencia un paralelismo muy cercano a lo extensa que resulte la inmunodepresión. Los pacientes con aloinjertos renales tienen la frecuencia más baja de TLPT (<1%), mientras que aquellos que reciben aloinjertos de corazón/pulmón o intestinales tienen la frecuencia más alta de TLPT (>5%). Los pacientes que reciben aloinjertos de blastocitos o médula ósea tienen un riesgo bajo de TLPT (de alrededor del 1%). El riesgo en tales individuos se vincula con el grado de coincidencia del HLA, ya que los trasplantes con HLA equivocados o no relacionados presentan las tasas más altas de TLPT. La incidencia de TLPT es más alta en niños y es más probable que sea una consecuencia de la infección primaria por el VEB en esta población de pacientes.



PATOGENIA MOLECULAR: La mayoría de los casos es secundaria al VEB, con un período de latencia promedio de menos de 1 año. Sin embargo, los casos negativos al VEB pueden evolucionar en más de 5 años después del trasplante. En los receptores de órganos sólidos, los linfocitos del *hospedador* se infectan con el VEB, pero en los receptores de aloinjertos de médula ósea, el TLPT es causado por linfocitos infectados del *donante*.



PATOLOGÍA: Las características histológicas del TLPT son variables y forman la base para categorizar estas lesiones.

- **Lesiones iniciales:** Estas lesiones se caracterizan por la hiperplasia plasmacitaria o los cambios similares a los de la mononucleosis infecciosa. Éstas tienden a suceder en pacientes más jóvenes, en particular en aquellos que no han tenido una infección previa por el VEB. Las lesiones iniciales afectan a ganglios linfáticos o amígdalas y adenoides, con más frecuencia que los sitios extraganglionares verdaderos. La regresión espontánea o la regresión con reducción en la inmunodepresión es el curso habitual; empero, en ocasiones algunas lesiones similares a la mononucleosis infecciosa pueden ser fatales. Las lesiones iniciales pueden ir seguidas por otras categorías de TLPT en el transcurso del tiempo.
- **TLPT polimorfos:** Estas lesiones están compuestas por una población heterogénea de células, como inmunoblastos, células plasmáticas y linfocitos de tamaño pequeño a intermedio. La proliferación linfoplasmacitaria e inmunoblástica atípica tiende a destruir la arquitectura del ganglio linfático y/o a formar masas extraganglionares destructivas. Éste es el tipo más común de TLPT que se observa en niños, y con frecuencia sigue a la infección primaria por el VEB. La presentación clínica es indistinguible de la de otros tipos de TLPT. Un número variable de casos se recupera con reducción de la inmunodepresión, pero otros progresan y requieren tratamiento citotóxico para linfomas. Las células atípicas en el TLPT polimorfo muestran genes de la inmunoglobulina reordenados de manera clonal, aunque las clonas detectables son menos obvias comparadas con las que se observan en el TLPT monomorfo (v. a continuación).
- **TLPT monomorfos:** Estas proliferaciones compuestas por linfocitos monoclonales B transformados o células plasmáticas llenan el diagnóstico de linfoma difuso por célula B grande o, menos a menudo, de linfoma de Burkitt o mieloma de célula plasmática o plasmacitoma (fig. 20-74). La presentación del TLPT monomorfo es parecida a la presentación de otros linfomas o neoplasias de células plasmáticas. En casi todos los casos se observan reordenamientos clonales del gen de la inmunoglobulina; la mayoría de los casos contiene geno-

mas clonales del VEB. Las anomalías citogenéticas son comunes. El tratamiento del linfoma se requiere en la mayoría de los casos. De manera típica, este tipo de TLPT no responde a la reducción de la inmunodepresión como los otros TLPT que ya fueron explicados.

- **TLPT tipo linfoma de Hodgkin clásico:** Este tipo excepcional de TLPT se produce con más frecuencia en pacientes de trasplantes renales, es casi siempre positivo al VEB y tiene características idénticas a las que se describieron en el linfoma de Hodgkin clásico.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con TLPT se presentan con síntomas inespecíficos como letargia, malestar, pérdida de peso y fiebre. La linfadenopatía y la disfunción del aloinjerto también son comunes. Algunos pacientes, sobre todo los niños, pueden presentarse con síntomas respiratorios obstructivos debido al agrandamiento de las amígdalas. Además de los ganglios linfáticos y las amígdalas, los TLPT afectan con frecuencia sitios extraganglionares y el tubo digestivo, los pulmones y el hígado son sitios comunes de enfermedad. Más todavía, los TLPT afectan con frecuencia al aloinjerto en sí y pueden causar confusión diagnóstica debido a que el rechazo del aloinjerto puede presentarse con características clínicas e histológicas similares. El pronóstico del TLPT es variable y depende en gran medida del tipo de lesión que se encuentra. Las llamadas lesiones "iniciales" tienden a regresar al reducirse la inmunodepresión sin pérdida del injerto. Otras formas que recuerdan a los linfomas declarados también pueden regresar al reducirse la inmunodepresión; no obstante, muchos de estos casos requieren tratamiento citotóxico adicional, como el tratamiento anti-CD20 y la quimioterapia o una combinación de ambos. Los receptores de aloinjertos de médula ósea/blastocito tienden a mostrar una mortalidad más alta como consecuencia del TLPT comparada con la que presentan los receptores de aloinjertos de órganos sólidos, y la mortalidad puede ser menor en niños que en adultos. La vigilancia de la carga viral del VEB en los pacientes seronegativos es una práctica común en muchos centros de trasplantes y ha conducido a una incidencia disminuida en el número de pacientes que se presentan con un TLPT diseminado.

Trastornos linfoproliferativos relacionados con inmunodeficiencia yatrógena

De manera primaria, estos trastornos se presentan en pacientes que fueron tratados con fármacos inmunodepresores para la atención de enfermedades autoinmunitarias u otras afecciones (con exclusión del trasplante). Las proliferaciones linfoides que se observan en este grupo de pacientes son similares a las que se aprecian en pacientes con TLPT, y van desde trastornos polimorfos hasta linfoma difuso de célula B grande, linfoma periférico de célula T o linfomas similares al de Hodgkin clásico. El metotrexato, el cual se ha usado en forma extensa para tratar a la artritis reumatoide, fue el primer agente inmunodepresor reportado con una relación confirmada con trastornos linfoproliferativos. Agentes más novedosos usados para tratar la artritis reumatoide, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral α , se han vinculado con una prevalencia más alta de linfoma comparados con los de la población sana de la misma edad. Como la mayoría de los TLPT, los trastornos linfoproliferativos yatrógenos se vinculan con frecuencia con el VEB, pero el VEB solo no es el único factor de riesgo importante en el desarrollo del linfoma; si son determinantes de importancia la estimulación antigénica crónica causada por la enfermedad inflamatoria del paciente y sus antecedentes genéticos. Cerca del 50% de todos los casos tiene una presentación extraganglionar, con el tubo digestivo, la piel, el hígado, el bazo, los pulmones, los riñones, la glándula tiroidea y la médula ósea, así como los tejidos blandos, como los sitios más frecuentes de compromiso. Las restantes características clínicas son similares a las que se relacionan con linfomas que se presentan en pacientes inmunocompetentes. Desde el punto de vista histológico, muchos de estos tumores se parecen al linfoma difuso de célula B grande o al linfoma

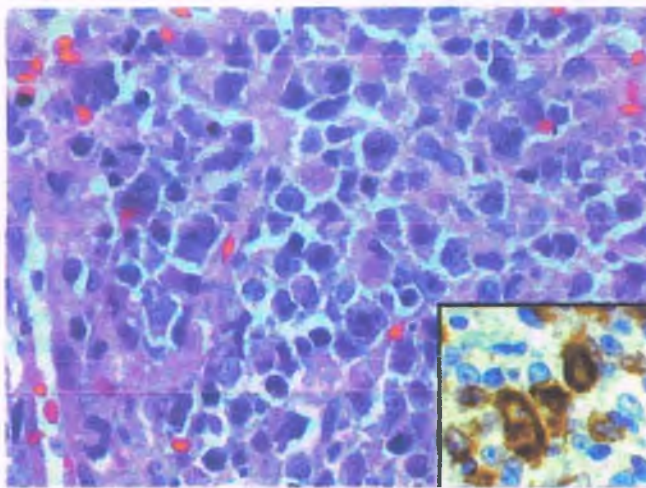


FIGURA 20-74. Trastornos linfoproliferativos postrasplante (TLPP). El TLPP de tipo monomorfo se caracteriza por la proliferación difusa de células linfoides grandes con reordenamientos del gen de la inmunoglobulina clonal. Las características histológicas son más frecuentemente similares con las de los linfomas difusos de células B grandes que se producen en pacientes inmunocompetentes. En la mayoría de los casos, los linfocitos neoplásicos son positivos para el virus de Epstein-Barr, lo cual puede valorarse con facilidad mediante tinciones inmunohistoquímicas (inserto).

clásico de Hodgkin. Como los TLPT, gran parte de los trastornos linfoproliferativos ytrógenos muestra cuando menos una respuesta parcial después del retiro de la medicación inmunodepresora. La mayor parte de las respuestas se produce en casos con células positivas al VEB. En este contexto, la supervivencia total de los pacientes con LDCBG es cercana al 50%.

Trastornos histiocitarios

Las proliferaciones histiocitarias pueden presentarse en contextos neoplásicos y no neoplásicos

Entre los trastornos no neoplásicos están la enfermedad de Rosai-Dorfman (histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, v. a continuación), enfermedades por almacenamiento como la de Niemann-Pick, la enfermedad de Gaucher y la de Tangier (v. cap. 6) y los síndromes hemofagocitarios.

Trastornos hemofagocitarios

Todos los trastornos hemofagocitarios comparten características comunes de un defecto inmunológico que resulta en la desregulación del sistema inmunitario y en los incrementos consecuentes de ciertas citocinas, lo que produce una activación inadecuadamente regulada de la célula T y el macrófago. Las células asesinas naturales (NK) son normales en número, pero muestran capacidad insuficiente para regular a las células presentadoras de antígenos, lo que conduce a la activación descontrolada de las células T CD-8⁺. En consecuencia, los niveles de citocinas proinflamatorias (v. cap. 4), como TNF- α , IL-6 e IFN- γ , están elevados. Los síndromes hemofagocitarios pueden ser genéticos o adquiridos. El diagnóstico se establece mediante una combinación de criterios clínicos y patológicos que incluyen: 1) fiebre por encima de 38,5°C, 2) esplenomegalia, 3) anemia, 4) trombocitopenia, 5) hipertrigliceridemia e 6) hipofibrinogenemia, acompañados de hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo o los ganglios linfáticos. En tales órganos, se pueden encontrar macrófagos que han fagocitado células hematopoyéticas normales (fig. 20-75).

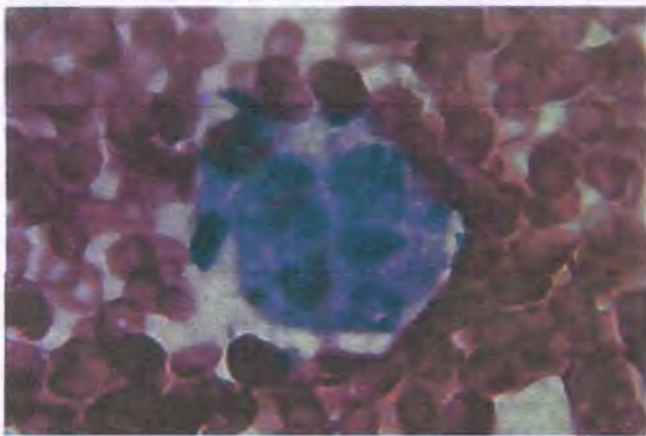


FIGURA 20-75. Síndrome hemofagocítico. Desde el punto de vista morfológico, este trastorno se caracteriza por la fagocitosis de las células hematopoyéticas por parte de los macrófagos tisulares. Lo que se muestra aquí es un macrófago engullendo células de la médula ósea.

Los síndromes hemofagocitarios hereditarios incluyen de manera habitual mutaciones en el gen del *PFRI*. Como hecho característico, estos trastornos se presentan en niños, se vinculan con la activación y proliferación de macrófagos benignos y se caracterizan por la hemofagocitosis, síntomas sistémicos (fiebre, etc.) y la reducción de elementos hematopoyéticos en una o más series de la sangre. Los defectos inmunitarios celulares también pueden acompañar a estas manifestaciones clínicas.

El síndrome hemofagocitario adquirido puede presentarse en diversos contextos. Entre éstos se incluyen infecciones virales (infecciones primarias con VEB, CMV, VIH, parvovirus), paludismo, *E. coli*, histoplasmosis y enfermedades malignas hematológicas como los linfomas de células T y NK. En ocasiones, las enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico) también se relacionan con este síndrome.

Las neoplasias solitarias son trastornos raros derivados de macrófagos, células dendríticas o histiocitos

La incidencia verdadera de estos tumores se desconoce, ya que muchos permanecieron poco reconocidos y caracterizados hasta hace poco tiempo. Las características clinicopatológicas de este grupo de neoplasias son amplias y van desde la indolente a la agresiva. Las entidades reconocidas de este grupo de neoplasias incluyen: **histiocitosis de células de Langerhans, sarcoma histiocitario y folicular y sarcomas de células dendríticas interdigitantes**. Sólo se entra en detalles en relación con la primera.

La histiocitosis de células de Langerhans es una proliferación neoplásica de las células de Langerhans que se produce sobre todo en la niñez

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) representa un espectro de proliferaciones poco comunes de las células de Langerhans. Las enfermedades que se originan en estas células van desde un compromiso asintomático en un solo sitio, como el hueso o los ganglios linfáticos, hasta un trastorno multiorgánico sistémico y agresivo. Las células de Langerhans son fagocitos mononucleares derivados de células precursoras de la médula ósea. Se encuentran en la epidermis, los ganglios linfáticos, el bazo, el timo y los tejidos mucosos. Las células de Langerhans ingieren, procesan y presentan antígenos a los linfocitos T. En los ganglios linfáticos, las células de Langerhans se denominan **células interdigitantes del retículo**.

La etiología y patogenia de la HCL se desconoce. La demostración reciente de la frecuente, pero no invariable, clonalidad de las células de Langerhans en todas las formas de HCL sugiere con firmeza que se trata de un trastorno neoplásico. Lactantes, niños y adultos jóvenes constituyen la población más afectada. La extensión de la enfermedad y la velocidad de progresión se correlacionan en forma inversa con la edad en el momento de la presentación. Ciertos epónimos se anexaron de manera tradicional a las diversas presentaciones de la HCL, pero estos términos se usan con poca frecuencia.

La forma menos agresiva se denomina **granuloma eosinófilo**. Es un trastorno localizado, suele ser autolimitado, y por lo general corresponde al hueso. Con frecuencia, los ganglios linfáticos, la piel y los pulmones pueden estar menos comprometidos. El granuloma eosinófilo afecta los niños mayores (de 5 a 10 años) y los adultos jóvenes (menores de 30 años), en particular varones, y representa alrededor del 75% de las HCL.

En algunos casos, estas lesiones se presentan como trastornos multifocales y por lo general indolentes, que afectan un solo sistema orgánico, en gran medida el óseo. Los niños de 2 a 5 años de edad se presentan en general con múltiples lesiones óseas, en ocasiones relacionadas con masas de tejidos blandos. Estas manifestaciones se denominaron alguna vez enfermedad de Hand-Schüller-Christian.

BAZO

Anatomía y función

La más rara de todas las formas de esta enfermedad (menos del 10% de los casos) es una variante aguda y diseminada de la HCL que de manera habitual se presenta en lactantes y niños menores de 2 años de edad. No hay predominio de género. Las lesiones cutáneas y la hepatoesplenomegalia y linfadenopatía, así como las lesiones óseas, junto con la pancitopenia son características. En la literatura médica más antigua, ésta se denomina **enfermedad de Letterer-Siwe**.



PATOLOGÍA: A pesar de su heterogeneidad clínica, las HCL comparten datos histopatológicos comunes (fig. 20-76). Las células se acumulan en un ambiente que contiene eosinófilos, histiocitos y linfocitos pequeños. Las células de Langerhans son grandes (15 a 25 μm de diámetro), con núcleos hendidos, cromatina vesicular delicada y pequeños nucléolos. Mediante microscopía electrónica, se observa de manera usual una inclusión citoplasmática característica, tubular o en forma de bastón, con un centro denso y una vaina externa doble, el **gránulo de Birbeck**. Con frecuencia, un extremo del gránulo es bulboso, en cuyo caso se parece a una raqueta de tenis. Los marcadores característicos de la célula inmunitaria idéntica a la de las células de Langerhans epidérmicas incluyen a la proteína S-100 y a CD1a.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las manifestaciones clínicas de la HCL reflejan a los sitios afectados. El compromiso de la piel, sobre todo en la variante de Letterer-Siwe, toma la forma de una dermatitis seborreica o ecematoide, más marcada en el cuero cabelludo, la cara y el tronco. La otitis media es común. La linfadenopatía indolora localizada o generalizada y la hepatoesplenomegalia son frecuentes. Las lesiones líticas del hueso causan dolor o sensibilidad a la palpación. Las manifestaciones óseas de la HCL se explican en el capítulo 26. La proptosis (protrusión del globo ocular) puede ser una complicación de la infiltración de la órbita. La diabetes insípida se produce cuando el eje hipotálamo-hipofisario se afecta. **La tríada clásica de diabetes insípida, proptosis y defectos en los huesos membranosos se presenta en sólo el 15% de los casos de la enfermedad de Hand-Schüller-Christian.** El pronóstico de la HCL depende en primer lugar de la edad en el momento de la presentación, la extensión de la enfermedad y la velocidad de progresión. En general, el trastorno es autolimitado y benigno en las personas mayores (granuloma eosinófilo), en tanto que en niños menores de 2 años (enfermedad de Letterer-Siwe) tiende a ser peor. Rara vez, el curso clínico es agresivo e indistinguible del de una neoplasia maligna.

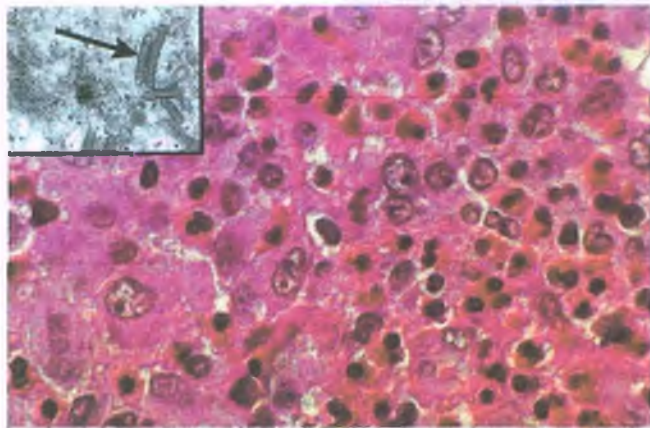


FIGURA 20-76. Granuloma eosinófilo. Un corte de una costilla afectada muestra células de Langerhans proliferadas y numerosos eosinófilos. *Inserta.* Una micrografía electrónica muestra gránulos de Birbeck (*ffecha*) en la histiocitosis de Langerhans.

El bazo es un órgano linfoide que desempeña su papel principal en la filtración de la sangre al eliminar las células anormales o senescentes, los complejos inmunitarios y las bacterias opsonizadas. El peso del bazo normal se ubica entre 100 g y 170 g, y es impalpable durante la exploración física. La estructura que soporta al bazo consiste en una cápsula fibrosa, radiaciones de trabéculas fibrosas y un marco estrómic delicado de fibras reticulares (fig. 20-77). La arteria esplénica ingresa por el hilio y se ramifica en arterias trabeculares, que siguen el curso de las trabéculas fibrosas. El bazo se divide en áreas de pulpa roja y blanca. Esta división es útil porque la mayoría de las enfermedades afecta un compartimento o el otro.

PULPA BLANCA: El tejido linfoide del bazo, denominado pulpa blanca, está compuesto de masas de linfocitos T y B que encierran una arteria central. El dominio de la célula T está localizado en la vaina linfoide periarteriolar; el dominio de la célula B consiste en folículos y una zona marginal perifolicular. Las arterias foliculares, que se originan en la arteria central, ingresan en los folículos de células B y concluyen en los senos marginales, en la unión entre las pulpas blanca y roja. Los linfocitos circulantes abandonan el sistema vascular desde los senos marginales y transcurren hasta sus dominios respectivos de células B y T. Los linfocitos dejan la pulpa blanca y entran en la pulpa roja por medio de los mismos senos marginales.

Como parte del sistema linfoide periférico, los linfocitos efectores B y T de la pulpa blanca efectúan una función inmunitaria para el sistema circulatorio comparable con la función inmunológica de los ganglios linfáticos. La pulpa blanca es 1) una fuente de protección de la infección de la sangre de una infección sanguínea, 2) un sitio principal para la síntesis de anticuerpos IgM opsonizantes y 3) un sitio de producción de linfocitos y células plasmáticas.

PULPA ROJA: La pulpa roja está compuesta por una red de cordones estrómicos y senos vasculares. La sangre que procede de las arterias penicilares se vacía directamente en los senos (circulación cerrada), con drenaje subsecuente hacia las venas trabeculares y por último a la vena esplénica. Una fracción pequeña (5 al 10%), es derivada hacia los cordones esplénicos (circulación abierta) y filtrada en forma lenta a través de una red tachonada de macrófagos fagocíticos. La sangre reingresa entonces en los sinusoides a través de estrechas hendiduras compuestas de delgadas células endoteliales con orientación longitudinal y fibras anulares de orientación radial.

De manera primaria, la pulpa roja es un filtro diseñado para tamizar y eliminar células defectuosas o extrañas. En los cordones esplénicos, los eritrocitos son sujeto de selección sostenida por fagocitos mononucleares y deben ser deformables para atravesar los estrechos intersticios que se sitúan entre las células endoteliales de revestimiento. También, los eritrocitos deben ser capaces de soportar la hipoxia, la hipoglucemia y la acidosis que son características del microambiente de los cordones estrómicos. Los macrófagos esplénicos reconocen y fagocitan a los eritrocitos senescentes y dañados. De manera habitual, el bazo efectúa la eliminación de alrededor de la mitad de los eritrocitos más viejos, en tanto que los restantes se destruyen en el hígado, la médula ósea y otros componentes del sistema fagocitario mononuclear. Después de la fagocitosis y la destrucción de los eritrocitos, el hierro se almacena en primera instancia como hemosiderina en los macrófagos. Luego se libera, se une a la transferrina y se transporta hacia la médula ósea para reutilizarse en la síntesis de nuevos eritrocitos. Las inclusiones eritrocitarias anormales, como los cuerpos de Howell-Jolly (remanentes de ADN nuclear), los cuerpos de Heinz (hemoglobina desnaturalizada) y los gránulos sideróticos (hierro) son reconocidos y retirados por los macrófagos, sin destrucción del eritrocito.

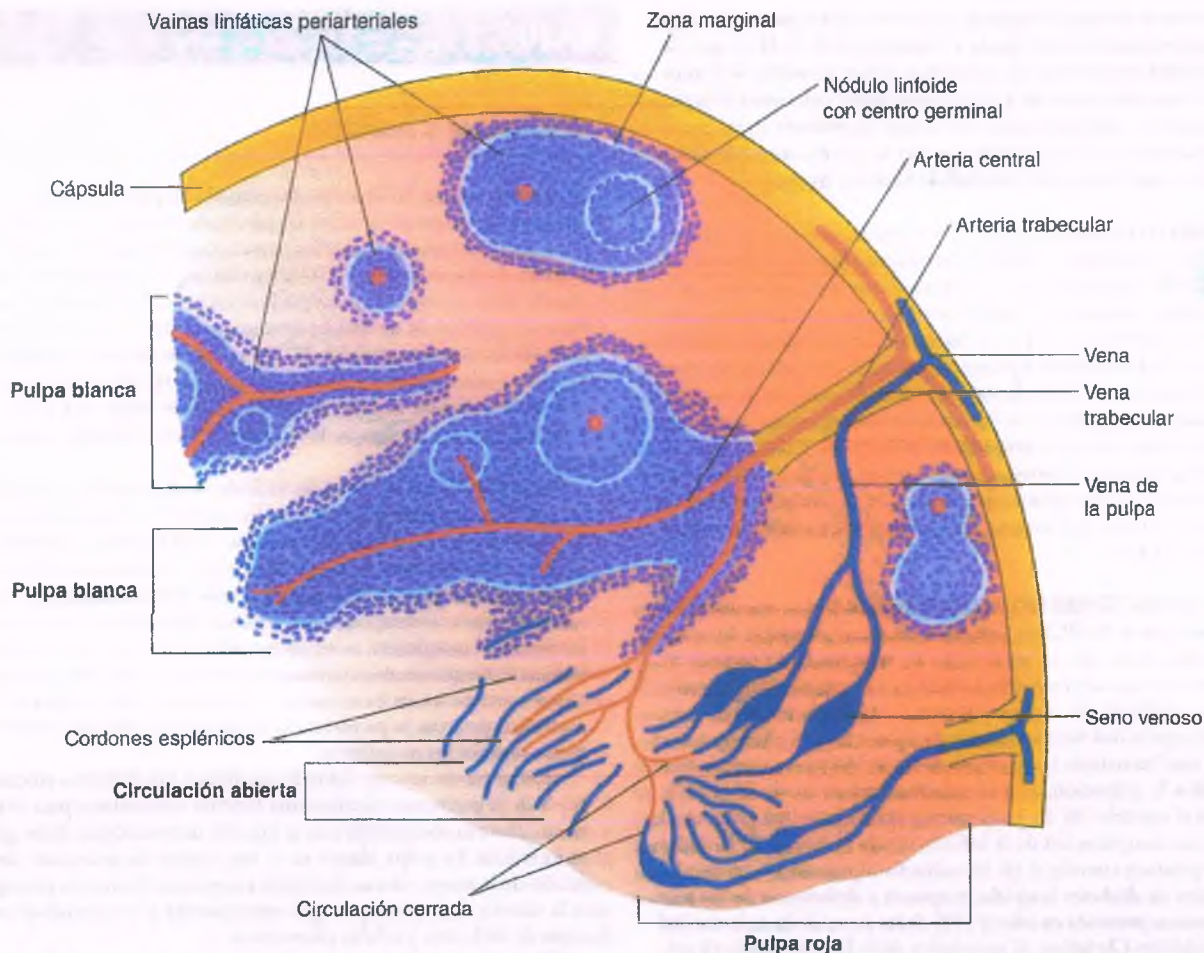


FIGURA 20-77. Estructura del bazo normal.

Algunos lípidos membranosos de los eritrocitos en maduración se eliminan en la pulpa roja. En ausencia de esta función, como sucede después de una esplenectomía, puede haber un exceso de membranas eritrocitarias en relación con el contenido de hemoglobina, lo que condiciona la acumulación central de la hemoglobina y un aspecto de célula en "blanco de tiro".

La mayoría de las células eritroides normales sobrevive, como los granulocitos y las plaquetas. Por último, ingresan en las venas trabeculares y abandonan el hilio a través de la vena esplénica. Un tercio de las plaquetas del fondo plaquetario de la sangre y una fracción pequeña de granulocitos son sometidos a un secuestro normal en el bazo sin que ello cause ningún daño a las células. En contraste, no hay secuestro esplénico significativo de eritrocitos y la esplenectomía es seguida sólo por un aumento en las cuentas plaquetaria y granulocítica.

Trastornos del bazo

El **hiperesplenismo** es un trastorno funcional que, como ya se destacó (v. anemia hemolítica), se caracteriza por anemia, leucopenia, trombocitopenia e hiperplasia compensadora de la médula ósea. El hiperesplenismo es una situación en la cual las funciones esplénicas normales están reducidas por alguna enfermedad o están ausentes a consecuencia de una esplenectomía. El deterioro en la filtración expone a un riesgo

mayor de bacteriemia grave y de leucocitosis y trombocitosis leves. Los remanentes nucleares y los cuerpos de Howell-Jolly se encuentran en muchos de los eritrocitos circulantes.

La **asplenia**, o **ausencia congénita del bazo**, es rara y se observa en 1 de cada 40 000 nacimientos, y con frecuencia se observa junto con otras anomalías congénitas. La **asplenia adquirida**, que sigue a un período de hiperesplenismo, es común en los adultos jóvenes con anemia de células falciformes. En tales pacientes, los infartos múltiples acaban en atrofia e hipoesplenismo. A menudo, los infartos son dolorosos debido a las complicaciones de la periesplenitis fibrinosa. En ausencia del secuestro esplénico de eritrocitos, con la falta consecuente de eliminación de la membrana y de los restos intracelulares excesivos, muchos eritrocitos se convierten en células objetivo y contienen remanentes nucleares, cuerpos de Howell-Jolly o incluso núcleos intactos.

El **bazo accesorio** es la anomalía congénita más común y se encuentra en alrededor del 16% de las esplenectomías pediátricas. Los bazos accesorios suelen ser solitarios y se localizan en el hilio esplénico, en la cola del páncreas o en el epiplón gastroesplénico. Después de la esplenectomía, los bazos accesorios pueden aumentar de tamaño de forma considerable, pero rara vez se vuelven lo suficientemente grandes para restablecer las funciones del bazo perdido. Otras anomalías congénitas del bazo incluyen a la poliesplenia con múltiples masas esplénicas pequeñas, fusión, hamartomas y quistes.

Esplenomegalia reactiva

El bazo es un miembro destacado de los sistemas linfopoyético y mononuclear fagocitario, y la **esplenomegalia** es común en una variedad de enfermedades benignas y malignas sin relación (tabla 20-21). La esplenitis aguda se origina como consecuencia de infecciones transmitidas por la sangre. De manera típica, el bazo se congestiona, con infiltración de las pulpas roja y blanca por neutrófilos y células plasmáticas. En la mayoría de los casos, el bazo se agranda de forma moderada (400 g).

En las **parasitemias aguda y crónica**, la pulpa roja puede estar congestionada con los parásitos y sus productos de desecho. Con frecuencia, el bazo se presenta agrandado de manera masiva en el paludismo crónico (hasta de 10 kg). Muestra un engrosamiento fibroso de la cápsula y las trabéculas, con una coloración gris pizarra a negro de la pulpa como consecuencia de la fagocitosis del pigmento palúdico (hematina). La esplenomegalia se observa en alrededor de la mitad de los pacientes con mononucleosis infecciosa y en ocasiones se complica por una rotura esplénica fatal. La infiltración de los sistemas capsular y trabecular y de los vasos sanguíneos por elementos linfoides debilita

la estructura de soporte del bazo y participa en la **rotura esplénica traumática** de la mononucleosis infecciosa. Al microscopio, los cordones y los senos de la pulpa roja están infiltrados por una población polimorfa de inmunoblastos T y B que puede incluir grandes formas multinucleadas.

En los **trastornos inflamatorios crónicos**, la esplenomegalia está causada por la hiperplasia de la pulpa blanca. Los centros germinales son prominentes, como en la artritis reumatoide, y la pulpa roja muestra un incremento relacionado de fagocitos mononucleares, inmunoblastos, células plasmáticas y eosinófilos. En el lupus eritematoso sistémico, también se observa la necrosis fibrinoide de la cápsula y el engrosamiento concéntrico, o en “piel de cebolla”, de las arterias penicilares y las arteriolas centrales de la pulpa blanca.

Esplenomegalia congestiva

La congestión pasiva crónica del bazo causa esplenomegalia e hiperesplenismo. Lo anterior es más común en pacientes con hipertensión portal causada por cirrosis, trombosis de la vena porta o esplénica o insuficiencia cardíaca derecha. La congestión esplénica también se observa en anemias hemolíticas hereditarias y hemoglobinopatías. Las causas hereditarias comunes de la anemia hemolítica son la esferocitosis y la eliptocitosis hereditarias, así como las hemoglobinopatías, como la talasemia y la anemia de células falciformes. En tales afecciones, los eritrocitos son rígidos y quedan atrapados en la medida en que intentan pasar a través de los cordones esplénicos.

El bazo en la anemia de células falciformes

El bazo presenta un agrandamiento modesto (300 a 700 g), y tiene una cápsula engrosada fibrótica. La acentuación focal de la fibrosis capsular conduce a un aspecto como “recubierto de azúcar”. La superficie de corte es firme y el color varía de rosado a rojo profundo, de acuerdo con la extensión de la fibrosis. Al microscopio, los senos venosos están distendidos con eritrocitos y rodeados por macrófagos cargados de hemosiderina. Más adelante, como una consecuencia de la hipoxia y los infartos, el parénquima se vuelve fibrótico y la pulpa roja es hipocelular. Los focos de hemorragias lejanas o viejas persisten como **cuerpos de Gamna-Gandy**, los cuales son nódulos fibróticos que contienen hierro y sales de calcio incrustadas en las fibras de colágeno y elásticas. La pulpa blanca tiende a atrofiarse.

Esplenomegalia infiltrativa

El bazo puede estar agrandado por un incremento en la celularidad o por el depósito de material extracelular, como la amiloidosis. Los macrófagos esplénicos se acumulan en las infecciones crónicas, las anemias hemolíticas y en una diversidad de enfermedades por almacenamiento, entre las cuales la enfermedad de Gaucher es el prototipo (v. cap. 6). Una diversidad de trastornos neoplásicos efectivos de la médula ósea se acompaña de hematopoyesis extramedular y un incremento correspondiente en el tamaño del bazo. La esplenomegalia también es causada por la infiltración de células malignas en trastornos proliferativos hematológicos como las leucemias y los linfomas, y un síndrome hemofagocitario relacionado con virus.

Esplenomegalia causada por quistes y tumores

Los **quistes esplénicos** son raros, y los más comunes son en realidad los pseudoquistes. Estos últimos están revestidos por una pared fibrosa y son el residuo de hemorragias o infartos previos. Los **quistes hidatídicos equinocócicos** son los quistes más comunes en todo el mundo en áreas endémicas de *Echinococcus granulosus* (v. cap. 9), pero son muy raros en Estados Unidos.

Tabla 20-21

Causas principales de esplenomegalia

Infecciones

Aguda

Subaguda

Crónica

Trastornos inflamatorios inmunitarios

Síndrome de Felty

Lupus eritematoso

Sarcoidosis

Amiloidosis

Tiroiditis

Anemias hemolíticas

Trombocitopenia inmunitaria

Hipertensión de la vena esplénica

Cirrosis

Trombosis o estenosis de las venas esplénica o porta

Insuficiencia cardíaca derecha

Neoplasia primaria o metastásica

Leucemia

Linfoma

Enfermedad de Hodgkin

Síndromes mieloproliferativos

Sarcoma

Carcinoma

Enfermedades por almacenamiento

Gaucher

Niemann-Pick

Mucopolisacaridosis

Los tumores esplénicos primarios son también bastante raros. Las neoplasias vasculares son las neoplasias no hematopoyéticas más comunes que comprometen el bazo. Estos tumores incluyen tumores benignos (p. ej., hemangiomas y linfangiomas). De manera habitual de tipo cavernoso, contienen grandes espacios revestidos de endotelio y varían desde focos diminutos a lesiones que ocupan la mayor parte del bazo. Los hemangiomas están ocupados por eritrocitos y los linfangiomas por linfa. Otros tumores benignos son los gliomas de células endoteliales y los hemangiendotelomas.

El tumor maligno primario más común del bazo es el hemangiosarcoma. El hemangiosarcoma esplénico es una neoplasia rara y muy maligna de las células endoteliales vasculares que tiende a producir metástasis en el hígado a través del drenaje portal. Otras enfermedades malignas como los linfomas malignos o el LH suelen ser parte de una enfermedad generalizada. Pese a su gran aporte sanguíneo y función filtrante, el bazo rara vez se afecta por tumores metastásicos. El microambiente, con su abundancia de macrófagos y linfocitos, pareciera ser desfavorable para el crecimiento tumoral. Los tumores metastásicos suelen observarse sólo en una etapa tardía del curso de una neoplasia ampliamente metastásica.

TIMO

Las teorías que se refieren a la categorización histórica del timo como un órgano endocrino han sido sumamente desacreditadas. Con todo, se sabe que el timo elabora varios factores (hormonas tímicas) que desempeñan un papel clave en la maduración del sistema inmunitario y el desarrollo de la tolerancia inmunitaria. Sobre esta base, en este capítulo se explican ciertas entidades que guardan relación con anomalías del timo.

Anatomía y función

Desde el punto de vista embrionario, el timo deriva del tercer par de bolsas faríngeas, con una contribución inconstante del cuarto par. El órgano muestra un aspecto piramidal irregular, con su base de localización inferior y sus dos lóbulos fusionados en la línea media. Su cápsula fibrosa se extiende dentro del parénquima, donde forma tabiques que delimitan lobulillos. El timo está en gran medida relacionado con el tamaño y el peso corporal totales en el nacimiento, cuando promedia alrededor de 15 g. Continúa su crecimiento hasta la pubertad, cuando puede pesar de 30 a 40 g.

Al examen microscópico, los lobulillos muestran una **corteza externa** y una **médula interna**. La corteza consiste en linfocitos muy apiñados, que al encontrarse en esta localización se denominan **timocitos**. Los timocitos están mezclados con unas pocas células epiteliales y mesenquimatosas. La médula contiene muchas más células epiteliales y algunos pocos timocitos. Los **corpúsculos de Hassall** son estructuras medulares que se hallan queratinizadas de manera focal, con agregados concéntricos de células epiteliales características del timo.

El timo es el sitio clave para la diferenciación de los linfocitos T (v. cap. 4). También tiene una pequeña población de células neuroendocrinas, lo que puede explicar la aparición de tumores neuroendocrinos en este órgano. El timo también muestra un complemento de células mioideas, las cuales se parecen al músculo estriado, pero que se consideran células epiteliales. Las células mioideas pueden desempeñar un papel en la patogenia autoinmunitaria de la miastenia grave.

Con inicio en la pubertad, el timo comienza a involucionar y continúa disminuyendo de tamaño en la etapa adulta. De manera inicial, los timocitos corticales están disminuidos con respecto a las células

epiteliales. Al final, el timo consiste en islas de células epiteliales carentes de linfocitos y agregados de corpúsculos de Hassall separados por tejido adiposo.

Agenesia y displasia

Las alteraciones en el timo varían desde su ausencia completa (**agenesia**) o **hipoplasia** grave, hasta una situación en la cual el timo es pequeño pero muestra una arquitectura normal. Algunas glándulas pequeñas muestran **displasia tímica**, que se caracteriza por la ausencia de timocitos, unos pocos corpúsculos de Hassall, si acaso, y sólo componentes epiteliales. Varias anomalías del desarrollo guardan relación con deficiencias inmunitarias (v. cap. 4) y trastornos hematológicos.

- La **inmunodeficiencia combinada grave** representa un grupo de síndromes con diferencias genéticas que se caracterizan por defectos de los linfocitos T y B y se acompañan de una displasia tímica grave. Se han observado los modos hereditarios ligados al X y los autosómicos recesivos. La inmunodeficiencia combinada grave puede ser causada por mutaciones en cuando menos 10 genes diferentes. La forma más común es el tipo ligado al X, causada por mutaciones en el *IL-2RG*, un gen del receptor de esta citocina. Las formas hereditarias recesivas autosómicas comunes incluyen la deficiencia de la desaminasa de adenosina y la *IL-7Ra*.
- El **síndrome de delección del cromosoma 22q11.2** (síndromes de **DiGeorge**, **velocardiofacial**, de **Shprintzen**, de **anomalía conotruncal**, de **cara** y **síndrome de Cayler**) es un espectro de afecciones superpuestas causadas por delecciones 22q11.2. Es uno de los síndromes genéticos más comunes relacionados con manifestaciones clínicas variables (180 como mínimo). Los pacientes con el síndrome de DiGeorge tienen una falla en el desarrollo de la tercera y la cuarta bolsas branquiales, que resulta en la agenesia o en la hipoplasia del timo y de las glándulas paratiroides, defectos cardíacos congénitos, facies dismórfica y una diversidad de otras anomalías congénitas. En consecuencia, los pacientes tienen hipocalcemia y una deficiencia de inmunidad celular, con una susceptibilidad particular a la infección por *Candida*. Informes recientes indican que los pacientes con el síndrome de delección 22q11.2 se encuentran también en un riesgo incrementado de sufrir enfermedades psíquicas. Las anomalías endocrinas incluyen hipocalcemia, disfunción tiroidea y estatura baja. El diagnóstico, sospechado en datos clínicos, puede establecerse con facilidad mediante un análisis FISH.
- El **síndrome de Nezelof** se caracteriza por linfopenia, tejido linfoide hipoplásico, arquitectura tímica anormal y función anormal de la célula T. Es parecido al síndrome de DiGeorge, excepto por la falta de compromiso paratiroideo y cardíaco.
- El **síndrome de Wiskott-Aldrich** es una inmunodeficiencia recesiva ligada al X causada por mutaciones en el gen codificante de la proteína WAS y caracterizado por un timo hipoplásico, infecciones recurrentes, eczema y trombocitopenia (v. cap. 4). Los pacientes tienen susceptibilidad aumentada a las enfermedades malignas linfoides y a los trastornos autoinmunitarios.
- La **disgenesia reticular** es una forma grave y muy rara de deficiencia inmunitaria que se caracteriza por un timo vestigial y una insuficiencia del desarrollo de los blastocitos de la médula ósea, lo que resulta en linfopenia, granulocitopenia y muerte en útero o en el período neonatal. El defecto primario que perturba la diferenciación de las precursoras de las células mieloides y linfoides se desconoce en estos momentos.
- La **hipogammaglobulinemia de tipo suizo** es un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por hipoplasia o displasia tímica grave. Los lactantes con esta afección no tienen linfocitos ni corpúsculos de Hassall en el timo y mueren en unos pocos años

a causa de una diversidad de infecciones. La anomalía representa una falla del esbozo tímico del cuello para descender al mediastino.

- La ataxia telangiectasia es una ataxia cerebelosa autosómica recesiva relacionada con inmunodeficiencia, telangiectasia, sensibilidad aumentada a la radiación ionizante y la aparición frecuente de linfomas. El timo involucionado carece de diferenciación epitelial y de corpúsculos de Hassall. La ataxia telangiectasia clásica es consecuencia de dos mutaciones ATM truncantes que causan la pérdida completa de la cinasa de proteína ATM.

Hiperplasia tímica

La hiperplasia tímica implica la presencia de folículos linfoides en el timo sin relación con el tamaño de la glándula (fig. 20-78). El peso total del timo suele encontrarse dentro del rango normal, aunque puede estar incrementado. Los folículos contienen centros germinales y están compuestos en gran medida por linfocitos B que contienen IgM e IgD. Los folículos tienden a ocupar y distorsionar las zonas medulares.

La relación mejor conocida de la hiperplasia tímica es con la miastenia grave (cap. 27), en la cual dos terceras partes de los pacientes presentan esta anomalía tímica. Como hecho interesante, las células epiteliales y mioideas tímicas contienen la proteína del receptor nicotínico de la acetilcolina, lo que sugiere una fuente potencial para el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra este receptor. La hiperplasia folicular tímica también puede encontrarse en otras enfermedades en las que se supone que la autoinmunidad desempeña un papel, como en la enfermedad de Graves, en la enfermedad de Addison, en el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia y la artritis reumatoide.

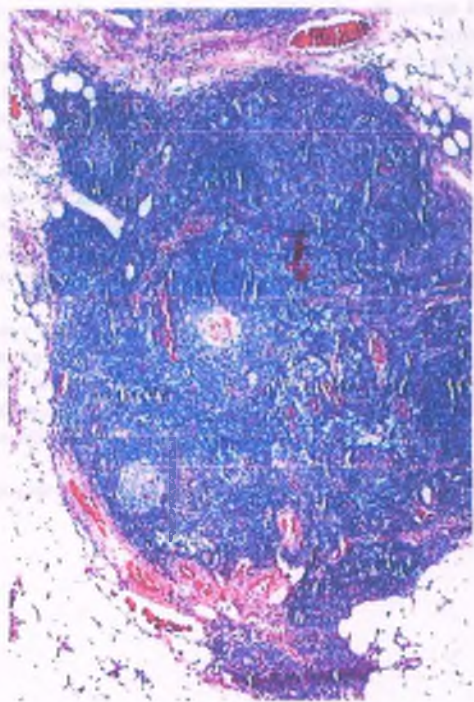


FIGURA 20-78. Hiperplasia tímica. Este timo resecado de un paciente con miastenia grave muestra folículos linfoides con centros germinales.

Timoma

El timoma es una neoplasia de las células epiteliales tímicas. Este tumor se presenta casi siempre en la vida adulta y en la mayoría de los casos (80%) es benigno.



PATOLOGÍA: La mayor parte de los timomas se halla en el mediastino anterosuperior, aunque unos pocos se han descrito en otras localizaciones en las que se encuentra el tejido tímico, como el cuello, el mediastino medio y posterior y el hilio pulmonar. Los timomas benignos son masas de forma irregular que van desde unos pocos centímetros a 15 cm o más en su dimensión mayor. Son encapsulados, firmes y de color gris amarillento, y se observan divididos en lobulillos por tabiques fibrosos (fig. 20-79). Los tumores grandes muestran focos de hemorragia, necrosis y degeneración quística. En algunas instancias, el timoma completo se vuelve quístico y se requieren múltiples cortes para identificar la naturaleza verdadera de la lesión.

Al examen microscópico (fig. 20-80), los timomas consisten en una mezcla de células epiteliales neoplásicas y linfocitos no tumorales. Las proporciones de estos elementos varían en cada caso e incluso entre diferentes lobulillos. Las células epiteliales tienen forma rechoncha o fusiforme y sus núcleos son vesiculares. En casos en los que predominan las células epiteliales, pueden mostrar una diferenciación organoide, lo que incluye espacios perivascularales que contienen linfocitos y macrófagos, rosetas de células tumorales y espirales que sugieren la formación frustrada de corpúsculos de Hassall.

MIASTENIA GRAVE: El 50% de los pacientes con miastenia grave son portadores de un timoma. Por el contrario, una tercera parte a una mitad de pacientes con timoma desarrolla miastenia grave. La presencia de timoma en personas con miastenia grave es más común en varones mayores de 50 años.

Cuando el timoma se acompaña de síntomas miasténicos, las células epiteliales son regordetas más que fusiformes. Los antígenos relacionados con los receptores nicotínicos de la acetilcolina también se han detectado en los timomas. La hiperplasia tímica está casi siempre presente en el tejido tímico no tumoral y los folículos linfoides pueden incluso presentarse en el timoma.

OTRAS ENFERMEDADES RELACIONADAS: El timoma también se relaciona con muchas otras enfermedades inmunitarias. Más del 10% de los pacientes presenta hipogammaglobulinemia, y el 5% tiene hipopla-



FIGURA 20-79. Timoma. En el corte transversal, el tumor es blanquecino y tiene una superficie abultada con áreas hemorrágicas. Obsérvese la porción anexada de timo normal.

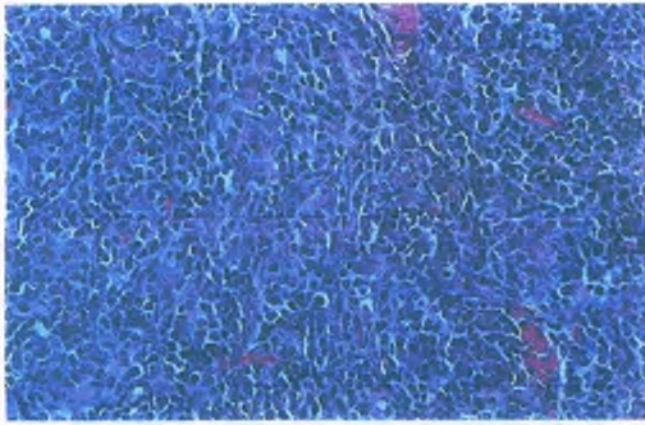


FIGURA 20-80. Características microscópicas de los timomas. El tumor consiste en una mezcla de células epiteliales neoplásicas y de linfocitos no tumorales.

sia eritroide. En contraste con la situación relacionada con la miastenia grave, el componente epitelial de los timomas es fusiforme en estos casos. Otras enfermedades vinculadas incluyen miocarditis, dermatomiositis, artritis reumatoide, lupus eritematoso, esclerodermia y síndrome de Sjögren. Ciertos tumores malignos también se han relacionado con el timoma, como la leucemia/linfoma de célula T y el mieloma múltiple.

El timoma maligno invade de forma local y puede enviar metástasis

Una cuarta parte de los timomas no presenta cápsula y muestra características malignas.



PATOLOGÍA: El timoma maligno de tipo I es el cáncer más común del timo, y prácticamente es indistinguible del timoma benigno, encapsulado con bases histológicas. Sin embargo, penetra la cápsula, se implanta en las superficies pleural y pericárdica y envía metástasis a los ganglios linfáticos, los pulmones y los huesos.

El timoma maligno de tipo II es un tumor raro, invasivo, que también se denomina carcinoma tímico. Su morfología es muy variable y toma la forma del carcinoma de célula escamosa, del carcinoma similar al linfoepitelioma (idéntico al que se encuentra en la orofaringe; v. cap. 25), una variante sarcomatoide (carcinosarcoma) y varios otros patrones raros. Estas variantes comparten un aspecto epitelial diferente, y un tumor mediastínico que carece de estas características quizá no es un carcinoma tímico.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El timoma maligno se trata mediante resección quirúrgica y radioterapia. La quimioterapia se añade en casos con metástasis distantes. El pronóstico del timoma benigno es excelente. La presencia o ausencia de síntomas miasténicos tiene un valor pronóstico escaso. Para los timomas malignos de tipo I, el pronóstico se correlaciona con la extensión

de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con timomas de tipo II muere dentro de los 5 años que siguen al diagnóstico.

Otros tumores del timo son excepcionales

TUMORES NEUROENDOCRINOS: Numerosos tumores neuroendocrinos, que son similares en su aspecto e historia natural a los tumores comparables de cualquier sitio, se originan en el timo. Entre éstos se incluyen los carcinoides (típicos y atípicos) y los carcinomas (de célula pequeña y grande). Los tumores neuroendocrinos son inmunorreactivos a las citoqueratinas (AE1/AE3, CAM-5.2) y a los marcadores endocrinos (sinaptosina, cromogranina, NSE). La ACTH puede ser producida en tales tumores, lo que causa el síndrome de Cushing. Como hecho curioso, la expresión nuclear del factor 1 de transcripción tiroidea (TTF-1) se reporta negativo en muchos tumores neuroendocrinos típicos.

CARCINOIDE: Los tumores carcinoides tímicos son malignos y tienden a invadir de manera local y a producir metástasis amplias, aunque si están bien circunscritos pueden curarse mediante resección local. Como hecho de interés, una tercera parte de estos pacientes presenta un síndrome de Cushing, pero el síndrome carcinoide es excesivamente raro. Los tumores carcinoides tímicos se presentan de manera esporádica, en la forma familiar, y en el contexto de las neoplasias endocrinas múltiples (NEM)-1 y 2A. También se ha descrito la asociación con la neurofibromatosis tipo I. La mayoría de los carcinoides tímicos es atípica (categoría intermedia) con mitosis frecuentes y/o necrosis.

CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS: Los carcinomas de células pequeñas, indistinguibles de los que se pueden reconocer en el pulmón, también pueden originarse en el timo. Los carcinomas de células pequeñas tímicos pueden estar mezclados con carcinomas de células escamosas.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES: Los tumores de células germinales representan el 20% de todos los tumores mediastínicos. Se supone que se originan en células que se dejan atrás cuando las células germinales migran durante la embriogénesis. La histología de los tumores de células germinales mediastínicas es la misma que la de las gónadas (v. caps. 17 y 18). El teratoma quístico maduro es el más común. El seminoma, el carcinoma embrionario, el tumor del seno endodérmico, el teratocarcinoma, el teratoma inmaduro y el coriocarcinoma también se presentan. Los tumores de células germinales mixtos son comunes. En ocasiones, los tumores de células germinales mediastínicos pueden contener un componente maligno de tipo somático de sarcoma, carcinoma o de enfermedades malignas hematológicas. Salvo en el caso del teratoma quístico maduro, el cual afecta a ambos sexos por igual, los otros tumores se producen con mayor frecuencia en varones y el seminoma tímico se origina sólo en este sexo. El pronóstico es similar al de los tumores comparables de las gónadas, excepto para el caso de los tumores de células germinales no seminomatosas mediastínicas, los cuales son más agresivos.

Otras lesiones incluyen tumores estrómicos benignos y malignos. El timolipoma es una masa benigna, bien circunscrita compuesta de tejido adiposo maduro y parénquima tímico poco notable. Los sarcomas estrómicos tímicos son tumores mesenquimatosos malignos de grado bajo, con morfología variable, pero de naturaleza liposarcomatosa con bastante frecuencia.

Las masas no neoplásicas incluyen quistes tímicos, mesoteliales y de tipo entérico.

GLÁNDULA HIPÓFISIS**Anatomía****Hipopituitarismo****Adenomas hipofisarios**

- Adenoma lactótrofo
- Adenoma somatótrofo
- Adenoma corticótrofo
- Adenoma gonadótrofo
- Adenomas tirótrofos
- Adenomas hipofisarios no funcionales
- Adenomas plurihormonales
- Carcinoma hipofisario

Lesiones hipofisarias distintas a las adenomatosas**Hipófisis posterior****Eje hipotálamo-hipófisis****GLÁNDULA TIROIDES****Anatomía****Función****Anomalías congénitas****Bocio no tóxico****Hipotiroidismo**

- Hipotiroidismo primario (idiopático)
- Hipotiroidismo bociógeno
- Hipotiroidismo congénito

Hipertiroidismo

- Enfermedad de Graves
- Bocio tóxico multinodular
- Adenoma tóxico

Tiroiditis

- Tiroiditis aguda
- Tiroiditis autoinmunitaria crónica
- Tiroiditis subaguda
- Tiroiditis silente
- Tiroiditis de Riedel

Adenoma folicular de tiroides**Cáncer tiroideo**

- Carcinoma papilar de tiroides
- Carcinoma folicular de tiroides
- Carcinoma medular de tiroides
- Carcinoma anaplásico (indiferenciado) de tiroides
- Linfoma tiroideo

GLÁNDULAS PARATIROIDES**Anatomía y fisiología****Hipoparatiroidismo**

- Disminución de la secreción de hormona paratiroidea
- Seudohipoparatiroidismo

Hiperparatiroidismo primario

- Adenoma paratiroideo
- Hiperplasia paratiroidea primaria
- Carcinoma paratiroideo
- Características clínicas del hiperparatiroidismo

Hiperparatiroidismo secundario**CORTEZA SUPRARRENAL****Anatomía****Hiperplasia suprarrenal congénita**

- Deficiencia de 21-hidroxilasa
- Deficiencia de 11 β -hidroxilasa

Insuficiencia corticosuprarrenal

- Insuficiencia suprarrenal primaria crónica (enfermedad de Addison)
- Insuficiencia suprarrenal aguda
- Insuficiencia suprarrenal secundaria

Hiperfunción suprarrenal

- Hiperfunción suprarrenal dependiente de corticotropina
- Hiperfunción suprarrenal independiente de corticotropina
- Otras etiologías del síndrome de Cushing independiente de corticotropina
- Características clínicas del síndrome de Cushing
- Hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn)

Tumores suprarrenales diversos**MÉDULA SUPRARRENAL Y CUERPOS****CROMAFINES****Anatomía y función****Feocromocitoma**

- Distribución suprarrenal
- Paraganglioma
- Síndromes de adenomatosis endocrina múltiple

Neuroblastoma

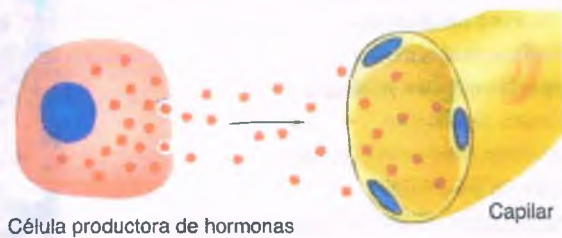
- Ganglioneuroma

GLÁNDULA PINEAL**Anatomía y función****Neoplasias**

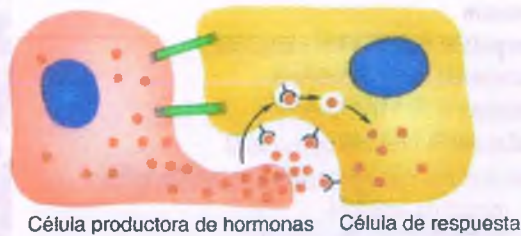
La función principal del sistema endocrino es la comunicación. Los sistemas nervioso y endocrino muestran superposición en cuanto a los mediadores solubles a los que recurren y las funciones que cumplen, no obstante la característica definitoria del sistema endocrino es su capacidad para comunicarse a distancia por efecto de mediadores solubles, las hormonas

El término **hormona** (del griego *horman*, poner en movimiento) se aplica a las sustancias químicas secretadas por glándulas que carecen de conductos (es decir, endocrinas) hacia la sangre circulante, que las conduce hasta el órgano diana. Muchas hormonas se ajustan a esta definición,

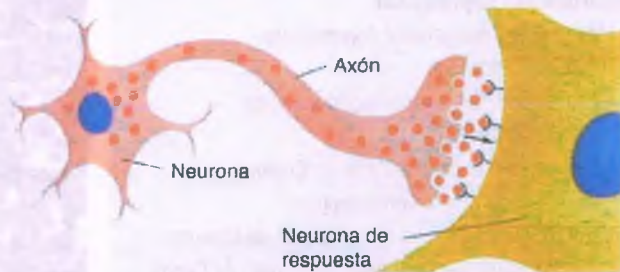
Endocrinos (p. ej., insulina, ACTH, hormona paratiroidea)



Paracrinos (p. ej., somatostatina, bombesina)



Sinápticos (p. ej., acetilcolina, dopamina)



Neuroendocrinos (p. ej., vasopresina, adrenalina)

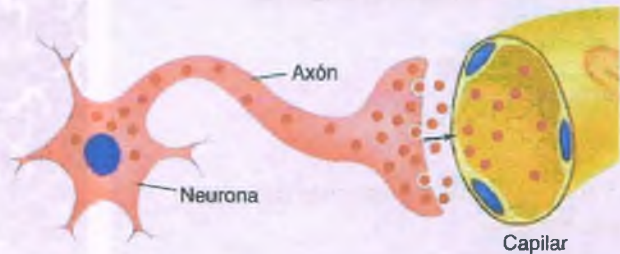


Figura 21-1. Mecanismos de comunicación química entre células. Los mensajes biológicos pueden transmitirse por medio de mecanismos distintos a la vía endocrina clásica que depende de la circulación. Entre otras se encuentran las modalidades de comunicación paracrina, sináptica y neuroendocrina.

como la hormona tiroidea, los corticosteroides y las hormonas hipofisarias. En contraste, algunas sustancias que se reconocen como hormonas de manera tradicional, como las catecolaminas, se sintetizan en sitios diversos y pueden actuar ya sea en el punto de secreción o transportarse por medio de la circulación. Otros mediadores solo actúan en compartimentos circulatorios restringidos (p. ej., las hormonas hipotalámicas solo actúan sobre la hipófisis y llegan a ella a través de tributarias porta, sin ingresar a la circulación sistémica). Por último, muchas hormonas ejercen su efecto en los mismos tejidos en los que se sintetizan, como la sustancia de inhibición mülleriana. Estas variantes de comunicación entre células mediada por químicos se resumen en la figura 21-1.

Para poder considerarse una hormona, un mensajero químico debe unirse a un receptor, ya sea en la superficie de la célula o en su interior. Las hormonas actúan ya sea sobre el blanco efector final o sobre otras glándulas, que a su vez producen otra hormona. Por ejemplo, la hormona tiroidea actúa de manera directa sobre muchos tipos de células periféricas, en tanto que la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se libera a partir de la hipófisis e induce a la glándula tiroidea a secretar hormona tiroidea. Los trastornos del sistema endocrino pueden inducir una producción excesiva o insuficiente de hormonas. Además, la insensibilidad de los tejidos diana determina efectos similares a los que se relacionan con la producción insuficiente de hormonas.

GLÁNDULA HIPÓFISIS

Anatomía

La glándula **hipófisis**, que también se denomina pituitaria, se ubica dentro de la silla turca, que forma parte del hueso esfenoides en la base del cerebro. La glándula se compone de dos lóbulos: la **adenohipófisis** o lóbulo anterior, que constituye hasta un 80% de la glándula y se encuentra poblada por células epiteliales, y el lóbulo posterior o **neurohipófisis**, que es una estructura de origen neural (fig. 21-2). La glándula en el adulto mide alrededor de 1.3 x 0.9 x 0.6 cm, y pesa 0.6 g. La hipófisis se ubica en proximidad al quiasma óptico y a los nervios craneales

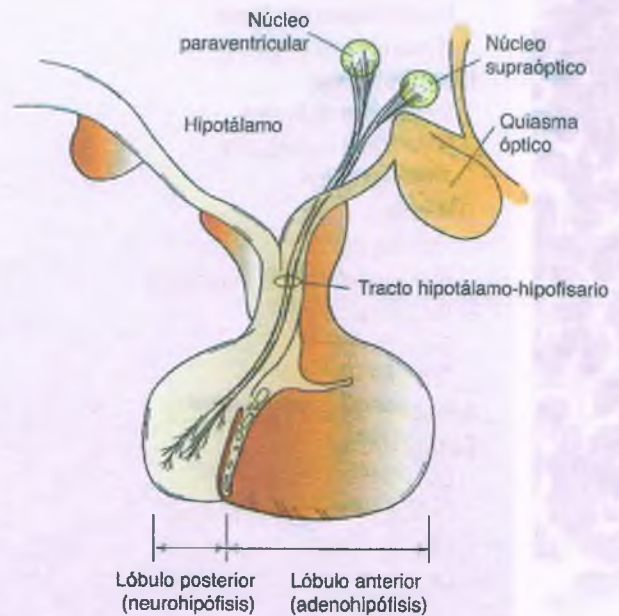


Figura 21-2. La glándula hipófisis.

III, IV, V y VI; de esta manera, los tumores de la glándula pudieran causar ceguera parcial o distintas parálisis de los pares craneales.

Los dos lóbulos de la hipófisis tienen una anatomía distinta y derivan de diferentes estructuras embrionarias. El lóbulo anterior se desarrolla a partir de la bolsa de Rathke, una evaginación endodérmica que deriva de la cavidad oral en desarrollo. En su trayecto de migración este conducto craneofaríngeo puede dejar restos de epitelio plano dentro del esfenoides, que en una fase posterior pudieran dar origen a un tumor que se conoce como craneofaringioma. La neurohipófisis se origina como una proyección cerebral que se orienta en sentido podálico y permanece conectada al hipotálamo por medio del tallo hipofisario. Flanqueado a ambos lados por los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis se ubica el lóbulo intermedio, un vestigio compuesto por cavidades quísticas escasas recubiertas con epitelio cúbico o cilíndrico.

La hipófisis cuenta con una circulación doble, que se compone de un sistema porta complejo que tiene origen en el hipotálamo, y de una irrigación sanguínea arterial y venosa independiente. El sistema porta hipofisario transporta las hormonas hipotalámicas estimulantes e inhibitorias hacia el lóbulo anterior. El drenaje venoso de la hipófisis sigue al seno cavernoso hasta los dos senos petrosos inferiores.

En el hipotálamo se originan axones y fibras nerviosas amielínicas, que pasan por el tallo de la hipófisis para inervar la neurohipófisis. Estos nervios regulan la secreción de arginina-vasopresina (hormona antidiurética [hormona antidiurética]) y oxitocina, que se sintetizan en el hipotálamo, se almacenan en el lóbulo posterior y se liberan luego hacia la circulación sistémica.

Las células del lóbulo anterior de la hipófisis se disponen en cordones unidos contenidos en un estroma muy vascularizado. Según sus características de tinción con hematoxilina y eosina, estas células se dividen de manera clásica en dos grupos con un número idéntico (sensibles a la tinción y cromóforas, que no captan la tinción). Los gránulos citoplasmáticos de las células sensibles a la tinción adquieren una tinción ya sea acidófila (eosinófila; 40%) o basófila (10%). *Sin embargo, puesto que se comprobó que las propiedades de tinción de los gránulos no guardan relación con su función, a estas células se las cataloga en la actualidad según la hormona que secretan*, lo que se determina por medio de una tinción inmunohistoquímica (fig. 21-3):

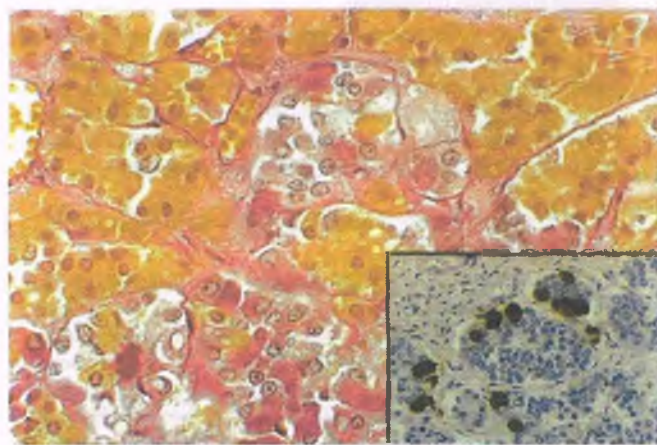


Figura 21-3. Lóbulo anterior normal de la hipófisis. Con la tinción de ácido periódico de Schiff (PAS)-naranja G, el citoplasma de las células somatotropas y secretoras de prolactina captan el naranja G. La mayor parte de las células con citoplasma de tono lavanda sintetiza corticotropina (ACTH; corticotropos). Una tinción inmunohistoquímica (recuada) revela las células que sintetizan hormona de crecimiento (somatotropos).

- **Corticotropos:** Estas células basófilas secretan **proopiomelanocortina** y sus derivados, entre los que se encuentran la **corticotropina (ACTH)**, que controla la secreción suprarrenal de corticoesteroides; la **hormona estimulante de los melanocitos (MSH)**; la **hormona lipotrópica (LPH)**, y las **endorfinas**. Los corticotropos basófilos de la *pars intermedia* pueden acumularse y migrar hacia sitios profundos del lóbulo posterior, fenómeno que se denomina "invasión basófila". Los corticotropos se ubican ante todo en el lóbulo medio de la glándula.
- **Lactotropos:** Estas células acidófilas secretan **prolactina**, esencial para la lactancia y muchas otras actividades metabólicas. Se identifican ante todo en las alas posterolaterales de la glándula.
- **Somatotropos:** Estas células acidófilas, que se localizan sobre todo en las alas laterales, sintetizan **hormona del crecimiento**, y constituyen la mitad del total de células productoras de hormonas en la adenohipófisis.
- **Tirotropos:** La **hormona estimulante de la tiroides (TSH)** se sintetiza en células basófilas pálidas o anfófilas, que integran solo el 5% del total de células en el lóbulo anterior; estas células se encuentran diseminadas en el parénquima, que se concentra en el lóbulo medio de la glándula.
- **Gonadotropos:** La **hormona estimulante de los folículos (FSH)** y la **hormona luteinizante (LH)** se secretan a partir de las mismas células basófilas que se distribuyen en toda la glándula. En el ovario, la FSH estimula la formación de folículos de Graaf, en tanto que la LH induce la ovulación y la formación del cuerpo lúteo.

El lóbulo posterior de la hipófisis se compone de **pituiticos**, que son células de la glía modificadas que carecen de función secretora, de **terminales axónicas**, y de fibras nerviosas amielínicas que contienen **hormona antidiurética** y **oxitocina**. Estas hormonas se sintetizan en las somitas de las neuronas del hipotálamo, y se transportan a lo largo de los axones de la neurohipófisis. La hormona antidiurética promueve la reabsorción de agua a partir de los túbulos renales distales; la oxitocina estimula al útero grávido para contraerse al término, así como a las células que circundan a los conductos galactóforos de la glándula mamaria.

Hipopituitarismo

En el hipopituitarismo, existe deficiencia de la secreción de una o más hormonas hipofisarias. Esta entidad tiene muchas causas y presentaciones clínicas distintas, no obstante su incidencia y prevalencia aún se desconocen. Lo más frecuente es que exista deficiencia de sólo una o pocas hormonas hipofisarias. En ocasiones se produce una insuficiencia total de la función hipofisaria, o **panhipopituitarismo**. Los efectos del hipopituitarismo dependen de 1) el grado de pérdida; 2) las hormonas específicas afectadas, y 3) la edad del paciente. Los síntomas suelen relacionarse con la función inapropiada de las glándulas tiroideas y las suprarrenales, así como del sistema reproductor. En los niños pueden presentarse retraso del crecimiento y pubertad tardía.

TUMORES HIPOFISARIOS: Más de la mitad de todos los casos de hipopituitarismo en el adulto deriva de tumores hipofisarios, por lo general adenomas. El tumor mismo pudiera ser funcional, pero los síntomas de hipopituitarismo suelen derivar de la compresión que ejerce la masa sobre el tejido adyacente.

SÍNDROME DE SHEEHAN: El panhipopituitarismo puede derivar de la necrosis isquémica de la glándula, que en muchas ocasiones se debe a la hipotensión intensa secundaria a una hemorragia posparto. En ocasiones infrecuentes puede presentarse sin que exista hemorragia masiva o tras el parto normal. El crecimiento de la hipófisis reduce su flujo sanguíneo, lo que la vuelve particularmente vulnerable. Agalactia, amenorrea, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenocortical son complicaciones importantes (fig. 21-4). Con la atención obstétrica moderna el desarrollo de síndrome de Sheehan es infrecuente.

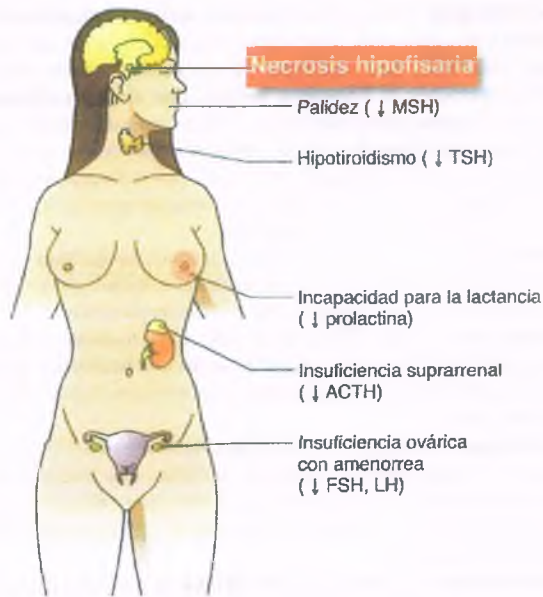


Figura 21-4. Manifestaciones clínicas principales del panhipopituitarismo. ACTH = corticotropina; FSH = hormona estimulante de los folículos; LH = hormona luteinizante; MSH = hormona estimulante de los melanocitos; TSH = hormona estimulante de la tiroides.

APOPLEJÍA HIPOFISARIA: Pueden presentarse hemorragia, infarto o ambos procesos en la hipófisis normal, pero por lo menos la mitad de estos casos se produce en asociación con adenomas sin actividad endocrina. En ocasiones la apoplejía hipofisaria desencadena hipopituitarismo.

HIPOPITUITARISMO YATRÓGENO: El daño por radiación al eje hipotálamo-hipofisario durante la terapia o la profilaxis con radiación puede inducir anomalías neuroendocrinas, entre las que se encuentra el hipopituitarismo. De manera semejante, los procedimientos neuroquirúrgicos pueden dañar la hipófisis.

TRAUMATISMOS: La lesión traumática cerebral se relaciona con un riesgo significativo para la glándula hipófisis, y conlleva el potencial de desarrollo de diabetes, hipopituitarismo y otras endocrinopatías.

ENFERMEDADES INFILTRATIVAS: Las infecciones bacterianas y virales pueden desencadenar inflamación, que es capaz de dañar la glándula. La afectación del eje hipotálamo-hipofisario en la histiocitosis de células de Langerhans (antes llamada síndrome de Hand-Schüller-Christian; caps. 20 y 26) induce anomalías endocrinas entre las que se hallan la diabetes insípida, en el 5 al 50% los pacientes, y el panhipopituitarismo, en el 5 al 20%. La hemocromatosis puede inducir panhipopituitarismo (v. cap. 14).

ANOMALÍAS GENÉTICAS DEL DESARROLLO HIPOFISARIO:



PATOGENIA MOLECULAR: Es posible que se presente deficiencia congénita de hormona del crecimiento de manera aislada, en la llamada **deficiencia aislada de hormona del crecimiento** o en relación con otras deficiencias de hormonas de los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis. Se describen cuatro tipos de deficiencia aislada de hormona del crecimiento. Pueden ser familiares o esporádicos. En las variantes familiares, la herencia puede ser autosómica recesiva (AR), autosómica dominante (AD) o recesiva ligada al X. Las variantes autosómicas se

vinculan con el gen de la hormona del crecimiento (GH) humana o el gen que codifica al receptor de la hormona liberadora de GH. Se conocen deleciones del ADN, sustituciones de aminoácidos y mutaciones del sitio de corte. La disponibilidad de GH humana recombinante permite el tratamiento más seguro y efectivo de los niños con ese trastorno.

Se encuentran identificadas varias mutaciones que afectan a los factores de transcripción durante la embriogénesis:

- **Pit-1:** El Pit-1 es un factor de transcripción del homeodominio POU, importante para el desarrollo de los somatotropos, los lactotropos y los tirotropos. Se encuentra codificado en el gen *POU1F1* en el locus cromosómico humano 3p11. Las mutaciones de este gen, que con más frecuencia consisten en la sustitución de arginina por triptófano en el codón 271 (R271W), producen deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, con concentraciones bajas o nulas de GH, prolactina (PRL) y TSH.
- **PROP1 (5q):** El PROP1 es un factor de transcripción del homeodominio semiemparejado hipofisario específico. Las mutaciones de este factor de transcripción inactivan a LH, FSH, GH, PRL y TSH. Los fenotipos que se relacionan con tales mutaciones son variables. Las mutaciones parecen ser infrecuentes en los casos esporádicos, pero en los casos familiares se detecta una prevalencia superior al 25%.
- **HESX1 (3p21):** El gen en cuestión es un miembro de la clase semiemparejada de los genes de la homeocaja, que son importantes para el desarrollo del nervio óptico y la hipófisis. Su expresión se produce antes que la de otros genes del desarrollo. Alrededor de 14 mutaciones del *HESX1*, que muestran tanto patrones hereditarios recesivos como dominantes, se relacionan con la displasia septoóptica, el hipopituitarismo o ambos fenómenos. La displasia septoóptica es un defecto congénito infrecuente que se caracteriza por anomalías de la línea media en el cerebro anterior, hipoplasia del nervio óptico e hipopituitarismo. También se describe la ectopia o la falta de descenso de lóbulo posterior de la hipófisis. Las endocrinopatías se caracterizan por una deficiencia de la hormona del crecimiento, a las que siguen las deficiencias de TSH y ACTH.
- **PITX2:** El gen de este factor se expresa en la hipófisis fetal y en la mayor parte de las células de la glándula del adulto. Las mutaciones se vinculan con el **síndrome de Rieger** en el humano, un trastorno autosómico dominante con fenotipo variable que incluye anomalías hipofisarias.
- **LX3/LX4:** Los genes que codifican a estos factores pertenecen a la familia LIM de los genes de la homeocaja, y se expresan en forma temprana en la bolsa de Rathke. El *LHX3* se ubica en el cromosoma 9q, y sus mutaciones se asocian a deficiencias de GH, TSH, LH, FSH y PRL. En un solo informe relacionado con una mutación del gen *LX4*, el paciente presentaba deficiencia de GH, TSH y ACTH.
- **GLI2:** Los pacientes con mutaciones del *GLI2* cuentan con función hipofisaria anómala.

INSENSIBILIDAD A LA HORMONA DEL CRECIMIENTO (SÍNDROME DE LARON): El enanismo tipo Laron es una variante autosómica recesiva rara de talla baja, que se debe a una resistencia extrema a la GH, secundaria a anomalías del receptor de la hormona del crecimiento (GHR). Desde la perspectiva clínica, los pacientes tienden a ser obesos, con concentraciones elevadas de GH en el suero y concentraciones bajas de factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I). Esta condición se identifica de manera predominante en personas de origen mediterráneo, en particular judíos sefardíes. Resulta interesante que la misma lesión induce el enanismo en los pigmeos africanos.

El síndrome de Laron puede deberse a más de 30 mutaciones del gen GHR, todas las cuales afectan al dominio extracelular del receptor.

Las presentaciones clínicas son heterogéneas, y casi todos los casos muestran restricción familiar o geográfica. Puesto que la GH actúa al promover la secreción de IGF-1, esta última hormona constituye un tratamiento de restitución efectivo en el síndrome de Laron, que recapitula la mayor parte de los efectos que se atribuyen a la GH misma.

DEFICIENCIA AISLADA DE GONADOTROPINA (SÍNDROME DE KALLMAN): El síndrome de Kallman se caracteriza por **hipogonadismo hipogonadotrópico** (secundario a deficiencia de la hormona liberadora de gonadotropina [GnRH]) y **anosmia** (ausencia del sentido del olfato). También pueden existir labio y paladar hendidos y otras anomalías. El síndrome de Kallman suele diagnosticarse durante la pubertad ante la aparición tardía de las características sexuales secundarias. Es entre tres y cinco veces más común en varones que en mujeres (1:8 000). Casi todos los casos son esporádicos, no obstante se describen variantes autosómicas recesivas y dominantes familiares de la enfermedad. El síndrome de Kallman ligado al X (KAL1) se asocia a mutaciones del gen *KAL1* (Xp23.3), que codifica un componente de la matriz extracelular con actividad antiproteasa putativa y función de adhesión celular. Como consecuencia de esta mutación, las neuronas destinadas a secretar GnRH son incapaces de migrar a partir de su sitio de origen en la yema olfatoria hasta su ubicación normal en el hipotálamo. La variante autosómica dominante de la enfermedad (KAL2) se relaciona con mutaciones del gen que codifica al receptor tipo 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (8p11). Una tercera variante de síndrome de Kallman (KAL3) parece contar con un patrón de herencia autosómico recesivo, no obstante aún no se identifica el gen afectado.

SÍNDROME DE SILLA TURCA VACÍA: Este término ante todo radiológico describe a una silla turca agrandada que contiene en su base una glándula hipófisis delgada y aplanada (fig. 21-5). Es consecuencia de los defectos o la ausencia congénita del diafragma de la silla turca, que permite la transmisión de la presión del líquido cefalorraquídeo al interior de la silla. El síndrome de silla turca vacía puede inducir grados diversos de disfunción hipofisaria y anomalías endocrinas. Si bien su

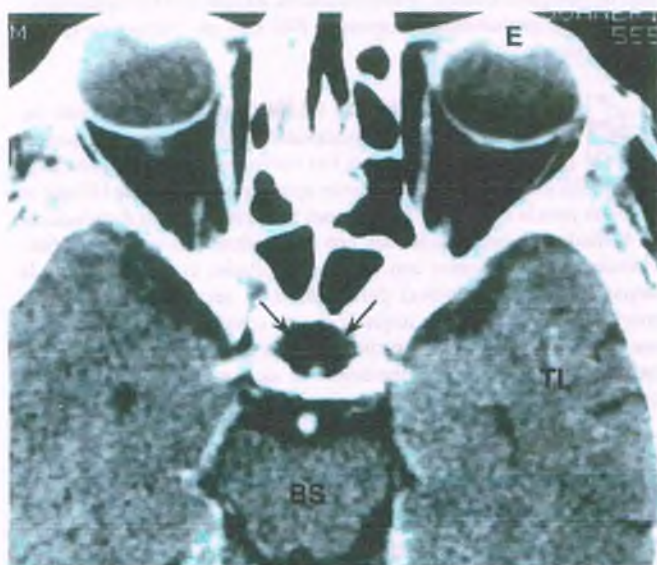


Figura 21-5. Síndrome de la silla turca vacía. Estudio de tomografía computarizada (TC) del cráneo, en el que un corte axial revela una silla turca vacía (flechas). BS = tallo cerebral; E = ojo; TL = lóbulo temporal.

patogenia aún es controversial, se le relaciona tanto con etiologías hipofisarias como de otros tipos. Las anomalías hormonales que antes se consideraban raras se reconocen en la actualidad como no tan infrecuentes, y entre ellas se encuentran la hiperprolactinemia, la oligomenorrea o la amenorrea, el hipopituitarismo franco, la acromegalia, la diabetes insípida y el síndrome de Cushing.

Adenomas hipofisarios

Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas de la adenohipófisis, y se relacionan en muchas ocasiones con secreción excesiva de hormonas hipofisarias, con evidencia de la hiperfunción endocrina correspondiente (tabla 21-1). La mayor parte de estos tumores es esporádica, pero cerca del 5% se distribuye en familias y se asocia a la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1), el complejo de Carney y los adenomas hipofisarios aislados de tipo familiar. Afectan a ambos sexos, pero son más frecuentes en adultos, para corresponder tan solo al 2% de los todos los adenomas en los niños. Los adenomas productores de PRL son los tumores secretores de hormonas más comunes, tanto en adultos como en niños. Los adenomas gonadótropos son más usuales en ancianos. Hasta en el 27% de las autopsias en adultos se identifican adenomas hipofisarios pequeños, que al parecer no son funcionales.

PATOGENIA MOLECULAR: La etiología de los adenomas hipofisarios aún se desconoce, no obstante su patogenia implica la participación de factores hormonales y genéticos. En casos infrecuentes y en aquellos con distribución familiar, se identifican en el contexto de la NEM1, que determina una disposición hereditaria a los adenomas hipofisarios, hiperplasia paratiroidea o desarrollo de adenomas paratiroideos, así como adenomas de células de los islotes pancreáticos (cap. 15). De manera independiente a esto, el gen *MEN1* no presenta regulación negativa en los tumores hipofisarios, y se carece de evidencia de mutaciones de este gen en los adenomas hipofisarios esporádicos.

El complejo Carney es un síndrome que incluye el desarrollo de mixomas, pigmentación e hiperactividad endocrina, al igual que la formación de adenomas hipofisarios. La mutación del gen de la subunidad I α reguladora de la cinasa de las proteínas tipo A (*PRKARIA*)

Tabla 21-1
Frecuencia de los adenomas del lóbulo anterior de la hipófisis

Tipo celular	Hormona	Frecuencia (%)
Lactótopo	Prolactina	26
Célula nula	Ninguna	17
Corticótopo	ACTH	15
Somatótopo	Hormona del crecimiento	14
Plurihormonal	Diversas	13
Gonadótopo	FSH, LH	8
Oncocitoma	Ninguna	6
Tirótopo	TSH	1

ACTH = corticotropina; FSH = hormona estimulante de los folículos; LH = hormona luteinizante; TSH = hormona estimulante de la tiroides.

se identifica en más del 50% de estos pacientes, que pudieran desarrollar acromegalia por efecto de la existencia de adenomas hipofisarios secretores de GH y PRL.

Los pacientes con adenomas hipofisarios aislados de tipo familiar son más jóvenes, y cerca del 15% cuenta con mutaciones del gen de la proteína de interacción con el receptor de arilos hidrocarbonados (AIP). Los adenomas hipofisarios de los pacientes con mutaciones del AIP parecen tener una evolución clínica más agresiva.

El oncogén con más importancia implicado en la oncogenia hipofisaria esporádica es el *gsp*. En el 40% de los adenomas hipofisarios secretores de hormonas se observan mutaciones puntuales adquiridas de activación en la subunidad estimuladora de la proteína Gs, que incita la actividad de la ciclasa del adenilato. Las concentraciones intracelulares altas de monofosfato-3',5' cíclico de adenosina (cAMP) pueden estimular la hipersecreción de GH y la proliferación celular. Algunos tumores hipofisarios humanos expresan una variante del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR4) que contiene una cinasa, que se vincula con la formación de tumores hipofisarios en ratones transgénicos. En los adenomas hipofisarios se describen mutaciones o sobreexpresión de distintos genes reguladores, entre los que se mencionan el de la ciclina D₁, el CREB, el *ras* y el gen transformador de tumores hipofisarios (PTTG). Datos recientes sugieren que el GADD45y y la proteína morfogenética del hueso tipo 4 pudieran participar en la oncogenia hipofisaria. También es posible que la regulación epigenética guarde relación con la generación de tumores hipofisarios.



Figura 21-6. Adenoma hipofisario. Corte sagital de una resonancia magnética cerebral que revela un tumor hipofisario bien delimitado (flecha). C = cerebrolo; P = puente; V = ventrículo lateral.

PATOLOGÍA: Los adenomas hipofisarios se clasificaron en alguna época con base en las propiedades de tinción de las células que los constituían como acidófilos, basófilos o cromóforos. Éstos se relacionaban, de manera respectiva, con la sobreproducción de GH o ACTH, y sin hiperfunción endocrina. Puesto que las propiedades de tinción con hematoxilina y eosina (H y E) de las células tumorales muestran correlación imprecisa con la función hormonal, los adenomas hipofisarios se clasifican en la actualidad a partir de las hormonas que sintetizan. La clasificación actual toma en consideración sus características histológicas, histoquímicas, inmunohistoquímicas y de microscopía electrónica.

Los adenomas hipofisarios pueden ser lesiones pequeñas que no determinan el aumento de tamaño de la glándula o bien tumores expansivos que erosionan la silla turca y causan compresión sobre las estructuras craneales adyacentes (fig. 21-6). En general, los adenomas menores de 10 mm de diámetro se denominan **microadenomas**, en tanto los tumores de mayor dimensión se conocen como **macroadenomas**. Los microadenomas son asintomáticos hasta que secretan hormonas. Por otra parte, los macroadenomas tienden a inducir síntomas locales por compresión, por efecto de su tamaño, así como manifestaciones sistémicas que derivan de la producción excesiva de hormonas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los macroadenomas hipofisarios pueden comprimir el quiasma óptico e inducir cefaleas intensas, hemianopsia bitemporal (pérdida de la visión en la región lateral de los campos visuales de ambos ojos) y pérdida de la visión central. Se presenta parálisis del nervio oculomotor si el tumor invade el seno cavernoso. La extensión hacia el hipotálamo pudiera interferir las señales nerviosas hipotálamicas que se dirigen a la hipófisis y dar origen a una pérdida de la regulación de la temperatura, hiperfagia y síndromes hormonales.

Los adenomas lactótrofos (prolactinomas) inducen la endocrinopatía hipofisaria más frecuente

La hiperprolactinemia es la endocrinopatía que se relaciona con más frecuencia con los adenomas hipofisarios. Casi la mitad de los microadenomas hipofisarios contiene PRL, pero muchos menos parecen secretar

la hormona. Los microadenomas productores de PRL son sintomáticos la mayoría de las veces en mujeres jóvenes, pero más de la mitad de todos los prolactinomas aparece en el varón. Esa diferencia en cuanto a su distribución sexual se relaciona con la aparición más frecuente de síntomas endocrinos en las mujeres. La incidencia real es similar en ambos sexos si se analizan autopsias en forma aleatoria. En general, los adenomas más grandes secretan más PRL.

PATOLOGÍA: Los adenomas lactótrofos tienden a ser cromóforos y contienen núcleos esferoides con nucléolos prominentes. El depósito de amiloide endocrino (v. cap. 23) y la presencia de cuerpos de psamoma (calcosferitas) son característicos, mas no patognomónicos, de estos tumores. Al aplicarse tinciones inmunarias, los prolactinomas expresan PRL con un "patrón de Golgi" puntiforme característico.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En las mujeres los adenomas lactótrofos funcionales desencadenan amenorrea, galactorrea e infertilidad. Las concentraciones siempre elevadas de PRL en sangre inhiben el brote secretor hipofisario de LH que se requiere para la ovulación. Los varones tienden a mostrar disminución de la libido e impotencia sexual. Los microadenomas lactótrofos funcionales pueden tratarse con mejores resultados con agonistas de la dopamina (bromocriptina) para inhibir la secreción de PRL; los macroadenomas pudieran requerir cirugía o radioterapia. Otros factores que conducen a una secreción excesiva de PRL incluyen el embarazo, la lactancia, la administración de ciertos fármacos o el efecto compresivo que otros tumores ejercen sobre el hipotálamo.

Los adenomas somatotrofos secretan hormona de crecimiento

Se generan cambios dramáticos como consecuencia de la secreción excesiva de GH. Un adenoma somatotrofo que se forma en un niño o adolescente, antes de que ocurra el cierre epifisario, induce gigantismo. Por el contrario, una vez que las epifisis de los huesos largos muestran fusión y se ha alcanzado la talla adulta, el mismo tumor induce acro-

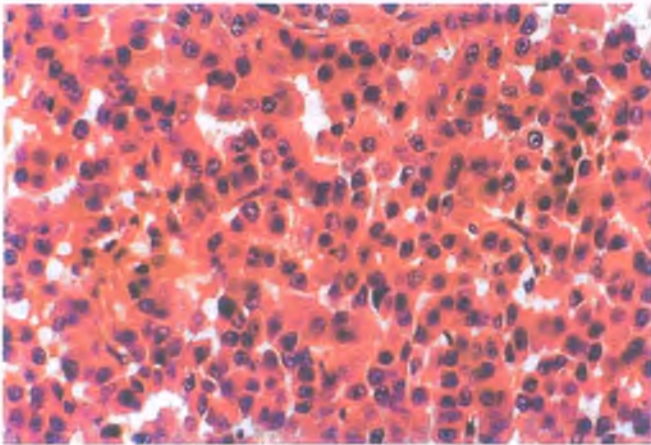


Figura 21-7. Adenoma somatotrópico hipofisario de un varón con acromegalia. Las células tumorales se disponen en cordones y listones delgados.

me galia. La mayor parte de los tumores corresponde a macroadenomas, que generan un efecto de masa e hipofunción adenohipofisaria inducida por el tumor.

PATOLOGÍA: De los pacientes con acromegalia, el 75% presenta un macroadenoma somatotrópico. Casi todo el resto cuenta con microadenomas. Dos de las variantes son los adenomas somatotropos con gránulos abundantes y gránulos escasos. Los adenomas somatotropos con gránulos abundantes contienen células acidófilas (fig. 21-7), que muestran una positividad inmunitaria intensa y difusa para GH. Los adenomas con gránulos escasos se componen de células cromóforas con inclusiones citoplasmáticas esferoides características que se conocen como “cuerpos fibrosos”, y contienen filamentos intermedios de queratina, en particular queratina tipo 8. Mediante microscopía electrónica se observa que los tumores acidófilos tienden a contener gránulos secretores abundantes, en tanto las células de los tumores cromóforos presentan granulaciones escasas. Los adenomas somatotropos acidófilos suelen crecer con lentitud y limitarse a la silla turca. La variante cromófoba suele crecer con más velocidad, ser invasiva, y mostrar pleomorfismo celular y nuclear.

Los adenomas mixtos somatotropos-lactótropos contienen dos tipos celulares, uno que sintetiza GH y otro que sintetiza PRL. En los adenomas somatotropos un solo tipo celular secreta tanto GH como PRL. Los adenomas acidófilos de células troncales son tumores monomorfos con acidofilia discreta, con pleomorfismo nuclear y vacuolas citoplasmáticas grandes. Las características diagnósticas clave de estos tumores incluyen mitocondrias gigantes, cuerpos fibrosos positivos a queratina tipo 8 y exocitosis en situación anormal. Este subtipo muestra más agresividad clínica.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La acromegalia es un trastorno infrecuente, con incidencia anual de solo tres casos por millón. En el transcurso de muchos años, los pacientes con acromegalia desarrollan de manera gradual rasgos faciales toscos (fig. 21-8). Muestran crecimiento excesivo de la mandíbula (prognatismo) y el maxilar, con aumento del espacio entre los dientes incisivos superiores, y ensanchamiento nasal. Las manos y los pies suelen ser grandes, y el diámetro cefálico se incrementa.

La acromegalia tiene un impacto relevante sobre la salud, que rebasa la desfiguración cosmética simple. La incidencia de muerte de origen cardiovascular, cerebrovascular y respiratoria se incrementa. La mayor parte de los individuos desarrolla síntomas neurológicos y musculoesqueléticos, como cefalea, parestesias, artralgias y debilidad muscular. Una

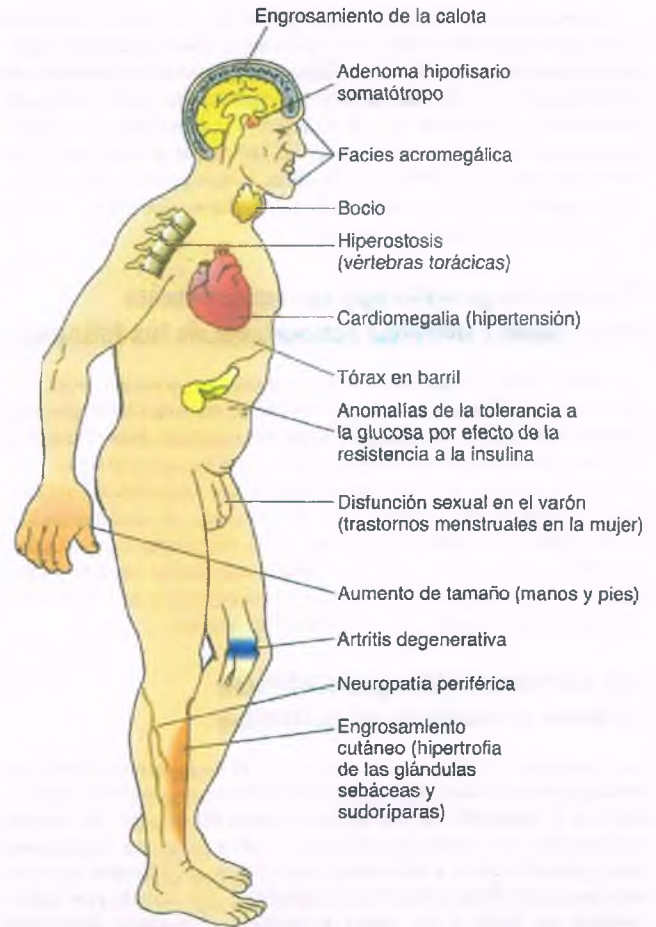


Figura 21-8. Manifestaciones clínicas de la acromegalia.

tercera parte presenta hipertensión, y la mitad de los pacientes con acromegalia y normotensión muestra aumento de la masa del ventrículo izquierdo y se encuentra en riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. La hipertrofia visceral es frecuente. Hasta en el 20% de ellos se desarrolla diabetes, y en otra quinta parte se presentan hipercalcemia y litiasis renal. La mitad de las personas con acromegalia padece hiperprolactinemia sintomática (v. anteriormente).

El tratamiento de elección para los adenomas somatotropos es la hipofisectomía transesfenoidal, tras la cual las concentraciones circulantes de GH pueden disminuir hasta alcanzar niveles normales en pocas horas. La radioterapia es una alternativa si la cirugía tiene contraindicación. Un análogo de acción prolongada de la somatostatina, un antagonista de la GH, constituye un adyuvante terapéutico útil.

Los adenomas corticotropos sintetizan corticotropina

El exceso de ACTH induce secreción excesiva de la corteza suprarrenal, que causa **síndrome de Cushing** (v. a continuación). Los tumores suelen ser microadenomas con basofilia intensa y positivos a la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS). La inmunohistoquímica identifica la producción de ACTH y también de los péptidos relacionados, como endorfinas y lipotropina. Unos cuantos adenomas corticotropos son cromóforos y tienden a ser más agresivos que sus contrapartes basófilas.

La microscopia electrónica revela gránulos secretores numerosos y haces perinucleares de filamentos intermedios finos positivos a queratina (filamentos tipo I). Estos filamentos pudieran encontrarse en cantidad suficiente para ser visibles en la microscopia de luz, en la que determinan la hialinización de Crooke. Los adenomas de Crooke representan tumores productores de ACTH en que se aprecian depósitos hialinos masivos dentro de la célula, lo que guarda relación con la supresión de la secreción de ACTH secundaria a las concentraciones circulantes elevadas de cortisol.

El adenoma gonadótropo secreta hormona luteinizante y hormona estimulante de los folículos

La mayor parte de estos tumores corresponde a macroadenomas, que carecen de actividad hormonal y se detectan ya sea como hallazgos incidentales o por inducir compresión. Entre sus manifestaciones clínicas se encuentran la cefalea, los trastornos visuales y el hipopituitarismo.

En general, los adenomas gonadótropos son cromóforos y no captan la tinción de PAS. Es frecuente la formación de pseudopapilas o pseudopapilas. La transformación oncocítica del citoplasma es común. Las células tumorales muestran inmunorreactividad intensa contra FSH- β , LH- β y las subunidades de las glucoproteínas α de la hormona. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección.

Los adenomas tirótrofos sintetizan hormona estimulante de la tiroides

Los adenomas tirótrofos son el tipo más raro de adenoma hipofisario. Atraen la atención clínica por efecto de los síntomas de hipertiroidismo, bocio o el desarrollo de una lesión tumoral hipofisaria. De manera característica, los niveles circulantes de TSH y hormona tiroidea son altos, situación única a este tumor. Los adenomas tirótrofos son cromóforos, con células poliédricas o cilíndricas que constituyen pseudopapilas en torno a los vasos sanguíneos. Presentan reacciones inmunitarias positivas para TSH α y β , y en la microscopia electrónica es posible observar que los gránulos secretores se disponen en muchos casos en una sola fila, justo bajo de la membrana plasmática.

Los pacientes con hipotiroidismo de larga evolución pueden mostrar hiperplasia de los tirótrofos hipofisarios (células de deficiencia tiroidea), que se presume se forman por una inhibición por retroalimentación insuficiente mediada por la hormona tiroidea.

Los adenomas hipofisarios no funcionales no se relacionan con endocrinopatías

Una cuarta parte de todos los tumores hipofisarios que se extirpan por vía quirúrgica no secreta hormonas. Los tumores son macroadenomas de crecimiento lento que se diagnostican en individuos de más edad, por el efecto de masa que generan.

Los adenomas de células nulas suelen ser cromóforos, son negativos a la tinción de PAS y muestran crecimiento pseudopapilar. Mediante inmunohistoquímica las células tumorales pueden ser negativas a todas las hormonas de la adenohipófisis, o contener pocas células con inmunorreactividad contra cromogranina A y sinaptofisina.

Los **oncocitomas** son variantes no funcionales de los adenomas de células nulas, que se caracterizan por la presencia de células tumorales grandes, eosinófilas y con frecuencia granulares. Las células neoplásicas se encuentran llenas de mitocondrias, pero en otros sentidos son similares a aquellas de los adenomas de células nulas.

Los adenomas silentes se distinguen de otros adenomas hipofisarios no funcionales por su aspecto ultraestructural bien diferenciado y, en muchos casos, su inmunorreactividad contra ACTH y otras hormonas. Los tumores silentes productores de GH y ACTH cuentan con tasas de mitosis mayores y un comportamiento biológico más agresivo.

Los adenomas plurihormonales muestran inmunorreactividad contra varias hormonas

Las combinaciones más frecuentes incluyen GH, PRL y una o más subunidades de las hormonas glucoproteicas.

Los carcinomas hipofisarios son en extremo raros

El diagnóstico de carcinoma hipofisario implica la existencia de metástasis cefalorraquídeas, sistémicas o de ambos tipos. La distinción histológica entre el adenoma y el carcinoma hipofisario es imposible. Suelen afectar a adultos, sin predominio de algún grupo de edad o sexo. Cuando son funcionales sintetizan ante todo PRL o ACTH.

Lesiones hipofisarias distintas a las adenomatosas

Entre las lesiones no neoplásicas que pueden afectar a la hipófisis se encuentran quistes (de la hendidura de Rathke, aracnoideos y dermoides), lesiones inflamatorias e hiperplasia. Se describen distintos tumores, ya sean benignos o malignos, y entre ellos aparecen craneofaringiomas, gliomas, meningiomas, schwannomas, neoplasias hematológicas y lesiones metastásicas (con más frecuencia de origen mamario, pulmonar y prostático).

Hipófisis posterior

PATOGENIA MOLECULAR: La diabetes insípida de origen central (fig. 21-9) es la única afección relevante que se relaciona con la patología del lóbulo posterior de la hipófisis. Este trastorno se caracteriza por la incapacidad para concentrar la orina y la diuresis crónica de agua (poliuria), sed y polidipsia que derivan de ello. La base bioquímica del trastorno es una deficiencia de hormona antidiurética (vasopresina), a la que secreta la neurohipófisis bajo la influencia del hipotálamo. Una tercera parte de los casos de diabetes insípida central tiene etiología desconocida o puede atribuirse a mutaciones esporádicas o familiares del gen de la vasopresina-neurofisina tipo II. En la actualidad, se encuentran vinculadas más de 50 mutaciones con la diabetes insípida familiar neurohipofisaria. Las mutaciones o las deleciones en los genes del receptor V2 de la vasopresina (Xq28) y de los canales de agua de acuaporina tipo 2 sensibles a vasopresina también se describen en el contexto de la diabetes insípida nefrótica.

Una cuarta parte de los casos de diabetes insípida central se relaciona con tumores cerebrales, en particular el craneofaringioma (fig. 21-10). Este tumor se forma por encima de la silla turca a partir de los remanentes de la bolsa de Rathke, e invade y comprime los tejidos adyacentes (v. cap. 28). Dos variantes de este tumor se encuentran bien descritas: adamantinomatoso (que predomina en niños y se relaciona con mutaciones del gen de la catenina- β) y papilar. Los traumatismos y la hipofisectomía por tumores del lóbulo anterior de la hipófisis generan la mayor parte de los casos remanentes de diabetes insípida. En ocasiones infrecuentes la hemorragia localizada o el infarto, la histiocitosis de células de Langerhans o los infiltrados granulomatosos afectan al tallo o al cuerpo del lóbulo posterior. La poliuria puede controlarse mediante la inhalación de polvo de hipófisis posterior o vasopresina. La síntesis paraneoplásica de hormona antidiurética a partir de las células tumorales pudiera inducir la secreción ectópica de la hormona y un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

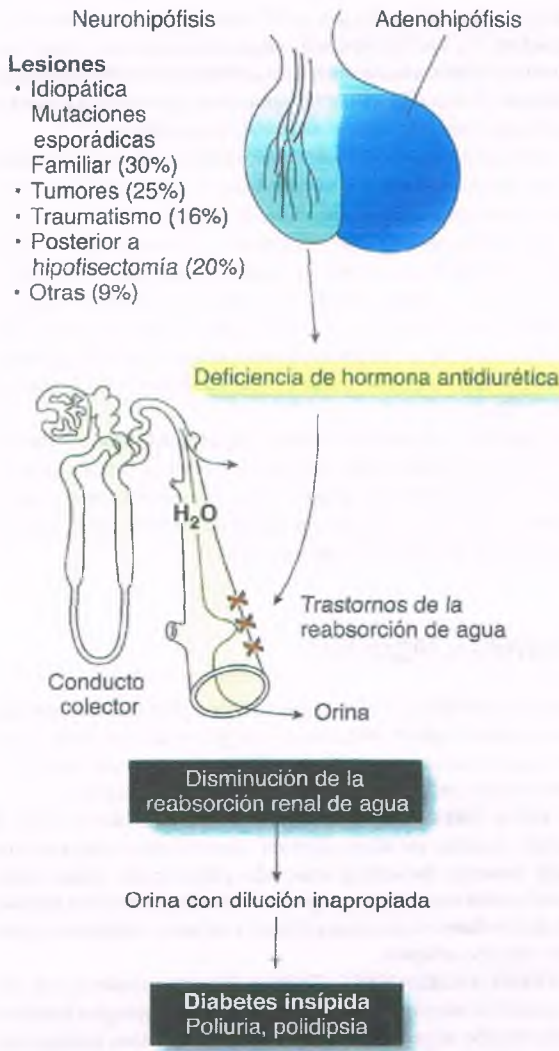


Figura 21-9. Mecanismos patológicos en la diabetes insípida.

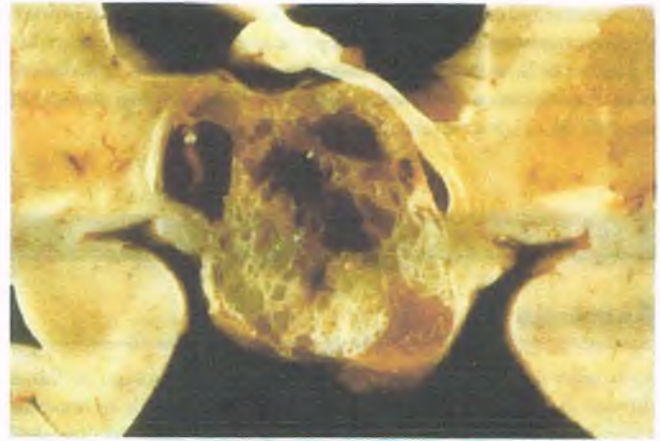


Figura 21-10. Craneofaringioma. El corte coronal del cerebro revela a un tumor quístico grande que sustituye a las estructuras de la línea media en la región del hipotálamo.

Eje hipotálamo-hipófisis

El hipotálamo, el tallo hipofisario y la glándula hipófisis constituyen un “sistema neuroendocrino” con integración anatómica y funcional. Los grupos neuronales en el hipotálamo secretan distintos factores que estimulan al lóbulo anterior de la hipófisis (tabla 21-2). Las hormonas que secretan los órganos diana periféricos antagonizan a su vez la secreción de estos factores hipotalámicos, con lo que se completa el asa de retroalimentación. Además, se encuentran identificadas hormonas inhibidoras hipotalámicas específicas. Por ejemplo, la dopamina inhibe la secreción hipofisaria de prolactina.

El hipotálamo puede dañarse por efecto de distintos tumores primarios y metastásicos, infecciones virales e inflamaciones granulomatosas, a la vez que por distintos tipos de trastornos degenerativos y hereditarios. En muchos casos, se produce disfunción hipotalámica en ausencia de alguna anomalía anatómica identificable. Existen distintas condiciones que derivan de trastornos de la función hipotalámica, y entre ellos pueden mencionarse el hipogonadismo, la pubertad precoz,

Tabla 21-2

Hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-glándula diana

Hipotálamo	Hipófisis	Glándula diana	Hormona inhibitoria periférica
CRH	ACTH	Suprarrenales	Corticoesteroides
TRH	TSH	Tiroides	T ₃ , T ₄
GHRH	Hormona del crecimiento	Diversas	IGF-I
Somatostatina	Hormona del crecimiento	Diversas	IGF-I
LHRH	LH	Gónadas	Estradiol, testosterona
	FSH	Gónadas	Inhibina, estradiol, testosterona
Dopamina	Prolactina	Mamas	Se desconoce

ACTH = corticotropina; CRH = hormona liberadora de corticotropina; FSH = hormona estimulante de los folículos; GHRH = hormona liberadora de la hormona del crecimiento; IGF-I = factor de crecimiento similar a la insulina; LH = hormona luteinizante; LHRH = hormona liberadora de la hormona luteinizante; T₃ = triyodotironina; T₄ = tetrayodotironina (tiroxina); TRH = hormona liberadora de tirotrina; TSH = hormona estimulante de la tiroides.

la amenorrea y los trastornos de la alimentación (obesidad o anorexia). Algunos trastornos hipofisarios que se caracterizan por aumento o disminución de la secreción de hormonas se originan a partir de la disfunción hipotalámica. La descripción detallada de los síndromes hipotalámicos rebasa el alcance de este capítulo.

GLÁNDULA TIROIDES

Anatomía

La tiroides es uno de los órganos endocrinos más grandes. Se forma durante una fase temprana de la vida embrionaria y puede reconocerse incluso a los 24 días de edad gestacional. La tiroides primitiva desciende hasta su ubicación definitiva en la región anterior e inferior del cuello mediante la elongación de una estructura tubular que la une a la lengua, el conducto tirogloso, que luego se atrofia alrededor de la 7ª semana de vida intrauterina. La tiroides del adulto cuenta con dos lóbulos conectados por un istmo, y se sitúa por debajo del cartilago tiroides y por delante de la tráquea. Cada lóbulo tiene alrededor de 4 cm en su dimensión mayor. La glándula completa pesa entre 25 y 35 g. Su superficie de corte muestra un aspecto lobulado brillante, un tanto pardo. Durante su desarrollo temprano la glándula contiene cordones celulares que dan origen a los folículos o ácinos, que constituyen la unidad funcional de la glándula tiroides. Los folículos tienen en promedio 200 μm de diámetro y están constituidos por una sola línea de células cúbicas a las que circunda una membrana basal delicada. Alrededor de 20 a 40 folículos integran un lóbulo tiroideo, al que irriga una arteria lobulillar y está sostenido por una red difusa de estroma fibroso, linfáticos y tejido conjuntivo. Los folículos de manera eventual se llenan de un material proteináceo eosinófilo que se denomina **coloide**. Esta sustancia corresponde a la tiroglobulina secretada, a partir de la cual se liberan hormonas tiroideas activas. La tinción inmunohistoquímica para tiroglobulina se ha convertido en un marcador de confianza para la identificación de células foliculares. La tinción nuclear con factor de transcripción tiroideo (TTF1) también identifica al epitelio folicular.

Además de las células del epitelio folicular, la tiroides contiene células C o **parafoliculares**, que se localizan en los aspectos laterales de la porción superior de los dos lóbulos tiroideos, y en relación estrecha con los folículos. Estas células pudieran derivar de la cresta neural, y son más prominentes en los niños. Las células C sintetizan **calcitonina**, una hormona que reduce los niveles de calcio. Las células C son difíciles de identificar mediante las tinciones de rutina, pero se aprecian con facilidad con la inmunotinción contra calcitonina. También expresan marcadores neuroendocrinos, como cromogranina y sinaptosina.

Función

La función primordial de la glándula tiroides es la producción de las hormonas triyodotironina (T_3) y tetrayodotironina (T_4 o tiroxina). La T_4 es ante todo una prohormona; la efectora principal de la función tiroidea es la T_3 . Estas moléculas se sintetizan por medio de la yodación de las tirosinas en la tiroglobulina, que está a cargo de las células foliculares. La síntesis de hormonas tiroideas requiere el H_2O_2 , que generan las oxidadas duales y la tiroperoxidasa. La tiroglobulina yodada se secreta entonces hacia el lumen del folículo. Única entre las glándulas endocrinas, la tiroides puede almacenar gran cantidad de hormona preformada.

Cuando se requiere, las células foliculares reabsorben la tiroglobulina. Se liberan entonces la T_4 y la T_3 por medio de escisión proteolítica, y se expulsan a la sangre. La mayor parte de la hormona secretada es T_4 , que

sufre desyodación en los tejidos periféricos para convertirse en su variante activa, T_3 . Las hormonas tiroideas en la sangre se encuentran tanto en estado libre como en unión a la globulina de unión a tiroxinas. Las células periféricas sólo captan hormona libre, que se une a los receptores nucleares e inicia la síntesis de proteínas específicas.

La hormona tiroidea actúa sobre casi todos los órganos. Estimula la tasa de metabolismo basal y el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas. Incrementa la producción de calor corporal y la síntesis hepática de glucosa, al incrementar la gluconeogénesis y la glucoogénesis. Promueve la síntesis de muchas proteínas estructurales, enzimas y otras hormonas. Aumenta tanto el consumo de glucosa, como la síntesis de ácidos grasos en el hígado y la lipólisis en el tejido adiposo. En general, la hormona tiroidea ejerce regulación positiva sobre todas las actividades metabólicas del organismo, tanto anabólicas como catabólicas.

La estructura y la función de la tiroides se encuentran ante todo bajo el control de la TSH hipofisaria. A su vez, la hormona tiroidea suprime la secreción de TSH, lo que completa el asa de retroalimentación. El mantenimiento de la producción normal de hormona tiroidea depende de una provisión dietética adecuada de yodo.

Anomalías congénitas

AGENESIA TIROIDEA: La ausencia total de tejido tiroideo (atirosis) es una anomalía congénita infrecuente que por lo general no se descubre sino hasta varias semanas después del nacimiento, toda vez que la hormona tiroidea materna pasa al feto a través de la placenta.

ECTOPIA TIROIDEA: El tejido tiroideo puede ubicarse fuera de la glándula tiroides, en sitios diversos, como consecuencia de una migración anómala durante el desarrollo embrionario. Estos tejidos muestran función normal y son capaces de sintetizar hormona tiroidea. Pueden desarrollarse focos hiperplásicos y tumores malignos a partir del tejido tiroideo ectópico.

TIROIDES ABERRANTE LATERAL: El tejido tiroideo puede ubicarse en posición lateral a las venas yugulares o en los ganglios linfáticos y el tejido blando adyacente a la glándula normal. Una tiroides aberrante lateral en ocasiones puede representar de hecho una metástasis bien diferenciada de un cáncer tiroideo oculto, o bien puede corresponder a restos embrionarios ubicados en posición lateral a la tiroides. Si el tejido tiroideo aberrante muestra histología maligna (v. a continuación), la lesión debe considerarse una metástasis.

TIROIDES LINGUAL: Si la tiroides no puede descender durante la embriogénesis, permanece en su sitio de origen a manera de un nódulo en la base de la lengua. Esto es más común en mujeres y suele identificarse ante la existencia de dificultades para la deglución, el habla o la respiración. Su extirpación pudiera tener como consecuencia el hipotiroidismo total. La histología de estos tejidos se asemeja al de la tiroides normal.

TEJIDO TIROIDEO HETEROTÓPICO: Es posible encontrar nidos de tejido tiroideo en cualquier sitio a lo largo de su vía de descenso hacia la región inferior del cuello. El tejido tiroideo también se encuentra en ocasiones en el pericardio o el mediastino.

QUISTE DEL CONDUCTO TIROGLOSO: Si el conducto tirogloso no involuciona de manera completa, es posible identificar un remanente quístico lleno de líquido en cualquier sitio a lo largo de su trayecto de descenso. Los quistes del conducto tirogloso pueden manifestarse a cualquier edad como masas quísticas de dimensión variable (1 a 4 cm), con frecuencia en la línea media del cuello, y unidos al hueso hioides o a los tejidos blandos. Los quistes pueden encontrarse recubiertos por epitelio plano o de tipo respiratorio, y contener cantidades variables de tejido tiroideo. En los quistes pueden desarrollarse tumores malignos,

en particular el carcinoma papilar. La escisión quirúrgica tiene efecto curativo, y deben extirparse porciones del hueso hioideos para evitar su recurrencia.

Bocio no tóxico

El bocio, o crecimiento tiroideo, puede ser nodular o difuso. Se clasifica según su funcionalidad.

El bocio (el término anglosajón *goiter* proviene de la palabra latina *guttur*, que quiere decir "garganta") no tóxico, que también se denomina simple, coloide o multinodular, o bien hiperplasia nodular, consiste en el crecimiento de la tiroides sin que existan alteraciones funcionales, inflamatorias o neoplásicas. Estos pacientes se mantienen en eutiroidismo y no cursan con tiroiditis (v. a continuación). Es mucho más frecuente en mujeres que en varones (8:1). El bocio difuso es frecuente durante la adolescencia y el embarazo, en tanto el de tipo multinodular suele afectar a pacientes mayores de 50 años.

FACTORES ETIOLÓGICOS: En el bocio no tóxico la incapacidad de la glándula para sintetizar hormona tiroidea conduce al crecimiento de la estructura, lo que mantiene el estado eutiroides. La etiología de la disminución de la síntesis de hormona tiroidea se desconoce. El bocio puede desarrollarse en personas que reciben ciertos medicamentos (p. ej., sulfonamidas) o consumen yodo en

exceso. Sin embargo, en algunos casos endémicos la disminución de la síntesis hormonal se debe al contenido bajo de yodo en el agua.

PATOGENIA MOLECULAR: El crecimiento tiroideo nodular simple tiende a distribuirse en familias, lo que sugiere que algún factor genético participa en el trastorno. En algunas familias afectadas por bocio simple se identificaron mutaciones en el gen de la tiroglobulina. Los análisis de vinculación en algunas familias permitieron identificar dos regiones cromosómicas (MNG-1 en el cromosoma 14q, y Xp22) como loci potenciales para el bocio multinodular. Las células de los nódulos pueden ser monoclonales o policlonales.

PATOLOGÍA: Las dimensiones del bocio no tóxico pueden variar desde la duplicación del tamaño de la glándula normal (40 g) hasta el desarrollo de una glándula tiroidea masiva que pese cientos de gramos (fig. 21-11).

Se presenta bocio no tóxico difuso en una fase temprana de la enfermedad. La glándula muestra crecimiento difuso, e hipertrofia e hiperplasia de las células del epitelio folicular. En ocasiones el epitelio es papilar. En esta fase, el volumen de coloide en los folículos muestra disminución.

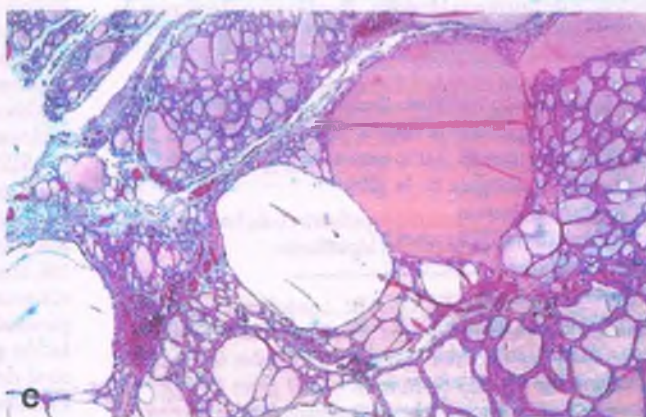


Figura 21-11. Bocio no tóxico. A. En una mujer de edad avanzada con bocio no tóxico la tiroides sufrió crecimiento hasta originar una tumoración evidente en el cuello. B. Corte coronal de la glándula tiroidea con crecimiento, que revela nódulos irregulares numerosos, algunos de los cuales presentan degeneración quística, así como una hemorragia antigua. C. Microfotografía de uno de los nódulos macroscópicos, que muestra variación intensa del tamaño de los folículos.

El bocio no tóxico multinodular revela una enfermedad de evolución más prolongada. La glándula con aumento de tamaño desarrolla un aspecto nodular creciente, y su superficie de corte de manera característica se encuentra ocupada por nódulos irregulares numerosos. Si estos nódulos contienen gran cantidad de coloide, la tiroides tiende a encontrarse reblandecida, brillante y eritematosa. En el análisis microscópico los nódulos tienen una variación considerable en tamaño y configuración. Algunos se aprecian distendidos con coloide; otros se encuentran colapsados. Los folículos grandes que contienen coloide pueden fusionarse para constituir un "quiste coloide" incluso mayor. Las células del epitelio que los cubre son planas o cúbicas, y pueden disponerse en papilas que se proyectan hacia el lumen folicular. Los depósitos de hemosiderina y los granulomas de colesterol constituyen evidencia de alguna hemorragia antigua. A cada folículo o a grupos de ellos los separan una fibrosis densa y calcificaciones distróficas. La hemorragia y la inflamación crónica son comunes.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con bocio no tóxico se mantienen de manera característica asintomáticos y acuden para solicitar atención médica por la presencia de una masa en el cuello. Los bocios grandes tienen capacidad para inducir disfagia o estridor inspiratorio si comprimen el esófago o la tráquea. La presión sobre las venas del cuello puede causar congestión venosa de la cabeza y la cara. Pueden inducir enrojecimiento por compresión del nervio laríngeo recurrente. En ocasiones un solo nódulo puede ser la manifestación inicial. La hemorragia hacia el interior de un nódulo o quiste pudiera inducir dolor local. Las concentraciones sanguíneas de T_4 , T_3 y (por lo general) TSH son normales, y los pacientes se mantienen eutiroides.

El bocio no tóxico se trata con más frecuencia con hormona tiroidea con el objetivo de reducir las concentraciones de TSH y, de esa manera, la estimulación del crecimiento tiroideo. En pacientes mayores con concentraciones bajas de TSH la supresión adicional mediante administración de hormona tiroidea exógena pudiera resultar ineficaz, y existe indicación para administrar yodo radiactivo. La cirugía de ordinario está contraindicada, pero pudiera resultar necesaria si los síntomas de obstrucción local se vuelven problemáticos. Muchos individuos con bocio no tóxico desarrollan de manera eventual hipertiroidismo, en cuyo caso se aplica el término bocio tóxico multinodular (v. a continuación).

Hipotiroidismo

El término hipotiroidismo hace referencia las manifestaciones clínicas de la deficiencia de hormona tiroidea. Puede ser consecuencia de tres procesos generales:

- Defectos de la síntesis de hormona tiroidea, que coincide con una bociogénesis compensatoria (hipotiroidismo bociógeno)
- Función tiroidea inadecuada, por lo general secundaria a una tiroiditis, una resección quirúrgica de la glándula o la administración terapéutica de yodo radiactivo
- Secreción inadecuada de TSH a nivel hipofisario, o de hormona liberadora de hormona tiroidea a partir del hipotálamo



PATOGENIA MOLECULAR: Los defectos de la generación de H_2O_2 en la tiroides en algunos pacientes son capaces de inducir hipotiroidismo congénito. Entre éstos se encuentran las mutaciones de pérdida de función de los genes *DUOX2* y *DUOX2*. Algunos individuos con genes *NIS* mutantes muestran hipotiroidismo congénito secundario a un defecto del transporte del yodo.

Los síntomas del hipotiroidismo se desarrollan de manera gradual y ponen en evidencia la disminución de la concentración circulante de

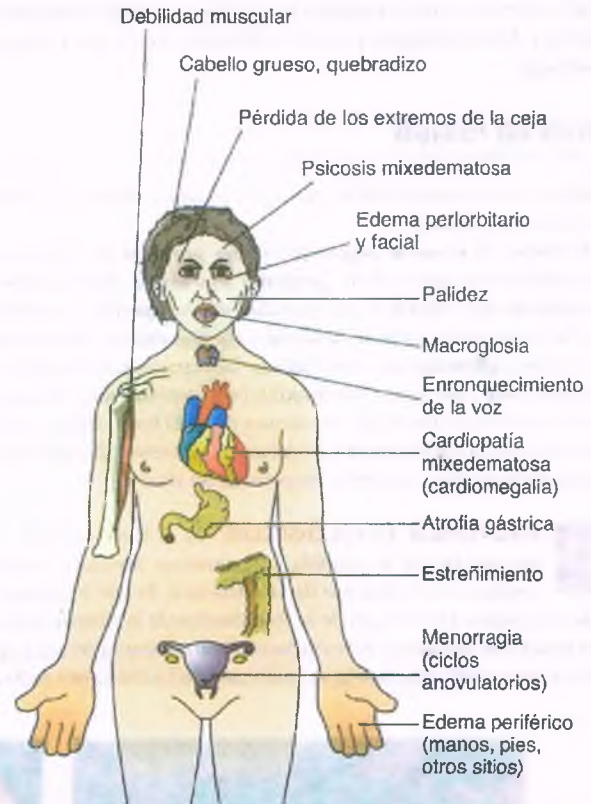


Figura 21-12. Manifestaciones clínicas dominantes del hipotiroidismo.

hormona tiroidea (fig. 21-12). Es frecuente que sus primeras manifestaciones sean fatiga, letargo, intolerancia al frío e incapacidad para concentrarse. Muchos sistemas orgánicos se afectan, y todos presentan hipofunción. El hipotiroidismo se trata de manera efectiva mediante la restitución de hormona tiroidea.

PIEL: Casi todos los pacientes con hipotiroidismo clínico aparente presentan signos cutáneos. Los proteoglucanos se acumulan en la matriz extracelular, se unen al agua y causan una variante peculiar de edema que se denomina *mixedema*. Los pacientes con *mixedema* muestran abotargamiento facial, edema palpebral, edema en manos y pies y macroglosia. El engrosamiento de las membranas mucosas de la laringe induce enrojecimiento. La palidez y disminución de la temperatura de la piel refleja la vasoconstricción cutánea. La piel también se encuentra seca y áspera, debido a que la secreción de las glándulas sebáceas y sudoríparas es inadecuada. Es frecuente la formación de equimosis por efecto del aumento de la fragilidad capilar. Las heridas cutáneas cicatrizan con lentitud.

SISTEMA NERVIOSO: El hipotiroidismo durante el embarazo tiene consecuencias neurológicas graves en el feto, que se manifiestan tras el nacimiento en forma de cretinismo (v. a continuación; cap. 6). Los adultos con hipotiroidismo se encuentran letárgicos y somnolientos, muestran pérdida de la memoria y enlentecimiento de los procesos mentales. Los síntomas psiquiátricos son prominentes: ideación paranoide y depresión son frecuentes. Pudiera desarrollarse una agitación grave, denominada "psicosis mixodematosas". Pueden producirse defectos sensoriales, que incluyen sordera y ceguera nocturna. Pudiera aparecer ataxia cerebelosa, y los reflejos osteotendinosos son lentos. Se aprecian acumulaciones de material mucinoso en los nervios y el cerebelo.

CORAZÓN: En una fase temprana del hipotiroidismo, la frecuencia cardíaca y el volumen latido se reducen, lo que desencadena la disminución del gasto cardíaco. Si no se administra tratamiento se

desarrolla **mixedema cardíaco**, que se caracteriza por la dilatación cardíaca y el derrame pericárdico. El corazón muestra reblandecimiento, con edema intersticial y de los miocitos. Es frecuente la aterosclerosis coronaria.

TUBO GASTROINTESTINAL: La disminución de la peristalsis induce estreñimiento, que puede tener intensidad suficiente para originar una impactación fecal (**megacolon mixedematoso**).

SISTEMA REPRODUCTOR: Las mujeres con hipotiroidismo presentan insuficiencia ovulatoria, deficiencia de progesterona, irregularidad menstrual y metrorragia. En los varones son frecuentes la disfunción eréctil y la oligospermia.

El hipotiroidismo primario (idiopático) es autoinmunitario en muchos casos

El hipotiroidismo primario se desarrolla con más frecuencia durante la 5.ª y la 6.ª décadas de la vida y, al igual que la mayor parte de los trastornos tiroideos, es más común en las mujeres que en los varones. Tres cuartas partes de los pacientes muestran anticuerpos circulantes contra antígenos tiroideos, lo que sugiere que estos casos representan la fase final de una tiroiditis autoinmunitaria (v. a continuación). El hipotiroidismo no bociógeno puede derivar también de anticuerpos que bloquean a la TSH o a su receptor sin estimular a la tiroides. Algunos casos de hipotiroidismo primario forman parte de un síndrome poliglandular autoinmunitario, en el que se presentan diabetes dependiente de insulina, anemia perniciosa, hipoparatiroidismo, atrofia suprarrenal e hipogonadismo (v. a continuación).

El hipotiroidismo bociógeno evidencia la secreción inadecuada de hormona tiroidea

El crecimiento de la tiroides (bocio) puede presentarse en el hipotiroidismo. Puede derivar de la deficiencia de yodo, el consumo de sustancias anti-tiroideas (fármacos o bociógenos en la dieta), la administración prolongada de yodo y distintos defectos hereditarios que afectan la *síntesis de hormona tiroidea*. *La evolución de la patología del hipotiroidismo bociógeno es similar a la que se describe antes en el bocio no tóxico.*

Bocio endémico

El bocio endémico es un hipotiroidismo bociógeno secundario a la deficiencia de yodo en la dieta en sitios en que existe prevalencia alta de la enfermedad. Puesto que el agua salada y los alimentos marinos son fuentes ricas en yoduros, los bocios son (o eran) comunes tierra adentro. El área de los grandes lagos en Estados Unidos, la Europa alpina, el centro de África, regiones de China y los Himalayas tienen estas características. La disponibilidad de sal yodada erradicó el bocio endémico en muchas regiones. De manera independiente, más de 200 millones de personas en todo el mundo aún padecen la enfermedad.

La evolución patológica del bocio endémico es igual a la del bocio no tóxico (v. anteriormente), pero a diferencia de este último, es raro que el bocio endémico produzca hipertiroidismo. Los complementos de yodo pueden revertir al bocio endémico si se encuentra en una fase temprana y difusa, pero tienen poco efecto sobre el bocio multinodular bien desarrollado. Existe indicación para administrar terapia de reposición con hormona tiroidea, y los síntomas locales pudieran hacer necesaria la resección quirúrgica.

Bocio inducido por sustancias anti-tiroideas

Distintos fármacos y químicos de origen natural que se encuentran en los alimentos suprimen la síntesis de hormona tiroidea, por lo que tienen efecto bociógeno. El bocio que producen puede o no relacionarse con hipotiroidismo. Entre los medicamentos bociógenos se encuentran el litio, que se utiliza para el tratamiento de los trastornos bipolares, la fenilbutazona y el ácido *p*-aminosalicílico. Ciertos vegetales crucíferos

(nabo, colinabo, mandioca) contienen bociógenos, y son capaces de potenciar a una dieta con deficiencia de yodo e inducir hipotiroidismo bociógeno.

Bocio inducido por yodo

El bocio, el hipotiroidismo o ambas condiciones pueden presentarse en individuos que consumen grandes cantidades de yodo, ya sea a manera de componente medicinal (expectorantes que contienen yoduro de potasio) o en alimentos que son en particular ricos en este compuesto halogenado (p. ej., las algas en Japón). En la mayor parte de los casos se desarrolla bocio inducido por yodo en el contexto de una enfermedad tiroidea preexistente, como la tiroiditis. Los neonatos de las mujeres que reciben cantidades mayores de yodo durante el embarazo pueden nacer con bocio.

El hipotiroidismo congénito también se denomina cretinismo

El cretinismo puede ser endémico, esporádico o familiar, y es dos veces más frecuente en niñas que en niños. En regiones que no son endémicas, el 90% de los casos deriva de defectos del desarrollo de la tiroides (**disgenesia tiroidea**). El resto muestra de manera predominante una variedad de defectos metabólicos hereditarios, entre los que se encuentran las mutaciones de los genes de la TRH y su receptor, de la TSH y su receptor, del simportador sodio-yoduro, de la tiroglobulina y la oxidasa tiroidea.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas del hipotiroidismo congénito se manifiestan en las primeras semanas de vida. Los neonatos se perciben apáticos e inactivos. Su abdomen se encuentra abultado y es frecuente que presenten hernias umbilicales grandes. Su temperatura corporal suele ser menor de 35°C, y la piel se aprecia pálida y fría. La anemia refractaria y la dilatación cardíaca son frecuentes. Para los 6 meses de edad el síndrome clínico de hipotiroidismo congénito se encuentra bien desarrollado. Retraso mental, detención del crecimiento (por efecto de la maduración ósea deficiente) y unas fascias característica resultan evidentes. Las concentraciones séricas de T₄ y T₃ son bajas, y los niveles de TSH muestran elevación (a menos que el problema guarde relación con la carencia de TSH).

Se requiere una terapia oportuna de reposición de hormona tiroidea para prevenir el retraso mental y la detención del crecimiento. Si bien el tratamiento puede prevenir el enanismo, sus efectos sobre el desarrollo mental son menos predecibles. Los niños en quienes el hipotiroidismo se detecta en una fase temprana al realizar un perfil neonatal responden bien a la terapia con hormona tiroidea y en apariencia sus funciones mentales son normales. El tratamiento tardío permite el daño cerebral irreversible.

El **cretinismo endémico** hace referencia al hipotiroidismo congénito que se presenta en regiones con bocio endémico. Suelen presentar bocio ambos padres. La enfermedad incluye dos cuadros clínicos que se superponen, un síndrome neurológico y uno con predominio hipotiroideo.

- El **cretinismo neurológico** se caracteriza por retraso mental, ataxia, espasticidad y sordera-mutismo. En la variante pura de cretinismo neurológico los niños pueden presentar talla normal y ser casi eutiroides. Se postula que la deficiencia de yodo durante el primer trimestre del embarazo daña el sistema nervioso en desarrollo, de manera independiente a su efecto sobre la síntesis de hormonas tiroideas.
- Se considera que el **cretinismo hipotiroideo** deriva de la deficiencia de yodo en una fase fetal tardía y en el período neonatal. La evolución clínica de estos niños es similar a la que se verifica en otras variantes de hipotiroidismo congénito.

Hipertiroidismo

El término **hipertiroidismo** hace referencia a las consecuencias clínicas de las concentraciones excesivas de hormona tiroidea circulante. Los signos y los síntomas del hipertiroidismo revelan un estado hipermetabólico de los tejidos diana. La hipersecreción prolongada de hormona tiroidea puede derivar de 1) un estimulador anómalo de la tiroides (enfermedad de Graves); 2) enfermedad intrínseca de la glándula tiroides (bocio tóxico multinodular o adenoma funcional), y 3) producción excesiva de TSH en un adenoma hipofisario (raro).

La enfermedad de Graves es la etiología más frecuente de hipertiroidismo en adultos jóvenes

También conocido como **bocio tóxico difuso** y **enfermedad de Basedow** en la Europa continental, la enfermedad de Graves es un trastorno autoinmunitario que se caracteriza por bocio difuso, hipertiroidismo, exoftalmos (fig. 21-13), taquicardia, pérdida ponderal y dermatopatía. Es el trastorno autoinmunitario con mayor prevalencia en Estados Unidos, y afecta a entre el 0.5 y el 1% de la población menor de 40 años. La enfermedad también puede manifestarse en niños.



PATOGENIA MOLECULAR: La etiología de la enfermedad de Graves no se comprende del todo, y al parecer implica una interacción entre los mecanismos inmunitarios, la herencia, el género y quizá factores emocionales.

MECANISMOS INMUNITARIOS: Los pacientes con enfermedad de Graves cuentan con anticuerpos contra la inmunoglobulina G (IgG), que se unen a dominios específicos del receptor de TSH en la membrana plasmática de los tirocitos (fig. 21-14). **Estos anticuerpos actúan como agonistas;** esto es, estimulan al receptor de TSH, y activan así a la ciclase del adenilato e incrementan la secreción de la **hormona tiroidea**. Ante esta estimulación persistente, la tiroides desarrolla hiperplasia difusa y vascularidad excesiva.



Figura 21-13. Enfermedad de Graves. Mujer joven con hipertiroidismo que presenta una tumoración en el cuello y exoftalmos.

La síntesis de estos anticuerpos requiere células T cooperadoras (CD4⁺) que reconozcan epitopes múltiples en el receptor de TSH y estimulen células B autorreactivas, que sintetizan entonces inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides. Los autoanticuerpos en la enfermedad de Graves son heterogéneos, y los que estimulan la secreción de hormona tiroidea sólo son uno de los componentes. Otros anticuerpos son al parecer citotóxicos y pudieran causar la insuficiencia tiroidea que se desarrolla con frecuencia tras un curso prolongado en la enfermedad de Graves. Entre ellos se encuentran anticuerpos contra la tiroglobulina, la peroxidasa tiroidea y el simportador sodio-yoduro, todos los cuales pudieran desempeñar también algún papel en la patogenia de la tiroiditis linfocítica crónica (enfermedad de Hashimoto; v. a continuación). Los pacientes con enfermedad de Graves muestran concentraciones bajas de células CD8⁺ supresoras, que pudieran desempeñar algún papel en la falta de tolerancia inmunitaria.

FACTORES GENÉTICOS: El factor de riesgo más importante para la enfermedad de Graves es el antecedente familiar positivo. No existe un gen responsable necesario para el desarrollo de la enfermedad de Graves, y la concordancia en gemelos monocigóticos es solo del 30 al 50%, en tanto en gemelos dicigóticos solo alcanza el 5%. Así, es posible que se encuentren involucrados factores tanto genéticos como ambientales. Se considera que las moléculas de antígeno leucocitario humano (HLA) clase II en los tirocitos (p. ej., HLA-DR3, HLA-DQA1) son estructuras susceptibles, y varias de ellas incrementan hasta cuatro veces el riesgo relativo de padecer enfermedad de Graves. La enfermedad de Graves también se relaciona con el polimorfismo del antígeno tipo 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) en el cromosoma 2q33, lo que revela la importancia de las células T autorreactivas. Los pacientes con enfermedad de Graves y sus parientes muestran una incidencia bastante más alta de otros trastornos autoinmunitarios, entre los que se encuentran la anemia perniciosa y la tiroiditis de Hashimoto. Algunos familiares en primer grado que se mantienen asintomáticos también muestran incremento de la captación de ¹³¹I. En tanto los pacientes de raza blanca con enfermedad de Graves expresan con más frecuencia HLA-B8 y HLA-DR3, los individuos chinos tienen más probabilidad de ser positivos a HLA-Bw46, y los japoneses a HLA-Bw35.

Una familia polimórfica de genes de reconocimiento reciente denominada **gen tipo A relacionado con la cadena del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MICA)** se vinculó con la regulación de la enfermedad de Graves. El genotipo **MICA A5** constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Graves, en tanto el **MICA A6/A9** pudiera tener un papel preventivo.



FACTORES ETIOLÓGICOS:

SEXO: Al igual que otros trastornos autoinmunitarios, la enfermedad de Graves es mucho más común (7 a 10 veces) en mujeres. Es interesante que tienda a surgir en momentos en que existe desequilibrio hormonal, entre los que se encuentran la pubertad, el embarazo y la menopausia. Los varones con enfermedad de Graves suelen ser de edad más avanzada y, si bien pueden presentar hiperfunción tiroidea más intensa, sus síntomas tienden a ser menos graves.

INFLUENCIA EMOCIONAL: Los endocrinólogos han observado durante muchos años que el inicio de la enfermedad de Graves suele ocurrir tras un período de tensión emocional, como la ansiedad por separación, la muerte de un ser querido o el enfrentamiento del riesgo de sufrir una lesión en un accidente. Se carece de datos cuantitativos.

TABAQUISMO: El tabaquismo se relaciona con aumento del riesgo de desarrollar enfermedad de Graves, e incrementa la gravedad de la oftalmopatía en quienes la padecen.

OFTALMOPATÍA: Si bien el exoftalmos (protrusión de los globos oculares) es frecuente en la enfermedad de Graves (fig. 21-13), su incidencia y gravedad tienen una correlación deficiente con las concentraciones de hormonas tiroideas. Es probable que en su desarrollo participe una combinación de mecanismos inmunitarios humorales y mediados

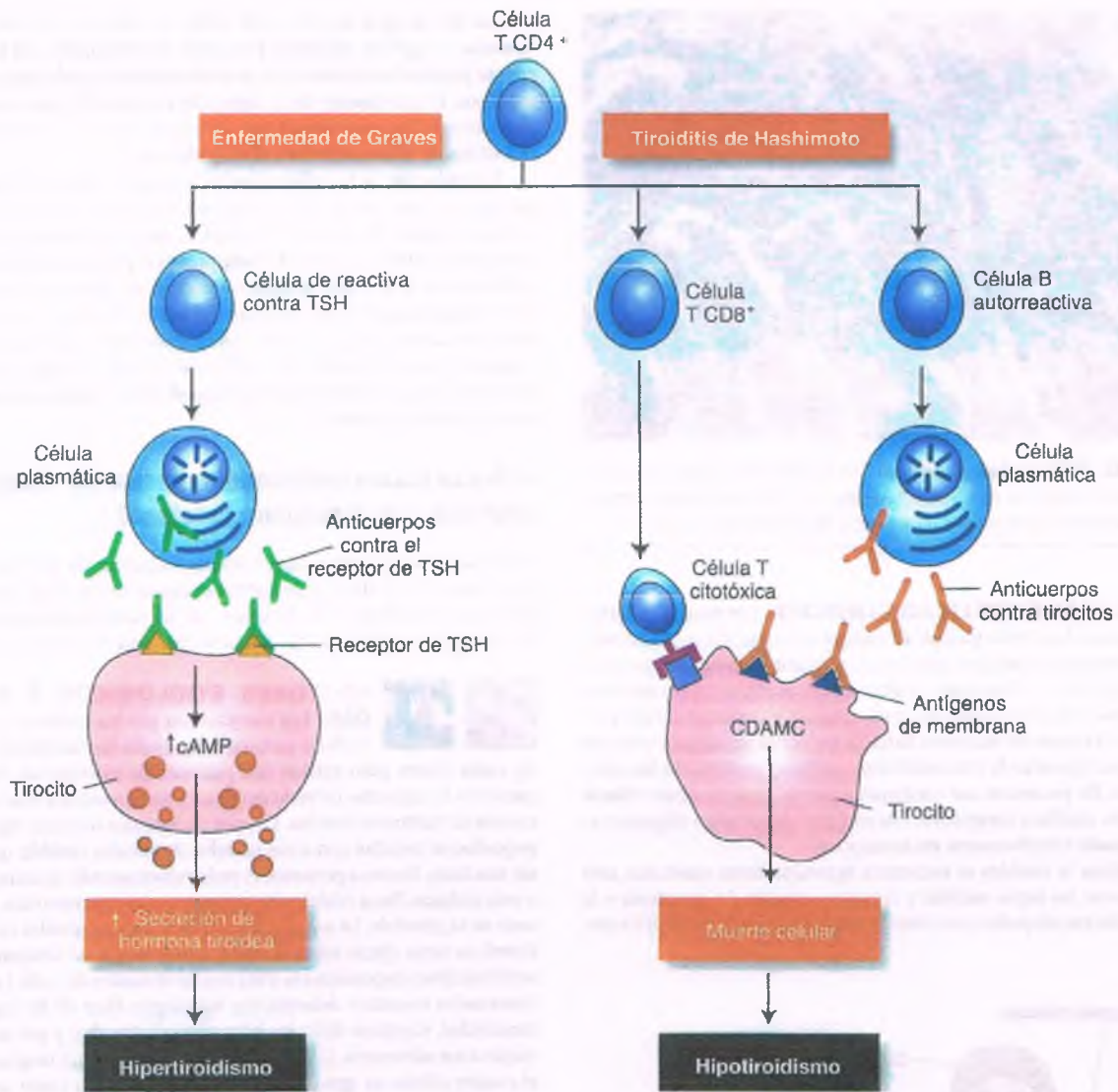


Figura 21-14. Mecanismos inmunarios de la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto. Las células T CD4⁺ estimulan a las células B autorreactivas para sintetizar anticuerpos. Los anticuerpos contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) estimulan la síntesis de hormonas tiroideas en la enfermedad de Graves. Los anticuerpos inducen la muerte de los tirocitos en la tiroiditis de Hashimoto por citotoxicidad dependiente del complemento y citotoxicidad dependiente de anticuerpos y mediada por células (CDAMC). La muerte de los tirocitos también deriva del ataque de las células T CD8⁺ (citotóxicas). cAMP, mono-fosfato-3',5' cíclico de adenosina.

por células. Se acumulan en torno al globo ocular linfocitos T sensibilizados contra antígenos que comparten las células foliculares tiroideas y los fibroblastos orbitarios (quizá el receptor de TSH), y secretan citoquinas que activan a los fibroblastos. La producción sistémica o local de anticuerpos pudiera estimular a los fibroblastos orbitarios para proliferar, y sintetizar colágeno y glucosaminoglucanos.



PATOLOGÍA: La tiroides en la enfermedad de Graves muestra crecimiento simétrico, por lo general de 35 a 100 g. Su superficie de corte tiene consistencia firme y es color rojo oscuro. Es llamativa la ausencia de la translucidez parda de la tiroides normal, que deriva del coloide almacenado. La glándula muestra hiperplasia difusa y gran vascularidad. Las células epiteliales son altas y cilíndricas, y con frecuencia se disponen en papilas que se proyectan hacia el lumen de los folículos. Esta proliferación papilar puede confundirse con un carcinoma papilar. Sin embargo su núcleo es

hipercrómico, y no claro como en el cáncer. Parece existir depleción del coloide, y el que existe se aprecia pálido, festoneado o tiene aspecto "apolillado" en el sitio en que entra en contacto con las células epiteliales (fig. 21-15). El tejido intersticial se encuentra infiltrado por linfocitos B y T diseminados, así como células plasmáticas, y pudieran detectarse centros germinales. En ocasiones se identifican folículos hiperplásicos fuera de la cápsula de la glándula, e incluso en el músculo adyacente.

La terapia con fármacos antitiroideos (p. ej., metimazol o propiltiouracilo) induce con frecuencia la intensificación de la hiperplasia tiroidea y deviene en una carencia completa del coloide.

El exoftalmos se debe al crecimiento de los músculos extraoculares de la órbita. Estos músculos son en sí mismos normales, pero su volumen aumenta por la presencia de edema mucinoso, acumulación de fibroblastos e infiltración linfocitaria. El aumento del volumen del contenido orbitario desplaza al globo ocular hacia adelante (**proptosis**).

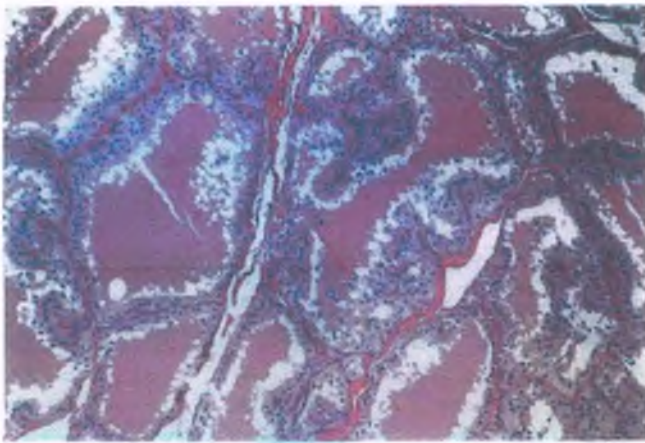


Figura 21-15. Enfermedad de Graves. Los folículos se encuentran cubiertos por células cilíndricas altas, hiperplásicas. El coloide es de tono rosado y muestra festonamiento periférico adyacente a las células foliculares.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes detectan el desarrollo gradual de síntomas inespecíficos, como nerviosismo, labilidad emocional, temblor, debilidad y pérdida ponderal (fig. 21-16). Muestran intolerancia al calor, buscan los ambientes más fríos, tienden a sudar en forma profusa y pudieran referir palpitations. El exceso de hormona tiroidea reduce la resistencia vascular sistémica, incrementan la contractilidad cardíaca y aumenta la frecuencia cardíaca. En pacientes con cardiopatía previa, pudieran desarrollarse insuficiencia cardíaca congestiva. Las mujeres desarrollan oligomenorrea, que puede transformarse en amenorrea.

Al explorar la tiroides se encuentra agrandamiento simétrico, con frecuencia con un soplo audible y frémito palpable. La proptosis y la retracción de los párpados permiten la exposición de la esclerótica por

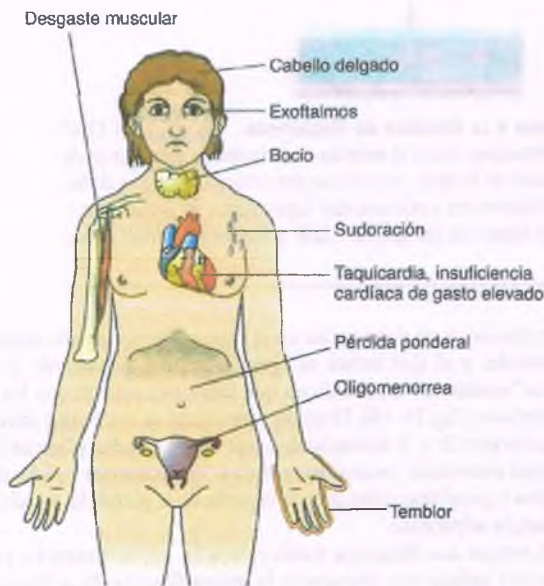


Figura 21-16. Manifestaciones clínicas principales de la enfermedad de Graves.

encima del margen superior del limbo. La piel se encuentra cálida y húmeda, y algunos pacientes presentan **dermatopatía de Graves**, un edema pretibial secundario a la acumulación de líquido y glucosaminoglucanos. El incremento de la captación tiroidea de yodo radiactivo, la elevación de las concentraciones séricas de T_4 y T_3 , y los niveles muy reducidos de TSH confirman el diagnóstico.

La evolución de la enfermedad de Graves se caracteriza por exacerbaciones y remisiones. Si no recibe tratamiento, el hipertiroidismo pudiera inducir de manera eventual la insuficiencia progresiva de la tiroides y el hipotiroidismo. El tratamiento depende de muchos factores individuales, e incluye la administración de fármacos antitiroideos como tiosocianato, la destrucción del tejido tiroideo con yodo radiactivo, y la terapia adyuvante con corticoesteroides y antagonistas adrenérgicos. No es frecuente que se lleve a cabo una ablación quirúrgica. Aunque se logre el alivio del hipertiroidismo, el exoftalmos suele persistir e incluso agravarse.

El bocio tóxico multinodular deriva de nódulos tiroideos con autonomía funcional

Muchas personas que padecen bocio multinodular no tóxico suelen tener más de 50 años, y de forma eventual desarrollan una variante tóxica de la enfermedad. Al igual que su enfermedad precursora, el bocio tóxico es 10 veces más frecuente en mujeres que en varones.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:

Los mecanismos por los cuales el bocio multinodular no tóxico desarrolla funcionalidad autónoma no están claros, pero existen dos patrones de enfermedad. En algunos pacientes la captación de yodo es difusa y no se modifica tras la administración de hormona tiroidea. Grupos de folículos tiroideos hiperplásicos pequeños se mezclan con otros nódulos de tamaño variable, que parecen ser inactivos. En otras personas, el yodo radiomarcado se acumula en uno o más nódulos. Estos nódulos hiperfuncionantes suprimen la actividad del resto de la glándula. La administración de hormona tiroidea exógena adicional no tiene efecto sobre la captación de yodo, no obstante, las áreas antes inactivas responden a la TSH con un secuestro de yodo. Los nódulos funcionales muestran delimitación histológica clara de las regiones con inactividad. Contiene folículos hiperplásicos grandes, y por ende se asemejan a los adenomas. Los nódulos funcionales no son neoplásicos, pero el cuadro clínico es igual al que se presenta cuando existe una tiroides normal con un solo adenoma hiperfuncionante.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con bocio multinodular tóxico suelen presentar síntomas menos intensos de hipertiroidismo que quienes padecen enfermedad de Graves, y nunca desarrollan exoftalmos. Puesto que los pacientes con bocio tóxico tienen a ser de mayor edad, las complicaciones cardíacas como la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca congestiva pudieran dominar el cuadro clínico. Las concentraciones séricas de T_4 y T_3 suelen mostrar elevación mínima, y la captación de yodo radiomarcado puede ser normal o sólo sufrir elevación discreta. La terapia más frecuente es la administración de fármacos antitiroideos seguida de yodo radiactivo.

El adenoma tóxico es una neoplasia tiroidea hiperfuncionante, benigna y solitaria

Estos tumores foliculares se desarrollan en una tiroides normal en otros sentidos, y en casos aislados inducen hipertiroidismo. Estas lesiones 1) muestran función autónoma; 2) son independientes de TSH, y 3) su función no se suprime si se administra hormona tiroidea. Un adenoma tóxico hiperfuncionante suprime de manera eventual al resto de la tiroides, que luego se atrofia. En ese momento, un gammagrama con ^{131}I revela un foco único de captación de yodo ("nódulo caliente") al interior

de una glándula con captación mínima. Muchos adenomas tóxicos, pero no todos ellos, portan algunas mutaciones somáticas del gen del receptor de TSH, que produce la activación constitutiva de la cascada del cAMP y, con menos frecuencia, del sistema fosfatidilinositol-diacilglicerol.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los adenomas tiroideos tóxicos se desarrollan con más frecuencia durante de la 4ª y la 5ª décadas de la vida. Los síntomas de hipertiroidismo suelen comenzar cuando el adenoma tiene alrededor de 3 cm de diámetro. La necrosis y la hemorragia espontáneas pueden presentarse dentro del adenoma y aliviar el hipertiroidismo. En este caso, el resto de la glándula retoma su función normal y el adenoma aparece como un nódulo "frío" en un gammagrama, de manera que simula al cáncer tiroideo.

Puesto que suprimen la función del resto del tejido tiroideo normal, los adenomas tiroideos tóxicos se tratan de manera efectiva con yodo radiactivo. Los nódulos grandes pueden extirparse por vía quirúrgica, en particular en pacientes jóvenes, para reducir al mínimo el riesgo de cáncer tiroideo que puede desarrollarse años después de la administración de yodo radiactivo.

Tiroiditis

Las **tiroiditis** son un grupo heterogéneo de trastornos inflamatorios de la glándula tiroidea, entre los que se encuentran los derivados de mecanismos autoinmunitarios y agentes infecciosos.

La tiroiditis aguda suele revelar la afectación de la tiroides en las infecciones sistémicas agudas

El agente infeccioso responsable alcanza la tiroides mediante diseminación hematogénea. Los microorganismos causales más frecuentes son *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Neumococcus*. Otros agentes son hongos, *Pneumocystis* y citomegalovirus. Pueden verse afectados individuos de cualquier edad, no obstante los niños, los ancianos y los pacientes inmunocomprometidos son en particular susceptibles.

Los pacientes acuden con fiebre, escalofríos, malestar general y tumefacción dolorosa en el cuello. La infección puede involucrar uno de los lóbulos o toda la glándula, con inflamación difusa aguda y crónica, así como formación de microabscesos. En ocasiones raras la tiroiditis aguda se complica por la extensión de la infección hacia la tráquea, el mediastino y el esófago. El pronóstico es excelente si se administra con rapidez terapia antibiótica.

La tiroiditis autoinmunitaria crónica (tiroiditis de Hashimoto) es la causa más común de hipotiroidismo bociógeno en Estados Unidos

La tiroiditis de Hashimoto (TH) afecta de forma predominante a mujeres de 30 a 50 años de edad, no obstante puede desarrollarse en ambos sexos y a cualquier edad. Los pacientes se presentan con aumento difuso del volumen tiroideo, que coincide con hipertiroidismo leve o hipotiroidismo. La TH puede afectar también a varios miembros de la familia, que con frecuencia padecen otras afecciones autoinmunitarias como lupus, enfermedad de Graves, arteritis y escleroderma.

PATOGENIA MOLECULAR: El proceso autoinmunitario en la TH deriva de la activación de los linfocitos T CD4 cooperadores) sensibilizados contra antígenos tiroideos (fig. 21-14). Es posible que la activación de las células T cooperadoras se desencadene por una infección viral o bacteriana.

Por su parte, estas células CD4⁺ estimulan la proliferación de células T citotóxicas (CD8⁺) autorreactivas, que atacan a los tirocitos. Los linfocitos activados secretan interferón γ , e inducen a los tirocitos a expresar moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II (HLA-DR, DP, DQ), de manera que expanden la población de células T autorreactivas. Estos efectos explican la acumulación impresionante de linfocitos en las glándulas de personas con tiroiditis autoinmunitaria.

Las células CD4⁺ activadas también reclutan a las células B autorreactivas para que produzcan anticuerpos contra los antígenos tiroideos, como la peroxidasa microsómica tiroidea (95%), la tiroglobulina (60%) y el receptor de TSH. En algunos individuos se describen anticuerpos citotóxicos que fijan al complemento. La citotoxicidad dependiente de anticuerpos y mediada por células puede magnificar aún más la lesión tiroidea. A diferencia de los anticuerpos estimulantes contra el receptor de TSH que existen en la enfermedad de Graves, los autoanticuerpos en la TH bloquean la acción de la TSH. Es posible detectar anticuerpos bloqueadores similares en el 10% de los individuos con tiroiditis autoinmunitaria bociógena y en el 20% de aquéllos con atrofia de la glándula en fase terminal. La mitad de todos los familiares en primer grado de los pacientes con TH cuenta con anticuerpos antitiroideos, lo que sugiere su transmisión autosómica dominante. Por otra parte, en estos miembros de la familia se describen tanto la enfermedad de Graves como la tiroiditis autoinmunitaria crónica. La prevalencia más alta de otros trastornos autoinmunitarios en los pacientes y sus familiares, entre las que se encuentran el síndrome de NEM tipo 2, la diabetes dependiente de insulina, la anemia perniciosa, la enfermedad de Addison y la miastenia grave, refuerzan la sospecha de una tendencia familiar para la TH. La autoinmunidad y la tiroiditis se presentan con una frecuencia desproporcionada en personas con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer de tipo familiar, lo que ha obligado a dirigir la atención al cromosoma 21, aunque se desconoce una etiología genética para estos trastornos. Resulta interesante que la mitad de las personas adultas con síndrome de Turner, en particular las que cuentan con isocromosoma X, poseen con anticuerpos antitiroideos y una tercera parte desarrolla hipotiroidismo. Sólo se observa de manera constante una asociación con los genes del HLA y el CTLA-4, pero el mecanismo por el que contribuyen a la tiroiditis autoinmunitaria sigue siendo desconocido.

La TH alcanza la incidencia más alta en regiones en que el consumo de yodo es más alto, como por ejemplo Japón y Estados Unidos. En regiones con deficiencia de yodo, el consumo suplementario de la sustancia incrementa la prevalencia de la inflamación crónica de la tiroides y la presencia de anticuerpos contra la glándula.



PATOLOGÍA: La tiroides en los pacientes con TH muestra incremento difuso de volumen y consistencia firme, y pesa entre 60 y 200 g. Las superficies de corte cuentan con un tono café claro y aspecto carnososo, con un patrón nodular vago (fig. 21-17). La cápsula se mantiene conservada; los tejidos periféricos a la tiroides no se afectan. Desde la perspectiva microscópica la glándula muestra 1) un infiltrado conspicuo de linfocitos y células plasmáticas, 2) destrucción y atrofia de los folículos, y 3) metaplasia oxifila de las células del epitelio folicular (células de Hürthle o Askanazy). Pueden identificarse folículos linfoides, muchas veces con centros germinales. Las células de Askanazy se encuentran repletas de mitocondrias y en muchos casos muestran atipia nuclear, que puede confundirse con cáncer. La fibrosis intersticial existe en distintos grados, y es en particular evidente en un 10% de los casos (variante fibrosa). La tiroides se atrofia de manera eventual en algunos individuos, y su remanente es una glándula pequeña y fibrótica infiltrada con linfocitos. El linfoma tiroideo es una complicación infrecuente de la TH.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La TH afecta en particular a mujeres de 30 a 50 años, no obstante no respeta a algún grupo etario en particular. Los pacientes se presentan

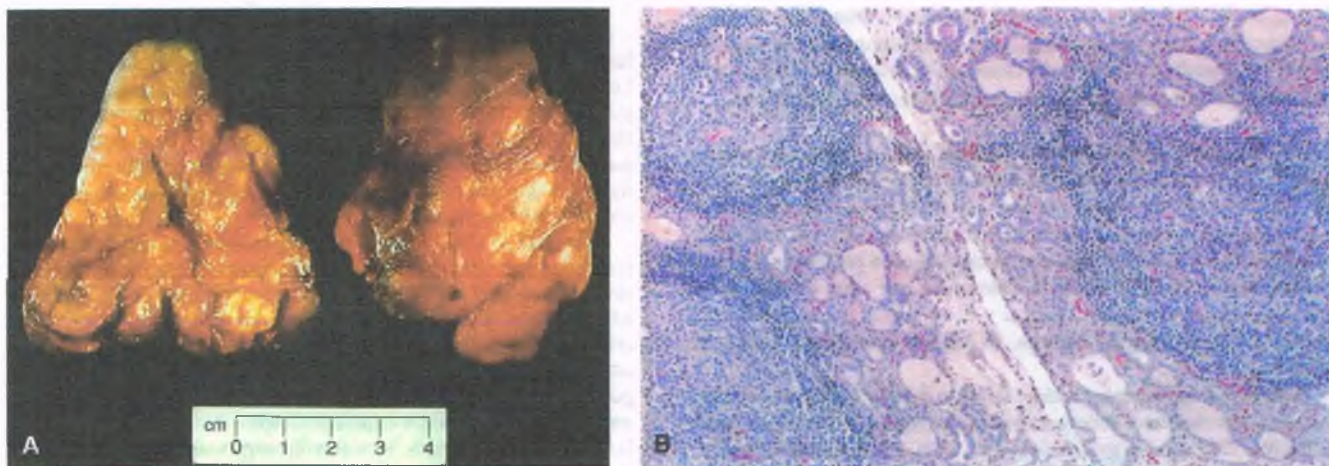


Figura 21-17. Tiroiditis autoinmunitaria crónica (de Hashimoto). La glándula tiroides muestra agrandamiento simétrico y nodulaciones visibles. **A.** Corte coronal del lóbulo derecho que muestra nódulos irregulares y conservación de la cápsula. **B.** Corte microscópico de la tiroides que revela un infiltrado inflamatorio crónico llamativo y gran cantidad de folículos tiroideos atróficos. Las células inflamatorias integran folículos linfoides prominentes con centros germinales.

con aumento difuso del tamaño de la tiroides, así como hipertiroidismo leve o hipotiroidismo. El bocio se establece de manera gradual, no obstante en ocasiones la glándula crece con rapidez. Al transcurrir el tiempo, una tercera parte y hasta la mitad de los pacientes, con más frecuencia los varones que las mujeres, desarrolla hipotiroidismo franco. En ocasiones infrecuentes se presenta hipertiroidismo (toxicosis de Hashimoto). La TH se diagnostica en la actualidad mediante la detección de anticuerpos circulantes contra la tiroides (que se observan en el 95% de los individuos afectados), contra tiroglobulina y contra la membrana celular. Los pacientes muestran concentraciones bajas de T_4 , elevación de la tirotrópina sérica y del índice de tiroxina, y aumento de la TSH. Es común que la TH coexista con el cáncer papilar.

Muchos pacientes no requieren tratamiento. La hormona tiroidea se administra para aliviar el hipotiroidismo y disminuye el tamaño de la glándula. La cirugía se reserva para individuos que no responden a la terapia supresora con hormonas o con síntomas problemáticos por presión.

La tiroiditis subaguda (de Quervain, granulomatosa o de células gigantes) se debe a una infección viral

Este tipo de tiroiditis no supurativa es un trastorno infrecuente y auto-limitado que se caracteriza por inflamación granulomatosa. De manera característica se produce tras una infección viral de las de respiratorias superiores, como la causada por virus de la influenza, adenovirus, ecovirus y coxsackievirus. También se relaciona en ocasiones con el virus de la parotiditis. La tiroiditis de Quervain afecta sobre todo a mujeres de 30 a 50 años de edad. Su incidencia real se desconoce, puesto que muchas tiroiditis infecciosas se notifican bajo esta denominación.



PATOLOGÍA: La tiroides muestra aumento de tamaño, hasta alcanzar 40 a 60 g, y su superficie de corte es firme y pálida. A la inflamación aguda, con frecuencia con microabscesos, sigue el desarrollo de un infiltrado en parches, formado por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, que se extiende por toda la glándula. El coloide escapa al tiempo que los folículos se destruyen, e induce una reacción granulomatosa florida (fig. 21-18). Se identifican células gigantes multinucleadas de cuerpo extraño, que muchas veces contienen coloide. Puede presentarse fibrosis tras la resolución de la inflamación, sin embargo la arquitectura tiroidea normal suele restaurarse.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con tiroiditis subaguda de manera característica detectan dolor en la región anterior del cuello o que se irradia hacia la mandíbula, en ciertas ocasiones acompañado de fiebre, malestar y fatiga. En otros individuos el cuadro es leve y solo revela síntomas mínimos. El trastorno suele confundirse con una faringitis, como consecuencia de la infección precedente de las vías respiratorias y la presencia de disfonía y disfagia. En la exploración física la tiroides muestra agrandamiento moderado e hipersensibilidad a la palpación. La tiroiditis subaguda suele resolverse en algunos meses sin dejar secuelas clínicas. La captación de yodo suele encontrarse suprimida en las fases tempranas de la enfermedad.

La destrucción de los folículos libera hormona tiroidea preformada. Es posible que exista elevación de las concentraciones séricas de T_4 y T_3 , en ocasiones suficiente para inducir hipertiroidismo clínico transitorio. La supresión secundaria de la secreción de TSH conduce a una disminución de la captación del yodo radiomarcado. A esta fase sigue la disminución de las concentraciones séricas de T_4 y T_3 , pero al tiempo que se resuelve la tiroiditis subaguda se restaura un estado eutiroides.

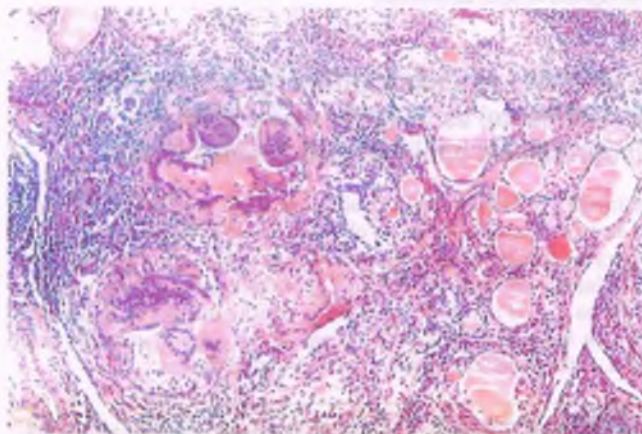


Figura 21-18. Tiroiditis subaguda. La liberación del coloide hacia el tejido intersticial induce una reacción granulomatosa prominente, con células gigantes de cuerpo extraño numerosas.

La tiroiditis silente desencadena hipertiroidismo transitorio

La tiroiditis silente, también denominada **tiroiditis subaguda indolora** o **tiroiditis linfocítica**, se caracteriza por aumento indoloro del volumen de la tiroides, hiperparatiroidismo autolimitado, destrucción del parénquima glandular e infiltración linfocitaria. De esta manera, guarda similitud clínica con la tiroiditis subaguda, no obstante desde la perspectiva patológica es más semejante a la TH. Es importante indicar que la *tiroiditis silente difiere de esta última por la inexistencia de anticuerpos antitiroideos u otro tipo de evidencia de tiroiditis autoinmunitaria*. Sin embargo, se refiere que guarda relación con el HLA-DR3. En la tiroiditis subaguda el estado de hipertiroidismo deriva de la liberación de hormona tiroidea preformada, a partir de la glándula lesionada.

La tiroiditis silente afecta de manera predominante a mujeres, muchas veces en el período posparto. El hipertiroidismo suele perdurar entre 2 y 4 meses. Su tratamiento es sintomático y la mayor parte de de los enfermos recupera el eutiroidismo.

La tiroiditis de Riedel induce fibrosis tiroidea

El concepto de "tiroiditis" en la tiroiditis de Riedel es en cierta medida erróneo, puesto que esta enfermedad infrecuente también afecta a los tejidos blandos del cuello y puede acompañar a la fibrosis progresiva de otras estructuras, como el retroperitoneo, el mediastino y las órbitas. La tiroiditis de Riedel es de manera primordial una enfermedad de individuos de edad mediana. La proporción entre mujeres y varones es de 3:1. Su etiología se desconoce, pero al parecer no guarda relación con otras variantes de tiroiditis.



PATOLOGÍA: En el estudio macroscópico se encuentra parte o toda la glándula tiroides con induración rocosa y con consistencia en "madera". El proceso suele ser asimétrico y muchas veces afecta a un solo lóbulo. El infiltrado fibroso se extiende hacia el interior de la glándula tiroides y otros tejidos del cuello, como el músculo esquelético y los nervios, y también puede circundar e infiltrar los ganglios linfáticos y las glándulas paratiroides. El cirujano puede encontrar extrema dificultad para identificar los planos tisulares. Se aprecia tejido fibroso hialinizado denso y un infiltrado inflamatorio crónico en todas las regiones afectadas de la tiroides (fig. 21-19). También pueden identificarse en ellas eosinófilos. Los folículos son normales en las regiones conservadas de la glándula. La fibrosis puede rodear e infiltrar al músculo esquelético, los nervios, el tejido adiposo, los vasos sanguíneos y, en ocasiones, las paratiroides.

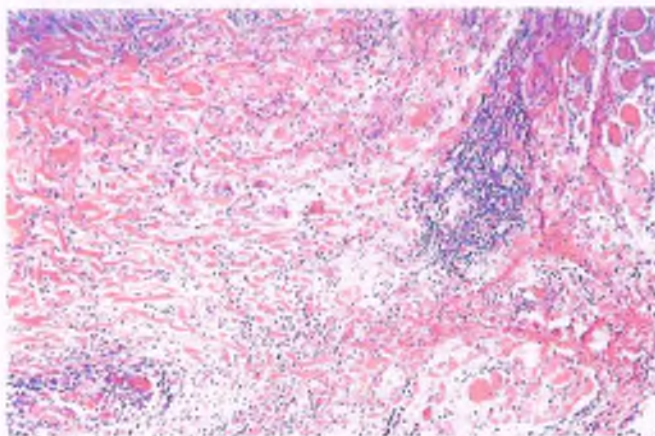


Figura 21-19. Tiroiditis de Riedel. El parénquima tiroideo se encuentra sustituido en gran medida por tejido fibroso hialinizado denso y un infiltrado inflamatorio crónico.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes perciben el desarrollo gradual de un bocio indoloro, y acuden con una masa tiroidea indurada. Pueden existir lesiones fibrosas en otros sitios, como el retroperitoneo, el mediastino y los tejidos retroorbitarios. La inmunofenotipificación revela un predominio de células T, y células B escasas. La compresión de los órganos del cuello puede inducir al desarrollo de estridor (tráquea), disfagia (esófago) o enrojecimiento (nervio laríngeo recurrente). La afectación de toda la tiroides es infrecuente, y puede inducir hipotiroidismo. Se requiere cirugía para aliviar la compresión de los órganos locales.

Adenoma folicular de tiroides

El adenoma folicular es un tumor benigno que muestra diferenciación folicular. Es el tumor tiroideo más común, y de manera característica se presenta en personas con eutiroidismo como un "nódulo frío" (es decir, un tumor que no capta el yodo radiomarcado). Se trata de un tumor encapsulado solitario en que las células se disponen en folículos que se asemejan a la glándula tiroides normal o imitan fases de su desarrollo embrionario. Es posible que se desarrollen adenomas múltiples. Hasta en el 90% de los casos, las lesiones foliculares solitarias y palpables corresponden de hecho al nódulo dominante de un bocio multinodular, y los adenomas foliculares son igualmente infrecuentes. El adenoma folicular es más común durante la 4ª y la 5ª décadas de la vida, con una proporción en mujeres y varones de 7:1. Se encuentra establecido el origen clonal de los adenomas foliculares. Los adenomas foliculares se producen con frecuencia en regiones geográficas en que existe deficiencia de yodo. También pueden presentarse en glándulas radiadas, y como parte del síndrome de Cowden.



PATOGENIA MOLECULAR: Los adenomas tienen origen clonal en más del 60% de los casos. Entre los cambios moleculares identificados están la trisomía 7, las translocaciones en la región 19q13, y las deleciones en el brazo 3p y los cromosomas 10 y 13. Se sabe que las variantes oncogénicas de los adenomas cuentan con alteraciones en el ADN mitocondrial.



PATOLOGÍA: Los adenomas foliculares son nódulos solitarios, circunscritos, de 1 a 3 cm, que protruyen sobre la superficie de la tiroides y se encuentran por completo circundados por una cápsula fibrosa delgada. La superficie de corte del tumor es blanda y más pálida que la glándula circundante. La hemorragia, la fibrosis y los cambios quísticos son comunes. Existen varios patrones histológicos distintivos (fig. 21-20), cuya relevancia central es que facilitan la distinción de los adenomas y los cánceres tiroideos.

- El **adenoma embrionario** se distingue por un patrón trabecular con folículos con estructura mal definida, que contienen coloide escaso o carecen de éste (fig. 21-20 B).
- El **adenoma fetal** muestra células similares a las del adenoma embrionario, pero que tienden a disponerse en microfoliculos que contienen coloide escaso (fig. 21-20 C).
- El **adenoma simple** muestra folículos maduros con una cantidad normal de coloide.
- El **adenoma coloideo** se asemeja a un adenoma simple, sin embargo los folículos son más grandes y contienen más coloide (fig. 21-20 A).
- El **adenoma de células de Hürthle (oncocítico)** es un tumor sólido con células oxifilas, folículos pequeños y coloide escaso (fig. 21-20 D). Es común que estas lesiones se infarten tras la biopsia por aspiración con aguja fina.

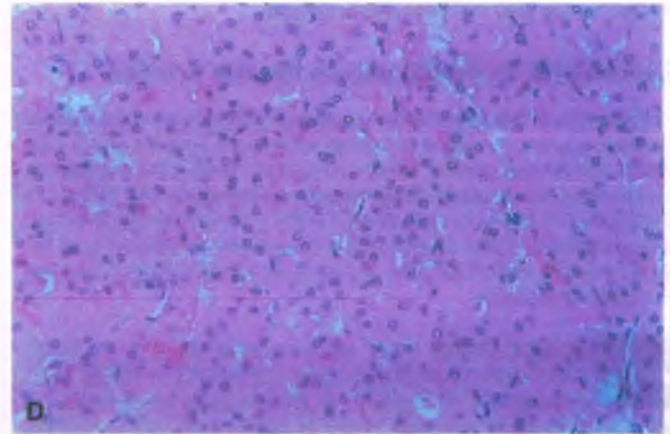
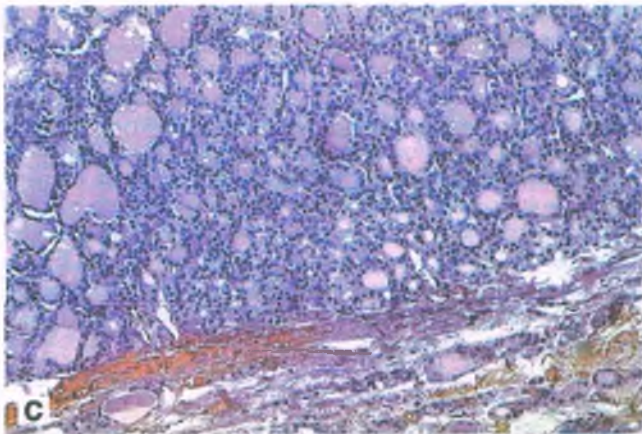
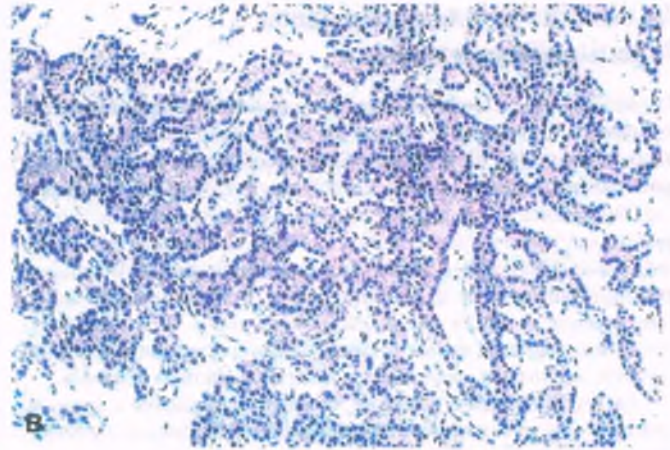
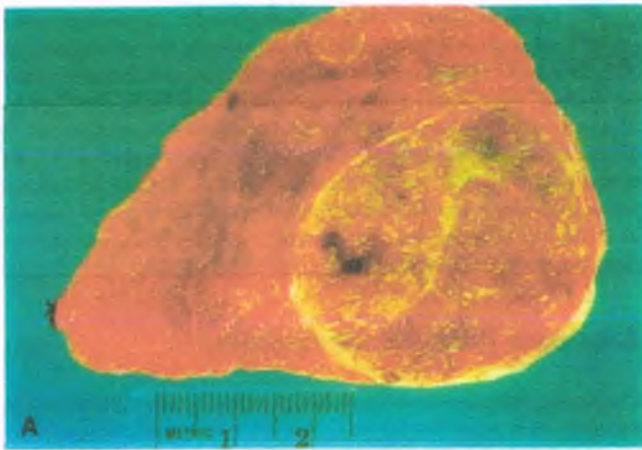


Figura 21-20. Adenoma folicular. **A.** Adenoma coloidal. La superficie de corte de un tumor encapsulado revela hemorragia, fibrosis y cambios quísticos. **B.** Adenoma embrionario. El tumor cuenta con un patrón trabecular con folículos mal formados, carentes de coloides o con coloides escasos. **C.** Adenoma fetal. Se aprecia un patrón regular de folículos pequeños. **D.** Adenoma de células de Hürthle. El tumor se compone de células con núcleos regulares pequeños y citoplasma eosinófilo abundante.

- El adenoma atípico muestra mitosis, celularidad excesiva, atipia nuclear o invasión incierta de la cápsula, no obstante es imposible establecer el diagnóstico de carcinoma con certidumbre.

Estas lesiones benignas deben distinguirse de los carcinomas foliculares (v. a continuación), que suelen contar con cápsulas más gruesas. La valoración cuidadosa de la cápsula para descartar su invasión o la vasculatura resulta obligada para establecer esta diferencia. *Es posible el desarrollo de tumores malignos asociados a, o dentro de, los nódulos benignos.* La lobectomía quirúrgica para extirpar la lesión resulta curativa.

Nódulos papilares hiperplásicos

Los nódulos papilares hiperplásicos se presentan sobre todo en niños y en mujeres jóvenes. Estas lesiones solitarias se encuentran bien circunscritas y encapsuladas. Están constituidas por papilas de tamaño variable en las que los tallos pudieran contener folículos pequeños. Las papilas se encuentran recubiertas por células cúbicas con núcleos foliculares característicos (es decir, con cromatina densa y dispersa). Los centros de los nódulos suelen ser quísticos y pueden contener material similar al coloides. Estas lesiones se confunden con frecuencia de manera errónea con el cáncer papilar.

Cáncer tiroideo

Los tumores malignos de la tiroides producen el 0.4% de todas las muertes por cáncer en Estados Unidos. Cada año se diagnostican alrededor de 10 000 casos nuevos. La mortalidad por cáncer de tiroides excede la que deriva de los tumores malignos de todos los otros órganos endocrinos.

La dificultad para distinguir desde la perspectiva clínica las lesiones no neoplásicas, los tumores benignos y el cáncer de tiroides determina una problemática clínica y patológicamente importante. Los nódulos tiroideos se encuentran en el 1 al 10% de la población, aun así, los tumores tiroideos malignos sólo constituyen alrededor del 1% de todos los cánceres. Un nódulo único tiene una posibilidad hasta del 12% de ser maligno; este riesgo disminuye en grado significativo (hasta cerca del 3%) si es una lesión palpable.

La mayor parte de los casos de carcinoma tiroideo se presentan entre la tercera y la séptima décadas de la vida, pero también pueden producirse en los niños. Los tumores afectan a las mujeres con una frecuencia 2.5 veces mayor que a los varones.

La biopsia con aguja fina de los nódulos tiroideos permite establecer el diagnóstico en casi todos los casos. El pronóstico depende de la morfología del tumor y puede variar desde la evolución clínica en extremo indolente hasta la enfermedad que provoca la muerte con rapidez. Esta última evolución es, por fortuna, infrecuente.

La gammagrafía de la glándula puede ayudar en la valoración de los tumores tiroideos, puesto que los nódulos hiperfuncionales suelen ser benignos. Por otra parte, los nódulos "fríos" o no funcionales también pueden ser benignos, sin embargo son malignos con más frecuencia.

El carcinoma papilar de tiroides es el cáncer tiroideo más frecuente

Hasta el 90% de los casos esporádicos de cáncer de tiroides en Estados Unidos corresponde a un carcinoma papilar de tiroides (CPT). Puede afectar a individuos de cualquier edad, incluso a niños, no obstante es más frecuente entre los 20 y los 50 años, con una proporción entre mujeres y varones de 3:1. El CPT es el tumor tiroideo más común en los niños y los adolescentes menores. Los varones ancianos tienen el peor pronóstico cuando desarrollan este tipo de cáncer tiroideo.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La etiología del CPT se desconoce, sin embargo se han identificado varias asociaciones.

- **Exceso de yodo:** El CPT puede inducirse en animales mediante la administración de yodo en exceso. En regiones en las que el bocio es endémico, la adición de yodo a la dieta incrementa la proporción de casos de cáncer tiroideo que muestran patología papilar, en comparación con la folicular.
- **Radiación:** La radiación externa al cuello en los niños y los adultos incrementa la incidencia de CPT posterior, como lo evidencian una incidencia mayor de la esperada en los supervivientes de las explosiones de bombas atómicas en Japón, y el incremento de casi 100 veces de la incidencia de CPT en niños que viven en regiones contaminadas en torno a Chernobil, la región de Ucrania en la que ocurrió una catástrofe por un reactor nuclear en 1986. En niños menores es más alto el riesgo, puesto que esa población capta en mayor grado el yodo radiactivo. En relación con el CPT, la radiación induce roturas de la doble cadena del ADN que pueden dar origen a reacomodos del gen *RET* (v. a continuación). Por otra parte, el tratamiento con yodo radiactivo no incrementa el riesgo de incidencia de este tumor.

PATOGENIA MOLECULAR: Los estudios epidemiológicos demuestran que los familiares en primer grado de pacientes con CPT cuentan con un riesgo entre 4 y 10 veces mayor de desarrollar este cáncer. Se describe concordancia para CPT en gemelos monocigóticos. Una variante familiar de CPT genera alrededor del 5% de todos los casos, no obstante los genes responsables no se han identificado. La CPT también se produce en asociación con el síndrome de poliposis adenomatosa familiar.

- **Mutaciones somáticas:** Los reacomodos somáticos del proto-oncogén *RET* en el cromosoma 10 (10q11.2) son frecuentes en el CPT, y el 60% de estos tumores en los niños expuestos a la radiación por el accidente de Chernobil presentan esta mutación. La misma mutación se desarrolla tras la radiación externa a la tiroides. Estos reacomodos enlazan al dominio de la cinasa de tirosina del *RET* con varios genes más, y crean oncogenes de fusión *RET/CPT*. La frecuencia de reacomodos *RET/CPT* en el CPT varía según la región geográfica, desde ser nula en Corea y del 2% en Arabia Saudita, hasta alcanzar el 60% en Estados Unidos y Gran Bretaña. Los reacomodos *RET/CPT* también varían a la par que la edad, y son más frecuentes en niños y adultos jóvenes. Se describen muchos tipos de reacomodos *RET/CPT*. Los más comunes son el *RET/CPT1* y el *RET/CPT3*. El *RET/CPT2* es menos frecuente, y corresponde a menos del 5% de todos los reacomodos. La recombinación ilegítima del gen *NTRK1* en el cromosoma 1, que codifica al receptor de un factor de crecimiento nervioso de alta afinidad con otro gen en el mismo cromosoma (*TPM3*) también se describe en algunos CPT.

- **Mutaciones del BRAF:** La identificación de perfiles de expresión genética demostró que hasta en el 70% de los CPT se identifican mutaciones puntuales del gen de la cinasa Raf tipo B (*BRAF*) T1799A. Esta mutación parece relacionarse con características clinicopatológicas que predicen el comportamiento y la progresión tumorales. La mutación del *BRAF* solo se presenta en el CPT y el cáncer tiroideo anaplásico que deriva del CPT.
- **Mutaciones del RAS:** Los proto-oncogenes *RAS* presentan mutación en menos del 10% de los casos de CPT.



PATOLOGÍA: Los CPT varían en tamaño, desde las lesiones microscópicas hasta aquellas que rebasan el tamaño de una glándula normal. Las secciones seriadas de glándulas que en apariencia son normales durante la autopsia revelan muchos cánceres papilares menores de 1 mm de diámetro, sin embargo, en estos casos las metástasis a los ganglios linfáticos son muy raras. Los cánceres papilares pueden surgir a partir de cualquier punto de la glándula, lo que incluye al istmo. Tienen consistencia firme, sólida y coloración blanco-amarillenta, con bordes irregulares e infiltrantes. Las lesiones pueden ser múltiples y en ocasiones se encuentran encapsuladas (fig. 21-21 A).

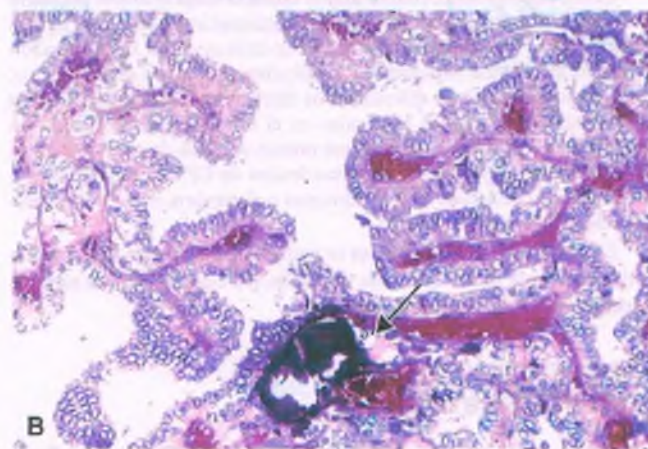
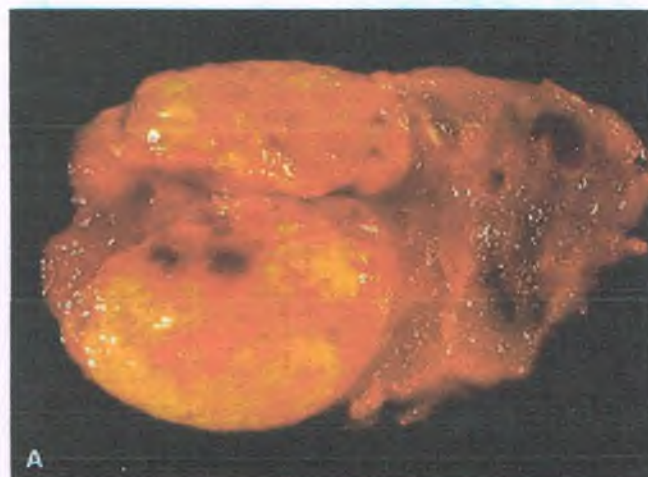


Figura 21-21. Carcinoma papilar de tiroides. A. La superficie de corte de la tiroides resecada muestra una masa de tono café pálido circunscrita, con focos de cambio quístico. B. Las papilas ramificadas se encuentran recubiertas por el epitelio cilíndrico neoplásico que cuenta con núcleos claros. Se observa una calcoesferita, o cuerpo de psamoma (flecha).

Las papilas ramificadas cuentan con núcleos fibrovasculares centrales y un recubrimiento en capa única o estratificada de células cúbicas o cilíndricas (fig. 21-21 B). Suelen observarse en el tumor folículos neoplásicos de configuración irregular o tubular, no obstante, la proporción entre los elementos papilares y los foliculares es muy variable. La atipia nuclear es una característica diagnóstica importante y hace referencia a núcleos claros (en vidrio molido o en "ojo de Anita la huérfana"), pseudoinclusiones eosinófilas (que son invaginaciones del citoplasma hacia el interior del núcleo) y surcos nucleares. Muchos cánceres papilares muestran fibrosis densa. En la mitad de los casos se observan calcosferitas (*cuerpos de psanoma*) y son casi diagnósticas de CPT. El estroma puede mostrar infiltración por linfocitos y células de Langerhans. En más del 75% de los casos el corte cuidadoso de las tiroides reseca revela focos microscópicos múltiples del tumor, sin embargo no está claro si estos revelan un origen multifocal del tumor o su diseminación a partir de un primario solitario. La invasión vascular es infrecuente.

Se describen varios tipos morfológicos de carcinoma papilar, algunos con buen pronóstico, como el **microcarcinoma** (1 cm de diámetro), la **variante folicular del cáncer papilar**, los **tumores encapsulados** y los **tumores papilares del tipo usual**. Los que cuentan con el tipo de **esclerosis difusa**, y las **variantes de células elongadas y cilíndricas** suelen tener los peores pronósticos.

De manera característica, el CPT invade los linfáticos y se disemina hacia los ganglios linfáticos cervicales. Las metástasis a los ganglios linfáticos varían desde los focos microscópicos contenidos de ganglios linfáticos normales en otros sentidos hasta las masas grandes que hacen parecer pequeña a la lesión primaria. La extensión directa del CPT hacia los tejidos blandos del cuello se presenta en una cuarta parte de los casos. Las metástasis hematógenas son menos frecuentes que en otras variantes de cáncer tiroideo, pero se producen en ocasiones, en particular hacia los pulmones.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El CPT se manifiesta como 1) un nódulo indoloro palpable en una glándula normal en otros sentidos, 2) un nódulo que coincide con linfadenopatía cervical o 3) una linfadenopatía cervical sin nódulo tiroideo palpable. Los tumores mayores de 0.5 cm se aprecian como áreas frías en los gammagramas tiroideos.

En general, el pronóstico del CPT es excelente y la esperanza de vida de estos pacientes difiere poco de la propia de la población general. El pronóstico es más grave en varones mayores de 50 años, en tanto en los niños es bueno incluso si existen metástasis pulmonares. El CPT tiende a ser más agresivo en varones que en mujeres.

Como regla general, cuanto mayor tamaño tenga el tumor primario más agresivo es su comportamiento, y la extensión directa a los tejidos blandos adyacentes implica un pronóstico más negativo. La proporción entre los elementos papilares y los foliculares no altera el pronóstico, pero los tumores menos diferenciados tienden a ser más agresivos. Las metástasis a los ganglios cervicales en el momento de la cirugía no modifican el pronóstico, puesto que menos del 10% de estos pacientes muere por la neoplasia. En los casos letales de CPT, la muerte deriva ante todo de metástasis en los pulmones o el cerebro, o por la obstrucción de la tráquea o el esófago.

Entre las terapias disponibles se encuentran la cirugía (lobectomía o tiroidectomía total) con o sin disección del cuello, a la que sigue la administración de yodo radioactivo.

El carcinoma folicular de tiroides rara vez induce la muerte

El carcinoma folicular del tiroides (CFT) es un tumor maligno del todo folicular, que carece de elementos papilares o de otros tipos. Constituye entre el 15 y el 20% de todos los tumores tiroideos. La mayor parte de los pacientes es mayor de 40 años de edad, y la proporción entre mujeres y varones es de 3:1. A pesar de esto, en las regiones en las que se agrega yodo a la sal, como en Estados Unidos, el CFT es raro, y

corresponde incluso a solo el 5% de todos los cánceres tiroideos. Es en extremo raro en niños. Su incidencia es mayor en regiones con bocio endémico, entre individuos que no reciben complementos de yodo. La radiación a la glándula incrementa la incidencia de estos tumores.



PATOGENIA MOLECULAR: Entre un 20 y un 45% de los CFT cuenta con mutaciones puntuales del oncogén RAS y con el reacomodo PAX8/PPARG (caja pareada 8/ receptor y activado del proliferador del peroxisoma). Son más frecuentes los reacomodos del gen PPARG en los tumores de bajo grado con invasión vascular y en los carcinomas foliculares agresivos. Son posibles las mutaciones de los genes p53 y supresores del tumor PTEN. Se refiere la presencia de CFT en el síndrome de Cowden. Se informan desequilibrios cromosómicos diversos, entre otros los de 3p, 7q, el cromosoma 11 y 10q.



PATOLOGÍA: Los CFT varían en tamaño, tienen coloración amarillo parda, y cuentan con cápsulas fibrosas blancas y gruesas. La hemorragia y la necrosis son comunes, al igual que los focos de degeneración quística. Los CFT se subdividen en aquellos con invasión mínima y las variantes con invasión franca.

El CFT con **invasión mínima** es un tumor encapsulado bien delimitado desde la perspectiva macroscópica. Al corte es blando, su coloración varía desde el café claro hasta el rosa y protruye de su cápsula. La mayor parte de las lesiones tiene una histología que se asemeja a la adenoma folicular, pero tiende a los patrones microfoliculares o trabeculares. En ocasiones se aprecia necrosis hemorrágica en el centro de un tumor. Las mitosis, infrecuentes en los adenomas, son abundantes en los CFT. El elemento clave para distinguirlo del adenoma es su diseminación a través de la cápsula tumoral.

El cáncer con invasión mínima se diagnostica cuando el tumor se extiende por la cápsula, pero no la atraviesa por completo. El CFT **invasivo** suele relacionarse con pocos problemas diagnósticos, puesto que se extiende a través de la cápsula o muestra invasión vascular (fig. 21-22), muchas veces al interior o en adyacencia a la cápsula. El tumor también puede extenderse hacia los tejidos blandos. Los marcadores de proliferación como el Ki67 pueden facilitar el diagnóstico de carcinoma.

Los carcinomas oncóticos (de células de Hürthle) son tumores de origen folicular que se componen en forma predominante de células oncóticas (>75%). Los criterios para el diagnóstico de malignidad son los mismos que para el cáncer folicular: la invasión capsular y vascular.

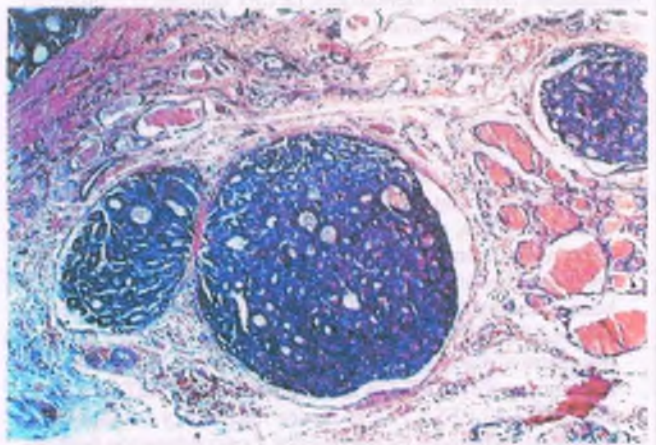


Figura 21-22. Carcinoma folicular de tiroides. Tumor microfolicular que invade las venas en el parénquima tiroideo.

Estos tumores generan entre el 4 y el 5% de todas las neoplasias tiroideas malignas, y se piensa que muestran un comportamiento más agresivo que el cáncer folicular ordinario.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La mayor parte de los cánceres foliculares se detecta por medios clínicos como nódulos palpables solitarios o por crecimiento tiroideo. Sin embargo, en algunos casos se manifiestan por fracturas en terreno patológico, que se producen en sitios de metástasis, o por lesiones pulmonares. Tanto los tumores primarios como las metástasis captan el yodo radiomarcado, sin embargo, el gammagrama tiroideo pudiera sugerir la existencia de un nódulo frío, ya que la glándula normal acumula el yodo de manera más eficiente. A pesar de esto, es posible aprovechar su afinidad por el ^{131}I con fines terapéuticos. *Los tumores foliculares de invasión mínima tienen una tasa de curación de por lo menos el 95%, en comparación con la supervivencia aproximada del 50% que se relaciona con sus variantes invasivas.* El CFT se trata mediante lobectomía unilateral. Las metástasis pueden tratarse con yodo radiactivo.

El carcinoma medular deriva de las células C de la tiroides

Estas células se originan a partir de las bolsas branquiales, y secretan calcitonina y otros péptidos, como serotonina, ACTH y somatostatina. El carcinoma medular de tiroides (CMT) representa no más del 5% de todos los cánceres tiroideos.



PATOGENIA MOLECULAR: La enfermedad se produce en variantes esporádicas y familiares, y estas últimas originan el 20% de los casos. Los pacientes con la variante familiar de carcinoma medular suelen padecer NEM de los tipos 2B y 2A. En los pacientes con NEM2B los tumores se desarrollan durante la infancia, en tanto en la NEM2A se identifican en adolescentes. Los casos esporádicos se presentan en una fase posterior de la vida. Existe un predominio discreto en mujeres (1.5:1). En los casos familiares la herencia es autosómica dominante, y su distribución entre sexos es idéntica.

Las mutaciones somáticas en el protooncogén RET se identifican en el 25 al 70% de los CMT esporádicos, casi siempre en el codón 918 (ATG en ACG), en el dominio de cinasa de tirosina de la proteína. Esta mutación implica un pronóstico más deficiente. El protooncogén RET se analiza con más detalle en la sección sobre los síndromes de NEM (v. a continuación). Otros estudios muestran una pérdida de la heterocigosis en los brazos cromosómicos 1p, 3p, 3q, 11p, 13q, 22q y otras regiones.



PATOLOGÍA: El CMT tiende a formarse en la región superior de la tiroides, el área más rica en células C. Los tumores en la NEM2 son con frecuencia multicéntricos y bilaterales. Los CMT carecen de cápsula, pero suelen encontrarse delimitados. Sus superficies de corte son firmes y de color gris blanquecino. La histología del CMT es muy variable. Los tumores suelen ser sólidos, con células granulosas poligonales, que se encuentran separadas por un estroma muy vascularizado (fig. 21-23). Sin embargo, los patrones arquitectóni-

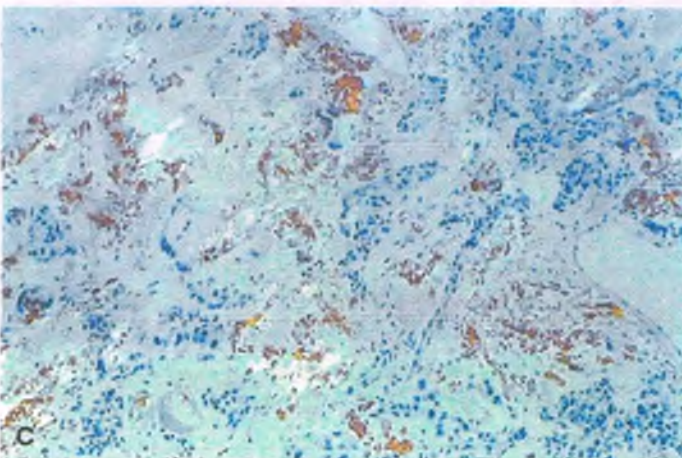
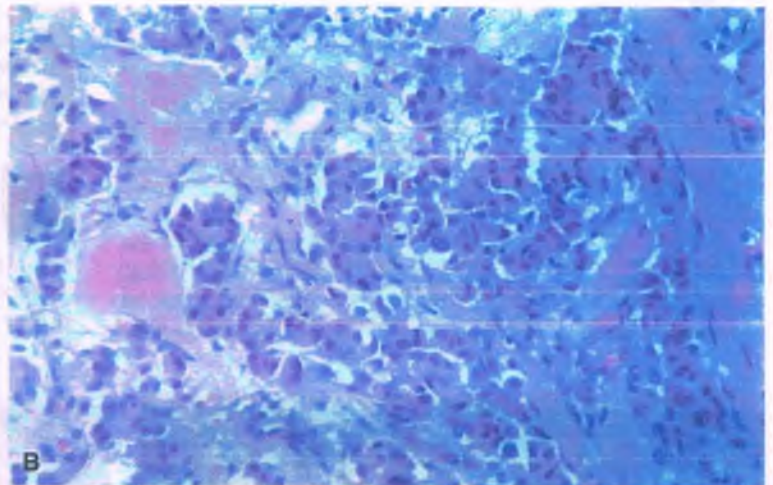
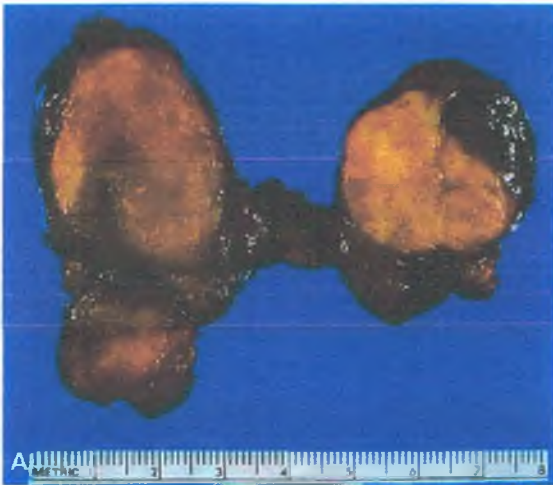


Figura 21-23. Carcinoma medular de tiroides. **A.** Corte coronal de un espécimen de tiroidectomía total, que revela la afectación bilateral de la glándula por un tumor pálido de consistencia firme. **B.** El tumor alberga nidos de células poligonales distribuidas en una red colágena. Los tabiques de tejido conjuntivo contienen amiloide eosinófilo. **C.** Corte teñido con rojo Congo y observado bajo luz polarizada, que revela la birrefringencia verde pálido del amiloide.

cos y las características celulares son muy variables. **Resulta evidente el amiloide en el estroma, que deriva del depósito de procalcitonina.** Nidos de células tumorales se encuentran contenidos en un marco hialinizado de colágeno. La calcificación focal es frecuente y puede tener extensión suficiente para detectarse por medios radiológicos. Además del amiloide, estos tumores pueden contener mucina, melamina y otras hormonas polipeptídicas, que se detectan mediante inmunohistoquímica.

En la microscopia electrónica las células C neoplásicas cuentan con gránulos secretores de núcleo denso, que son positivos para varios marcadores endocrinos, como calcitonina, sinaptofisina y cromogranina. Casi todos los CMT expresan antígeno carcinoembrionario, y muchos también producen ACTH, serotonina, sustancia P, glucagón, insulina y gonadotropina coriónica humana (hCG).

Los CMT se extienden mediante invasión directa a los tejidos blandos y producen metástasis hacia los ganglios regionales, el pulmón, el hígado y el hueso. En ocasiones su presentación inicial puede derivar de la enfermedad metastásica. Las metástasis se asemejan a los tumores primarios y tienden a contener amiloide.

La lesión precursora de la variedad familiar del CMT es la hiperplasia de las células C. De esta manera, los pacientes con NEM de los tipos 2A y 2B (véase la sección sobre médula suprarrenal) que se encuentran en riesgo de desarrollar CMT se vigilan de manera periódica mediante la medición de calcitonina sérica, antígeno carcinoembrionario y, en ocasiones, cromogranina. Cuando muestran elevación se trata al paciente mediante tiroidectomía total.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los individuos con CMT sufren con frecuencia manifestaciones relacionadas con la secreción endocrina, lo que incluye el síndrome carcinoide (serotonina) y el síndrome de Cushing (ACTH). En una tercera parte de los pacientes, la diarrea acuosa deriva de la secreción de péptido intestinal vasoactivo, prostaglandinas y varias cininas. En el CMT de tipo familiar, los pacientes cursan con hiperparatiroidismo o síntomas secundarios a la secreción de catecolaminas (p. ej., hipertensión episódica) a partir de los feocromocitomas.

El tumor suele corresponder a un nódulo tiroideo firme o a una linfadenopatía cervical. En el gammagrama es característico el hallazgo de un nódulo frío. El tratamiento consiste en la tiroidectomía total, sin embargo, los tumores muestran recurrencia local en una tercera parte

de los pacientes. El pronóstico depende de la edad (las mujeres tienen mejor pronóstico), así como del tamaño del tumor y la fase en que se encuentra. Los niños menores de 5 años que padecen NEM tipo 2A deben someterse a tiroidectomía para prolongar su supervivencia. Otros parámetros pronósticos incluyen el tipo histológico, el conteo de mitosis, la necrosis y la cantidad de calcitonina que existe. La tasa de supervivencia a 5 años es del 60 al 75%.

El carcinoma anaplásico (indiferenciado) de tiroides suele ser letal

El cáncer anaplásico de tiroides afecta de manera predominante a mujeres (proporción entre mujeres y varones de 4:1) mayores de 60 años. Este tumor constituye el 10% de los cánceres tiroideos y es más frecuente en regiones en que existe bocio endémico; por lo menos la mitad de los pacientes cursa con bocio de larga evolución. Además, suele existir el antecedente de cáncer de tiroides de bajo grado. Así, el cáncer de tiroides de tipo anaplásico puede desarrollarse mediante transformación a partir de un tumor benigno o de una neoplasia tiroidea de grado menor. Existe evidencia de que el riesgo de un acontecimiento este tipo se incrementa tras la radiación externa.



PATOGENIA MOLECULAR: Los carcinomas anaplásicos presentan desequilibrios cromosómicos más numerosos que otros tumores tiroideos. Los estudios de hibridación comparativa del genoma revelan ganancias y pérdidas en los brazos 1q, 1p, 17p, 22q, 9p, 16p, el cromosoma 11 y otras estructuras. Los tumores que derivan de tumores preexistentes bien diferenciados muestran alteraciones genéticas similares, no obstante el componente anaplásico pudiera tener tasas de mutación más altas. Los tumores anaplásicos suelen mostrar mutaciones del *p53*, a pesar de lo cual no se ha identificado la activación del *RET*.



PATOLOGÍA: El carcinoma anaplásico de tiroides suele ser una masa grande y mal circunscrita que se extiende en muchos casos hacia los tejidos blandos del cuello. La superficie de corte es dura y de color blanco grisáceo. La histología más frecuente se caracteriza por una proliferación similar a la del sarcoma, de células bizarras en huso y gigantes, con núcleos poliploides, mitosis abundantes, necrosis

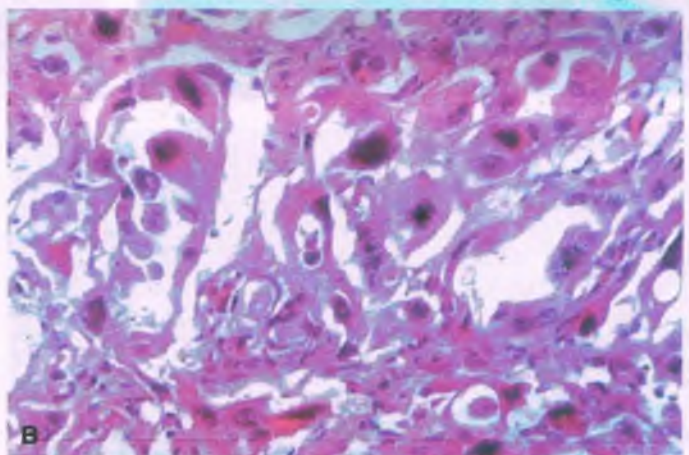


Figura 21-24. Carcinoma anaplásico de tiroides. A. Un corte transversal del tumor revela que este circunda la tráquea y se extiende hacia el tejido blando adyacente. B. El tumor se compone de células bizarras en huso y gigantes, con núcleos poliploides y mitosis numerosas.

y fibrosis del estroma (fig. 21-24). Otros patrones microscópicos incluyen la diferenciación epitelial marcada. Estos tumores tienden a invadir los vasos sanguíneos, y con frecuencia los ocluyen y generan infartos focales internos. Los estudios inmunohistoquímicos son positivos para citoqueratinas y antígeno de la membrana epitelial (EMA) en muchos casos. Sin embargo, son negativos para TTF1.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las estructuras locales se comprimen o destruyen. En concordancia, estos tumores se manifiestan como masas cervicales con crecimiento rápido, y producen disfagia, enronquecimiento, disnea y adenomegalia cervical. La disfagia y la disnea derivan de la compresión o la invasión a la tráquea. El pronóstico es malo, y son frecuentes las metástasis diseminadas. Menos del 10% de los pacientes sobrevive 5 años. El tratamiento con radioterapia y quimioterapia tiene poco éxito.

Los linfomas de la tiroides son en su mayoría tumores de células B

Los linfomas primarios de la tiroides son bastante infrecuentes, y corresponden al 2% de todas las neoplasias tiroideas. La mayor parte la conforman linfomas de células B que se generan en relación con una tiroiditis crónica; en las regiones en las que este trastorno es frecuente, hasta un 10% de los tumores tiroideos malignos está integrado por linfomas. Los pacientes acuden con disnea, enronquecimiento y una masa cervical. Al igual que en el caso de la tiroiditis crónica, el linfoma tiroideo es más frecuente en mujeres que en varones (4:1). La edad promedio en el momento de la presentación es la 7ª década de la vida. Desde la perspectiva histológica, se asemejan a los linfomas de otras ubicaciones; el subtipo más frecuente es el que cuenta con un patrón difuso de células grandes. Estos tumores deben someterse a estadificación y recibir el mismo tratamiento que los linfomas ganglionares primarios.

GLÁNDULAS PARATIROIDES

Anatomía y fisiología

Las glándulas paratiroides derivan de la tercera y cuarta hendiduras branquiales. La mayor parte de los individuos cuenta con cuatro glándulas, sin embargo su número varía entre 1 y 12. De ordinario se ubican sobre la cara posterior de la tiroides, no obstante pueden encontrarse en otros sitios, como el mediastino o el pericardio, o en el trayecto del nervio laríngeo recurrente.

Miden entre 4 y 6 mm de longitud y tienen el color del arroz cocinado con azafrán. Todas las glándulas juntas pesan alrededor de 130 mg. El peso de cada glándula varía en forma considerable, sin embargo pudiera considerarse que cualquiera con más de 50 mg muestra crecimiento. En el análisis microscópico, alrededor de tres cuartas partes de las paratiroides se encuentran compuestas de células principales y oxífilas, y el resto corresponde a tejido adiposo diseminado por todo el parénquima. Los adipocitos aparecen después de la pubertad, y posteriormente sufren cambios a lo largo de la vida.

Las células principales secretan hormona paratiroidea (PTH) y proteína relacionada con PTH. Son células poliédricas con citoplasma pálido, que capta una tinción eosinófila o anfófila, que contiene glucógeno y gotas minúsculas de grasa. La microscopía electrónica revela gránulos secretores citoplasmáticos unidos a la membrana. Las células principales sintetizan citoqueratinas, cromogranina A y sinaptosina, y son muy sensibles a las concentraciones de calcio. Las células claras son células principales cuyo citoplasma se encuentra repleto de glucógeno. Las células oxífilas aparecen después de la pubertad, son de mayor dimensión que las células principales y cuentan con un citoplasma con

eosinofilia intensa, característica que deriva de sus mitocondrias numerosas. Carecen de gránulos secretores y no sintetizan PTH.

Las glándulas paratiroides responden a las concentraciones sanguíneas de calcio ionizado y magnesio. A su vez, la PTH controla la concentración de calcio plasmático. El magnesio, un catión que guarda relación estrecha con el calcio, actúa como un freno para la secreción de la PTH. La PTH se degrada en el hígado y el riñón. Otras funciones de la PTH incluyen la excreción renal de fosfatos, el incremento de la reabsorción tubular e intestinal de calcio, y la resorción ósea.

Hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo deriva de la disminución de la secreción de PTH o de una insensibilidad del órgano diana a la hormona (seudohipoparatiroidismo), que deriva de afecciones congénitas o adquiridas. Desde la perspectiva clínica se caracteriza por hipocalcemia e hiperfosfatemia.

El hipoparatiroidismo se debe la mayoría de las veces a la extirpación quirúrgica de las paratiroides durante una tiroidectomía

Los síntomas del hipoparatiroidismo se vinculan con la hipocalcemia. El incremento de la excitabilidad muscular puede inducir disestesias leves en las manos y los pies, calambres intensos, tetania, estridor laríngeo y convulsiones. Sus manifestaciones neuropsiquiátricas incluyen depresión, paranoia y psicosis. La elevación de la presión del líquido cefalorraquídeo y el papiledema pudieran hacer sospechar la existencia de un tumor cerebral. Los pacientes con cualquier variante de hipoparatiroidismo pueden tratarse mediante la complementación de vitamina D y calcio. Entre los individuos que se someten a cirugía por hiperparatiroidismo primario, el 1% desarrolla hipoparatiroidismo irreversible. La terapia con yodo radiactivo también puede inducir hipoparatiroidismo.

El hipoparatiroidismo familiar puede formar parte de un síndrome poliglandular que incluya insuficiencia suprarrenal y candidiasis mucocutánea (v. a continuación). El hipoparatiroidismo familiar aislado muestra patrones de herencia variables, es infrecuente y pone en evidencia una secreción deficiente de PTH. El concepto hipoparatiroidismo idiopático hace referencia a un grupo heterogéneo de trastornos raros, tanto esporádicos como familiares, que tienen en común una secreción deficiente de PTH. La agenesia de las glándulas paratiroides forma parte del síndrome de DiGeorge (v. cap. 4).

El seudohipoparatiroidismo se debe a la insensibilidad del órgano diana a la hormona paratiroidea



PATOGENIA MOLECULAR: La hipocalcemia en este grupo de afecciones hereditarias deriva de la mutación del gen *GNAS1* en el brazo largo del cromosoma 20, lo que tiene como consecuencia la disminución de la actividad de la Gs, la proteína G que se acopla a los receptores hormonales para estimular a la ciclasa del adenilato. En consecuencia, la producción de cAMP en las células de los túbulos renales en respuesta a la PTH se compromete, y determina una reabsorción inadecuada del calcio a partir del filtrado glomerular. Los pacientes con seudohipoparatiroidismo también muestran en muchas ocasiones resistencia a otras hormonas acopladas al cAMP, entre las que se encuentran TSH, glucagón, FSH y LH. Estos pacientes tienen un fenotipo característico (oste-



Figura 21-25. Seudohipoparatiroidismo. Radiografía de la mano que revela el acortamiento característico del cuarto y el quinto metacarpianos.

distrofia hereditaria de Albright), con talla baja, obesidad, retraso mental, calcificación subcutánea y anomalías óseas congénitas, en particular acortamiento de los metacarpianos y los metatarsianos (fig. 21-25).

Ciertos pacientes con hipoparatiroidismo tienen actividad normal de la proteína G_{α} , a la vez que un fenotipo normal. La base de su resistencia a la PTH se desconoce.

El término **seudoseudohipoparatiroidismo** hace referencia a casos raros en los que la osteodistrofia hereditaria de Albright se relaciona con respuestas normales del cAMP a la PTH. Estos pacientes también muestran disminución de la actividad de la proteína G_{α} , de manera similar a lo que se produce en individuos con pseudohipoparatiroidismo. Carecen de mutaciones del *GNAS1*, no obstante se identificó un gen que pudiera causar el trastorno en una región cercana en el cromosoma 20.

Hiperparatiroidismo primario

El hiperparatiroidismo primario define la síntesis persistente de PTH en ausencia de estimulación intestinal o renal para las glándulas paratiroides. La incidencia de esta afección se aproxima a 1:1 000. Es más frecuente en mujeres, durante la 5ª década de la vida. Los pacientes desarrollan hipercalcemia, hipofosfatemia, nefrolitiasis y osteopatía. Algunas se mantienen asintomáticas, y el único hallazgo clínico es la elevación del calcio sérico. El hiperparatiroidismo puede derivar de un adenoma paratiroideo (80 al 90%), de la hiperplasia de todas las glándulas paratiroides (10 al 15%) o, en ocasiones infrecuentes, de un carcinoma paratiroideo (1 al 5%). Puede presentarse en forma esporádica o formar parte de síndromes familiares, como el NEM1 o el NEM2A.

El adenoma paratiroideo es el causante de casi todos los casos de hiperparatiroidismo

PATOGENIA MOLECULAR: Los adenomas paratiroides se forman de manera esporádica o (en el 20% de los pacientes) en el contexto del NEM1 (v. a continuación), e

inducen el 85% de los casos de hiperparatiroidismo primario. En un número bajo de adenomas esporádicos, el análisis genético identifica el reacomodo y la sobreexpresión del protooncogén de la ciclina D1 (*PRAD1*) en el cromosoma 11. El gen *HRPT2*, ubicado en la región 1q, induce el *síndrome familiar de hiperparatiroidismo-tumor mandibular*. Los estudios de hibridación genómica comparativa de los adenomas paratiroides pudieran revelar ganancias o pérdidas en las regiones cromosómicas 11q13, 11q23, 13q, 15q y otras.



PATOLOGÍA: Los adenomas paratiroides son masas solitarias circunscritas de color rojo-parduzco, que miden entre 1 y 3 cm de diámetro y pesan entre 0.05 y 200 g. Es frecuente que contengan áreas hemorrágicas, y en ocasiones se identifican cambios quísticos. Revelan láminas de células principales neoplásicas contenidas en una red con gran vascularización capilar. Suele apreciarse un anillo de tejido paratiroideo normal por fuera de la cápsula, que distingue a los adenomas de la hiperplasia paratiroidea (fig. 21-26). La mayor parte de las células se asemeja a las células principales normales y es positiva a la inmunotinción para PTH. Las otras tres glándulas tienden a encontrarse atrofiadas. La resección quirúrgica del tumor alivia los síntomas de hiperparatiroidismo. Si bien los adenomas paratiroides en su mayoría afectan tan solo a una glándula, en casos aislados se encuentran dos afectadas. Los adenomas paratiroides también pueden alojarse dentro de la glándula tiroidea o en el tejido paratiroideo ectópico. Las mitosis son infrecuentes, y un índice de proliferación mayor del 5% debe inducir la sospecha de atipia glandular o cáncer.

La hiperplasia paratiroidea primaria induce el 15% de los casos de hiperparatiroidismo



PATOGENIA MOLECULAR: Cerca del 75% de los casos se presenta en mujeres. De estos, alrededor del 20% se relaciona con hiperparatiroidismo familiar o NEM tipos 1 o 2A. Una tercera parte de las hiperplasias paratiroides primarias esporádicas es monoclonal, lo que sugiere una proliferación neoplásica. En estos casos, en una misma glándula se desarrollan tanto hiperplasia de las células principales como adenomas pequeños múltiples. En el hiperparatiroidismo primario esporádico la etiología puede ser la radiación externa o la ingestión de litio.



PATOLOGÍA: Las cuatro glándulas paratiroides muestran aumento de tamaño, y su peso combinado varía entre menos de 1 hasta 10 g. En la mitad de los pacientes una de las glándulas tiene una dimensión bastante mayor que las otras, lo que implica una dificultad para distinguir el proceso de un adenoma. En el análisis microscópico el tejido adiposo normal de la glándula se encuentra sustituido por células principales hiperplásicas que se disponen en láminas, o siguiendo patrones trabeculares o foliculares (fig. 21-27). Es común encontrar células oxifilas diseminadas, y pudiera persistir un foco pequeño de tejido adiposo.

El carcinoma paratiroideo genera el 1% de los casos de hiperparatiroidismo

El carcinoma paratiroideo es infrecuente. Se presenta en ambos sexos, en particular entre los 30 y los 60 años. Suele tratarse de tumores funcionales: casi todos los pacientes cursan con síntomas de hiperparatiroidismo. La hipercalcemia pudiera ser intensa, con concentraciones séricas de calcio mayores de 14 mg/dl.



PATOGENIA MOLECULAR: La etiología de estos tumores se desconoce, sin embargo, la radiación cervical y los síndromes hereditarios con antecedente de adenoma

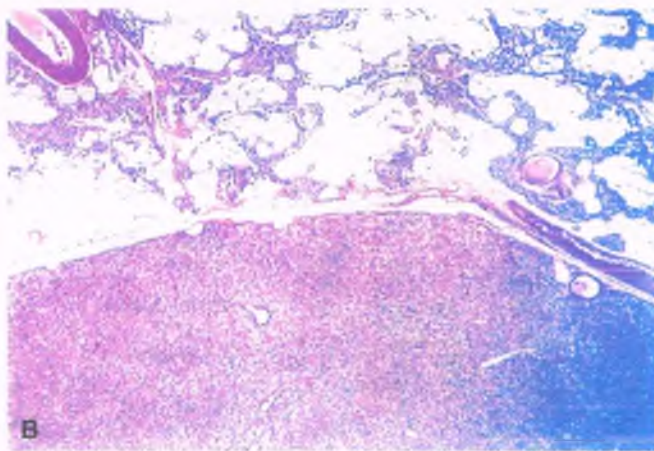


Figura 21-26. Adenoma paratiroideo. A. Aspecto exterior (arriba) y corte (abajo) de una glándula paratiroides, que revelan un tumor carnoso. B. El tumor está conformado por láminas de células principales neoplásicas, y se separa del parénquima normal por la interposición de una cápsula delgada.

paratiroideo constituyen factores de riesgo. Al igual que en los adenomas paratiroides funcionales, la sobreexpresión de la ciclina D1 también se describe en algunos carcinomas paratiroides, lo que sugiere que en la pérdida de la regulación de este protooncogén es una característica importante en la neoplasia paratiroidea en general. La mayor parte de los carcinomas paratiroides carece de la proteína del retinoblastoma (otra reguladora del ciclo celular); los adenomas suelen mostrar tinción normal. Los estudios moleculares revelan pérdidas cromosómicas en el brazo 13q y mutaciones del gen *HPRT2*. Este gen de supresión tumoral se ubica en la región 1q25-31, y es el causante del síndrome hiperparatiroidismo-tumor mandibular. Este gen codifica la parafibromina, cuya expresión se reduce o es nula en este síndrome y en los carcinomas.



PATOLOGÍA: Los carcinomas paratiroides tienden a ser de mayor tamaño que los adenomas, y aparecen como masas loculadas, de consistencia firme y coloración parda, que carecen de cápsula y muchas veces se encuentran adheridas a los tejidos blandos circundantes. La mayor parte de las lesiones muestra histología trabecular, con actividad mitótica importante y bandas fibrosas gruesas. Es posible identificar invasión capsular o vascular. Resulta importante que la atipia celular que se observa con frecuencia en los adenomas paratiroides rara vez se identifica en los carcinomas. Los marcadores de proliferación como el MIB1 revelan un índice de proliferación alto.

Tras su remoción quirúrgica, la recurrencia local es frecuente: alrededor de la tercera parte de los pacientes desarrolla metástasis hacia los ganglios linfáticos regionales, los pulmones, el hígado y el hueso. La muerte que se vincula con el tumor casi siempre se debe al hiperparatiroidismo y no a la carcinomatosis. La supervivencia a 10 años se aproxima al 50%.

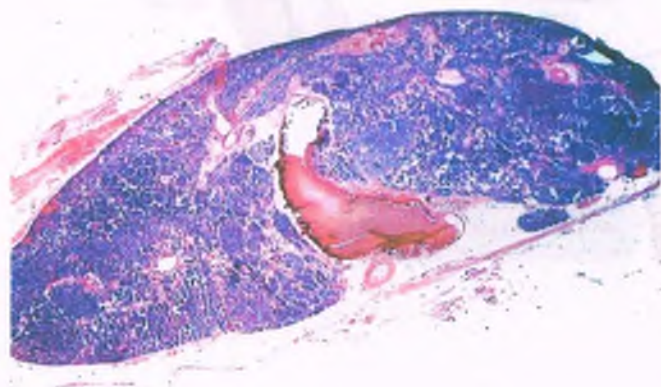


Figura 21-27. Hiperplasia paratiroidea primaria. El tejido adiposo normal de la glándula fue sustituido por capas y trabéculas de células principales hiperplásicas.

Las características clínicas del hiperparatiroidismo son muy variables

La hipercalcemia y la hipofosfatemia resultan características. Algunos pacientes se mantienen asintomáticos, y el desequilibrio iónico se identifica en algún análisis de sangre de rutina, en tanto en otros individuos existen manifestaciones floridas de tipo sistémico, renal y esquelético (fig. 21-28). La concentración excesiva de PTH induce la pérdida de calcio a partir de los huesos, y el aumento de su reabsorción en los túbulos renales. La producción de la variante activada de la vitamina D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] en los túbulos renales también recibe estimulación de la PTH, lo que incrementa la absorción intestinal de calcio. La acción de la PTH en el riñón, junto con la hipercalcemia, conduce al desarrollo de hipofosfatemia. Entre los síntomas comunes se encuentran náusea, vómito, fatiga, pérdida ponderal, anorexia, poliuria y polidipsia. Es posible palpar una tumoración cervical en muchos pacientes. Otros sistemas que se afectan son:

SISTEMA ESQUELÉTICO: Las lesiones óseas clásicas del hiperparatiroidismo, que en conjunto se denominan osteítis fibrosa quis-

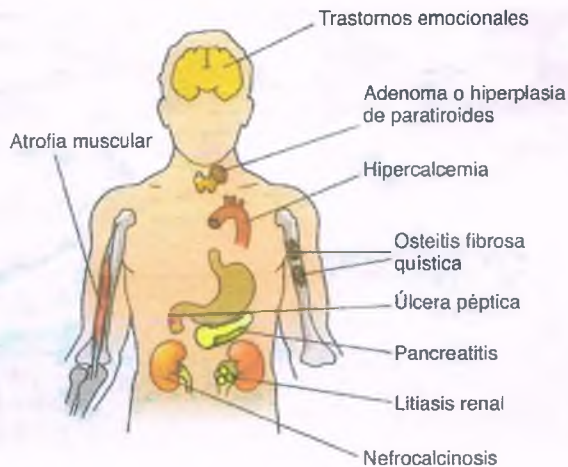


Figura 21-28. Características clínicas principales del hiperparatiroidismo.

tica (v. cap. 26), se identifican en una minoría de pacientes que muestra una evolución acelerada y padece una variante grave de la enfermedad. Estos individuos desarrollan dolor óseo, quistes óseos, fracturas en terreno patológico y lesiones hipertróficas óseas (tumores pardos y epúlida maxilar). La condrocalcinosis puede ser una complicación del hiperparatiroidismo.

RIÑÓN: El 10% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario se presenta con cólico renal secundario a litiasis. También es posible la nefrocalcinosis, que se identifica mediante radiología como una calcificación renal difusa (v. cap. 16). La poliuria es secundaria a la hipercalcemia, y desencadena polidipsia.

SISTEMA NERVIOSO: Los cambios psiquiátricos son frecuentes, e incluyen depresión, labilidad emocional, defectos de la función intelectual y problemas de la memoria. Se identifican reflejos hiperactivos. La neuropatía periférica con atrofia de las fibras tipo 2 de los músculos esqueléticos induce debilidad.

SISTEMA GASTROINTESTINAL: Los pacientes con hiperparatiroidismo tienden a desarrollar úlceras gástricas, quizá porque la hipercalcemia incrementa las concentraciones séricas de gastrina, que estimula la secreción del ácido gástrico. Las úlceras pépticas en pacientes con NEM1, síndrome que incluye a la hiperplasia o al adenoma paratiroideo, puede ser secundaria al síndrome de Zollinger-Ellison (cap. 15). La hipercalcemia también puede inducir estreñimiento y pancreatitis crónica, no obstante su patogenia se desconoce.

OTROS SISTEMAS: La mitad de los individuos con hiperparatiroidismo manifiesta hipertensión, sin embargo su mecanismo es oscuro. La anemia idiopática también es frecuente.

Hiperparatiroidismo secundario

La hiperplasia secundaria de las paratiroides se observa ante todo en individuos con insuficiencia renal crónica, pero también se produce en asociación a la deficiencia de la vitamina D, la malabsorción intestinal, el síndrome de Fanconi y la acidosis tubular renal (fig. 21-29). La hipocalcemia crónica secundaria a la retención renal de fosfatos, la síntesis inadecuada de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en los riñones enfermos, y la resistencia esquelética a la PTH conducen a la hipersecreción compensatoria de esta hormona. La hiperplasia secundaria hace que todas las glándulas sinteticen cantidades excesivas de PTH, que inducen el desarrollo de dolor esquelético y deformidades, osteomalacia y osteítis fibrosa quística, a la vez que las manifestaciones óseas del hiperparatiroidismo, que en conjunto se denominan **osteodistrofia renal** (v. cap. 26). El dolor, la tumefacción y la rigidez articulares pueden deberse al depósito de

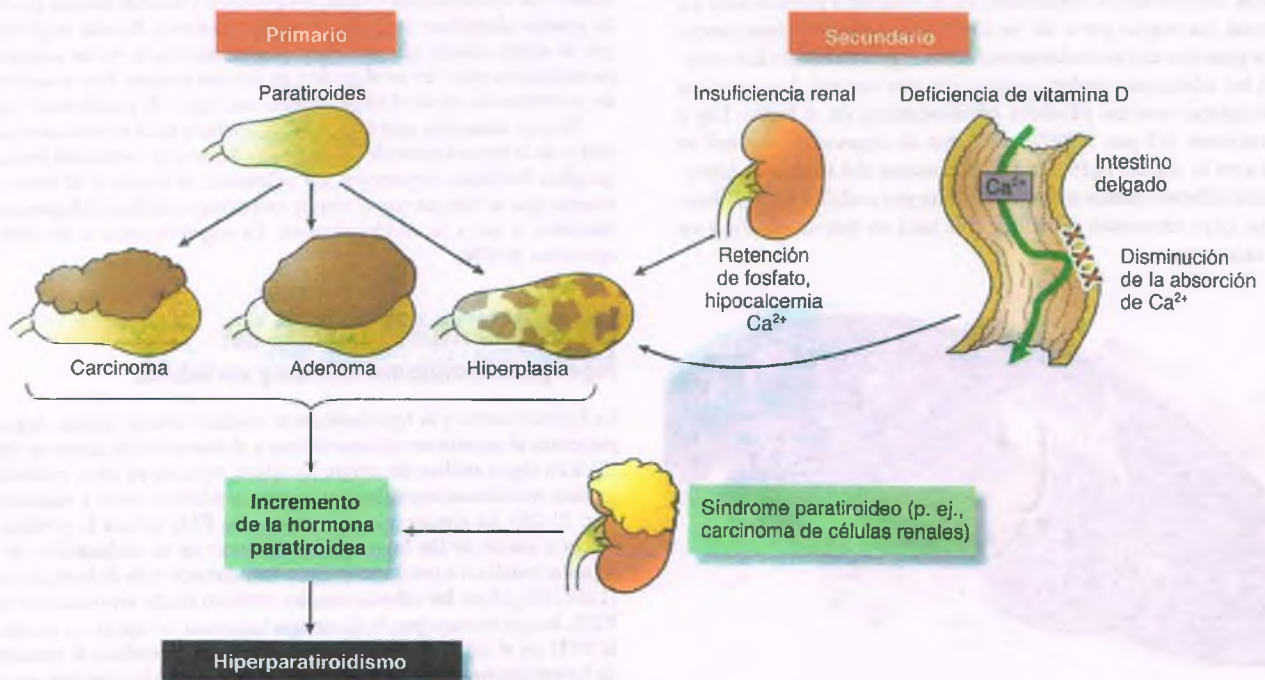


Figura 21-29. Vías patógenas principales por las que se desencadenan el hiperparatiroidismo primario y el secundario.

calcio en torno a las articulaciones. Las paratiroides en la hiperplasia secundaria se asemejan a las propias de la hiperplasia primaria de células principales. El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica de las glándulas hiperplásicas con o sin reimplantación.

El **hiperparatiroidismo terciario** consiste en el desarrollo de hiperplasia autónoma de las paratiroides después de períodos prolongados con hiperplasia secundaria a la insuficiencia renal. En estos casos, la hiperplasia paratiroidea pudiera no remitir tras el trasplante renal, y se requiere una cirugía para extirpar las paratiroides. Dos terceras partes de los individuos con uremia crónica muestran proliferación monoclonal e hiperplásica en paratiroides.

CORTEZA SUPRARRENAL

Anatomía

Cada glándula suprarrenal contiene dos órganos endocrinos independientes: la corteza y la médula. Cada una tiene diferencias anatómicas, funcionales y embrionarias. La corteza deriva de las células mesenquimatosas del celoma, que se ubican cerca de la cresta urogenital. La médula se forma a partir de células del neuroectodermo, que invaden las glándulas suprarrenales del feto.

Las glándulas suprarrenales del adulto son órganos de forma piramidal que se ubican en posición anterior en el retroperitoneo, por encima de cada riñón. Cada glándula tiene entre 4 y 6 cm de dimensión mayor, y pesa alrededor de 4 g. La corteza secreta hormonas esteroides y corticoesteroides. En el análisis macroscópico y en los cortes histológicos, la corteza tiene color amarillo, en tanto la médula cuenta con un color gris parduzco más pálido. Bajo el microscopio, en la corteza se identifican tres capas o zonas.

- La **zona glomerulosa** es la capa más superficial, en la que la angiotensina y el potasio estimulan la síntesis de aldosterona, que inhiben el péptido auricular natriurético y la somatostatina. La zona glomerulosa constituye el 15% de la corteza y se encuentra compuesta por nidos esféricos mal delimitados de células con núcleos de tinción oscura y un número moderado de gotas minúsculas de grasa dentro del citoplasma.
- La **zona fasciculada** constituye hasta el 75% de la corteza y no muestra separación bien definida de la zona glomerulosa. Pueden apreciarse en ella cordones radiales de células de mayor tamaño, que contienen un núcleo pequeño y un citoplasma abundante espumoso y claro, cuyo aspecto deriva de los lípidos almacenados.
- La **zona reticular** es la capa más profunda, y se encuentra adyacente a la médula. Sus cordones anastomóticos irregulares se componen de células compactas más pequeñas, con citoplasma eosinófilo granular pobre en lípidos, con un núcleo sin características peculiares.

Las células de las zonas fasciculada y reticular secretan glucocorticoides y hormonas sexuales bajo el control de la ACTH. Además, la ACTH estimula el crecimiento suprarrenal. Estas zonas también sintetizan deshidroepiandrosterona, un andrógeno suprarrenal débil. La microscopía electrónica muestra que las células cuentan con retículo endoplasmático liso abundante y mitocondrias numerosas con crestas laminares, hallazgos comunes en las células productoras de esteroides.

Es posible que exista **tejido suprarrenal ectópico** en ubicaciones múltiples fuera de la glándula, que en muchas ocasiones corresponden al retroperitoneo, al ligamento ancho cerca del ovario, en puntos cercanos al epidídimo, al riñón y al hígado. El tejido suprarrenal ectópico carece de células medulares. Es frecuente que se identifiquen células suprarrenocorticales que forman nódulos pequeños en torno al tejido fibroadiposo que circunda a la glándula suprarrenal.

Hiperplasia suprarrenal congénita



PATOGENIA MOLECULAR: La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) deriva de distintos defectos enzimáticos autosómicos recesivos que comprometen la biosíntesis del cortisol a partir del colesterol (fig. 21-30). La gravedad de los defectos varía desde las deficiencias leves hasta las totales. En general, una deficiencia de la síntesis de corticoesteroides tiene como consecuencia la actividad descontrolada de la ACTH, y por ende la hiperplasia suprarrenal. La HSC se presenta por igual en varones y mujeres, y es la causa más frecuente de ambigüedad genital en recién nacidas (fig. 21-31A).



PATOLOGÍA: Las glándulas suprarrenales muestran aumento de tamaño, y pesan hasta 30 g (fig. 21-31 B). La superficie de corte es blanda, muestra coloración parda clara u oscura, y puede mostrar crecimiento generalizado o de tipo nodular. La corteza muestra ensanchamiento entre la médula y la zona glomerulosa. La zona hiperplásica se encuentra ocupada por células cosinófilas granulares compactas. En casi todos los casos, la zona glomerulosa también muestra hiperplasia, no obstante no al grado de otras zonas, en particular la fasciculada. También puede existir hiperplasia del tejido ectópico o los nódulos suprarrenales, y si la estimulación persiste es posible el desarrollo de adenomas.

La deficiencia de 21-hidroxilasa o P450_{C21} es la causa principal de la hiperplasia suprarrenal congénita



PATOGENIA MOLECULAR: El gen que codifica a la enzima microsómica P450_{C21} (CYP21) se vincula con el locus del MHC en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), y guarda relación estrecha con los genes HLA-B, y C4A y C4B del complemento. La incidencia de HSC varía desde un caso por 10 000 en personas de raza blanca hasta un caso por cada 500 esquimales de Alaska. La enzima P450_{C21} convierte a la 17-hidroprogesterona en 11-desoxicortisol. Una deficiencia de esta actividad enzimática altera la biosíntesis del cortisol, y los precursores acumulados se convierten entonces en andrógenos.

Las manifestaciones clínicas derivan de la estimulación que genera el cortisol o la acumulación de esteroides que pudieran necesitarse por vías distintas. Existen distintas variantes de HSC: 1) "clásica"; 2) "no clásica", que es un trastorno frecuente en la población blanca, y 3) "crítica", en la cual las anomalías bioquímicas existen pero los pacientes no muestran síntomas.

La HSC clásica que deriva de la deficiencia de P450_{C21} se manifiesta por distintos síndromes genéticos. Dos variantes afectan a los recién nacidos. Una consiste en la HSC con virilización simple; la otra es una variante perdedora de sales que se vincula con el HLA-BW47. También existe una variante menos grave de inicio tardío (no clásica). Las mutaciones que inactivan del todo a la 21-hidroxilasa conducen al desarrollo de HSC perdedora de sales, en tanto que de las que reducen su actividad incluso hasta un 2% desencadenan HSC virilizante simple. La HSC de inicio tardío se caracteriza por valores intermedios.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA VIRILIZANTE SIMPLE: Las recién nacidas muestran pseudohermafroditismo; los varones no muestran anomalías de los órganos sexuales. La conversión de los precursores del cortisol en andrógenos suprarrenales se amplifica ante el incremento del tamaño de la glándula que induce la ACTH. Las recién nacidas expuestas a un exceso importante de andrógenos supra-

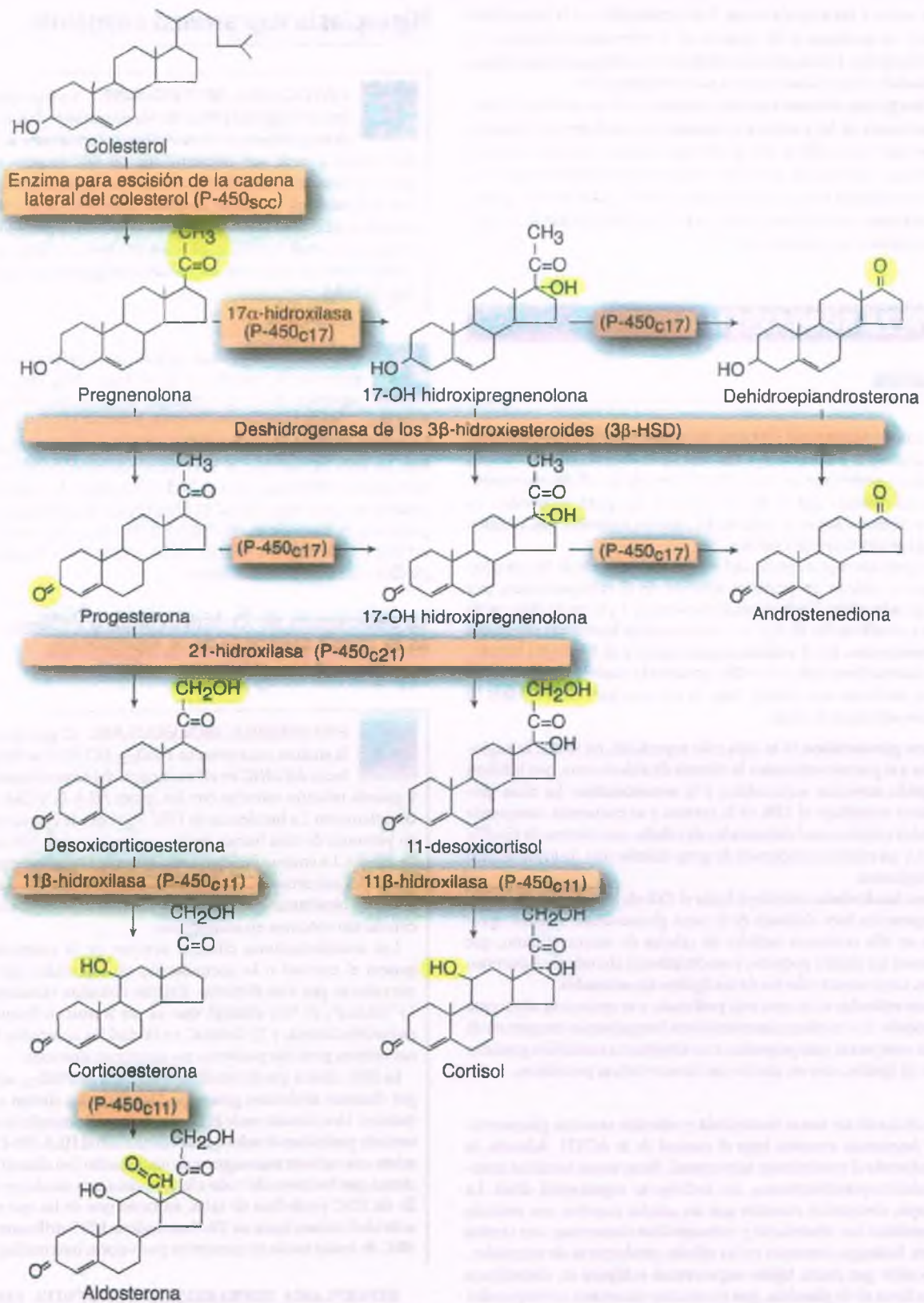


Figura 21-30. Vías para la biosíntesis de los corticoesteroides suprarrenales.



Figura 21-31. Hiperplasia suprarrenal congénita. **A.** Recién nacida con virilización intensa, que muestra hipertrofia del clítoris y fusión parcial de los pliegues labiales escrotales. **B.** Glándulas suprarrenales con aumento intenso del volumen de un varón de 7 semanas de edad, quien murió por un cuadro grave de hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sales. En la autopsia se identificó un agrandamiento intenso de ambas suprarrenales.



renales *in utero* nacen con fusión de los labios mayores, clitoromegalia y un seno urogenital que pudiera tomarse por una uretra peneana (fig. 21-31A). La ambigüedad sexual puede llevar a que se considere en forma errónea como varón a la recién nacida.

Los genitales externos femeninos no son necesariamente anormales en el momento del nacimiento, pero es posible que durante el período neonatal y la lactancia se desarrolle un síndrome de exceso androgénico, con clitoromegalia y engrosamiento del vello púbico. Los recién nacidos de sexo masculino muestran pubertad precoz. Las concentraciones altas de andrógenos suprarrenales conducen al cierre prematuro de las epífisis y al desarrollo de talla baja. Las mujeres con HSC tienden a ser infértiles, puesto que las concentraciones altas de andrógenos y progestágenos interfieren con el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, alteran el ciclo menstrual e inhiben la ovulación. Los varones con HSC pudieran ser fértiles, pero algunos presentan azoospermia.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA PERDEDORA DE SALES: Por efecto de la deficiencia de 21-hidroxiilasa, puede comprometerse la síntesis de la aldosterona. El hipoadosteronismo se desarrolla en el transcurso de las primeras semanas de vida en dos terceras partes de los individuos con HSC y se manifiesta por hiponatremia, hiperpotasemia, deshidratación, hipotensión e incremento de la secreción de renina. Estos efectos pueden causar la muerte con rapidez si la enfermedad no recibe tratamiento (fig. 21-31B).

Las dos variantes infantiles de HSC que derivan de la deficiencia de P450_{C21} pueden tratarse con glucocorticoides y mineralocorticoides, con el objetivo de suprimir la secreción de ACTH y restituir los esteroides. La cirugía reconstructiva puede ser necesaria en niñas virilizadas con genitales ambiguos.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA DE INICIO TARDÍO: Las pacientes con variantes no clásicas de deficiencia de 21-hidroxiilasa no muestran anomalías en el momento del nacimiento, pero desarrollan virilización durante la pubertad. En las mujeres jóvenes, la HSC de inicio tardío pudiera ser difícil de distinguir del síndrome de ovario poliquístico. La mayor parte de los varones jóvenes se mantiene asintomática. Esta variante de HSC quizá sea más frecuente que la HSC clásica, en particular entre judíos askenazi, italianos y personas provenientes de la antigua Yugoslavia.

La deficiencia de 11 β -hidroxilasa causa el 5% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita

PATOGENIA MOLECULAR: Este trastorno es infrecuente en la población general, no obstante es la causa más común de HSC entre judíos israelitas con ascendencia iraní o marroquí. El gen de la 11 β -hidroxilasa se ubica en el cromosoma 8. Así, carece de un vínculo con el locus del *H1A*. La 11 β -hidroxilasa cataliza la hidroxilación terminal en la síntesis del cortisol. Su ausencia determina la existencia de concentraciones altas de 11-desoxicortisol, un mineralocorticoide débil. De esta manera, además de las complicaciones androgénicas de la HSC, la actividad mineralocorticoide excesiva genera en muchas ocasiones retención de sodio e hipertensión secundaria.

Se describen algunas variantes infrecuentes de HSC, que incluyen las que se deben a deficiencias de varias enzimas involucradas en la biosíntesis de los corticoesteroides suprarrenales. Inducen combinaciones variables de anomalías electrolíticas y de los órganos sexuales.

Insuficiencia corticosuprarrenal

La producción deficiente de hormonas en la corteza suprarrenal puede derivar de 1) la destrucción de la glándula suprarrenal, 2) la disfunción hipofisaria o hipotalámica con limitación de la síntesis de ACTH, o 3) la terapia crónica con corticoesteroides.

La insuficiencia suprarrenal crónica primaria (enfermedad de Addison) muchas veces es secundaria a la destrucción autoinmunitaria de la glándula suprarrenal

La enfermedad de Addison es un trastorno que genera desgaste y es mortal, y se debe a la incapacidad de las glándulas suprarrenales para

sintetizar glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos. Induce debilidad, pérdida ponderal, síntomas gastrointestinales, hipotensión, desequilibrio electrolítico e hiperpigmentación.



PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:

Cuando Addison describió por vez primera la insuficiencia suprarrenal primaria en 1855, la causa más frecuente del síndrome era la tuberculosis que afectaba a ambas glándulas suprarrenales. Es probable que en todo el mundo la tuberculosis siga siendo la causa más común, pero en las sociedades occidentales la inmunidad induce el 75% de los casos. La adrenalitis autoinmunitaria puede presentarse como un trastorno aislado o formar parte de dos síndromes autoinmunitarios poliglandulares distintos. Existe evidencia de que algunos casos esporádicos pudieran en realidad ser *variantes del síndrome autoinmunitario poliglandular tipo II* (v. a continuación). Otras causas de destrucción suprarrenal son el carcinoma metastásico, la amiloidosis, la hemorragia, la sarcoidosis y las infecciones micóticas. En la enfermedad de Addison de origen idiopático se detecta con frecuencia el defecto bioquímico de la adrenoleucodistrofia (v. cap. 28). En casos raros, la insuficiencia suprarrenal se debe a la hipoplasia suprarrenal congénita o a la deficiencia familiar de glucocorticoides (defectos del receptor de la ACTH).

En casi todos los casos de enfermedad de Addison la sospecha de una patogenicidad autoinmunitaria recibe el respaldo de:

- Presencia de infiltrados linfoides en la glándula suprarrenal
- Presencia de anticuerpos circulantes contra antígenos suprarrenales
- Anomalías de la inmunidad celular
- Relación con otras endocrinopatías autoinmunitarias
- Vínculo genético con los loci HLA

MECANISMOS INMUNITARIOS: La inmunidad mediada por células pudiera ser responsable de la destrucción de la glándula suprarrenal en la enfermedad de Addison. En la sangre de pacientes con el trastorno se han identificado elevaciones del número de linfocitos T la^+ y disminución de la función de las células T supresoras. De igual forma, se refiere la existencia de anticuerpos contra las tres zonas de la corteza suprarrenal en dos terceras partes de los individuos con insuficiencia suprarrenal crónica, casos en los que los autoantígenos principales son las enzimas esteroideas suprarrenales, en particular P450_{C21}.

ENDOCRINOPATÍAS POLIGLANDULARES: La mitad de las personas con insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria sufre algún otro trastorno endocrino autoinmunitario. Estas anomalías se asocian a dos síndromes endocrinos poliglandulares.

El **síndrome autoinmunitario poliglandular tipo I** es una afección autosómica recesiva rara con predominio discreto en mujeres. Se identifica en niños mayores y adolescentes. Además de la insuficiencia suprarrenal, casi todos (60%) los afectados padecen también hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea crónica. La diabetes dependiente de insulina también es común (tipo I; v. cap. 22). También se identifican en ellos insuficiencia ovárica prematura, hipotiroidismo, síndromes de malabsorción, anemia perniciosa, hepatitis crónica, alopecia total y vitiligo.

La enfermedad poliglandular tipo I prevalece en finlandeses y judíos iraníes. El gen *AIRE*, en la región 21q22, se relaciona con este tipo de enfermedad. Su producto proteico se expresa en el timo, los ganglios linfáticos y el hígado fetal, todos los tejidos que participan en la maduración del sistema inmunitario y en la tolerancia inmunológica. De manera similar a lo que se produce en la variante común de la enfermedad de Addison autoinmunitaria, el suero de

los pacientes con enfermedad poliglandular tipo I reconoce autoantígenos esteroideos y otros blancos.

El **síndrome autoinmunitario poliglandular tipo II (síndrome de Schmidt)** es más frecuente que el tipo I y siempre incluye insuficiencia suprarrenal. Afecta a las mujeres con una frecuencia dos veces mayor que a los varones. Suele manifestarse entre los 20 y los 40 años. La mitad de los casos es familiar, aun así se reconocen distintos patrones de herencia. La tiroiditis de Hashimoto y, en ocasiones, la enfermedad de Graves se presentan en más de dos terceras partes de los casos. La diabetes mellitus dependiente de insulina y la insuficiencia ovárica prematura son comunes. Sólo en casos aislados se producen otros trastornos autoinmunitarios. Esta condición se considera un trastorno poligénico vinculado con el HLA-DR3.

FACTORES GENÉTICOS: La mitad de los individuos con insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria que forma parte de las manifestaciones del **síndrome poliglandular cuenta con antecedente familiar de endocrinopatía autoinmunitaria**. Cuando la enfermedad de Addison se desarrolla de forma aislada, una tercera parte de los individuos cuenta con un familiar afectado. Existe un vínculo intenso entre la adrenalitis autoinmunitaria y los HLA-B8, DR3 y DR4, excepto en los casos que forman parte del síndrome poliglandular tipo I, que no guarda relación con los alelos del *HLA*.



PATOLOGÍA: Más del 90% de la glándula suprarrenal debe destruirse antes de que se presenten síntomas de insuficiencia suprarrenal crónica. Si existe participación de afecciones infecciosas, neoplásicas o metabólicas específicas, se encuentra evidencia del trastorno subyacente en las suprarrenales. La adrenalitis autoinmunitaria confiere un aspecto pálido, irregular y reducido a las glándulas, que pesan entre 2 y 3 g, o menos. La médula se mantiene conservada, pero se observa circundada por tejido fibroso que contiene islotes pequeños de células corticales atroficas (fig. 21-32). De acuerdo con la fase de la enfermedad, es posible encontrar infiltrados linfoides, con predominio de células T, y con densidad variable.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La descripción original de Addison del cuadro clínico de la insuficiencia suprarrenal crónica sigue siendo válida en los casos en que no se administra tratamiento. Los pacientes presentaban "languidez general y debilidad, debilidad notoria de la acción cardíaca, irritabilidad gástrica".

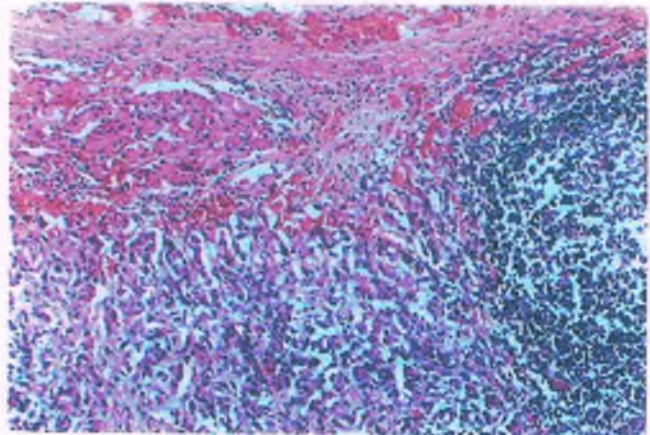


Figura 21-32. Adrenalitis autoinmunitaria. Corte de una glándula suprarrenal de un paciente con enfermedad de Addison, que muestra inflamación crónica y fibrosis de la corteza, a la vez que un islote de células corticales atroficas residuales y conservación de la médula.

trica y un cambio peculiar del color de la piel". De manera característica, el primer síntoma es la debilidad de inicio gradual, que puede confinar al paciente a la cama. La anorexia y la pérdida ponderal se presentan de manera invariable. Suele desarrollarse hiperpigmentación difusa en la piel, a la vez que manchas hiperpigmentadas en las membranas mucosas. Esta hiperpigmentación guarda relación con la estimulación que induce la proopiomelanocortina hipofisaria sobre los melanocitos. La hipotensión, con presiones arteriales que varían entre 80 y 50 mm Hg, es la norma. La mayor parte de los individuos desarrolla sintomatología gastrointestinal, como vómito, diarrea y dolor abdominal. La enfermedad de Addison produce con frecuencia cambios intensos de la personalidad e incluso síndromes cerebrales orgánicos.

La secreción anómala de mineralocorticoides aunada a otros trastornos metabólicos, reduce la concentración sérica de sodio y eleva la de potasio. La carencia de glucocorticoides conduce al desarrollo de linfocitosis y eosinofilia leve. El diagnóstico se establece mediante la cuantificación de concentraciones séricas de corticoesteroides tras la inyección de ACTH. La restitución de glucocorticoides y mineralocorticoides permite a los pacientes llevar vidas normales.

La insuficiencia suprarrenal aguda es una emergencia que pone en riesgo la vida

La insuficiencia suprarrenal aguda o crisis suprarrenal revela la pérdida súbita de la función de la corteza suprarrenal. Los síntomas guardan relación más con la deficiencia de mineralocorticoides que con la de glucocorticoides. La crisis suprarrenal se presenta en tres situaciones:

- Suspensión abrupta de la corticoterapia en individuos con atrofia suprarrenal secundaria al uso crónico de esteroides. Se trata de la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal aguda.
- Deterioro devastador súbito de la insuficiencia suprarrenal crónica precipitado por el estrés que genera la infección o la cirugía.
- **Síndrome de Waterhouse-Friderichsen**, que consiste en el infarto agudo bilateral de tipo hemorrágico de la corteza suprarrenal, que se debe la mayoría de las veces a la infección por meningococo o a la septicemia por *Pseudomonas* (v. cap. 7). La hemorragia suprarrenal en estas circunstancias se considera una manifestación local de una reacción generalizada de Shwartzman con coagulación intravascular diseminada. La insuficiencia suprarrenal aguda secundaria a hemorragia suprarrenal también se observa en neonatos sujetos a traumatismo durante el parto.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las manifestaciones iniciales de una crisis suprarrenal suelen ser la hipotensión y el choque. Los síntomas inespecíficos incluyen con frecuencia debilidad, vómito, dolor abdominal y letargo, que puede evolucionar al coma. De manera característica, en el síndrome de Waterhouse-Friderichsen es una persona joven quien desarrolla de manera súbita hipotensión y choque, a la vez que dolor en abdomen y espalda, fiebre y púrpura. La crisis suprarrenal induce la muerte casi de manera invariable a menos que se trate al individuo con rapidez y agresividad con corticoesteroides y medidas de apoyo.

La insuficiencia suprarrenal secundaria refleja una carencia de corticotropina

La destrucción de la hipófisis y el panhipopituitarismo secundario dan origen a la insuficiencia suprarrenal secundaria. Entre sus causas se encuentran los tumores hipofisarios, el craneofaringioma, el síndrome de silla turca vacía y el infarto hipofisario. El traumatismo, la cirugía y la radioterapia también pueden inducir la pérdida de la función hipofisaria. La deficiencia aislada de ACTH suele relacionarse con endocrinopatías autoinmunitarias.

Cualquier trastorno que interfiera la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) a partir del hipotálamo (p. ej., tumores, sarcoidosis) puede inducir la producción inadecuada de ACTH. La respuesta de los glucocorticoides a la ACTH permite distinguir la insuficiencia suprarrenal secundaria de la primaria. Las anomalías de la pigmentación y los electrolitos son inusuales en la insuficiencia suprarrenal secundaria, puesto que estos procesos no están regulados por la ACTH.

Hiperfunción suprarrenal

La secreción excesiva de corticoesteroides se observa en la hiperplasia o las neoplasias suprarrenales (fig. 21-33) y puede inducir ya sea **hipercortisolismo** (síndrome de Cushing) o **hiperaldosteronismo** (síndrome de Conn), que corresponden a las dos clases principales de hormonas esteroideas suprarrenales.

En los primeros años del siglo XX, el neurocirujano Harvey Cushing relacionó "la obesidad lastimosa, la hipertricosis y la amenorrea" con la presencia de un tumor hipofisario. La combinación de hiperfunción hipofisaria con los signos y los síntomas derivados del exceso crónico de glucocorticoides se denominó enfermedad de Cushing. Estas características clínicas derivan de la elevación de cualquier origen de las concentraciones de glucocorticoides (p. ej., de un adenoma o carcinoma suprarrenal, por síntesis ectópica de ACTH o CRH de origen tumoral, o por la administración exógena de corticoesteroides). Así, el hipercortisolismo de cualquier causa se denomina en la actualidad **síndrome de Cushing**; el término **enfermedad de Cushing** se reserva para hacer referencia a la secreción excesiva de ACTH a partir de tumores corticotropos hipofisarios.

La etiología más frecuente del síndrome de Cushing en Estados Unidos es la administración crónica de corticoesteroides para el tratamiento de los trastornos inmunitarios inflamatorios. La segunda causa más frecuente es el síndrome paraneoplásico, en la que cánceres distintos a los hipofisarios sintetizan ACTH de manera inapropiada. La enfermedad de Cushing es cinco veces más frecuente que el síndrome de Cushing secundario a tumores suprarrenales.

La hiperfunción suprarrenal que depende de la corticotropina puede derivar de su síntesis hipofisaria o ectópica

FACTORES ETIOLÓGICOS: Las mujeres, por lo general de 25 a 45 años, tienen cinco veces más probabilidad que los varones de desarrollar enfermedad de Cushing. La secreción excesiva de ACTH conduce a la hiperplasia cortical suprarrenal. La hiperfunción suprarrenal que depende de la ACTH es consecuencia de:

- Producción ectópica de ACTH a partir de un tumor que no es hipofisario
- Hipersecreción primaria de ACTH a partir de la hipófisis (enfermedad de Cushing)
- Secreción inapropiada de CRH por tumores que se forman fuera del hipotálamo, con hipersecreción hipofisaria secundaria de ACTH

PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE LA CORTICOTROPINA: la secreción inapropiada de ACTH a partir de un tumor maligno explica la mayor parte de los casos de hiperadrenalismo dependiente de ACTH. El cáncer pulmonar, en particular el carcinoma de células pequeñas, genera más de la mitad de los casos de síndrome por síntesis ectópica de ACTH. El resto puede atribuirse en particular a los carcinoides y a los tumores de la cresta neural (feocromocitoma, neuroblastoma, carcinoma medular de tiroides), al timoma y al adenoma de las células de los islotes pancreáticos.

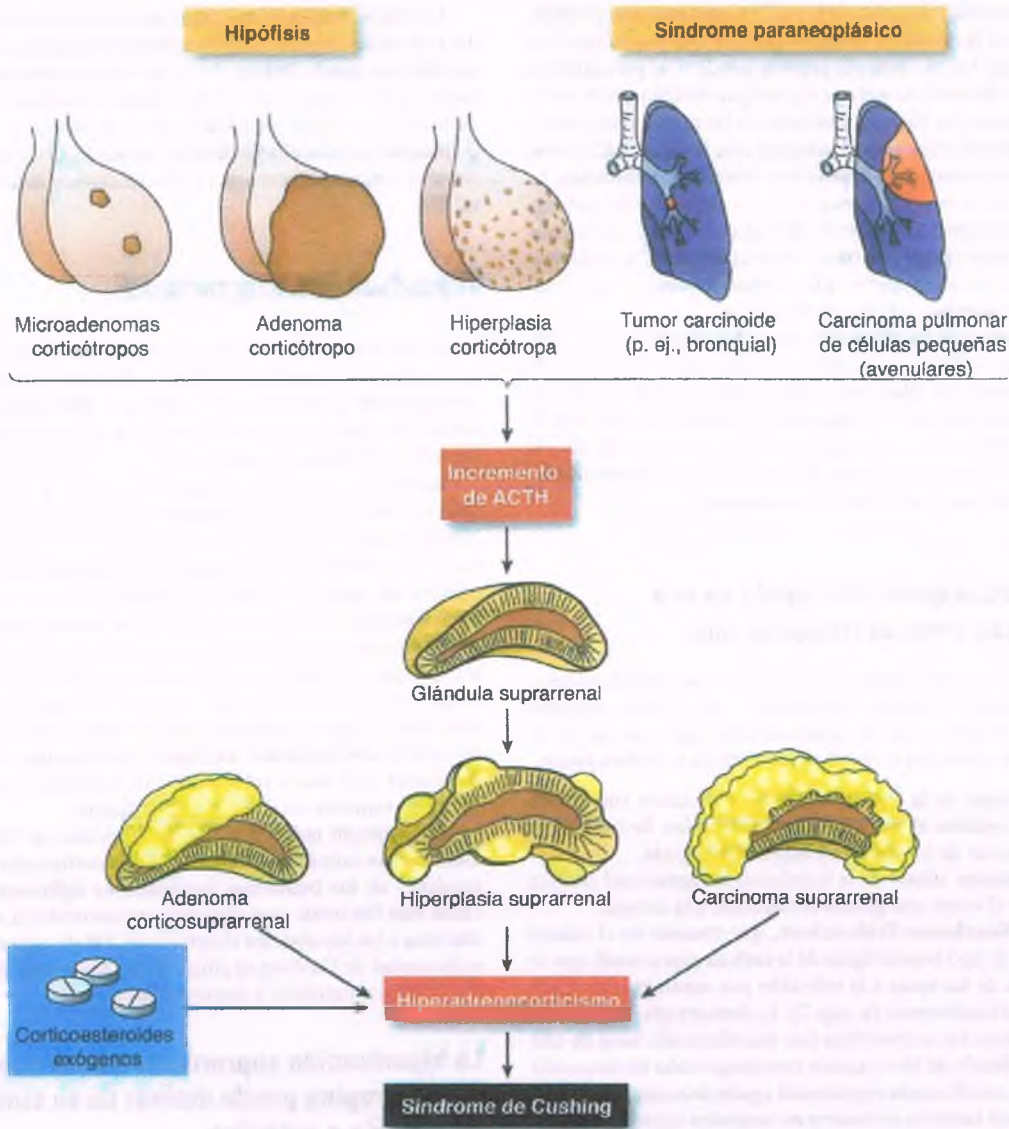


Figura 21-33. Mecanismos patógenos en el síndrome de Cushing. Los procesos dependientes de ACTH generan la llamada enfermedad de Cushing. ACTH, corticotropina.

HIPERSECRECIÓN PRIMARIA DE LA CORTICOTROPINA:

La enfermedad de Cushing de origen hipofisario suele depender de microadenomas corticotropos en la glándula, pero en ocasiones se debe a macroadenomas y, en algunos individuos, a la hiperplasia difusa de los corticotropos. Los adenomas son monoclonales y surgen a partir de una sola célula progenitora, aun así la hiperplasia de corticotropos se desencadena por la hipersecreción crónica de CRH.

PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE HORMONA LIBERADORA DE CORTICOTROPINA: El síndrome de secreción ectópica de CRH es similar al síndrome de secreción ectópica de ACTH, excepto porque es un tumor maligno el que secreta la hormona. Por su parte, la CRH estimula la secreción hipofisaria de ACTH y produce hiperplasia suprarrenal.



PATOLOGÍA: La enfermedad de Cushing se caracteriza por la hiperplasia bilateral difusa (75%) o nodular (25%) de las glándulas suprarrenales. Cada glándula suele pesar entre 8 y 10 g, pero puede alcanzar hasta 20 g.

En la **hiperplasia suprarrenal difusa** la corteza se identifica con facilidad y se encuentra engrosada, a la vez que cuenta con una capa interna de tono pardo y una cubierta amarilla rica en lípidos. El tercio interno de la corteza se compone de una capa compacta de células, y la región externa, que corresponde a la zona fasciculada, contiene células claras grandes cargadas de lípidos. El aspecto de la zona glomerulosa varía y en ocasiones es prominente, en tanto que en otras es difícil de identificar.

En la **hiperplasia suprarrenal nodular** se identifican a simple vista nódulos con hasta 2.5 cm de diámetro, mientras que en la hiperplasia difusa son frecuentes los nódulos microscópicos. Los nódulos bilaterales numerosos comprimen la corteza suprayacente, y el parénquima que se ubica entre ambos muestra hiperplasia difusa. A pesar de esto, la hiperplasia nodular puede ser asimétrica, de manera que las dos glándulas pudieran tener una diferencia importante de peso. En la microscopía se aprecian los nódulos compuestos de células claras grandes repletas de lípidos.

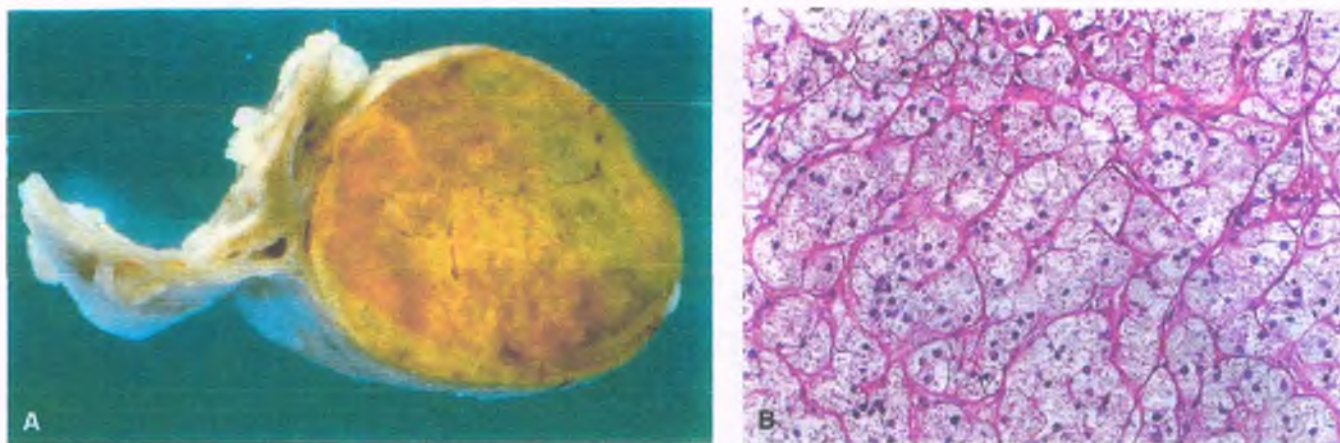


Figura 21-34. Adenoma suprarrenal. A. Superficie de corte de un tumor suprarrenal extirpado de un paciente con síndrome de Cushing, que tiene aspecto amarillo moteado y un anillo de tejido suprarrenal normal comprimido. B. Vista microscópica que revela nidos de células claras cargadas de lípidos.

La etiología de la hiperfunción suprarrenal independiente de la corticotropina son los tumores suprarrenales

En el adulto, la incidencia del carcinoma suprarrenal alcanza su máximo a los 40 años, mientras que el adenoma lo hace una década después. En los niños, el carcinoma suprarrenal genera la mitad de los casos de síndrome de Cushing; el 15% se debe a un adenoma. A cualquier edad, la proporción entre mujeres y varones es de 4:1.

Adenoma suprarrenal

Los adenomas suprarrenocorticales pueden sintetizar hormonas, siendo las más comunes cortisol y aldosterona. También pueden producir SF-1Ad4BP, una proteína de unión que secretan las células suprarrenocorticales. La incidencia de estas lesiones se desconoce, puesto que con frecuencia son asintomáticas. Los adenomas se identifican con frecuencia en síndromes como el NEM1, el complejo de Carney y el síndrome de McCune-Albright.

PATOLOGÍA: Los adenomas suprarrenales típicos miden entre 1 y 4 cm de diámetro (fig. 21-34), tienen consistencia firme, color amarillo, cuentan con una cápsula y muestran lobulación discreta. Suelen pesar entre 10 y 50 g, no obstante en ocasiones contadas alcanzan los 100 g. La superficie de corte tiene aspecto amarillo moteado y pardo, o en algunos casos negro, que deriva del depósito del pigmento lipofuscina. Al tumor lo circunda un anillo delgado de corteza suprarrenal normal. Son raras la necrosis y las calcificaciones. Células claras, cargadas de lípidos (del tipo de la zona fasciculada), se encuentran dispuestas en láminas o nidos, entre las cuales muchas veces se distribuyen cúmulos de células eosinófilas compactas cargadas de lípidos (del tipo de la zona reticular). La corteza sana de la glándula afectada y la contralateral suelen mostrar atrofia.

Los adenomas no funcionales de la corteza suprarrenal se identifican hasta en el 5% de las autopsias realizadas en adultos, no obstante, menos del 10% de los tumores benignos que se extirpa por vía quirúrgica a partir de las suprarrenales es silente, desde la perspectiva de la producción hormonal. Si se recurre a ella en forma aislada, la morfología no permite diferenciar a los adenomas no funcionales de sus contrapartes funcionales.

Carcinoma suprarrenocortical

El carcinoma de la corteza suprarrenal es un tumor infrecuente y agresivo, cuya incidencia es de un caso por millón de personas cada año. El 80% de los carcinomas de la corteza suprarrenal es funcional, y muestra secreción de glucocorticoides y andrógenos. Se desarrolla con más frecuencia en mujeres, y tiene un pronóstico malo. La tomografía computarizada revela una masa, por lo general mayor de 5 cm. La mediana de supervivencia es de 30 meses. El tumor produce metástasis a pulmones, hígado y ganglios linfáticos. Las recurrencias locales son frecuentes.

PATOGENIA MOLECULAR: Casi todos los casos de carcinoma suprarrenocortical son esporádicos, no obstante se refiere la presencia de cáncer suprarrenal en relación con los síndromes de Li-Fraumeni y Beckwith-Wiedemann. No existen alteraciones genéticas específicas vinculadas con los carcinomas suprarrenocorticales, sin embargo existen informes en cuanto a la sobreexpresión del IGF-2 en tumores esporádicos, la duplicación del alelo paterno y la pérdida de la heterocigosis en las regiones cromosómicas 11p15 y 17p13 (locus p53).

PATOLOGÍA: El peso de los tumores varía, y los más grandes alcanzan hasta 5 kg. Son blandos, circunscritos, lobulados y voluminosos (fig. 21-35). La superficie de corte muestra una coloración que varía entre la rosa, el pardo o el amarillo, y con frecuencia presentan necrosis, hemorragia o cambios quísticos. La invasión local es frecuente y es difícil identificar los remanentes de la glándula normal. Los tumores se componen tanto de células claras como compactas, y muestran pleomorfismo nuclear en grados diversos. Pueden existir o no figuras mitóticas (>5/campo de alta resolución), necrosis o invasión vascular. Otros criterios de malignidad incluyen mitosis atípicas, arquitectura difusa e invasión capsular y vascular. En los carcinomas funcionales la corteza suprarrenal contralateral presenta atrofia.

La mayor parte de los carcinomas de la corteza suprarrenal no puede researse en su totalidad. Incluso cuando un cirujano considera que extirpó todo el tumor es probable que existan micrometástasis a otros órganos, en particular pulmón, hígado y hueso. En casi todos los casos, los pacientes solo sobreviven entre 1 y 3 años.

Los carcinomas no funcionales de la corteza suprarrenal tienden a ser muy agresivos, y pueden exceder 1 kg. Muestran una morfología indistinguible de la propia de los cánceres funcionales.

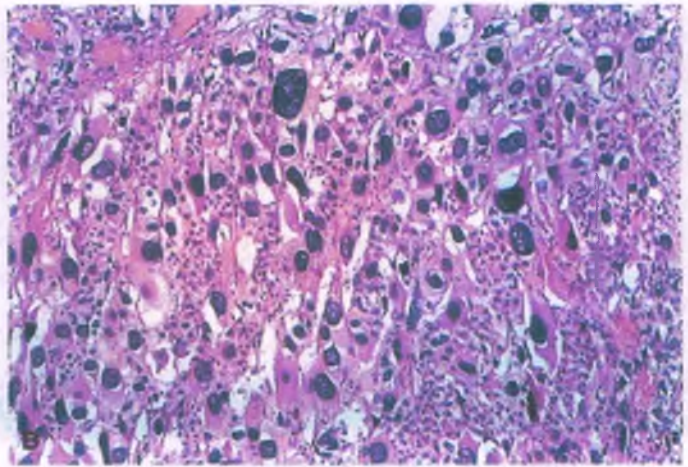


Figura 21-35. Carcinoma de la corteza suprarrenal. **A.** El corte de este tumor voluminoso revela una coloración que varía entre amarilla y parda, a la vez que regiones de necrosis y degeneración quística. **B.** Corte microscópico que revela anisocitosis y pleomorfismo nuclear intensos.

Otras etiologías del síndrome de Cushing independiente de corticotropina son la administración crónica de corticoesteroides y la hiperplasia micronodular bilateral

Muchos trastornos inmunitarios inflamatorios se tratan con glucocorticoides, y constituyen por mucho la causa más frecuente del síndrome de Cushing. Las hormonas sintéticas que se utilizan de ordinario (p. ej., dexametasona, prednisona) sólo cuentan con actividad glucocorticoide, y pocos o nulos efectos mineralocorticoides o androgénicos. De esta manera, en este trastorno iatrogénico suelen estar ausentes la hipertensión y el hirsutismo, que son comunes en el síndrome de Cushing secundario a la hiperplasia o la neoplasia suprarrenales.

La **hiperplasia micronodular suprarrenocortical bilateral (complejo de Carney o enfermedad suprarrenocortical nodular pigmentada primaria)** es una causa infrecuente de síndrome de Cushing independiente de ACTH, que suele afectar a niños o a adultos jóvenes. En la mitad de los casos existe un cuadro suprarrenocortical que se caracteriza por lesiones cutáneas pigmentadas en gran parte del organismo, distintos mixomas, tumores testiculares y adenomas hipofisarios somatotropos. Las suprarrenales contienen nódulos pequeños, de color pardo o negro, hasta de 0,5 cm de diámetro, con células eosinófilas grandes cargadas con gránulos de lipofusina. Se hace referencia a estas lesiones con el concepto de enfermedad suprarrenocortical nodular pigmentada primaria. La mitad de los pacientes con complejo de Carney cuenta con una mutación en el gen supresor tumoral *PRKARIA* (17q22-24), que codifica una subunidad reguladora de cinasa de proteínas. Otro gen ubicado en la región 2p16 también se vinculó con la enfermedad mediante mapeo genético.

Las características clínicas del síndrome de Cushing derivan de muchos sistemas orgánicos



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las manifestaciones del síndrome de Cushing (fig. 21-36) dependen del grado y la duración de la elevación de las concentraciones de corticosteroides, a la vez que de las concentraciones de andrógenos y mineralocorticoides suprarrenales. Alrededor del 70% de las personas afectadas es de sexo femenino, y menos del 20% de los casos se desarrolla antes de la pubertad.

OBESIDAD: De manera característica los pacientes identifican un aumento gradual del volumen de la cara (cara de luna llena; fig. 21-37), el cuello (giba de búfalo), el tronco y el abdomen. Los brazos y las piernas no se afectan, o incluso adelgazan.

PIEL: La piel muestra atrofia. La grasa subcutánea disminuye. El aumento de volumen del abdomen y de otras regiones en que existe depósito de lípidos causa estiramiento de la piel delgada e induce la formación de estrías violáceas, que representan canales venosos visibles a través de la dermis atenuada. La hiperpigmentación, similar a la que se observa en la enfermedad de Addison aunque menos intensa, puede presentarse por efecto de la hipersecreción hipofisaria de proopiomelanocortina. La frecuencia de desarrollo de acantosis pigmentaria aumenta en el síndrome de Cushing.

SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO: El incremento de la resorción ósea induce osteoporosis. Es frecuente la dorsalgia, y hasta una quinta parte de los pacientes muestra evidencia radiológica de fracturas vertebrales por compresión. Pueden producirse fracturas costales, y en ocasiones de los huesos largos. El desgaste de la musculatura proximal (**miopatía por esteroides**) induce debilidad, que pudiera ser tan intensa que el paciente no sea capaz de levantarse tras estar sentado o de subir un grupo de escaleras.

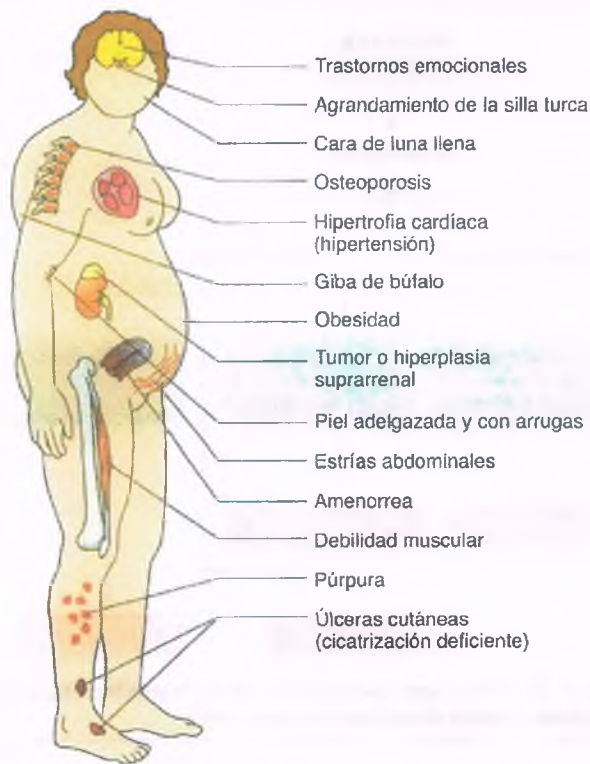


Figura 21-36. Manifestaciones clínicas principales del síndrome de Cushing.

SISTEMA CARDIOVASCULAR: La hipertensión es frecuente, y muchas veces refleja la actividad excesiva de los mineralocorticoides. En pacientes mayores es frecuente como secuela la insuficiencia cardíaca congestiva.

CARACTERÍSTICAS SEXUALES SECUNDARIAS: Las mujeres con síndrome de Cushing tienden a virilizarse, con incremento del vello



Figura 21-37. Síndrome de Cushing. Mujer que tenía un adenoma hipofisario productor de corticotropina (ACTH), en quien se aprecian la cara de luna llena, la giba de búfalo, el incremento del vello facial y el adelgazamiento del pelo en el cuero cabelludo.

facial, adelgazamiento del pelo en el cuero cabelludo, presencia de acné y oligomenorrea. Los varones pudieran referir disfunción eréctil, y en ambos sexos hay disminución de la libido.

OJOS: Una cuarta parte de los individuos desarrolla incremento de la presión intraocular, que puede constituir un problema cuando existe antecedente personal de glaucoma.

INTOLERANCIA A LA GLUCOSA: La gluconeogénesis que estimulan los glucocorticoides induce intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia. En el 15% de los pacientes se desarrolla diabetes mellitus, por lo general en quienes cuentan con antecedente familiar de diabetes.

CAMBIOS PSICOLÓGICOS: El síndrome de Cushing, ya sea de origen endógeno o yatrógeno, suele inducir cambios peculiares de la personalidad. Incluyen irritabilidad, labilidad emocional, depresión y paranoia. Pueden ser tan intensos que el paciente desarrolle ideación suicida.

HALLAZGOS DE LABORATORIO: La mitad de los enfermos cursa con linfopenia, y una tercera parte presenta eosinopenia extrema. La hipercalciuria es frecuente, no obstante las concentraciones séricas de calcio permanecen sin cambios. Es frecuente encontrar elevación de las concentraciones del colesterol y los triglicéridos en el sangre.

En todas las variantes del síndrome de Cushing se presenta incremento de las concentraciones de glucocorticoides. La prueba de supresión con dexametasona permite distinguir las variantes dependientes de ACTH de aquellas independientes de la hormona. La dexametasona suprime la secreción hipofisaria de ACTH y, por ende, el hipercortisolismo que depende de esta. Sin embargo, la prueba no induce cambios cuando se trata de tumores suprarrenales.

El síndrome de Cushing se trata mediante 1) ablación (cirugía o radiación) de la hipófisis, la glándula suprarrenal o el tumor que genera la producción ectópica de ACTH; 2) retiro de la corticoterapia, o 3) administración de inhibidores de enzimas suprarrenales (p. ej., aminoglutiimida, ketoconazol, metirapona). Excepto por el síndrome de secreción ectópica de ACTH y el carcinoma suprarrenal, en el que los pacientes mueren por la neoplasia más que por el hipercortisolismo, el síndrome de Cushing es en gran medida sensible al tratamiento.

El hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn) induce hipertensión e hipopotasemia

La secreción inapropiada de aldosterona deriva de la presencia de adenomas suprarrenales o hiperplasia de esas glándulas. La síntesis excesiva de aldosterona induce la pérdida del potasio en la orina y la retención de sodio.

Los adenomas secretores de aldosterona son más frecuentes en mujeres que en varones (3:1) y suelen desarrollarse entre los 30 y 50 años.

PATOGENIA MOLECULAR: Alrededor del 75% de los casos de hiperaldosteronismo primario derivan de adenomas suprarrenales solitarios (aldosteronomas). En una cuarta parte de los pacientes se identifica hiperplasia suprarrenal. El resto de los casos deriva de la hiperplasia bilateral de la zona glomerulosa de las suprarrenales. De manera infrecuente, el aldosteronismo primario es secundario a carcinomas suprarrenales.

Se conocen tres tipos de hiperaldosteronismo familiar (HF). El tipo I (sensible a la supresión con glucocorticoides) es un trastorno autosómico dominante en el que la fusión de los elementos reguladores de la respuesta a la ACTH en el gen de la 11β-hidroxilasa con el gen de la sintetasa de la aldosterona da origen a un gen híbrido que muestra activación ectópica y constitutiva en la zona fasciculada. La consecuencia es la hiperplasia bilateral de esa estructura anatómica. Los glucocorticoides exógenos suprimen la secreción de ACTH y alivian la enfermedad tipo I. El HF tipo II se relaciona con adenomas suprarrenocorticales, de manera que no es sensible a la supresión con glucocorticoides. Se sugiere que el locus responsable del HF tipo II se ubica en la región 7p22. El HF tipo III se describió

en fecha reciente, y se caracteriza por el desarrollo de hipertensión intensa de inicio temprano. El defecto genético en el HF tipo III se desconoce.

La hipersecreción de aldosterona intensifica la reabsorción del sodio en los túbulos renales, de manera que se incrementa el contenido corporal de sodio. La hipertensión no sólo deriva de la retención del sodio y la expansión secundaria del volumen, sino también del aumento de la resistencia vascular periférica. La hipopotasemia depende de la pérdida de potasio que induce la aldosterona en el túbulo renal distal.



PATOLOGÍA: Casi todos los adenomas secretores de aldosterona tienen coloración amarilla, y menos de 3 cm de diámetro y 6 g de peso. A pesar de esto su tamaño varía, y se informa de la existencia de tumores hasta de 50 g. El análisis histológico revela que las células dominantes son claras y ricas en lípidos, similares a las propias de la zona fasciculada, y se disponen en cordones o alvéolos. Se observa pleomorfismo nuclear discreto. En el hiperaldosteronismo, la corteza que no está afectada por la lesión no desarrolla atrofia, puesto que la aldosterona no inhibe la secreción hipofisaria de ACTH.

La hiperplasia suprarrenal nodular bilateral en el síndrome de Conn se caracteriza por la presencia de nódulos corticales amarillos menores de 2 cm de diámetro, compuestos por células claras que carecen de pleomorfismo nuclear.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En la mayor parte de los individuos con hiperaldosteronismo primario el diagnóstico se establece tras la detección de hipertensión diastólica asintomática. La debilidad muscular y la fatiga derivan de los efectos que tiene la depleción del potasio sobre el músculo esquelético. La poliuria y la polidipsia son resultado de un trastorno de la capacidad de concentración renal, que quizá sea secundario a la hipopotasemia. Es común encontrar alcalosis metabólica y alcalinidad urinaria.

El hiperaldosteronismo primario secundario a un adenoma se soluciona una vez que el tumor se extirpa. También son efectivos con frecuencia la restricción del sodio en la dieta y el tratamiento con espirolactona, un antagonista de la aldosterona. La hiperplasia suprarrenal bilateral puede tratarse de forma conservadora con antagonistas de la aldosterona y, cuando existe hiperaldosteronismo sensible a glucocorticoides, con dexametasona.

Tumores suprarrenales diversos

El mielolipoma suprarrenal es una mezcla de tejido adiposo maduro y médula hematopoyética, y destaca por alcanzar gran tamaño en ocasiones.

Los quistes suprarrenales son raros. La mayor parte de estas lesiones corresponde en realidad a pseudoquistes, que se forman como resultado de los cambios degenerativos de tumores suprarrenales benignos o la resolución de una hemorragia. En algunos casos representan remanentes de alguna lesión vascular subyacente.

Las lesiones metastásicas a las glándulas suprarrenales suelen derivar de carcinomas primarios de pulmón o mama, o del melanoma maligno. Las glándulas pueden mostrar agrandamiento masivo unilateral o bilateral, y alcanzar un peso de entre 20 y 45 g. Son sustituidas en gran parte por el carcinoma, y suelen coexistir necrosis y hemorragia. Normalmente se conserva una cantidad suficiente de corteza suprarrenal funcional, que evita el desarrollo de la enfermedad de Addison.

MÉDULA SUPRARRENAL Y CUERPOS CROMAFINES

Anatomía y función

La médula suprarrenal se encuentra circundada en su totalidad por la corteza, y contribuye con un 10% del peso de la glándula. Está consti-

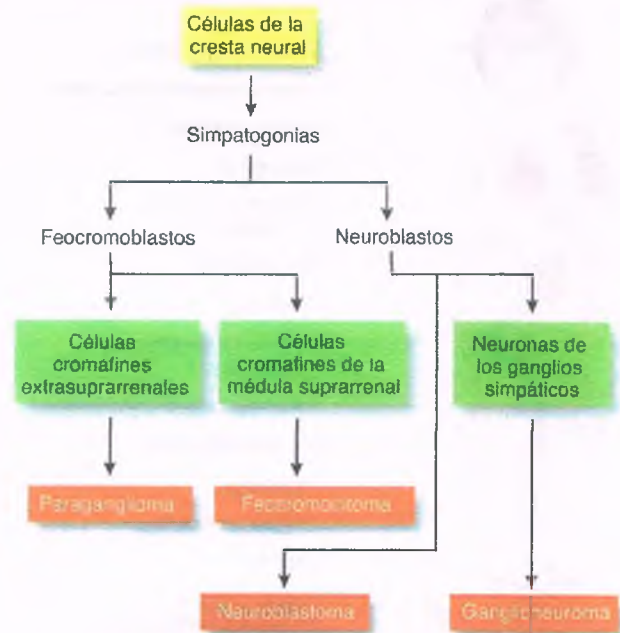


Figura 21-38. Histogénesis de los tumores de la médula suprarrenal y del sistema nervioso simpático extrasuprarrenal.

tuida por células neuroendocrinas, las células cromafines, que derivan de los feocromoblastos primitivos del sistema nervioso simpático en desarrollo (fig. 21-38). Las células cromafines, que se designan de esta manera porque las catecolaminas que contienen sus gránulos citoplasmáticos se unen a las sales de cromo y se oscurecen tras someterlas a oxidación con dicromato de potasio, también se identifican en otras estructuras relacionadas con el sistema nervioso simpático fuera de las suprarrenales, como los plexos simpáticos preaórticos y la cadena simpática paravertebral.

Las células cromafines se observan como nidos de células poliédricas pequeñas, que cuentan con un citoplasma anfófilo pálido y núcleos vesiculares. Estas células contienen gránulos cromafines (que contienen catecolaminas) numerosos electrodenso, de 100 a 300 nm de diámetro, similares a los que se ubican dentro de las terminales nerviosas simpáticas. El 85% del contenido de estos gránulos es adrenalina, y el resto lo constituyen la noradrenalina y otras hormonas distintas a las catecolaminas. Distribuidas entre las células cromafines se encuentran neuronas posganglionares y fibras nerviosas autónomas finas. Las catecolaminas almacenadas se secretan tras la estimulación simpática en respuesta al estrés (ejercicio, frío, ayuno, traumatismo) o la excitación (p. ej., temor, ira).

La médula suprarrenal recibe irrigación de las circulaciones arterial y venosa porta que se originan en la zona reticular de la corteza. La mayor parte de la sangre que se dirige hacia las células con actividad hormonal en la médula suprarrenal proviene del sistema porta. La médula recibe innervación de los nervios espláncnicos, que deriva de neuronas simpáticas colinérgicas preganglionares.

Feocromocitoma

Los feocromocitomas son tumores secretores de catecolaminas infrecuentes, que derivan de las células cromafines de la médula suprarrenal

Cuando los feocromocitomas se originan a partir de estructuras distintas a las suprarrenales, se denominan **paragangliomas**. Otros tumores productores de catecolaminas (p. ej., quimiodectoma, ganglioneuroma)

tienen capacidad de inducir un síndrome similar al que se relaciona con el feocromocitoma.

Los feocromocitomas son tumores infrecuentes, un poco más comunes en mujeres que en varones. Se producen a cualquier edad, incluso durante la infancia, pero son raros después de los 60 años. **La hipertensión, ya sea sostenida o episódica, constituye su síntoma clave.** Otros síntomas incluyen palidez, ansiedad y arritmias. Los feocromocitomas generan menos del 0.1% de los casos de hipertensión, no obstante deben descartarse al evaluar a cualquier paciente hipertenso. Si se detectan en forma temprana son sensibles a la resección quirúrgica, pero los pacientes que no reciben tratamiento pueden morir por complicaciones secundarias a la hipertensión prolongada. Casi todos los feocromocitomas se identifican de manera inesperada durante la autopsia, lo que revela que algunos casos curables de hipertensión se pasan por alto. Los estudios de imagen con yodo-metayodobenzilguanidina (I-MIBG), un análogo de la guanetidina, pueden ser de utilidad para localizar estos y otros tumores neuroendocrinos.

Los feocromocitomas son en su mayoría esporádicos. Un número bajo de ellos es de tipo hereditario, y surge en forma aislada o forma parte de síndromes genéticos, como los tipos 2A y 2B del síndrome de NEM (v. a continuación), la enfermedad de Von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis tipo 1 y el síndrome de McCune-Albright.



PATOLOGÍA: Entre los feocromocitomas esporádicos, el 80% es unilateral, el 10% es bilateral y el 10% se desarrolla fuera de las suprarrenales; el 10% de las lesiones es maligna y un 10% se produce en niños. En contraste, dos terceras partes de los tumores que se desarrollan en el síndrome de NEM (v. a continuación) son bilaterales. Los tumores pueden tener 1 cm de diámetro o ser masas de más de 2 kg. La mayor parte tiene entre 5 y 6 cm de diámetro, y pesa de 80 a 100 g.

Los feocromocitomas tienden a ser tumores encapsulados, esponjosos y de coloración rojiza, con cicatrices centrales prominentes, hemorragias y focos de degeneración quística (fig. 21-39 A). Su histología es muy variable. En forma característica cuentan con nidos circunscritos de células neoplásicas (“bolas celulares”, del Alemán *zellballen*). La configuración de las células tumorales varía, pueden ser poliédricas o fusiformes, y cuentan con un citoplasma granular, anfófilo o basófilo, así como con núcleos vesiculares. Se observan glóbulos citoplasmáticos eosinófilos. El pleomorfismo celular es muchas veces prominente, y puede incluir la presencia de células gigantes multinucleadas tumorales (fig. 21-39 B). Estos tumores tienen gran vascularidad. Es menos frecuente que se identifiquen patrones trabeculares o sólidos, que sólo cuentan con bolas celulares de características inespecíficas.

En la microscopía electrónica se aprecian gránulos con núcleo denso unidos a la membrana, que corresponden a las catecolaminas almacenadas. Las tinciones inmunohistoquímicas confirman la naturaleza neuroendocrina del tumor y revelan la presencia de enolasa neuronal específica, cromogranina (fig. 21-39 C) y sinaptofisina.

En el 5 al 10% de los casos, los feocromocitomas son malignos, aunque esta cifra pudiera ser más alta en el caso de los tumores que se originan fuera de las suprarrenales. Su cualidad maligna sólo puede identificarse a partir del comportamiento biológico (es decir, la formación de metástasis), y no por medio del aspecto histológico. Los feocromocitomas benignos y malignos cuentan con mitosis, pleomorfismo celular, invasión capsular o vascular y necrosis. Las metástasis más frecuentes se verifican hacia ganglios linfáticos regionales, hueso, pulmón e hígado.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Con pocas excepciones, las características clínicas de los feocromocitomas derivan de la liberación de catecolaminas a partir del tumor. Los

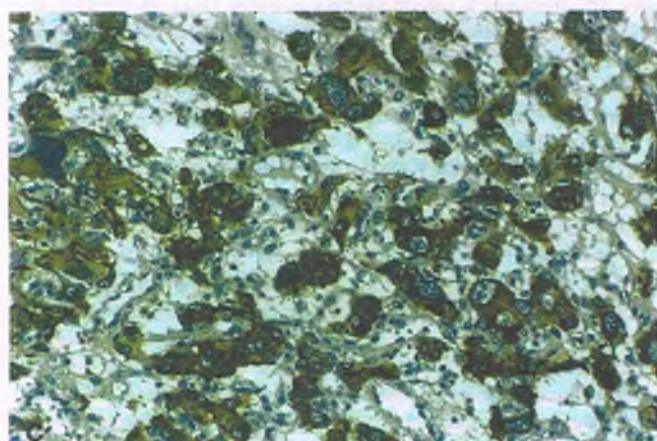
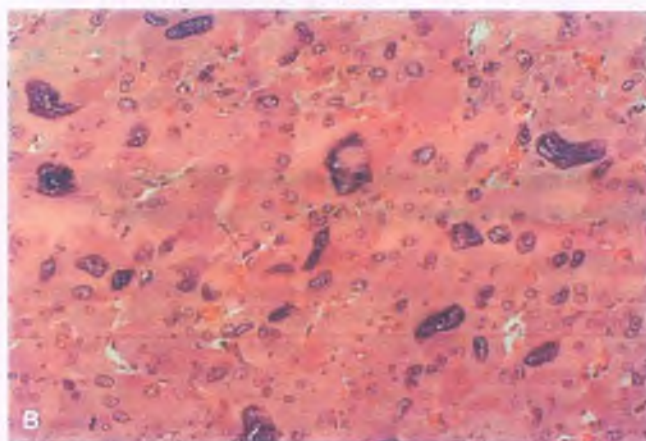


Figura 21-39. Feocromocitoma. A. Superficie de corte de un tumor suprarrenal de un paciente con hipertensión episódica, que muestra coloración rojo-parduzca y un área prominente de fibrosis. Son evidentes los focos de hemorragia y de degeneración quística. B. Microfotografía del tumor, que muestra células tumorales poliédricas con citoplasma abundante con gránulos finos. Obsérvense los núcleos hipercrómicos con aumento de tamaño. C. Muchas de las células tumorales son positivas a la tinción inmunohistoquímica para cromogranina A, un marcador de diferenciación neuroendocrina.

pacientes acuden para solicitar atención médica por la presencia de 1) hipertensión asintomática identificada en una medición de rutina, 2) hipertensión sintomática resistente a la terapia antihipertensiva, 3) hipertensión maligna (es decir, con encefalopatía, papiledema y proteinuria), 4) infarto del miocardio o disección aórtica o 5) paroxismos convulsivos, de ansiedad o de hiperventilación.

De forma característica, la liberación episódica de catecolaminas conduce al desarrollo de un paroxismo o crisis, que puede durar varias horas, con cefalea pulsátil intensa, sudoración, palpitaciones, taquicardia, dolor abdominal y vómito. La presión arterial puede estar elevada, muchas veces en extremo. Los paroxismos pueden precipitarse por actividades que inducen presión sobre el contenido abdominal (lo que incluye al tumor), como el ejercicio, el levantamiento de peso, la flexión o la palpación abdominal vigorosa. Es posible que se presente ansiedad durante un paroxismo, pero no constituye un factor desencadenante.

Más del 90% de los individuos con feocromocitoma muestra hipertensión, que es de tipo sostenido en dos terceras partes de ellos y se asemeja a la hipertensión esencial. En estos individuos la presión sanguínea se eleva hasta cifras incluso más altas durante un paroxismo. Una tercera parte de las personas cursa con hipertensión episódica, que evoluciona para hacerse sostenida. En muchos pacientes que no reciben tratamiento se transforma en hipertensión maligna.

Existen otras complicaciones que derivan de las concentraciones excesivas de catecolaminas. La hipotensión ortostática es consecuencia de la disminución del volumen plasmático y del tono postural deficiente. El incremento del metabolismo basal, la sudoración, la intolerancia al calor y la pérdida ponderal pudieran simular un cuadro de hipertiroidismo. La angina de pecho y el infarto del miocardio se desarrollan en ausencia de coronariopatía. Las complicaciones cardíacas se atribuyen a la necrosis miocárdica secundaria a la concentración alta de catecolaminas (**cardiomiopatía catecolaminérgica**).

La elevación de las concentraciones urinarias de los metabolitos de las catecolaminas, en particular ácido vanililmandélico (AVM), metanefrina y catecolaminas no conjugadas, resultan diagnósticas en estos tumores. El tratamiento del feocromocitoma es quirúrgico. Es posible administrar bloqueadores adrenérgicos β para controlar las crisis hipertensivas, y los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos son adyuvantes útiles.

Los paragangliomas son feocromocitomas que se originan fuera de las glándulas suprarrenales

Los paragangliomas se forman a partir de los cuerpos cromafines, y pueden ubicarse en el retroperitoneo, el cuello, mediastino posterior y vejiga urinaria. También pueden originarse en la base del cráneo, el cuello o los paraganglios vagales o aórticos, o en cualquier órgano que contenga tejido cromafines, como la laringe y el intestino delgado. Los paragangliomas vesicales pueden manifestarse por un síndrome de cefalea e hipertensión paroxística durante la micción. Los paragangliomas se originan de cuerpos cromafines, como el glomus yugular, el cuerpo carotídeo y otros cuerpos vasorreceptores. Casi todos los paragangliomas (90%) de la cabeza y el cuello son benignos; los que surgen en el retroperitoneo son malignos con más frecuencia.

Los tumores del cuerpo carotídeo son el prototipo de los paragangliomas, y se forman a partir de la bifurcación carotídea. Constituyen masas palpables en el cuello. Resulta interesante que los tumores del cuerpo carotídeo son 10 veces más frecuentes en personas que viven a grandes altitudes, en comparación con quienes habitan a nivel del mar, lo que sugiere que estos tumores pudieran representar una respuesta hiperplásica que sobreviene cuando el cuerpo carotídeo detecta hipoxia en forma crónica.

PATOGENIA MOLECULAR: En algunas familias se identifica una transmisión autosómica dominante de los paragangliomas, y el paraganglioma hereditario fue el pri-

mer síndrome tumoral hereditario en que se informó como origen una mutación en la línea germinal de un gen que codifica una proteína mitocondrial. La vinculación genética permite un seguimiento hasta el gen SDHD (11q23), que codifica una subunidad del citocromo B, que se propone que participa en la detección del oxígeno. Es curioso que todas las personas afectadas, ya sean varones o mujeres, heredan el trastorno a partir de su padre. Alrededor del 10% de estos tumores puede ser maligno y producir metástasis a órganos distantes, como el pulmón y el hueso.

Los síndromes de adenomatosis endocrina múltiple son trastornos hereditarios en los que distintos tipos de proliferación celular afectan a los órganos endocrinos

Las características de los síndromes de NEM autosómicos dominantes son (fig. 21-40):

- El síndrome de NEM tipo 1 (síndrome de Wermer) incluye 1) adenoma hipofisario, 2) hiperplasia o adenoma paratiroides y 3) tumores de las células de los islotes del páncreas (insulinoma, gastrinoma). Las neoplasias pancreáticas tienden a ser multicéntricas y más agresivas que en los casos esporádicos. Dos terceras partes de los pacientes desarrollan adenomas en dos o más órganos endocrinos, y una quinta parte cuenta con tumores en tres o más de ellos. También pueden presentarse tumores carcinoides, suprarrenocortical y lipoiideo en la NEM1. Casi todas las personas con NEM tipo 1 (>95%) cursa con hiperparatiroidismo primario. El trastorno deriva de una mutación en el gen de supresión tumoral NEM1 (región 11q13), que codifica una proteína denominada **menina**. Se piensa que esta proteína nuclear interactúa con el factor de transcripción junD.
- Los síndromes de NEM tipo 2 se caracterizan por CMT en la mayor parte de los pacientes, y feocromocitoma en casi la mitad.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2A (SÍNDROME DE SIPPLE): Gran parte (95%) de los pacientes con NEM2 pertenecen al subtipo 2A. Además de CMT y feocromocitoma, una tercera parte de los individuos desarrolla hiperparatiroidismo secundario a la hiperplasia o a un adenoma de la paratiroides. Es posible detectar distintos tumores de la cresta neural en los individuos con NEM tipo 2A, entre los que se encuentran gliomas, glioblastomas y meningiomas. La enfermedad de Hirschsprung también se relaciona con la NEM tipo 2A.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2B: Este trastorno se asemeja a la NEM2A, aunque se desarrolla alrededor de 10 años antes. Es infrecuente la enfermedad paratiroides. Una característica de la NEM2B es el **síndrome del neuroma mucoso** (ganglioneuromas en conjuntiva, cavidad oral, laringe y tubo digestivo). Los neuromas mucosos se desarrollan en todos los casos, a pesar de que sólo la mitad de los pacientes expresa el fenotipo completo. Muchos individuos cuentan con un hábito similar al del síndrome de Marfan.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES DE TIPO FAMILIAR: Existen familias en las que por lo menos cuatro miembros muestran este tumor y carecen de otras características de la NEM2.

Se refiere hiperplasia de la médula suprarrenal en algunos individuos tanto con NEM2A como con NEM2B. Al igual que la hiperplasia de las células C precede a los carcinomas medulares de tiroides, se piensa que la hiperplasia medular suprarrenal antecede al feocromocitoma en estos pacientes. Las lesiones suelen medir menos de 1 cm. En el estudio macroscópico se aprecia aumento del tamaño de la glándula suprarrenal con expansión de la médula. Las células cromafines son más grandes que de ordinario, y se disponen en nidos o cordones bien definidos.

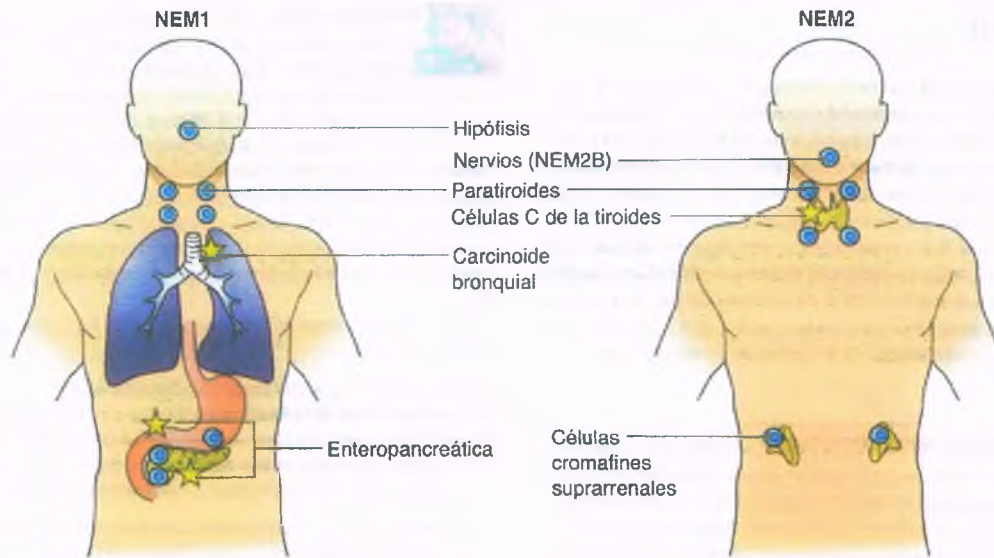


Figura 21-40. Síndromes de neoplasia endocrina múltiple (NEM). Se muestran las ubicaciones más frecuentes de los tumores endocrinos en los síndromes hereditarios de NEM tipos 1 y 2.

PATOGENIA MOLECULAR: El protooncogén *RET* en la región cromosómica 10q11.2 es responsable de los síndromes de NEM2. El *RET* codifica a un receptor transmembrana de la cinasa de la tirosina que se enlaza con un factor de crecimiento derivado de la glía y con la neurturina. En el 95% de las familias con NEM2A y en el 85% de los individuos con carcinoma tiroideo de tipo familiar se identifican varias mutaciones de línea germinal, de sentido erróneo y activadoras en el dominio extracelular rico en cistina del *RET* (fig. 21-41). La mutación más frecuente (codón 634) induce activación constitutiva del receptor al promover su dimerización, lo que recapitula el efecto de la unión de su ligando. En el 95% de las personas con NEM2B se identifica una mutación puntual en el codón 918 del dominio de cinasa de la tirosina del

RET. Esta mutación genera activación constitutiva de la función de cinasa de la tirosina del receptor, y también le induce a fosforilar sustratos que de ordinario prefieren otras cinasas (p. ej., *c-src* y *c-abl*). La identificación de las mutaciones del *RET* se aprovecha para confirmar el diagnóstico de la NEM2 e identificar a miembros asintomáticos en la familia. Los portadores de mutaciones del *RET* deben someterse a detecciones de cáncer tiroideo, feocromocitoma e hiperparatiroidismo entre los 6 y 35 años de edad, y es frecuente que se les ofrezca la tiroidectomía profiláctica. Se han encontrado mutaciones somáticas del *RET* en el 10 al 20% de las personas con feocromocitoma esporádico. Además, en algunos feocromocitomas esporádicos se detectan mutaciones de los genes Von Hippel-Lindau (*VHL*) y de la neurofibromatosis tipo 1 (*NF1*).

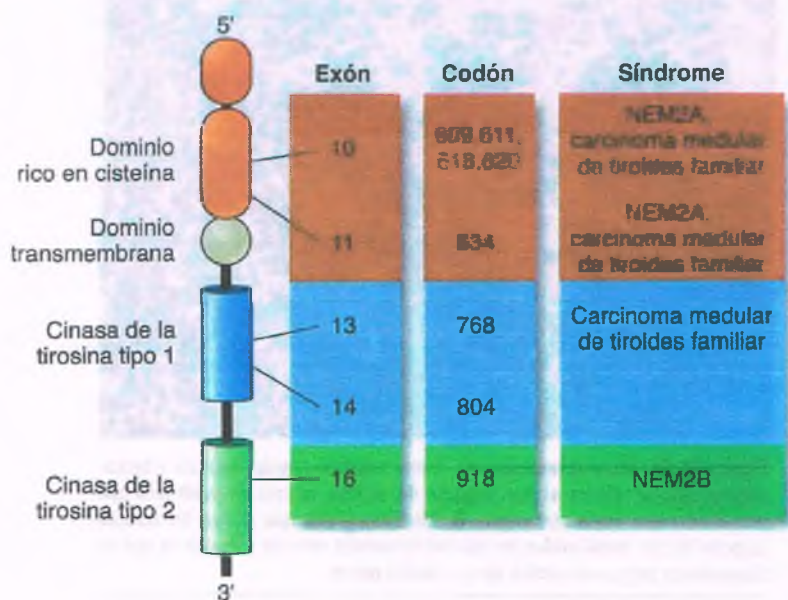


Figura 21-41. Mutaciones representativas del protooncogén *RET* en la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2).

Neuroblastoma

El neuroblastoma (NB) es un tumor embrionario maligno que se origina en la cresta neural y se compone de neuroblastos neoplásicos. Se forma dentro de la médula suprarrenal, los ganglios simpáticos paravertebrales y los cuerpos cromafines simpáticos. Los neuroblastomas derivan de una simpatogonia primitiva y son estructuras intermedias en el desarrollo de las neuronas de los ganglios simpáticos (fig. 21-38). *Los neuroblastomas son las neoplasias extracraneales sólidas más frecuentes durante la niñez, constituyen hasta un 10% de todos los cánceres infantiles y causan el 15% de las muertes por cáncer en niños.* La incidencia general de este tumor es de 1 por 7 000 personas. La incidencia máxima se alcanza en los primeros 3 años de vida.



PATOGENIA MOLECULAR: Los NB son congénitos en algunos casos, e incluso se han encontrado en fetos prematuros muertos. Generan la mitad de los cánceres que se diagnostican durante el primer mes de vida. Algunos casos ocasionales se identifican en adolescentes o en adultos. Los NB son esporádicos. Sin embargo, se refiere la existencia de NB de tipo familiar infrecuentes con un patrón de herencia autosómico dominante, que tienden a ser multifocales y presentarse a edad temprana. Al parecer, el locus afectado se ubica en el brazo corto del cromosoma 16. Los NB pueden coincidir con la neurofibromatosis tipo 1, el síndrome de Beckwith-Wiedemann y la enfermedad de Hirschsprung.

Durante el primer año de la vida continúa el desarrollo embriológico de la médula suprarrenal, y es posible que también el de otras regiones del sistema nervioso simpático. *La persistencia y la transformación de estas estructuras embrionarias pudiera guardar relación con la patogenia del NB.* Son frecuentes las deleciones en el cromosoma 1 (1p35-36), con translocación desequilibrada con el brazo 17q. En el cromosoma 2 se identifican duplicaciones extracromosómicas diminutas y regiones con tinción homogénea. Las regiones con tinción homogénea representan la amplificación del gen *N-myc*; esta anomalía es clave para determinar la agresividad del neuroblastoma. El locus en el cromosoma 1 pudiera codificar un gen que suprima la amplificación del *N-myc*.



PATOLOGÍA: Los NB surgen en cualquier sitio en que existan células que derivan de la cresta neural (es decir, desde la fosa posterior del cráneo hasta el cóccix). Una tercera parte de los tumores se ubica dentro de las suprarrenales, otro tercio en cualquier punto del abdomen y el 20% en el mediastino posterior.

Los NB son masas loculadas redondas e irregulares, que varían desde ser nódulos diminutos difícilmente identificables, hasta masas grandes que pueden palparse con facilidad a través de la pared abdominal y pesan entre 50 y 150 g o más (fig. 21-42 A). Su superficie de corte es blanda y friable, con un color marrón irregular. Es frecuente encontrar áreas de necrosis, hemorragia, calcificación y degeneración quística.

Los tumores neuroblásticos se clasifican en una de las siguientes cuatro categorías:

- Neuroblastoma (estroma de Schwann escaso)
- Ganglioneuroblastoma mixto (rico en estroma de Schwann)
- Ganglioneuroma (con predominio del estroma de Schwann)
- Ganglioneuroblastoma nodular (compuesto, rico o con dominancia del estroma de Schwann o con escasez de estroma)

Cada categoría puede contar con uno o más subtipos.

El tumor lo constituyen capas densas de células pequeñas y redondas o fusiformes con núcleos oscuros y citoplasma escaso, que con frecuencia se comparan a los linfocitos. Se observa proliferación de Schwann limitada o nula, y las mitosis son frecuentes. Las rosetas características de Homer Wright se definen por un anillo formado por células tumorales oscuras con disposición circunferencial en torno a un núcleo fibrilar central pálido (fig. 21-42 B). Mediante microscopia electrónica puede observarse que los neuroblastomas malignos contienen procesos dendríticos periféricos con microtúbulos de orientación longitudinal, y gránulos neurosecretorios filamentosos.

Los NB infiltran con facilidad las estructuras circundantes y producen metástasis hacia los ganglios linfáticos regionales, el hígado, los pulmones, el hueso y otras estructuras. El tumor puede diferenciarse en un ganglioneuroma (v. a continuación).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La presentación del NB es muy variable, consecuencia de los muchos sitios en que se forman los tumores primarios y se producen las metástasis. El primer signo suele ser el aumento del volumen abdominal en un niño pequeño. La exploración física revela una masa firme, irregular y no dolorosa. Las metástasis hepáticas inducen hepatomegalia y pudieran

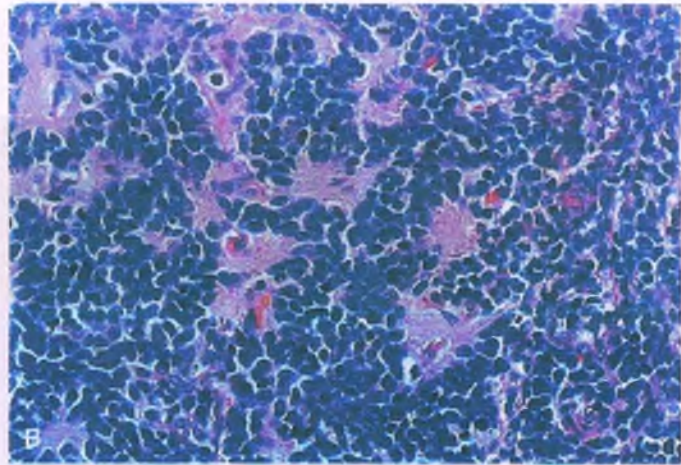


Figura 21-42. Neuroblastoma. A. Tumor lobulado grande, quístico y hemorrágico, que se adhiere al polo superior del riñón y se extirpó en un niño que presentaba una masa abdominal. B. Microfotografía que ilustra las rosetas características, constituidas por células tumorales oscuras y regulares que se disponen en torno a un núcleo fibrilar central pálido.

desencadenar ascitis. La presencia de irritabilidad intensa pudiera revelar la existencia de dolor por metástasis óseas. La dificultad respiratoria acompaña a las masas grandes que se ubican en el tórax, en tanto que los tumores en la pelvis causan obstrucción del intestino o los uréteres. La compresión de la médula espinal puede inducir trastornos de la marcha y disfunción de los esfínteres. La diarrea grave puede deberse a la secreción de péptido intestinal vasoactivo a partir del tumor. Algunos pacientes desarrollan el síndrome paraneoplásico opsoclon-mioclono, que suele relacionarse con un pronóstico excelente, no obstante algunos individuos desarrollan deficiencias neurológicas permanentes.

La excreción urinaria de las catecolaminas y sus metabolitos muestra de manera casi invariable elevación en los pacientes con NB. La orina contiene grandes cantidades de **noradrenalina**, **AVM**, **ácido homovanílico (AHV)** y **dopamina**.

Existen varios factores útiles para predecir la evolución del NB:

- **Edad:** La edad en el momento del diagnóstico es uno de los indicadores más importantes de la supervivencia. Los niños menores de 1 año tienen una evolución mejor que los individuos de mayor edad con enfermedad en la misma etapa. La involución tumoral espontánea es frecuente a esa edad.
- **Ubicación:** Los tumores que se generan fuera de las suprarrenales tienden a mostrar una diferenciación mayor y ser así menos agresivos.
- **Etapa:** La supervivencia es del 90% en la etapa I (tumor limitado al órgano en que se origina), y disminuye hasta menos del 3% en los tumores en etapa IV (metástasis diseminadas). Una excepción es la etapa IVS (especial), en la que el tumor carece de las anomalías cromosómicas que caracterizan al NB. Incluso cuando existen metástasis hepáticas y óseas, los pacientes con tumor en etapa IVS pueden tener remisiones espontáneas; su supervivencia varía entre el 60 y el 90%.
- **Histología tumoral:** Los tumores de bajo grado (diferenciación mayor) tienen pronósticos mejores que los de alto grado (indiferenciados). Si el índice **AVM/AHV** es menor de 1, el tumor carece de β -hidroxilasa de la dopamina y tiene más posibilidad de ser más agresivo.
- **Ploidía del ADN:** Los índices de ADN cercanos al rango diploide/tetraploide no son favorables, en tanto los NB con hiperdiploidía o aquellos con condición cercana a la triploidía tienen un pronóstico bueno. La ploidía del ADN tiene menos valor pronóstico en pacientes mayores de 2 años.
- **Alteraciones genómicas:** La amplificación del *N-myc* se presenta en el 20 al 25% de los casos, y se relaciona con una evolución deficiente. Los tumores con amplificación del *N-myc* suelen presentar alguna delección en el brazo 1p (en particular, delección 1p36.3). La ganancia alélica 17q se relaciona con tumores más agresivos.

Los NB pueden expresar tres receptores neurotrópicos de cinasa de la tirosina: TrkA, TrkB y TrkC. Las concentraciones elevadas de TrkA guardan correlación con una edad menor, una etapa menos avanzada, ausencia de amplificación MYCN y mejor pronóstico. Por el contrario, la expresión de TrkB guarda correlación con un fenotipo invasivo, enfermedad de alto riesgo y resistencia a la quimioterapia. La expresión del TrkC puede observarse en tumores en etapa menor. La expresión intensa de los genes *EPHB6*, *CD44*, *EFNB2* y *EFNB3* se relaciona con una evolución clínica buena.

Los NB localizados pueden tratarse solo con cirugía. Los tumores diseminados hacen necesaria la quimioterapia y en ocasiones la radiación.

Los ganglioneuromas son variantes maduras de tumores neuroblásticos

Al igual que los NB, el ganglioneuroma es un tumor de la cresta neural. Se observa en niños mayores y en adultos. **Los ganglioneuromas son benignos y se originan dentro de los ganglios simpáticos, de manera característica en el mediastino posterior.** Hasta un 30% se presenta en la médula suprarrenal. Los ganglioneuromas no muestran las anomalías cromosómicas que caracterizan al NB.

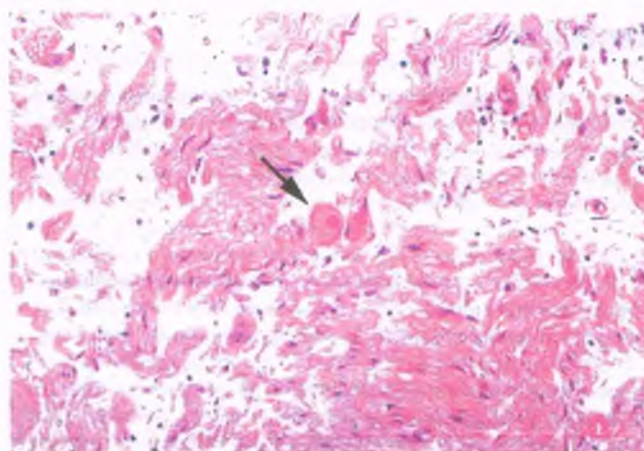


Figura 21-43. Ganglioneuroma. Microfotografía que muestra células ganglionares maduras (flecha) distribuidas entre células ondulantes en huso incluidas en una matriz mixoide.

PATOLOGÍA: Los ganglioneuromas se encuentran bien encapsulados y cuentan con superficies de corte mixoides brillantes. Contienen células ganglionares maduras bien diferenciadas, que se asocian a células en huso contenidas en un estroma laxo y con fibrillas abundantes (fig. 21-43). Las fibrillas representan neuritas que se extienden a partir de los cuerpos de las células tumorales. Los procesos citoplasmáticos de las células ganglionares contienen gránulos neurosecretorios y son capaces de establecer uniones sinápticas. Pueden detectarse sustancias neuroendocrinas, como enolasa neuronal específica, y también ciertas hormonas peptídicas. Como se menciona antes, un NB puede diferenciarse en un ganglioneuroma.

GLÁNDULA PINEAL

Anatomía y función

La glándula pineal, cuya forma se asemeja a una piña de pino diminuta, se localiza por debajo del borde posterior del cuerpo calloso y se encuentra suspendida del techo del tercer ventrículo por encima de los colículos superiores.

La glándula muestra arquitectura lobulada, a la que dividen en compartimentos tabiques fibrovasculares. Se compone de cordones y cúmulos de células grandes similares a las epiteliales, los pinealocitos, que tienen funciones fotosensitivas modificadas y neuroendocrinas. Alrededor del 10% de las células pineales lo componen astrocitos.

La glándula sintetiza distintas sustancias neurotransmisoras, entre las cuales la más importante es la melatonina. Si bien en especies animales inferiores la melatonina tiene un efecto de pigmentación importante, este no resulta evidente en los mamíferos. Puesto que las concentraciones de melatonina son más altas durante la noche que durante las horas de vigilia, se sugiere que pudiera participar en la inducción del sueño.

En la pineal se sintetizan serotonina y varios péptidos más. El péptido más relevante es la arginina vasotocina, una hormona que tiene actividad antigonadótropa importante. Se postula que la melatonina actúa como un factor liberador para la arginina vasotocina.

A partir de un periodo cercano a la pubertad, es posible identificar calcificaciones (cuerpos arenosos o "arenillas cerebrales") en la glándula pineal en especímenes de autopsia, o bien por medio de distintas técnicas radiológicas. La acumulación de estas concreciones mineralizadas se incrementa con la edad, y se acompaña de degeneración quística y gliosis.

Neoplasias

Los tumores de la glándula pineal son raros y corresponden a menos del 1% de todos los tumores cerebrales. Incluyen a las neoplasias que se originan del parénquima pineal, lo que se presume se produce a partir del pinealocito, los que derivan de las células vecinas (mas no de los pinealocitos) y, en casos infrecuentes, las metástasis de otros tumores.

La clasificación de 2007 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores del SNC clasifica a los tumores del parénquima de la pineal (TPP) en **pineocitomas bien diferenciados**, **pineoblastomas poco diferenciados** y **TPP con diferenciación intermedia**. Los tumores que se ubican en la región de la glándula pineal incluyen tumores de células germinales; astrocitomas, en particular pilocíticos; glioblastomas; gangliogliomas; ependimomas; meningiomas, y curiosidades como lipoma, hemangioma, paraganglioma, melanoma primario, fibrosarcoma y osteosarcoma extraesquelético. Las neoplasias metastásicas provienen de primarios que se originan en pulmón, mama, estómago, esófago, recto, vesícula biliar y riñón.



PATOLOGÍA:

■ **Tumores de células germinales:** Constituyen alrededor del 60% de las neoplasias de la pineal, y en apariencia derivan de células germinales que se alojan en sitios anómalos durante la embriogénesis. Se presentan ante todo en personas jóvenes. En cuanto a morfología y comportamiento biológico se asemejan a sus contrapartes gonadales y extragonadales. Entre los elementos de este grupo se encuentran los germinomas, que son los tumores más comunes de la glándula pineal, y también los carcinomas embrionarios, los coriocarcinomas, los teratomas y los tumores mixtos de células germinales. Los tumores de células germinales del SNC se describen en relación con el síndrome de Klinefelter, el síndrome de Down, la neurofibromatosis tipo 1 y la melanosis neurocutánea. Entre las anomalías citogenéticas de los tumores de las células germinales de la región de la pineal se encuentran las anomalías numéricas y estructurales del cromosoma 12. Se refieren mutaciones del gen supresor tumoral p53, pero aún no está claro si este gen desempeña algún papel en la patogenia de las neoplasias de células germinales del SNC. La histología es el factor más importante para predecir la evolución de este grupo de tumores. Debe resaltarse que los germinomas intracraneales son en extremo radiosensibles y tienen potencial de curación.

■ **Pineocitoma:** Alrededor del 45% de los tumores del parénquima de la pineal son pineocitomas. Afectan de manera primordial a individuos de 25 a 35 años de edad. Los tumores del grado I suelen ser masas sólidas bien circunscritas que sustituyen al cuerpo pineal y tienen capacidad de comprimir las estructuras circundantes, como el acueducto, el tallo cerebral y el cerebelo, y mostrar extensión ocasional al tercer ventrículo. Las manifestaciones clínicas que inducen son variables y guardan relación con el impacto que tienen sobre las estructuras circundantes, e incluyen cefaleas y trastornos de la visión y el comportamiento. En el análisis microscópico estos tumores suelen contener células tumorales pequeñas uniformes con núcleos redondos y citoplasma eosinófilo, que se agrupan para formar nidos mal definidos separados por tiras delgadas de tejido conjuntivo. De manera alternativa, la células neoplásicas muestran crecimiento en capas, a las que en ocasiones interrumpen regiones irregulares carentes de núcleos, que se conocen como rosetas pineocitomasas (fig. 21-44). Las mitosis no son llamativas, y si se identifica necrosis suele afectar a tumores grandes con compromiso de la vasculatura. Se describe una variedad papilar rara mal descrita, a la que se reconoce por su comportamiento agresivo. Las células tumorales muestran de manera característica inmunorreactividad intensa para sinaptosina y enolasa neuronal específica. Se han realizado estudios citogenéticos

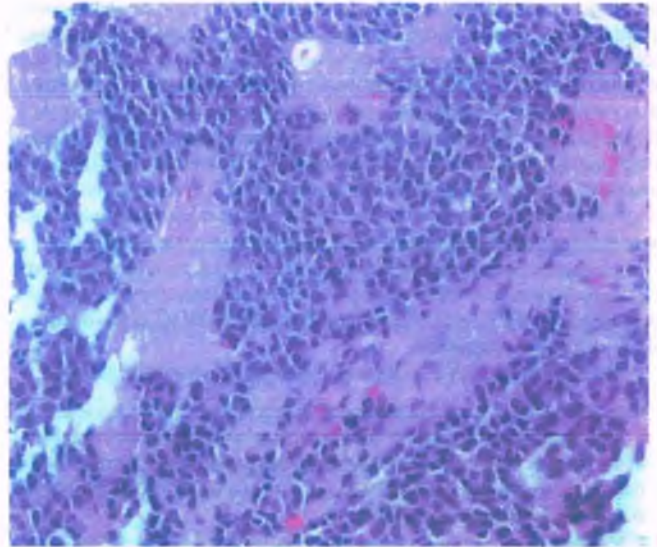


Figura 21-44. Pineocitoma. Microfotografía en la que se observan nidos de células tumorales con núcleos redondos y citoplasma eosinófilo, separadas por tejido conjuntivo.

en pocos casos, que revelaron anomalías numéricas y estructurales en distintos cromosomas, entre otras monosomía o pérdida de los cromosomas 22, 11 y 1. **Los pineocitomas no producen metástasis, y la supervivencia libre de acontecimientos a 5 años es del 100%.**

■ **Pineoblastoma:** Este tumor de gran malignidad afecta en forma predominante a niños. Constituye alrededor del 45% de todos los tumores del parénquima de la glándula pineal. Se trata de masas blandas, que con frecuencia contienen áreas hemorrágicas y necróticas, que invaden e infiltran las estructuras circundantes y muestran muchas veces diseminación craneoespinal. Los signos y los síntomas clínicos que inducen se asemejan a los de otros tumores de la región. Los pineoblastomas consisten en células ovaladas pequeñas, con núcleos oscuros y citoplasma escaso, que se asemejan a las del meduloblastoma o al tumor neuroectodérmico primitivo (v. cap. 28). Pudieran identificarse rosetas de Homer Wright y Flexner-Wintersteiner. Las mitosis suelen ser abundantes. Al igual que los pineocitomas, los pineoblastomas muestran inmunorreactividad variable a la enolasa neuronal específica y la sinaptosina. Los pineoblastomas pueden desarrollarse en individuos con retinoblastoma bilateral o familiar, a lo que se denomina "síndrome de retinoblastoma trilateral". También se informa de un vínculo con la poliposis adenomatosa familiar.

En los pineoblastomas se han detectado cariotipos normales y anomalías cromosómicas complejas; se refieren monosomía de los cromosomas 20 y 22 y trisomía del cromosoma 14. La extensión de la enfermedad en el momento de la presentación determina el pronóstico. Alrededor del 58% de los pacientes con pineoblastoma sobrevive 5 años.

■ **Tumor del parénquima pineal con diferenciación intermedia:** Estos tumores contienen áreas bien diferenciadas de pineocitoma y de pineoblastoma mal diferenciado, a la vez que regiones con diferenciación histológica intermedia de ambos tipos tumorales. Representan alrededor del 10% de todos los tumores del parénquima pineal y se producen a cualquier edad, para alcanzar su incidencia máxima en adultos. Su comportamiento clínico es variable, y existen informes de supervivencia mayor de 4 años. Se trata de tumores con celularidad moderada, atipia nuclear discreta, mitosis ocasionales y rosetas de Homer Wright.

Obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico

Kevin Jon Williams • Elias S. Siraj

OBESIDAD

Consumo y gasto energéticos

El cerebro y el peso corporal

Índice de masa corporal y obesidad

Causas de obesidad

Complicaciones de la obesidad

RESISTENCIA A LA INSULINA Y SÍNDROME METABÓLICO

DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus tipo 2

Insensibilidad a la insulina

Diabetes mellitus tipo 1

Complicaciones de la diabetes

Ateroesclerosis

Enfermedad microvascular

Neuropatía

Infecciones

Diabetes gestacional

OBESIDAD

Hace tan sólo tres décadas la obesidad era relativamente rara, no obstante su prevalencia se incrementó con rapidez. Resulta impresionante que en todo el mundo sería posible clasificar a mil millones de adultos en la categoría de sobrepeso, en tanto por lo menos 400 millones cubren los criterios establecidos para obesidad. Alrededor de una tercera parte de los adultos en Estados Unidos es obesa, pero existe alguna indicación de que este número de casos pudiera estar estabilizándose. En el mundo desarrollado, la obesidad es más frecuente entre las mujeres y la población pobre, en tanto en los países en desarrollo afecta ante todo a los que tienen una posición económica buena. La explosión de las tasas de obesidad indica que el problema fundamental es un cambio reciente de tipo ambiental y no genético. Produce particular preocupación que por lo menos uno de cada siete niños en Estados Unidos sea obeso; un estudio longitudinal reciente demostró que la obesidad en los niños incrementa hasta más del doble el riesgo de muerte por causas endógenas antes de los 55 años.

Consumo y gasto energéticos

El incremento ponderal que no depende de agua se produce cuando el consumo energético excede el gasto: eres lo que comes, menos lo que consumes. El consumo energético es un elemento conceptual fácil de comprender: muchas poblaciones consumen un exceso de calorías, y el tubo digestivo normal del humano absorbe en esencia todos los combustibles que se le presentan. Incluso un consumo de 300 calorías adicionales por día, dos refrescos en lata o tres porciones de 240 ml de jugo de fruta, puede determinar una ganancia ponderal de 120 kg entre los 15 y los 25 años. De esta manera, un niño que ingiere una colación rica en calorías en su camino hacia la escuela y el de retorno adquiere un riesgo sustancial de obesidad. Algunos de estos comportamientos tienen un componente hereditario importante: los hijos de mujeres con peso corporal alto antes del embarazo muestran una conducta de con-

sumo alimenticio en ausencia de apetito (CAAA) y buscan alimentos con densidad energética alta (kcal/g). El gasto energético diario total lo integran varios componentes regulados:

1. **Tasa metabólica basal (TMB):** La tasa metabólica basal es la energía que se utiliza durante el reposo absoluto en decúbito, en el estado posterior a la absorción. Incluye el mantenimiento de los niveles de respiración, la circulación sanguínea y las funciones metabólicas esenciales. Para los individuos con ocupaciones sedentarias, la tasa metabólica basal corresponde a cerca del 60% del gasto energético diario total. Más de tres cuartas partes de la variación de la tasa metabólica basal corresponde a diferencias de la masa corporal magra.
2. **Gasto calórico para la digestión, la absorción y el almacenamiento de las calorías ingeridas** (6 al 12% del gasto energético diario total).
3. **Costo energético de las emociones, el uso de medicamentos y la termogenia adaptativa en respuesta al ambiente** (es decir, cambios de temperatura, exposición a agentes infectantes).
4. **Termogenia por actividad**, que genera el movimiento físico durante el ejercicio intencional, y la termogenia por actividad distinta al ejercicio. Resulta importante que los niveles de termogenia por actividad distinta al ejercicio varíen en grado sustancial entre individuos en apariencia normales, hasta en 2 000 calorías por día, en tanto cifras menores guardan una correlación intensa con la obesidad. Los individuos obesos se mantienen sentados alrededor de 2.5 h más cada día que sus contrapartes esbeltas sedentarias. El efecto acumulado sobre el equilibrio energético al pasar los años puede ser sustancial, y se han propuesto estrategias de salud pública para incrementar la termogenia por actividad distinta al ejercicio durante los períodos laborales y de ocio.

El cerebro es el centro de control homeostático principal del peso corporal

El cerebro recibe señales hormonales y neuronales a partir de la periferia, en relación con la deficiencia o el exceso de alimento, así como sobre la tasa de utilización de combustibles. Para mantener la homeostasis,

coordina entonces respuestas que modulan el comportamiento y la función de los sistemas endocrino y nervioso autónomo para ajustar el equilibrio energético.

El **hipotálamo** es el procesador principal de las señales que provienen de la periferia, y es crucial para el control del equilibrio energético. Muchos núcleos hipotalámicos regulan el metabolismo, pero el núcleo arqueado desempeña un papel central en la regulación de las señales periféricas por mediación de dos poblaciones diferentes de neuronas, que tienen acciones opuestas sobre el consumo de alimentos. Una de ellas produce neuropéptidos **anorexígenos** (supresores del apetito), como la proopiomelanocortina (POMC) y el producto de transcripción regulado por cocaína y anfetamina (CART). La POMC se escinde en una hormona tipo α estimulante de melanocitos (α -MSH), que se une a los receptores de melanocortina MC3R y MC4R para disminuir el apetito.

El otra población de neuronas sintetiza dos neuropéptidos **orexígenos** (estimulantes del apetito): el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con la proteína agutí (AgRP). El NPY se encuentra entre los neuropéptidos más abundantes en el cerebro mamífero y es un estimulante potente de la alimentación. Puede unirse a cualquiera de los seis subtipos de receptores de NPY acoplados a proteínas G (Y1 a Y6), no obstante los receptores de NPY Y1 y Y2 parecen ser los que participan en mayor medida en la alimentación. La AgRP antagoniza a los receptores de melanocortina, con lo que bloquea los efectos anorexígenos de la α -MSH, y determina el incremento del consumo de alimentos.

■ **Leptina:** El descubrimiento de la **leptina** reveló un vínculo clave entre el sistema nervioso y otros para el control del apetito y el gasto energético. La leptina (palabra que deriva del griego y significa "delgado") es el producto proteico del gen *LEP*, que se conocía como gen *Ob* y se sintetiza en particular en los adipocitos. Su concentración sérica es proporcional a la masa corporal grasa (es decir, es menor en individuos delgados y se incrementa en la obesidad). Su papel fisiológico principal parece ser el envío de señales hacia el cerebro en relación con la suficiencia de las reservas adiposas corporales. La disminución de las concentraciones séricas de leptina aumenta el apetito y disminuye el gasto energético, en parte al abatir la actividad del eje tiroideo; las concentraciones normales de leptina reducen el consumo de alimentos.

La leptina ingresa al cerebro e interactúa con sus receptores específicos tanto en las neuronas POMC/CART como en las NPY/AgRP, de manera que las regula en sentidos opuestos. La leptina induce activación directa de las neuronas POMC/CART (anorexígenas), al tiempo que bloquea la actividad de las neuronas NPY/AgRP (orexígenas). El resultado es la disminución del consumo de alimentos. Como se señaló anteriormente, las concentraciones sanguíneas de leptina son más altas que las normales en la mayor parte de los individuos obesos, pero desafortunadamente este incremento no es capaz de detener la acumulación excesiva de grasa. Existen evidencias que respaldan distintas explicaciones para este fenómeno, entre las que se encuentran la incapacidad de la leptina para alcanzar sus blancos neuronales, una falla de la señalización intracelular que deriva del receptor de leptina a pesar de la unión de su sustrato (desensibilización) y el incremento de la respuesta ante indicadores de consumo alimenticio excesivo que sobrepasan las restricciones fisiológicas. Las inyecciones de leptina para el tratamiento de la obesidad no han tenido éxito hasta el momento.

■ Los **ritmos circadianos** afectan, y son modificados por, el flujo calórico. Los ratones con alteraciones de origen genético del sistema circadiano desarrollan obesidad, hiperleptinemia, hiperlipidemia e hiperglucemia. Entre los humanos, los trabajadores que cambian de turno y deben alterar sus ritmos de sueño tienen un aumento de la incidencia de índice de masa corporal (IMC) elevado, síndrome metabólico (v. a continuación) y acontecimientos cardiovasculares. La restricción forzada del sueño en el humano trastoca el control del apetito y la tolerancia a la glucosa, lo que genera una inquietud peculiar dadas las anomalías del sueño que provoca la apnea obstructiva en individuos obesos.

■ Los **endocannabinoides** son lípidos endógenos de descubrimiento reciente, que se unen a los receptores tipo 1 y 2 de cannabinoides (CB1, CB2). Los receptores CB1 se ubican en los núcleos talámicos que participan en el control del equilibrio energético y el peso. Los receptores CB1 también se identifican en el tejido adiposo y en el tubo gastrointestinal. Una vez que se activa, el receptor CB1 induce el consumo de alimentos y pudiera desempeñar algún papel en el desarrollo y el mantenimiento de la obesidad. Se demostró que el rimonabant, un bloqueador sintético del receptor CB1, suprime el apetito, disminuye el peso y mejora los parámetros metabólicos en sujetos obesos, no obstante sus efectos colaterales impiden su uso para el tratamiento de la obesidad.

■ El **tubo digestivo** es otro elemento central de la homeostasis energética. Aloja a un grupo diverso de mecanorreceptores y quimiorreceptores que reenvían la información por medio de las fibras aferentes del nervio vago que terminan en el núcleo del tracto solitario en el tallo cerebral. Por ejemplo, la activación vagal secundaria a la distensión gástrica induce saciedad y terminación del consumo. Además, varias hormonas que se sintetizan en el tubo digestivo envían señales al sistema nervioso central (SNC) para regular el consumo energético. Resalta que el **péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1)** se sintetiza mediante el procesamiento postraduccion del proglucagón en las células L que se ubican en forma primordial en la mucosa del ileon distal y el colon. El GLP-1 disminuye el consumo de alimentos, retrasa el vaciamiento gástrico, genera una sensación de saciedad, incrementa la secreción posprandial de insulina mediada por glucosa y disminuye la secreción de glucagón, una hormona que se opone a la acción de la insulina (v. cap. 21). Estos efectos combinados reducen la velocidad de aporte calórico al intestino, y por ende al resto del organismo, al tiempo que incrementan la secreción y la actividad de la insulina. Los análogos de acción prolongada del GLP-1 (exenatida y liraglutida) se utilizan para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y también inducen una reducción ponderal.

■ La **grelina** es una hormona que estimula el apetito. Se sintetiza de manera primordial en las células endocrinas gástricas, pero también en menor cantidad en el duodeno, el ileon y el colon. La grelina estimula a las neuronas NPY orexígenas en el núcleo arqueado del hipotálamo. Las concentraciones circulantes de grelina aumentan durante el ayuno, y su administración a sujetos normales aumenta el consumo calórico. Los pacientes con anorexia nerviosa muestran concentraciones plasmáticas altas de grelina; a pesar de esto, la administración exógena de grelina para el control de esta condición no ha tenido éxito. Tras el puenteo gástrico se observa una reducción de la concentración plasmática de grelina, que pudiera contribuir a la pérdida ponderal persistente tras el procedimiento. Por el contrario, los pacientes con síndrome de Prader-Willi muestran hiperfagia y concentraciones plasmáticas de grelina muy elevadas. De manera adicional, las concentraciones séricas de grelina se elevan tras la pérdida ponderal de origen dietético, que pudiera contribuir al fracaso a largo plazo de los programas clínicos de reducción de peso.

■ La **colecistocinina** se sintetiza en la mucosa gastrointestinal, y se concentra más que nada en el duodeno y el yeyuno. Se libera en respuesta al consumo de grasas y proteínas, y actúa sobre los diferentes receptores. La colecistocinina estimula la liberación de enzimas a partir del páncreas y la vesícula biliar para facilitar la digestión, reduce la velocidad de vaciamiento gástrico y disminuye el consumo alimentario. La regulación del consumo de alimentos se encuentra mediada por señales aferentes vagales que se dirigen al cerebro.

■ El **péptido YY (PYY)** se secreta a todo lo largo del tubo gastrointestinal, pero se concentra en el ileon y el colon. De sus dos variantes, el PYY(3-36) es el principal en la circulación. Se libera en respuesta al consumo de alimentos, y entre sus acciones numerosas se encuentran la postergación de la secreción pancreática y gástrica, el vaciamiento de la vesícula biliar y el vaciamiento gástrico. El PYY(3-36) disminuye el apetito, la duración de la ingesta alimentaria y el consumo calórico total.

■ El **polipéptido pancreático** pertenece a la misma familia peptídica que el péptido PYY. Se sintetiza de manera primordial en el páncreas, pero también se encuentra en el colon y el recto. El estímulo princi-

pal para su liberación es el consumo de alimentos; actúa para reducir el apetito y disminuir la ingesta de alimentos.

- La **amilina** es un péptido que sintetizan de manera preponderante las células β del páncreas, pero también se identifica en las células endocrinas intestinales, las neuronas sensitivas viscerales y el hipotálamo. Es un inhibidor potente del vaciamiento gástrico y disminuye el consumo de alimentos. En la actualidad se encuentra disponible un análogo de la amilina, que se denomina pramlintida, para el control de la diabetes mellitus. Se relaciona con la reducción ponderal en estos pacientes y se está sometiendo a estudios clínicos para el tratamiento de la obesidad.
- La **insulina** se conoce bien por su papel en la captación de la glucosa periférica, pero también tiene efecto sobre el apetito. La inyección de insulina en el tercer ventrículo en ratas disminuye el consumo de alimentos por mediación de receptores de insulina en el núcleo arqueado del hipotálamo, donde incrementa la concentración de ARN mensajero (ARNm) para la síntesis de POMC (anorexígeno) y suprime el ARNm para la síntesis de NPY (orexígeno). Sin embargo, en el medio clínico la administración de insulina incrementa muchas veces el apetito, lo que puede llevar a los pacientes con sobrepeso a aumentar su ingesta. El origen de este fenómeno pudiera ser en parte la hipoglucemia.
- Se descubrió que **otras sustancias regulan el apetito, la saciedad, el depósito de lípidos y otros fenómenos en roedores**, y entre ellas se encuentran la galanina, la proteína de los adipocitos relacionada con el complemento y los receptores relacionados con el proliferador del peroxisoma.
- La **flora intestinal** tiene efecto sobre el peso corporal. Los ratones libres de gérmenes se encuentran protegidos de la obesidad inducida por la dieta, y la colonización de estos animales con flora intestinal obtenida de ratones criados por medios convencionales incrementa su ingesta calórica a partir de polisacáridos dietéticos complejos de origen vegetal y modula la expresión de genes específicos del hospedador para aumentar el almacenamiento calórico en el tejido adiposo. En el humano, la flora intestinal distal en los individuos obesos tiene una composición microbiana distinta a la flora de individuos esbeltos, y una capacidad mayor para extraer calorías a partir de la dieta que los microbios obtenidos de individuos delgados.

En la figura 22-1 se ilustran los factores orexígenos y anorexígenos conocidos.

Índice de masa corporal y obesidad

El estándar que se utiliza con más frecuencia para definir la obesidad es el IMC:

$$\text{IMC} = [\text{peso (kg)}] \div [\text{talla (m)}]^2$$

Si bien el IMC es un indicador excelente de la obesidad, no permite establecer una distinción formal entre la masa adiposa y la masa magra. Por ejemplo, una persona musculosa con poca grasa corporal escasa pudiera clasificarse de manera errónea como obesa, en tanto un individuo con tejido adiposo excesivo y disminución de la masa muscular, como un anciano o un enfermo crónico, pudiera presentar un IMC normal. También pueden existir variaciones étnicas de la cantidad de tejido adiposo relacionada con un IMC específico.

Casi todas las organizaciones de salud definen el sobrepeso como un IMC de 25 a 29.9 kg/m². Un individuo con un IMC de 30 kg/m² o más se considera obeso, en tanto un IMC mayor de 40 kg/m² denota obesidad mórbida. Estas clasificaciones se basan en estudios epidemiológicos que muestran que el IMC elevado guarda correlación con un exceso de morbilidad y mortalidad, así como con anomalías metabólicas, en particular hiperglucemia, dislipoproteinemia, hipertensión y riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Existe una variación sustancial en cuanto a la susceptibilidad de distintas poblaciones del

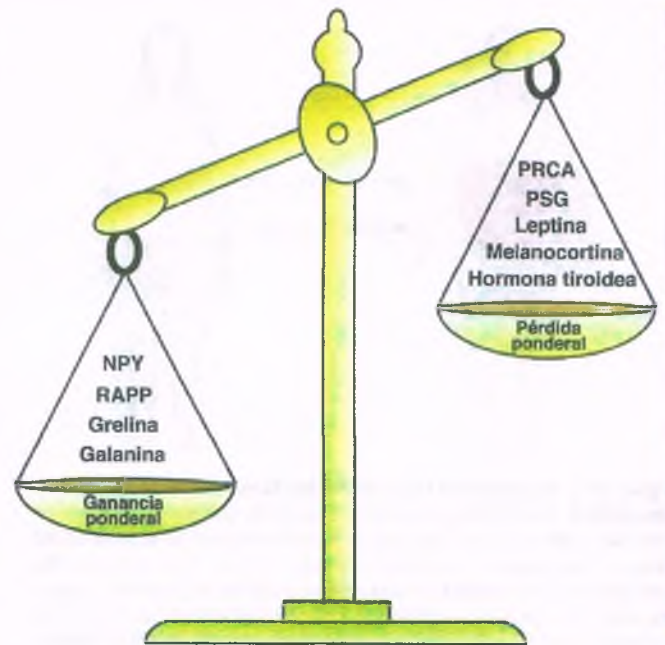


Figura 22-1. Equilibrio entre los mediadores químicos que promueven la acumulación de lípidos (ganancia ponderal) y los que favorecen su eliminación (pérdida ponderal). PRCA, proteína relacionada con el complemento de los adipocitos; PSG, péptido similar al glucagón; NPY, neuropéptido Y; RAPP, receptor activado del proliferador del peroxisoma.

mundo con IMC semejantes al desarrollo de anomalías metabólicas, lo que quizá se vincule con diferencias de la composición corporal, del estilo de vida (p. ej., dieta, actividad física, tabaquismo) y genéticas. Más importante aún, los valores apropiados de IMC para definir la obesidad, y, por ende, la necesidad de intervención, pueden diferir en grado sustancial entre poblaciones.

La distribución regional de la grasa corporal es un determinante importante del riesgo a la salud que se relaciona con la obesidad. Los depósitos de grasa en distintas regiones del organismo desempeñan papeles diversos, entre los que se encuentran el metabolismo energético, la secreción de proteínas circulantes y metabolitos hacia la circulación, y el amortiguamiento físico y la protección para los órganos internos. La obesidad abdominal (también denominada adiposidad central, obesidad viscer abdominal o centripeta ["en manzana"]) implica un riesgo más alto de diabetes, hipertensión, cardiopatía y algunas variedades de cáncer, en comparación con la obesidad gluteofemoral (denominada obesidad del segmento inferior o centrifuga ["en pera"]; fig. 22-2).

El cálculo del IMC no toma en consideración la distribución de la grasa corporal, de tal manera que la obesidad abdominal puede determinarse con más precisión a partir de la cuantificación del perímetro abdominal (cintura) o el índice cintura:cadera. El aumento del riesgo de evolución adversa de la salud se relaciona con una circunferencia abdominal mayor de 102 cm o índices cintura:cadera mayores de 0.9 en varones, y en mujeres con perímetros abdominales mayores de 88 cm o índices cintura:cadera mayores de 0.85.

Las causas de la obesidad son complejas

La obesidad es una condición multifactorial que implica interacciones complejas de factores genéticos, metabólicos, fisiológicos, sociales y conductuales. En ocasiones infrecuentes la obesidad clínica grave es de etiología monogénica, no obstante la mayor parte de los casos se debe a los efectos combinados de varios genes, al estilo de vida y a factores ambientales.

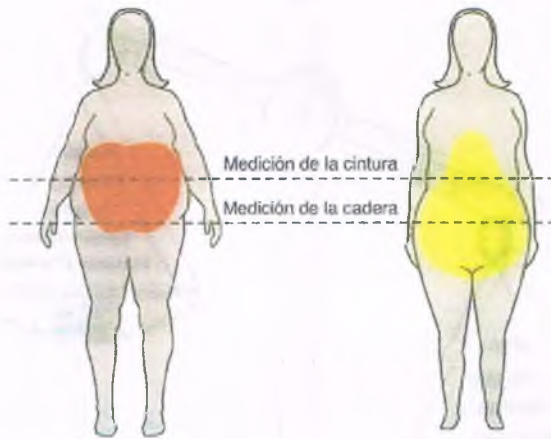


Figura 22-2. Distribución regional del tejido adiposo y riesgo cardiometabólico. Los individuos que acumulan tejido adiposo en el abdomen (obesidad centrípeta o en "forma de manzana") muestran un incremento del riesgo de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular, en comparación con quienes muestran acumulación adiposa en torno a las caderas, los glúteos y los muslos (obesidad centrífuga o en "forma de pera"). Los métodos estándares para valorar la obesidad abdominal incluyen la medición del perímetro abdominal (circunferencia de la cintura) y el índice cintura:cadera.



PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:

En esencia, cada individuo que habita en un país desarrollado se expone a un ambiente rico en calorías, no obstante los IMC varían en grado considerable, desde los que representan a personas en extremo delgadas hasta los propios de obesos mórbidos. Resulta clara la existencia de una propensión hereditaria a la obesidad: la comparación de los valores de IMC entre gemelos monocigotos y dicigotos, entre hermanos verdaderos y medios hermanos criados por separado tras la adopción durante la infancia, y en generaciones múltiples emparentadas, permiten obtener cálculos de predisposición hereditaria que varían desde el 20 hasta el 80%. Casi todos estos estudios se realizaron en individuos nacidos antes del repunte actual de la tasa de obesidad. Un estudio reciente en niños gemelos que se encontraban en crecimiento durante la epidemia de obesidad encontró que el IMC y la circunferencia abdominal muestran predisposición hereditaria en el 77%. Los comportamientos vinculados con la obesidad (p. ej., comer en ausencia de apetito, tener alteración de las respuestas a las señales internas de saciedad a la par de respuestas exageradas a los indicadores de alimentación externa, el consumo rápido de alimentos [más mordidas/min] y niveles bajos de actividad física) tienen todos componentes hereditarios sustanciales.

Hasta la fecha, muchos estudios genéticos identificaron variantes de genes específicos que parecen desempeñar tan sólo papeles menores en el desarrollo de la obesidad:

- Las **mutaciones del gen de la leptina** se vinculan con síndromes monogénicos raros de obesidad intensa en el humano. Los homocigotos presentan hiperfagia y obesidad intensa de inicio temprano. Mueren con más facilidad tras infecciones propias de la niñez y desarrollan hipogonadismo hipotalámico, resistencia a la insulina y diabetes durante la edad adulta. Los heterocigotos muestran una disminución de las concentraciones sanguíneas de leptina e incremento del peso corporal en comparación con los hermanos no afectados. La terapia de restitución con leptina recombinante inyectada resulta muy efectiva en estos individuos.
- Se encontraron **mutaciones del gen del receptor de la leptina** en familias escasas con obesidad intensa de inicio temprano. El fenotipo es similar al que se observa en los individuos con mutaciones

del gen de la leptina, excepto porque los pacientes con la mutación del receptor muestran una elevación marcada de las concentraciones séricas de leptina. También padecen hipogonadismo hipotalámico, falla del desarrollo puberal, retraso del crecimiento e hipotiroidismo secundario. Como puede esperarse, la administración complementaria de leptina carece de efecto en estas personas.

- Las **mutaciones del gen del receptor tipo 4 de la melanocortina (MC4R)** son la causa principal de la obesidad monogénica intensa de inicio durante la niñez. Se calcula que se presentan mutaciones del **MC4R** en cerca del 5% de los casos de obesidad intensa de inicio durante la niñez. Puesto que este síndrome es infrecuente, las mutaciones del **MC4R** tienen un efecto menor sobre la prevalencia poblacional de obesidad. Los pacientes tienden a carecer de fenotipo específico, excepto por la obesidad. Se describe con patrones de herencia tanto dominante como recesivo.
- Algunos casos aislados de obesidad se vinculan con mutaciones o deficiencias de **POMC/ α -MSH**, **α -MSH**, prohormona convertida tipo 1 y factor de transcripción hipotalámico **SIM1**.
- La **Iniciativa del Genoma Humano** condujo estudios de asociación en todo el genoma para descubrir vínculos sobre la obesidad y los polimorfismos en el genoma completo. Se identificaron varios genes que codifican proteínas cerebrales e hipotalámicas, y se relacionan con variaciones del IMC. Sin embargo, todos los polimorfismos genéticos específicos identificados hasta el momento explican menos del 1% de la base genética de la obesidad.
- La **programación epigenética** durante la vida fetal o la posnatal inmediata pudiera influir sobre la fisiología del adulto. Resalta el hecho de que la pérdida ponderal materna intensa por una cirugía para el tratamiento de la obesidad antes del embarazo parece prevenir la transmisión de la obesidad a los hijos subsecuentes. En contraste, los niños nacidos de las mismas madres antes de la cirugía para pérdida ponderal muestran tasas elevadas de obesidad.

El impacto de los factores sociológicos y psicológicos sobre el desarrollo de la obesidad no puede subestimarse. De manera independiente a los conocimientos obtenidos a partir de los estudios de asociación en todo el genoma y las investigaciones sobre las causas monogénicas de la obesidad, es probable que la vasta mayoría de los casos de obesidad derive de interacciones complejas entre genes numerosos y el ambiente del individuo. El incremento intenso de la obesidad en los últimos 20 años resalta el papel de los influjos ambientales en la génesis de esa patología. Se piensa que los mecanismos de control del peso del organismo evolucionaron para proteger de la pérdida ponderal en periodos de escasez, mas no de la obesidad en periodos de abundancia.

Algunos ejemplos impresionantes de la influencia del ambiente sobre la predisposición genética incluyen a los nativos de la tribu Pima en Arizona y la población aborigen del norte de Australia. Los indios Pima son en la actualidad en gran medida sedentarios y consumen una dieta en la cual el 50% del aporte calórico deriva de los lípidos, a diferencia de sus dietas tradicionales pobres en grasa. Experimentaron incrementos dramáticos de la obesidad y la diabetes. En contraste, indios Pima con relación genética que habitan en las montañas de la Sierra Madre del norte de México tienen más actividad física, han mantenido dietas pobres en grasa más tradicionales, y tienen tasas por mucho menores de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). De manera similar, los aborígenes de Australia que viven en zonas urbanas muestran una prevalencia alta de diabetes e hipertrigliceridemia, en comparación con sus contrapartes que no habitan en las urbes. En los aborígenes de zonas urbanas con DM2 e hipertrigliceridemia, incluso una reexposición limitada a 7 semanas al estilo de vida tradicional permitió la pérdida ponderal, y también el mejoramiento de la tolerancia a la glucosa y de las concentraciones de glucosa, insulina y triglicéridos en ayuno.

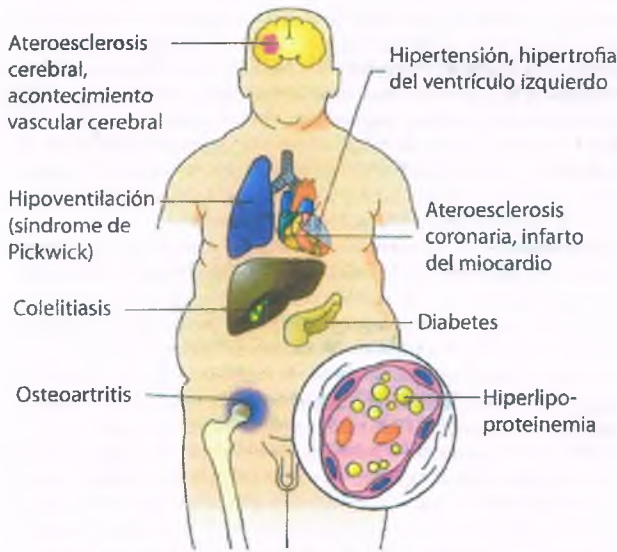


Figura 22-3. Complicaciones médicas de la obesidad.

Las complicaciones de la obesidad se observan en casi todos los sistemas orgánicos

Muchos estudios epidemiológicos demuestran que la obesidad y la acumulación central de tejido adiposo se relacionan con un aumento de la mortalidad (fig. 22-3). Las células adiposas sufren tanto hiperplasia como hipertrofia. El exceso que deriva del desequilibrio entre el consumo y el gasto energético se almacena en los adipocitos, que aumentan su tamaño o su número: un adulto con obesidad extrema puede tener hasta cuatro veces más adipocitos que un adulto delgado, cada uno de los cuales alberga el doble de lípidos.

La naturaleza de la conexión entre el exceso de tejido adiposo y las alteraciones de la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos, a la par del riesgo cardiovascular, constituyen un área de investigación activa. Las teorías actuales incluyen la hipótesis portal/visceral, el concepto del tejido adiposo como órgano endocrino, y las consecuencias metabólicas del almacenamiento ectópico de lípidos en tejidos con actividad metabólica como el hígado y el músculo esquelético. La hipótesis portal/visceral propone que el aumento del tejido adiposo central incrementa la provisión de ácidos grasos no esterificados al hígado, donde bloquean de manera directa la acción de la insulina. La resistencia hepática a la insulina está implicada en el desarrollo de la hiperglucemia en la diabetes (v. a continuación).

El paradigma endocrino deriva de investigaciones recientes que revelan que el tejido adiposo es un órgano secretor activo que libera muchos tipos distintos de factores hacia la circulación. Estas sustancias incluyen hormonas y citocinas, como leptina, interleucina (IL)-6, angiotensina II, adiponectina y resistina, entre otras. Resulta relevante que la obesidad modifique el perfil de moléculas que secreta el tejido adiposo, de manera que favorece la resistencia a la insulina en el hígado y en el músculo esquelético (fig. 22-4). Es interesante que se piense que muchos de estos factores también contribuyen a la disfunción endotelial y a los cambios inflamatorios adaptativos inadecuados de la vasculatura en el proceso de desarrollo de la aterosclerosis, lo que tendría el potencial de vincular la acumulación grasa con la enfermedad cardiovascular.

La hipótesis del almacenamiento ectópico de lípidos propone que la obesidad favorece el almacenamiento del exceso de lípidos en el hígado, el músculo esquelético y las células β del páncreas secretoras de insulina, donde influye sobre la señalización y la secreción de la insulina y contribuye al desarrollo de la DM2. Los defectos hereditarios del

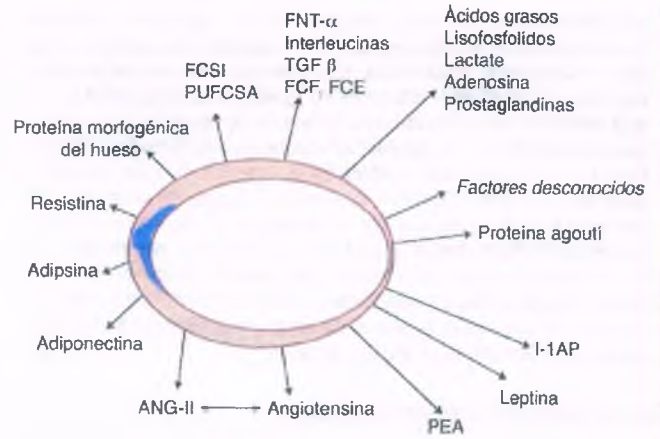


Figura 22-4. El tejido adiposo secreta muchas proteínas y metabolitos, que tienen actividad local o a distancia en otros órganos. Se demostró que ejercen influencia intensa sobre el consumo de alimentos, el gasto energético, la señalización mediada por insulina, la función vascular y otros procesos homeostáticos del organismo. ANG-II = angiotensina II; PEA = proteína estimuladora de la acetilación; FCE = factor de crecimiento epidérmico; FCF = factor de crecimiento de fibroblastos; FCSI = factor de crecimiento similar a la insulina; PUFCSA = proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina; I-1AP = inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno; FCT = factor de crecimiento transformador; FNT = factor de necrosis tumoral.

metabolismo de las mitocondrias en el músculo esquelético pueden conducir a la acumulación local de lípidos, lo que de manera eventual determina la resistencia a la insulina y la DM2.

Complicaciones endocrinas

- Diabetes mellitus tipo 2:** Este trastorno guarda relación intensa con la obesidad: más del 80% de los casos de DM2 se atribuye a la obesidad. El riesgo de diabetes se incrementa de forma lineal con el IMC, a la vez que con los incrementos de la masa adiposa abdominal, el perímetro abdominal o el índice cintura:cadera dado cualquier IMC. Por el contrario, la pérdida ponderal y el ejercicio reducen el riesgo de DM2 y pueden prevenir la transformación de la resistencia a la insulina en diabetes. En una población estadounidense amplia con trastornos de la tolerancia a la glucosa, el simple hecho de caminar con rapidez durante 150 min por semana y perder el 7% del peso corporal redujo la tasa de conversión de la hiperglucemia en DM2 franca en el 58% de los sujetos. A partir del uso de medidas más drásticas para el tratamiento de la obesidad mórbida, la pérdida ponderal ocurrida tras el puenteo gástrico quirúrgico permitió la resolución completa de la diabetes en el 77% de los individuos. Así, estos efectos negativos parecen ser reversibles.
- Dislipidemia y dislipoproteinemia:** La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es por mucho el asesino principal en la obesidad y la diabetes. Es frecuente que en la obesidad se presenten distintas anomalías nocivas de los lípidos plasmáticos y las lipoproteínas, entre las que se encuentran la elevación preprandial de los triglicéridos y los ácidos grasos no esterificados, la disminución de las lipoproteínas de alta densidad y el incremento de las partículas circulantes de lipoproteínas de baja densidad. Estas alteraciones guardan un vínculo estrecho con el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, en particular en individuos con obesidad central. Además, estudios recientes demostraron que las concentraciones plasmáticas posprandiales de triglicéridos predicen de manera independiente los infartos cardíacos y los acontecimientos cerebrovasculares subsecuentes. Las

concentraciones plasmáticas posprandiales de triglicéridos reflejan la persistencia de un tipo específico de lipoproteínas dañinas, a las que se denomina remanentes, que aparecen en la circulación después de cada comida o refrigerio. Al igual que las lipoproteínas de baja densidad, estas partículas contienen apolipoproteína B y pueden quedar atrapadas en las paredes arteriales, para desencadenar y acelerar la vasculopatía aterosclerótica (v. cap. 10). Al tiempo que se incrementa la prevalencia de la obesidad, las dislipoproteinemias distintas a las elevaciones plasmáticas simples del colesterol en lipoproteínas de baja densidad se han convertido en contribuyentes importantes al riesgo cardiovascular de toda la población.

- **Otras complicaciones endocrinas:** La obesidad también se relacionan con el síndrome de ovario poliquístico, irregularidad menstrual, amenorrea, infertilidad e hipogonadismo.

Complicaciones cardiovasculares

- **Hipertensión:** Los individuos obesos tienen un riesgo elevado de padecer hipertensión. La obesidad se relaciona con un aumento de la actividad simpática. Las concentraciones altas de insulina presentes en individuos obesos con resistencia a la hormona actúan sobre vías metabólicas que no guardan relación con la internalización de la glucosa, como la intensificación de la reabsorción renal de sodio, que contribuye a la hipertensión, y la estimulación de la síntesis endotelial de endotelina 1, un vasoconstrictor. Como se menciona en secciones previas, el tejido adiposo que genera obesidad también secreta sustancias que producen vasoconstricción de manera directa e incrementan la presión arterial, entre las que se encuentran la angiotensina II y sus precursores. Al interferir con la acción de los agentes antihipertensivos, la obesidad dificulta el control de la hipertensión. Incluso una reducción ligera del peso puede disminuir la presión arterial en esta población.
- **Cardiopatía coronaria:** El IMC muestra una asociación modesta y proporcional con el infarto del miocardio, no obstante la distribución corporal del tejido adiposo, en particular el índice cintura:cadera, es un indicador más confiable del riesgo. La dislipoproteinemia y la hipertensión son los factores de predicción más precisos de la enfermedad cardiovascular ligada a la obesidad.
- **Insuficiencia cardíaca congestiva:** La obesidad se relaciona con un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca secundaria a la dilatación cardíaca excéntrica. Además, la combinación de obesidad e hipertensión conduce al engrosamiento de la pared ventricular y al aumento del volumen cardíaco. Los pacientes obesos también muestran un incremento del riesgo de fibrilación y aleteo auriculares.
- **Enfermedad tromboembólica:** La trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son más frecuentes en pacientes obesos. La enfermedad tromboembólica venosa en las extremidades inferiores pudiera guardar relación con la elevación de la presión intraabdominal, los trastornos de la fibrinólisis y el aumento de la concentración de mediadores circulantes de inflamación, en particular en el caso de la obesidad abdominal.

Complicaciones adicionales de la obesidad

- **Neurológicas:** La obesidad incrementa de manera progresiva el riesgo de un acontecimiento cerebrovascular isquémico, ya sea o no letal, al tiempo que se eleva el IMC. También se vincula con una prevalencia más alta de hipertensión intracraneal idiopática. La pérdida ponderal intensa en individuos con obesidad grave puede permitir la disminución de la presión intracraneal y la resolución de la sintomatología.
- **Pulmonares:** La obesidad puede generar una interferencia mecánica con la función pulmonar. El aumento del peso, en particular la obesidad abdominal excesiva, disminuye el impulso ventilatorio, la distensibilidad del aparato respiratorio y la ventilación, con predominio en las bases pulmonares. Así, contribuye a un desequilibrio ventilación-perfusión. La obesidad constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de apnea obstructiva del sueño, en la que los

pacientes tienden al desarrollo de apnea e hipopnea mientras duermen. El síndrome de obesidad-hipoventilación consiste en la disminución de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia, la hipoxia o ambos fenómenos, lo que define una incapacidad para cubrir las demandas ventilatorias mayores que imponen los efectos mecánicos de la obesidad. La variante grave de este síndrome se denomina **síndrome de Pickwick**. Se caracteriza por obesidad extrema, respiración irregular, cianosis, policitemia secundaria y disfunción del ventrículo derecho, que genera una hipertensión pulmonar persistente.

- **Hepatobiliares:** Los individuos obesos, en particular las mujeres, presentan un aumento de la incidencia de litiasis biliar. Es interesante que la pérdida ponderal también pueda precipitar la formación de litos biliares por efecto de la sobresaturación biliar con colesterol, el incremento de la formación de núcleos de cristales de colesterol y la disminución de la contractilidad de la vesícula. A la obesidad también pueden complicarla muchas anomalías hepáticas, que se manifiestan por un aumento de los indicadores bioquímicos de la función hepática, hepatomegalia y anomalías histológicas del órgano. Todas ellas corresponden al espectro de una patología, la **esteatosis hepática no alcohólica**, que se caracteriza por la acumulación de lípidos en los hepatocitos (v. cap. 14). Un subgrupo de pacientes con esteatosis simple desarrolla esteatohepatitis no alcohólica, y los cambios inflamatorios adaptativos inapropiados que se producen en el hígado pueden inducir fibrosis, cirrosis e hipertensión portal. La esteatohepatitis no alcohólica se considera la causa principal de la denominada cirrosis "idiopática".
- **Gastrointestinal:** Casi todos los estudios epidemiológicos grandes indican que el reflujo gastroesofágico es más frecuente en individuos obesos.
- **Neoplásicas:** Ciertos tipos de cáncer se presentan con más frecuencia en personas obesas. De manera específica, se incrementa el riesgo de cáncer de esófago, vesícula biliar, páncreas, mama, riñón, útero, cuello uterino y próstata. Una vez que se diagnostica cáncer, la obesidad se relaciona con un pronóstico más negativo.
- **Musculoesqueléticas:** La hiperuricemia y la gota son más comunes en personas obesas. La obesidad intensifica el riesgo de osteoartritis, en particular en las articulaciones que soportan el peso, como las rodillas. A pesar de esto, también puede afectarse el resto de las articulaciones, lo que sugiere que existen mecanismos adicionales a los que se derivan de la acentuación de la carga mecánica. La pérdida ponderal disminuye el riesgo de osteoartritis.
- **Piel:** La obesidad da origen a **estrías**, que dependen del estiramiento y adelgazamiento de la epidermis en un patrón similar a listones. La **acantosis nigricans** es una alteración epidérmica que se caracteriza por hiperpigmentación, hipertrofia y textura aterciopelada cutánea, en particular en las regiones de los pliegues (axilas, región de la nuca). Se piensa que se trata de una respuesta a las concentraciones circulantes elevadas de insulina en individuos obesos con resistencia a esta hormona. Puede presentarse un desarrollo excesivo del vello, **hirsutismo**, ante el incremento de los andrógenos circulantes en mujeres susceptibles.
- **Psicológicas y sociales:** La obesidad también se relaciona con la afectación de la calidad de vida, el aumento de la frecuencia de incapacidades laborales y reclamos por discapacidad, así como depresión.

RESISTENCIA A LA INSULINA Y SÍNDROME METABÓLICO

La resistencia a la insulina es una consecuencia frecuente de la obesidad, y conduce al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Para comprender la relación entre la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes, se requiere comprender la estructura y la función del receptor de esa hormona.

El receptor de insulina es una glucoproteína tetramérica compuesta por dos subunidades α extracelulares que se unen a la insulina, y dos subunidades β transmembrana que cuentan con actividad de cinasa de la tirosina. La activación de la cinasa del receptor induce la fosforilación de los residuos de tirosina de varias proteínas sustrato del receptor de

insulina, lo que permite la transmisión de la señal de la insulina hacia el interior de la célula. Las proteínas adaptadoras se unen entonces a los sitios recién fosforilados en las moléculas sustrato del receptor de insulina, lo que activa su señalización distal. De esa manera, las cinasas de señalización a las que activa la fosforilación de las proteínas sustrato del receptor de insulina inducen la fosforilación de lípidos y sustratos proteicos, lo que trae consigo la translocación de proteínas de transporte de glucosa a partir del interior de la célula hasta la membrana plasmática, a la vez que la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos, que depende del tipo de célula blanco específica (p. ej., hepatocito, miocito esquelético o adipocito). Como se señala en párrafos previos, la insulina desempeña varias funciones independientes a la internalización de la glucosa, entre las que se encuentran la estimulación de cinasas de proteína activadas por mitógenos que luego incrementan la síntesis de endotelina 1.

Varios procesos contribuyen a la resistencia a la insulina. En las personas obesas, el tejido adiposo libera mediadores inhibitorios (entre los que se encuentran los ácidos grasos no esterificados y citocinas como el factor de necrosis tumoral α [TNF- α]), que interrumpen las señales generadas por la insulina al impedir la propagación de la fosforilación de la tirosina en las proteínas. El exceso de ácidos grasos no esterificados puede determinar la acumulación intracelular de triglicéridos y derivados de la acil coenzima A, en particular el diacilglicerol. Estas moléculas son capaces de activar las vías intracelulares de cinasa de la serina, que inducen resistencia a la insulina al bloquear la cascada de señales de la tirosina del receptor de la insulina. Las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos no esterificados y de TNF- α reciben una influencia intensa de la distribución de la grasa corporal, en particular de la obesidad visceroperitoneal (del segmento superior), en contraste con la subcutánea (caderas-glúteos; segmento inferior; fig. 22-2). La resistencia a la insulina y la DM2 tienen prevalencia más alta en individuos con obesidad del segmento superior-visceral. Las concentraciones de ácidos grasos no esterificados y de TNF- α se incrementan de manera preferencial cuando existe obesidad visceral. La adiponectina, que promueve la actividad de la insulina sobre sus tejidos blanco, reduce la obesidad visceral. La hiperinsulinemia, que deriva de la resistencia a la insulina, es capaz de ejercer una regulación negativa sobre el número de receptores de insulina en la membrana plasmática, lo que pudiera contribuir en mayor medida a la resistencia celular a la acción de la insulina. La resistencia a la insulina suele ser selectiva, lo que implica que se altera la señalización de las vías que conducen a la translocación de las proteínas para el transporte de glucosa, pero se respeta la señalización que depende de las cinasas de proteína activadas por mitógenos.

En fecha reciente se demostró que ciertas anomalías mitocondriales contribuyen al desarrollo de la DM2 (v. a continuación). En diabéticos obesos, la acumulación intracelular anómala de triglicéridos en el hígado y el músculo esquelético sugiere la existencia de un defecto de la oxidación de lípidos en las mitocondrias. Se sugiere la participación de un componente genético en los defectos de la fosforilación oxidativa mitocondrial.

La resistencia a la acción de la insulina en los tejidos blanco y la hiperinsulinemia compensadora guardan una relación estrecha con un grupo diverso de factores de riesgo cardiovasculares que prevalecen en los obesos, las personas sedentarias y los pacientes con DM2 (“de inicio en el adulto”). Estos factores de riesgo, que en conjunto se denominan **síndrome metabólico**, incluyen la obesidad centrípeta con incremento del perímetro abdominal, la hipertensión leve (que quizá guarde relación con la incapacidad para la relajación vascular que depende del endotelio), las anomalías de las concentraciones preprandiales de glucosa plasmática, y la dislipoproteinemia, que se caracteriza por la disminución de las concentraciones de colesterol en lipoproteínas de alta densidad y la elevación de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, tanto posprandiales como preprandiales (tabla 22-1). Estas características deben valorarse en el contexto de otros factores importantes que contribuyen al riesgo cardiovascular, como las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad, la edad, el sexo y el tabaquismo.

Tabla 22-1

Fenómenos concomitantes frecuentes a la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico

Signos clínicos

Obesidad central (segmento superior) con incremento del perímetro abdominal

Acantosis nigricans (cambios cutáneos por hipertrofia e hiperpigmentación)

Anomalías de laboratorio

Elevación de la glucemia preprandial, posprandial o ambas

Resistencia a la insulina con hiperinsulinemia

Dislipidemia que se caracteriza por el incremento de triglicéridos y la reducción del colesterol en lipoproteínas de alta densidad

Trombólisis anómala

Hiperuricemia

Disfunción endotelial y del músculo liso vascular

Albuminuria

Afecciones comórbidas

Hipertensión

Aterosclerosis

Hiperandrogenismo con síndrome de ovario poliquístico

DIABETES MELLITUS

Hace casi un siglo, Sir William Osler, un médico notable, definió la diabetes mellitus como “un síndrome debido a la alteración del metabolismo de los carbohidratos que tiene distintas causas, en el que el azúcar aparece en la orina, y se asocia a sed, poliuria, desgaste y oxidación imperfecta de las grasas”. No obstante, con el advenimiento de la insulina y de otros agentes terapéuticos estas características extremas son inusuales en pacientes diabéticos con tratamiento apropiado. A pesar de esto, se siguen presentando las complicaciones a largo plazo. De esta manera, la diabetes mellitus se redefine en las condiciones actuales como “un estado de muerte cardiovascular prematura que se asocia a la hiperglucemia crónica y pudiera también relacionarse con ceguera e insuficiencia renal”. El énfasis de esta definición refleja el hecho de que la enfermedad cardiovascular sigue siendo la causa de muerte en casi el 70% de los individuos con diabetes, en comparación con la cifra del 50% que corresponde a la población general en los países industrializados, al tiempo que los afecta en una fase más temprana de la vida y les genera una morbilidad mayor.

En la actualidad la diabetes es un problema de salud importante que aflige a números crecientes de personas en todo el mundo. Se reconocen dos tipos principales de diabetes mellitus, que se distinguen a partir de su fisiopatología. La **diabetes mellitus tipo 1 (DM1)**, llamada antes diabetes mellitus **dependiente de insulina** o de inicio juvenil, que se debe a la destrucción autoinmunitaria de las células β productoras de insulina en los islotes de Langerhans del páncreas. Se observa en menos del 10% de todos los individuos con diabetes. En contraste, la **DM2**, conocida antes como diabetes mellitus **no dependiente de insulina** o de **inicio durante la madurez**, suele relacionarse con la obesidad y deriva de una interrelación compleja entre la resistencia a la actividad metabólica de la insulina en sus tejidos blanco y la secreción pancreática inadecuada de la hormona (tabla 22-2).

Tabla 22-2

Comparación de la diabetes mellitus tipos 1 y 2

	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2
Edad al inicio	Por lo general, menor de 20 años	Por lo general, mayor de 30 años
Tipo de inicio	Abrupto; sintomático (poliuria, polidipsia, deshidratación); muchas veces grave, con cetoacidosis	Gradual; suele ser sutil; con frecuencia asintomático
Peso corporal usual	Normal; la pérdida ponderal reciente es común	Sobrepeso
Antecedente familiar	< 20%	> 60%
Gemelos monocigotos	Concordancia del 50%	Concordancia del 90%
Asociación con ALH	+	No
Anticuerpos contra antígenos de las células de los islotes (insulina, [DAG]-65, IA-2)	+	No
Lesiones del islote	Tempranas: inflamación Tardías: atrofia y fibrosis	Tardías: fibrosis, amiloide
Masa de células β	Reducción intensa	Normal o reducción discreta
Nivel circulante de insulina	Reducción intensa	Elevado o normal
Tratamiento clínico	Necesidad absoluta de insulina	La insulina no suele requerirse al inicio; pudiera ser necesaria la complementación de insulina en fases posteriores; la pérdida ponderal de manera característica mejora la condición

DAG-65 = descarboxilasa del ácido glutámico; ALH = antígeno leucocitario humano; IA-2 = antígeno 512 de la célula del islote.

La diabetes gestacional se desarrolla en algunas mujeres embarazadas, por efecto de la resistencia a la insulina que deriva del embarazo y un defecto de las células β , pero casi siempre cede después del parto. La diabetes también puede ser secundaria a otras afecciones endocrinas o a la terapia medicamentosa, en particular en el síndrome de Cushing o durante el tratamiento con glucocorticoides. Otros síndromes clínicos infrecuentes se relacionan con anomalías del metabolismo de la glucosa o **hiperglucemia franca**. Puesto que estas condiciones son raras y cuentan con una etiología genética bien definida que difiere de las variantes más frecuentes de diabetes, no se analizan aquí en detalle. La clasificación que recomienda la American Diabetes Association para la diabetes se muestra en la tabla 22-3.

Los criterios actuales para el diagnóstico de la diabetes mellitus se basan en niveles umbral de glucosa anormales, para los que se demostró una asociación estrecha con las complicaciones que derivan del trastorno. En particular, la hiperglucemia induce los cambios microvasculares de la retinopatía diabética y el daño al glomérulo renal. En pacientes más jóvenes con hiperglucemia de inicio abrupto y elevación de las cetonas en el plasma o cetoacidosis franca, el diagnóstico de DM1 por **deficiencia absoluta de insulina** resulta evidente. En contraste, de manera característica, la DM2 se desarrolla de manera gradual en el transcurso de varios años antes de su reconocimiento, con más frecuencia en un individuo de edad mediana con sobrepeso que tiene predisposición genética.

La American Diabetes Association sugiere el uso de uno de cuatro criterios para el diagnóstico de la diabetes (tabla 22-4). Debe cumplirse uno de los cuatro criterios para establecer el diagnóstico, no obstante algunos hacen necesaria la repetición de las pruebas para obtener la confirmación. Además, la American Diabetes Association reconoce tres categorías de aumento de riesgo para diabetes (tabla 22-5). Algunas de estas categorías se denominan con frecuencia "prediabetes", no obstante

Tabla 22-3

Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

- I. Diabetes tipo 1 (destrucción de células β , deficiencia absoluta de insulina)
 - A. De mediación inmunitaria
 - B. Idiopática
- II. Diabetes tipo 2 (resistencia a la insulina con deficiencia relativa de la hormona)
- III. Otros síndromes genéticos (p. ej., síndrome de Turner, síndrome de Down)
 - Los defectos genéticos de la función celular beta (por ejemplo, la diabetes cuando comienza la madurez de los jóvenes)
 - Los defectos genéticos en la acción de la insulina (por ejemplo, resistencia a la insulina tipo A)
 - Enfermedades exocrinas del páncreas
 - Endocrinopatías (por ejemplo, enfermedad de Cushing, acromegalia, etc)
 - Inducida por el medicamento o sustancia química (por ejemplo, los glucocorticoides)
 - Infecciones (por ejemplo, el citomegalovirus, rubéola)
 - Formas poco frecuentes de la inmunidad mediada por la diabetes (por ejemplo, "síndrome del hombre rígido")
 - Otros síndromes genéticos (por ejemplo, el síndrome de Turner, síndrome de Down)
- IV. Diabetes mellitus gestacional

Tabla 22-4

Criterios para el diagnóstico de la diabetes

1. HbA_{1c} ^a ≥6.5%
0
2. GPre. ≥126 mg/100 ml (7 mmol/l). El ayuno se define como la ausencia de consumo calórico durante por lo menos 8 h
0
3. Glucosa plasmática a las 2 h, ≥ 200 mg/100 ml (11.1 mmol/l) durante una PTOG
0
4. En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o una crisis hiperglucémica, glucosa plasmática aleatoria, ≥200 mg/100 ml (11.1 mmol/l)

GPre = glucemia preprandial; HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}; PTOG = prueba de tolerancia oral a la glucosa.
^aEn ausencia de hiperglucemia inequívoca, deben confirmarse los criterios 1 a 3 mediante repetición del estudio.
 Derechos reservados 2010 American Diabetes Association. De: Diabetes Care, Vol. 33, 2010; S62-S69. Modificado con autorización de The American Diabetes Association.

este término dejó de considerarse conveniente en fecha reciente porque sólo la mitad de los individuos con esta clasificación desarrolla diabetes.

Diabetes mellitus tipo 2

La DM2 es un trastorno heterogéneo que se caracteriza por una combinación de disminución de la sensibilidad tisular a la insulina y secreción inadecuada de la hormona a partir del páncreas. La enfermedad suele desarrollarse en adultos, con aumento de la prevalencia en personas obesas y en los ancianos. En épocas recientes, la DM2 se ha detectado en un número creciente de adultos jóvenes y adolescentes, por efecto del incremento de la obesidad y la falta de actividad física que enfrenta este grupo de edad. La hiperglucemia en la DM2 deriva de la incapacidad de las células β para cubrir la demanda creciente de insulina que muestra el organismo. En el año 2007 se calculaba que la DM2 afectaba a más de 23 millones de estadounidenses (7.8% de la población, o 10.7% de los individuos mayores de 20 años), casi una cuarta parte de los cuales aún carece de diagnóstico. Alrededor del 23% de las personas mayores de 60 años cursa con diabetes. Se piensa que 57 millones adicionales de estadounidenses (25% de los adultos mayores de 20 años) enfrentan un riesgo más alto de sufrir diabetes, según lo indican las anomalías de la glucemia preprandial. La DM2 alcanza la prevalencia

Tabla 22-5

Categorías de incremento del riesgo de diabetes*

- GPre, 100 mg/100 ml (5.6 mmol/l) a 125 mg/100 ml (6.9 mmol/l) (AGP)
- GP a las 2 h en la PTOG de 75 g, 140 mg/100 ml (7.8 mmol/l) a 199 mg/100 ml (11 mmol/l) (ATG)
- HbA_{1c}, 5.7% al 6.4%

GPre = glucemia preprandial; HbA_{1c} = hemoglobina A_{1c}; AGP = anomalías de la glucemia preprandial; ATG = anomalías de la tolerancia a la glucosa; PTOG = prueba oral de tolerancia a la glucosa; GP = glucosa plasmática.
 *Para estas tres pruebas el riesgo es continuo; se extiende por debajo del límite inferior del intervalo, en tanto adquiere un valor alto desproporcionado en su límite superior.
 Derechos reservados 2010 American Diabetes Association. De: Diabetes Care, Vol. 33, 2010; S62-S69. Modificado con autorización de The American Diabetes Association.

más alta en todos los grupos étnicos que no pertenecen a la raza blanca en Estados Unidos, lo que incluye a personas de raza negra, hispanos, asiáticos y nativos americanos.

FACTORES ETIOLÓGICOS

La diabetes mellitus tipo 2 deriva de la insensibilidad a la insulina

La DM2 es el resultado de una interacción compleja entre la resistencia subyacente a la acción de la insulina en sus tejidos blanco metabólicos (hígado, músculo esquelético, tejido adiposo) y una secreción menor de glucosa estimulada por la insulina, que es incapaz de compensar el aumento de la demanda de la hormona. La evolución en diabetes franca se produce con más frecuencia en individuos que cuentan con estos dos defectos (fig. 22-5).

Existen varios factores de riesgo que se relacionan con claridad con la DM2. Los tres más importantes son la **obesidad, la dieta y la falta de actividad física**. Como se señaló anteriormente, el riesgo de padecer DM2 se incrementa en relación lineal con el IMC. Más del 80% de los casos de DM2 puede atribuirse a la obesidad. La obesidad del segmento

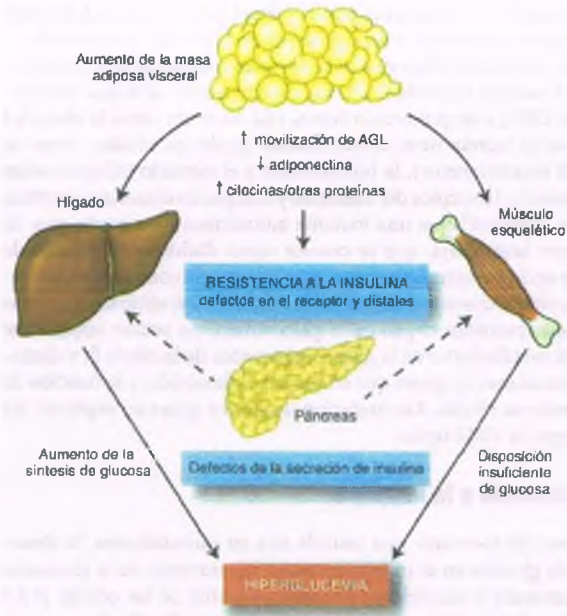


Figura 22-5. Patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) relacionada con obesidad. La masa adiposa visceral aumentada en la obesidad del segmento superior sintetiza varios factores que contribuyen a la resistencia tisular a la insulina. Entre otros se encuentran los ácidos grasos libres (no esterificados; AGL) circulantes en mayor concentración, y otras citocinas y proteínas que inhiben la actividad de la insulina, lo que coincide con una disminución de los factores que favorecen la señalización de esta hormona, como la adiponectina. Estos cambios generan un bloqueo a la acción de la insulina en el hígado y el músculo esquelético, en el nivel del receptor de la insulina y en puntos de señalización distales al receptor, lo que genera una incapacidad de la hormona para suprimir las síntesis hepática de glucosa y promover la captación de este azúcar en el músculo. La hiperglucemia que deriva de este mecanismo de ordinario se contrarresta por medio del incremento de la secreción de insulina a partir de las células β del páncreas. En individuos con DM2, la combinación de resistencia a la acción de la insulina y la disfunción de origen genético de la respuesta de las células β a la hiperglucemia trae consigo la hiperglucemia, tras lo cual se desarrolla la DM2.

superior, central o con patrón masculino ("centrípeto") guarda una relación más estrecha con la resistencia a la insulina y la DM2, en comparación con aquella del segmento inferior o de tipo femenino ("centrífuga"). Por el contrario, la pérdida ponderal reduce el riesgo de DM2 y puede impedir la transformación de la resistencia a la insulina en diabetes.

PATOGENIA MOLECULAR: *La herencia multifactorial y poligénica es un factor clave en el desarrollo de la DM2.* Distintas observaciones demuestran la influencia de la genética sobre el desarrollo de la DM2:

- Más de un tercio de los individuos con DM2 tiene por lo menos un progenitor con la misma enfermedad.
- Entre gemelos monocigotos, la concordancia para DM2 se aproxima al 100%.
- La prevalencia de DM2 en distintos grupos étnicos que habitan en ambientes similares muestra una variación importante.
- Los familiares en primer grado de los pacientes con DM2 tienen un riesgo vitalicio significativamente más alto de DM2 en comparación con sujetos comparables que carecen del antecedente familiar.

A pesar de la prevalencia familiar alta de la enfermedad, la herencia es compleja y se piensa que implica la interacción de muchos genes de susceptibilidad. Al igual que la obesidad, la DM2 de origen monogénico sólo representa una fracción pequeña de los casos, y los polimorfismos que se heredan con frecuencia contribuyen de manera individual con un grado discreto al riesgo de desarrollar DM2, o de protección contra ella. Factores como la obesidad (que en sí misma tiene determinantes genéticos sólidos, como se indicó anteriormente), la hipertensión y el ejercicio influyen sobre la expresión fenotípica del trastorno y complican el análisis genético.

Se descubrió que una variante autosómica dominante rara de diabetes hereditaria, que se conoce como **diabetes del adulto de inicio en la juventud**, se encuentra relacionada con distintos defectos genéticos que comprometen la función de las células β , entre los que se encuentran el gen de la glucocinasa, un sensor importante para el metabolismo de la glucosa al interior de la célula β , y distintas mutaciones de genes que controlan el desarrollo y la función de esas mismas células. Las mutaciones de estos genes no explican, sin embargo, la DM2 típica.

Resistencia a la insulina

Después de consumir una comida rica en carbohidratos, la absorción de glucosa en el intestino induce un aumento de la glucemia, que estimula la secreción de insulina a partir de las células β del páncreas. La insulina a su vez aumenta la captación de glucosa en el músculo esquelético y el tejido adiposo. Al mismo tiempo, la insulina suprime la síntesis hepática de glucosa al 1) inhibir la gluconeogénesis, 2) intensificar la síntesis de glucógeno, 3) bloquear los efectos del glucagón sobre el hígado y 4) antagonizar la liberación pancreática del glucagón.

Todos estos efectos de la insulina se reducen cuando existe resistencia a la hormona. En un inicio, la resistencia a la insulina es subclínica. Al tiempo que la enfermedad avanza, se genera una evidencia de alteraciones de la glucemia preprandial, de la tolerancia a la glucosa o ambas. De forma eventual se instaura la hiperglucemia franca y es posible establecer el diagnóstico de DM2 (fig. 22-6). La resistencia a la insulina determina el incremento de la producción hepática de glucosa y la disminución de la captación de este azúcar en los tejidos periféricos, en particular los músculos y el tejido adiposo.

La resistencia a la insulina aislada rara vez causa DM2, puesto que el aumento de la secreción de la hormona (hiperinsulinismo) a partir de las células β compensa la resistencia e impide que la glucemia se

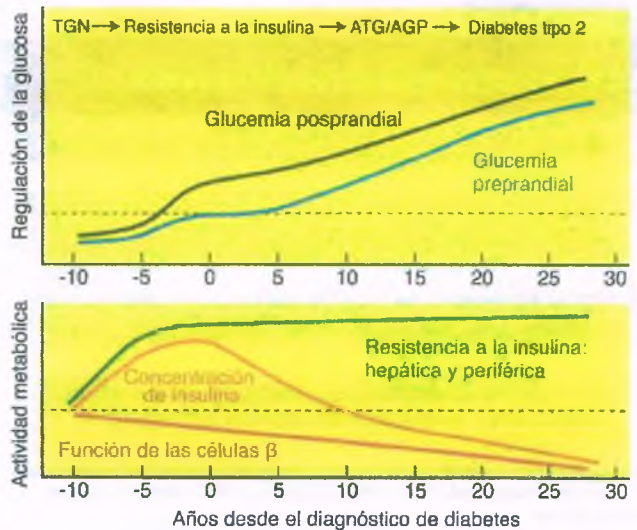


Figura 22-6. Regulación de la glucosa y actividad metabólica durante el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. AGP, anomalías de la glucemia preprandial; ATG, anomalías de la tolerancia a la glucosa; TNG, tolerancia normal a la glucosa.

eleva. Sólo cuando las células β comienzan a mostrar evidencia de disfunción empiezan a elevarse los niveles de glucosa en la sangre (fig. 22-6).

La base molecular de la resistencia a la insulina es un tema de investigación intensa. En modelos animales de diabetes, se demostró la desensibilización del receptor de la insulina por modificación posttransduccional. No está definido si en la DM2 del humano existen trastornos de la señalización mediada por el receptor de la insulina.

Disfunción de la célula β

Al inicio, esta disfunción se caracteriza por trastornos de la primera fase de la secreción de insulina tras la estimulación con glucosa, que pudiera preceder al establecimiento de la intolerancia a la glucosa en la DM2. En una fase posterior de la enfermedad, la segunda fase, se altera la liberación de insulina de síntesis reciente (fig. 22-7). Este efecto puede revertirse, por lo menos en parte en algunos pacientes, al restaurar un control adecuado de la glucemia. Esta reducción en parte reversible de la secreción de insulina deriva del efecto inhibitorio paradójico que ejerce la glucosa sobre la liberación de insulina, que en ocasiones se observa cuando existe hiperglucemia ("toxicidad por glucosa").

Los trastornos de la primera fase de la secreción de la insulina pueden servir como marcadores de riesgo para DM2 en familiares de sujetos que padecen la enfermedad, y pueden observarse en mujeres con diabetes gestacional previa. Al transcurrir un período prolongado, en la DM2 disminuye de manera gradual la secreción de insulina. También existe una disminución concomitante de la masa de células β .

Papel de las incretinas

Durante la década de 1960 se descubrió que la capacidad de una carga oral de glucosa para estimular la secreción de insulina era bastante mayor que la que podía evocarse con una glucemia comparable por medio de una infusión intravenosa de glucosa. Esta discrepancia se denominó efecto de la incretina (fig. 22-8). Las incretinas son péptidos que secreta el intestino en respuesta a los alimentos que

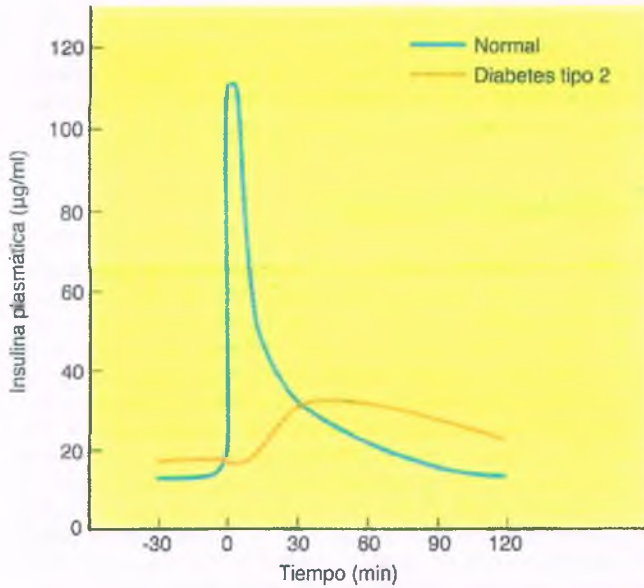


Figura 22-7. Respuesta de la insulina en la diabetes. Patrones típicos de síntesis de insulina en respuesta al reto con glucosa en pacientes normales (azul) y en diabéticos tipo 2 (rojo).

incrementan la secreción de insulina y disminuyen la secreción de glucagón. En la actualidad se piensa que gran parte de este efecto se debe al péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y al péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1). Las incretinas se inactivan con rapidez en la circulación por la acción de la enzima peptidasa tipo 4 del dipeptidilo (DPP-4). Entre las acciones de las incretinas se encuentran 1) la estimulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa a partir de las células β , 2) la inhibición de la secreción de glucagón por las células α y 3) la inhibición del apetito.

En los pacientes con DM2 el efecto de la incretina se encuentra muy abatido (fig. 22-8 B), lo que se atribuye a defectos de la secreción de GLP-1 y GIP. No se ha comprobado que estos cambios de las incretinas desempeñen algún papel en la patogenia de la DM2.

Implicaciones terapéuticas

En una fase temprana de la DM2, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son las manifestaciones predominantes. Lo más frecuente es que para el tratamiento de esos pacientes se administren fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina. Al transcurrir los años y con el desarrollo de la disfunción de las células β , la hiperglucemia se controla mediante la administración de secretagogos de insulina, miméticos de incretina y, por último, insulina exógena.

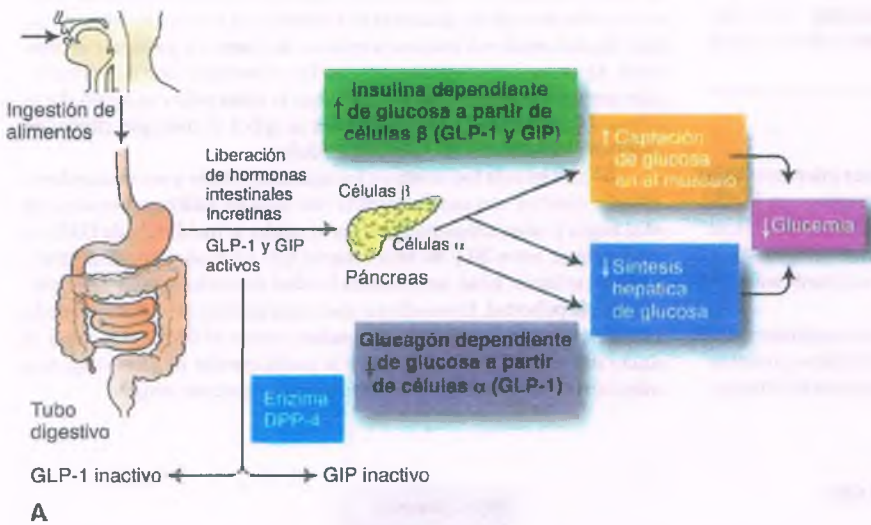
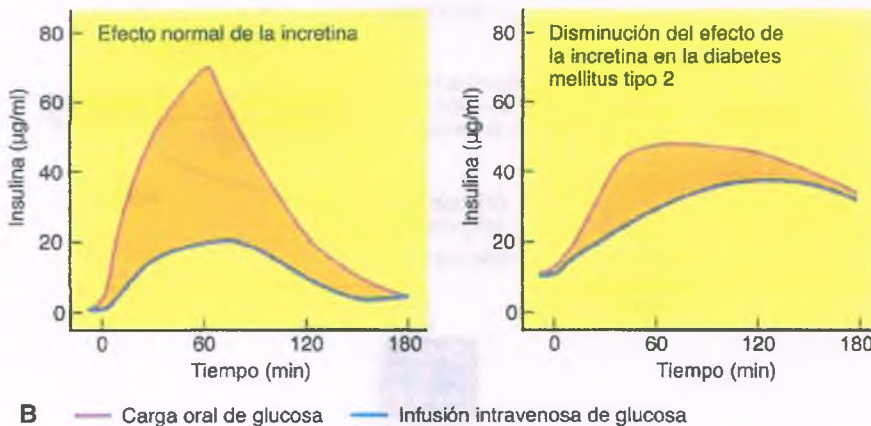


Figura 22-8. Incretinas. A. Papeles fisiológicos de las incretinas en el metabolismo de la glucosa. Participación de las incretinas en la regulación de las respuestas del organismo a una carga calórica. DPP-4 = peptidasa tipo 4 del dipeptidilo; GIP = péptido insulínico dependiente de glucosa; GLP-1 = péptido tipo 1 similar al glucagón. **B. Disminución de la capacidad de respuesta a la incretina en la diabetes mellitus tipo 2.**



B — Carga oral de glucosa — Infusión intravenosa de glucosa

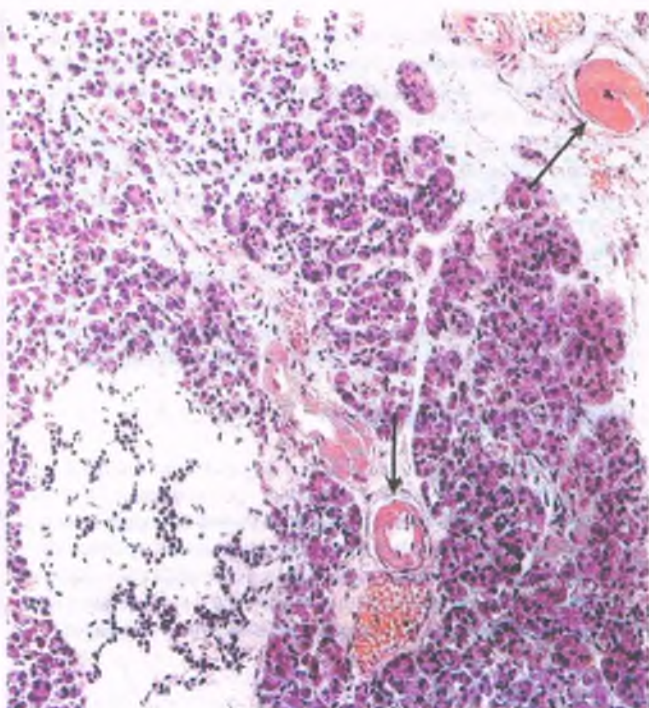
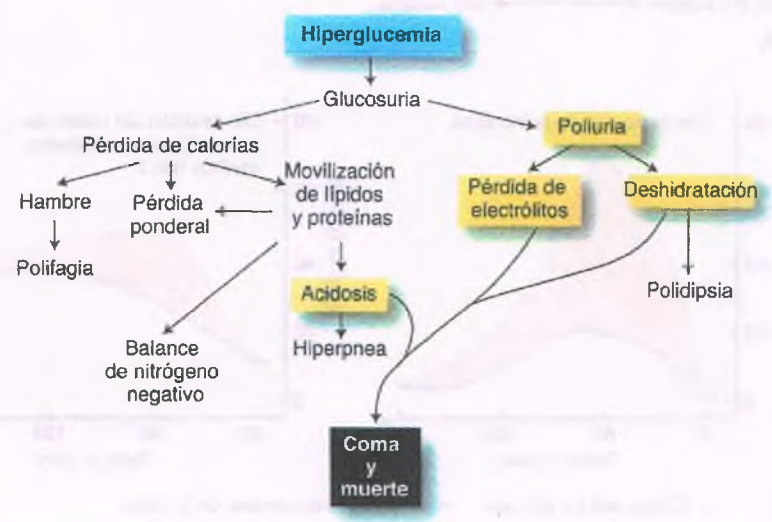


Figura 22-9. Amiloidosis (hialinización) de un islote en el páncreas de un individuo con diabetes mellitus tipo 2 (abajo izquierda). Vasos sanguíneos adyacentes al islote que muestran arterioesclerosis hialina avanzada (flechas) característica de la diabetes.

PATOLOGÍA: Es posible encontrar lesiones microscópicas en los islotes de Langerhans en muchos pacientes con DM2, mas no en todos. A diferencia de lo que ocurre en la DM1, el número de células β no muestra disminución constante en la DM2, y no se han identificado lesiones morfológicas en ellas mediante microscopía óptica o electrónica.

En algunos islotes se acumula tejido fibroso, en ocasiones a un grado tal que los islotes se obliteran. Es frecuente identificar amiloide en los islotes (fig. 22-9), en particular en individuos mayores de 60 años.

Figura 22-10. Síntomas y signos de la hiperglucemia descontrolada en la diabetes mellitus.



Este tipo de amiloide se compone de una molécula polipeptídica conocida como amilina, que se secreta junto con la insulina a partir de la célula β . Resulta relevante que hasta el 20% de los diabéticos de edad avanzada también cuenta con depósitos de amiloide en el páncreas, hallazgo que se atribuye al proceso de envejecimiento mismo.

Diabetes mellitus tipo 1

La DM1 es un trastorno vitalicio de la homeostasis de la glucosa que depende de la destrucción autoinmunitaria de las células β en los islotes de Langerhans. La DM1 se caracteriza por la carencia o la escasez de células β funcionales, a la que acompaña una secreción en extremo limitada o nula de insulina. El resultado es que es la grasa corporal, más que la glucosa, la que se metaboliza de manera preferencial como fuente de energía. La oxidación de los lípidos genera una producción excesiva de cuerpos cetónicos (ácido acetoacético y ácido β -hidroxibutírico), que se liberan hacia la sangre desde el hígado y desencadenan cetoacidosis metabólica. La hiperglucemia se debe a una excreción irrestricta de glucosa hepática y a la disminución de la disposición del azúcar en el músculo esquelético y el tejido adiposo, lo que desencadena glucosuria y deshidratación por pérdida del agua corporal en la orina. Si no se corrigen, la acidosis progresiva y la deshidratación conducen por último al coma y a la muerte (fig. 22-10).

EPIDEMIOLOGÍA: Se calcula que cerca de un millón de individuos en Estados Unidos padece DM1. Casi todos los pacientes se diagnostican y clasifican en la categoría de DM1 en el transcurso de las primeras dos décadas de la vida, no obstante se está identificando un número creciente de casos en personas de más edad. Algunos pacientes mayores pueden presentarse con una destrucción autoinmunitaria de las células β que se desarrolla con lentitud a lo largo de varios años. A estos pacientes se aplica el concepto clínico de diabetes autoinmunitaria latente del adulto.

La DM1 es más frecuente en europeos del Norte y sus descendientes, y se observa con una frecuencia más baja en asiáticos, personas de raza negra y americanos nativos. Por ejemplo, la incidencia de DM1 en Finlandia es entre 20 y 40 veces mayor que en Japón. Puede desarrollarse a cualquier edad, no obstante la edad de inicio más común coincide con la pubertad. En muchas regiones geográficas se ha documentado un aumento de la incidencia del padecimiento al final del otoño y al inicio del invierno, lo que sugiere la participación de ciertos agentes infecciosos con distribución estacional (v. a continuación).

PATOGENIA MOLECULAR:

FACTORES GENÉTICOS: Entre la evidencia que existe en cuanto al papel de los factores genéticos en la patogenia de la DM1 puede mencionarse:

1. Los familiares de los pacientes con DM1 muestran un aumento del riesgo de desarrollo del padecimiento. En la población general estadounidense, el riesgo vitalicio de padecer DM1 es del 0.4%, no obstante es del 3 al 8% en los parientes en primer grado de los individuos con DM1. Un gemelo idéntico tiene un riesgo de entre el 30 y el 50% de desarrollar la enfermedad una vez que el otro gemelo la adquiere. Es interesante que los niños cuyo padre padecen DM1 tienen una probabilidad tres veces mayor de desarrollar la afección que quienes tienen una madre con DM1, lo que sugiere que existe una impronta genética de los genes de susceptibilidad paterna.
2. Existen diferencias en cuanto al riesgo entre distintos grupos étnicos que habitan en ambientes similares.
3. Se conocen muchos genes de susceptibilidad (tanto del complejo mayor de histocompatibilidad como de otros tipos) vinculados con la DM1. Existe un vínculo intenso entre la DM1 y las moléculas de reconocimiento inmunitario del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II, DR y, más tarde, DQ, que muestran gran polimorfismo y cuyos genes se ubican en el cromosoma 6. En el transcurso de los años, estudios extensos revelaron que existen alelos HLA numerosos de riesgo alto y bajo. Por ejemplo, en tanto que sólo el 45% de la población en Estados Unidos cuenta con DR3 o DR4, el 95% de las personas que desarrollan DM1 expresa estos haplotipos. Como consecuencia del papel conocido de las moléculas HLA en la presentación de antígenos, la vinculación y la asociación al HLA respaldan la hipótesis de que la DM1 tiene un componente autoinmunitario.
4. Hasta este momento, se ha relacionado a muchas otras regiones cromosómicas independientes (varias de ellas independientes del HLA) con la susceptibilidad a la DM1.

AUTOINMUNIDAD: El concepto de una patogenia autoinmunitaria en la DM1 recibe respaldo de la observación de que los islotes pancreáticos de los pacientes que mueren poco después del inicio de la enfermedad suelen mostrar un infiltrado de células mononucleares, al que se denomina insulinitis (fig. 21-11). Entre las células inflamatorias predominan los linfocitos T CD8⁺, no obstante también se identifican algunas células CD4⁺. Las células inflamatorias del infiltrado también sintetizan citocinas, como por ejemplo IL-1, IL-6, interferón α y óxido nítrico, que pudieran contribuir de forma adicional a la lesión de la célula β .

El origen autoinmunitario de la DM1 fue sugerido en un inicio por el hallazgo de anticuerpos circulantes contra componentes de las células β (lo que incluía a la insulina) en casi todos los niños con diagnóstico reciente de la enfermedad. Entre los antígenos blanco principales se encuentran 1) la insulina, 2) la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y 3) la proteína tipo 2 asociada al insulinoma (IA-2), que también se conoce como antígeno 512 de las células del islote (ICA-512). Muchos pacientes desarrollan anticuerpos contra las células del islote meses o años antes de que disminuya la producción de insulina y aparezcan los síntomas clínicos, fase que se conoce como "prediabetes tipo 1" (fig. 22-12). Sin embargo, estos anticuerpos se consideran una respuesta contra antígenos de las células β que se liberan durante su destrucción por mecanismos inmunitarios de mediación celular, más que una causa de la depleción de células β . A pesar de esto, la detección de anticuerpos séricos contra las células del islote y los antígenos blanco del islote resulta un instrumento clínico útil para diferenciar a la DM1, que cuenta con una base autoinmunitaria, de la DM2, que carece esta.

Los mecanismos inmunitarios mediados por células son fundamentales en la patogenia de la DM1. Los linfocitos T citotóxicos sensibilizados contra células β en la DM1 persisten de manera indefinida, quizá durante toda la vida. A los pacientes a quienes se les

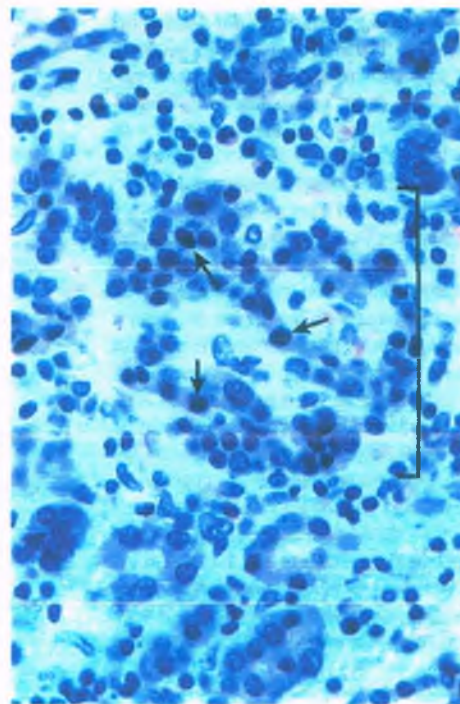


Figura 22-11. Insulinitis en la diabetes mellitus tipo 1. Infiltrado inflamatorio linfocítico (flechas) que se distribuye dentro y en torno al islote (a la izquierda del corchete).

trasplanta el páncreas o una preparación purificada de islotes se les debe tratar con fármacos inmunodepresores. De los individuos con DM1, el 10% manifiesta por lo menos una enfermedad autoinmunitaria adicional contra algún órgano específico, como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, miastenia grave, enfermedad de Addison o anemia perniciosa. Resulta interesante que casi todos los pacientes con síndromes poliendocrinos inmunitarios (v. cap. 21) también cuentan con los antígenos de histocompatibilidad HLA-DR3 y DR4.

La destrucción de las células β en la DM1 suele desarrollarse con lentitud en el transcurso de años, y se describen fases específicas de la enfermedad (fig. 22-12). Los estudios en familiares en primer grado de sujetos con DM1 revelan que los anticuerpos contra las células de los islotes pueden identificarse varios años antes del inicio del padecimiento. La DM1 con hiperglucemia o cetoacidosis se hace evidente sólo una vez que se elimina el 90% o más de las células secretoras de insulina y que la deficiencia de la hormona es intensa.

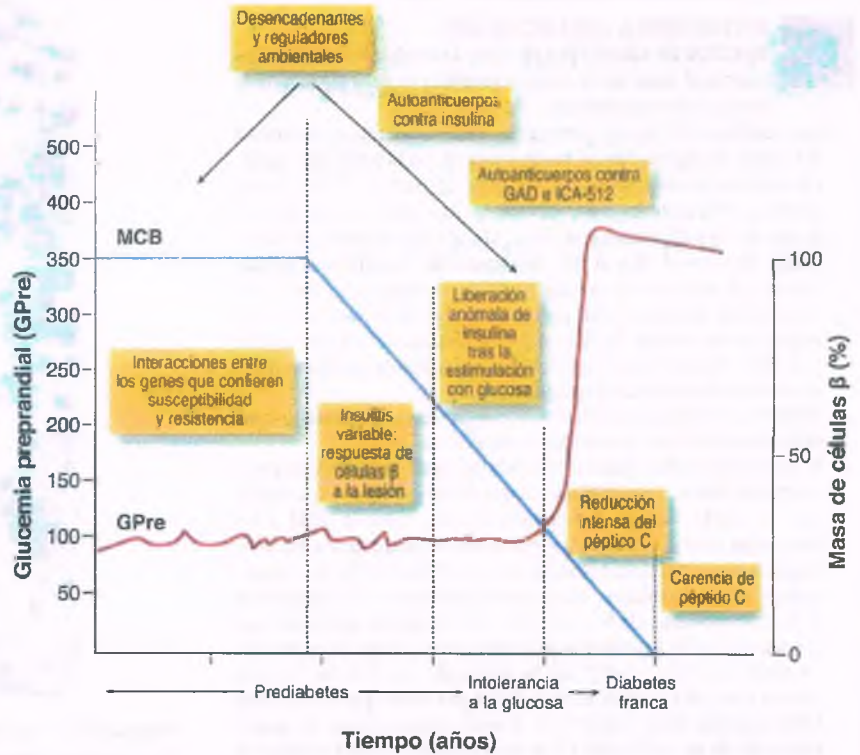
FACTORES ETIOLÓGICOS:

FACTORES AMBIENTALES: Entre la evidencia del papel que desempeñan los factores ambientales en la patogenia de la DM1 se encuentran los datos siguientes:

- Sólo entre el 33 y el 50% de los gemelos monocigotos de individuos con DM1 desarrolla la enfermedad.
- El repunte reciente de la incidencia de DM1 en ciertas poblaciones sugiere un papel etiológico potencial del ambiente.
- Entre el 80 y el 90% de los individuos con DM1 carece de antecedente familiar de la enfermedad.
- Existen diferencias estacionales en la incidencia de DM1.

En por lo menos algunos casos de DM1, los virus se han implicado como agentes causales. De esta manera, la enfermedad se desarrolla en ocasiones tras la infección por el virus coxsackie tipo B y, con menos

Figura 22-12. Etapas patogénicas del desarrollo de la diabetes tipo 1 (DM1). La enfermedad se desarrolla a partir de la susceptibilidad genética al reconocimiento defectuoso de los epítopes de las células β , y termina con una destrucción en esencia completa de las células β en la mayor parte de los individuos. Se piensa que algún acontecimiento ambiental desencadena el ataque inmunitario y las personas con ciertos marcadores genéticos [antígeno leucocitario humano (HLA)-DR3 y DR4] son en particular susceptibles a la enfermedad autoinmunitaria. Se considera que los individuos con anticuerpos contra las células del islote y concentraciones normales de glucemia se encuentran en un estado de "prediabetes tipo 1". La velocidad de disminución de la masa de las células β (línea azul) determina el período que transcurre entre el inicio de la destrucción de las células β y la hiperglucemia eventual (*línea roja*, glucemia preprandial), que depende de la pérdida de más del 90% de las células β funcionales. En el suero se identifica la aparición temprana de los anticuerpos contra la insulina, a la que siguen los anticuerpos contra el antígeno descarboxilasa del ácido glutámico de las células β (GAD-65) y el antígeno contra las células del islote (ICA-512). MCB, masa de células β .



frecuencia después de aquella, por el virus de la parotiditis. Es posible que algunas proteínas virales compartan epítopes antigénicos con las proteínas de superficie de las células humanas y desencadenen un proceso patológico autorreactivo mediante "mimetismo molecular". Por ejemplo, una proteína del virus coxsackie tipo B tiene homología intensa con la proteína humana GAD-65 de los islotes.

PATOLOGÍA: Como se señaló anteriormente, la lesión temprana más característica del páncreas en la DM1 es un infiltrado mononuclear en los islotes (insulinitis), que se compone más que nada de linfocitos, que en algunos casos se acompañan de macrófagos y neutrófilos escasos (fig. 22-11). Al tiempo que la enfermedad crónica, se produce la depleción de las células β del islote; de manera eventual ya no es posible identificar células productoras de insulina. La pérdida de las células β determina la existencia de islotes de tamaño variable, muchos de los cuales se observan como cordones parecidos a listones, a los que pudiera ser difícil diferenciar del tejido acinar circundante. La fibrosis de los islotes es rara. A diferencia de la DM2, en la DM1 no se observa depósito de amiloide en los islotes pancreáticos. En la DM1 crónica el páncreas exocrino suele mostrar fibrosis interlobulillar e interacinar difusa, que se acompañan de atrofia de las células de los ácinos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El cuadro clínico de la DM1 deriva de la carencia de insulina, que desempeña un papel único en el metabolismo energético del organismo. La enfermedad debuta de forma característica con una descompensación metabólica aguda caracterizada por hiperglucemia y cetoacidosis. Según el grado de deficiencia absoluta de insulina, la cetoacidosis grave puede ir precedida durante semanas o meses por un aumento del gasto urinario (**poliuria**) y el incremento de la sed (**polidipsia**). La diuresis excesiva se debe a la glucosuria. A pesar del incremento del apetito (**polifagia**) se presenta una pérdida ponderal, que depende del catabolismo descontrolado de las reservas corporales de lípidos, proteínas y carbohidratos, y de la utilización ineficiente de la energía. Es frecuente

que el inicio clínico de la DM1 coincida con otra enfermedad aguda, como un cuadro febril de origen viral o bacteriano (fig. 22-10).

Complicaciones de la diabetes

El descubrimiento de la insulina en los primeros años del siglo XX parecía promisorio para la curación de la diabetes, no obstante al tiempo que se prolongó la vida de los pacientes diabéticos, éstos desarrollaron complicaciones numerosas. *En la actualidad se encuentra bien definido que la gravedad y la persistencia de la hiperglucemia, tanto en la DM2 como en la DM1, son los factores patogénicos principales de las complicaciones "microvasculares" de la diabetes, que incluyen la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía. De esta manera, el control de la glucemia sigue siendo el medio principal por el cual resulta posible limitar al mínimo el desarrollo de las complicaciones microvasculares en la diabetes.* Ha resultado más difícil demostrar que el control de la glucemia tiene capacidad para prevenir las complicaciones "macrovasculares" (vasos de gran calibre), que hacen referencia a la aterosclerosis y sus secuelas (arteriopatía coronaria, vasculopatía periférica y vasculopatía cerebral). Estas complicaciones macrovasculares son en particular comunes en personas con resistencia a la insulina y DM2, puesto que tienden a ser de edad mayor y muchas veces albergan otros factores de riesgo cardiovasculares.

PATOGENIA MOLECULAR: Se proponen varios mecanismos bioquímicos para explicar el desarrollo de los cambios patológicos en la diabetes.

EXCESO DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO: En distintos tipos de células en cultivo, la hiperglucemia incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno como productos colaterales de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias. Las especies reactivas de oxígeno están implicadas en muchos tipos de lesión

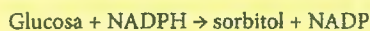
celular (v. cap. 1). Entre los mediadores propuestos para explicar el daño oxidativo inducido por glucosa se encuentran el óxido nítrico, los aniones superóxido y la reductasa de la aldosa. A pesar de esto, numerosos estudios clínicos terapéuticos que analizaron la inhibición de la reductasa de la aldosa y la administración de complementos antioxidantes en la diabetes (y en otras condiciones) no pudieron demostrar que generen algún beneficio clínico. De esta manera, no existe evidencia causal directa de que el exceso de especies reactivas de oxígeno en el humano contribuya a la diabetes o sus complicaciones.

GLUCOSILACIÓN DE LAS PROTEÍNAS: La glucosa forma un enlace covalente con distintas proteínas por vía no enzimática, proceso que se denominan **glucosilación** (al igual que la **glucosilación no enzimática**). La glucosilación se produce en general de manera proporcional a la intensidad de la hiperglucemia. Por este mecanismo se modifican numerosas proteínas celulares, entre otras la hemoglobina, componentes del cristalino y proteínas de la membrana basal celular. De manera rutinaria se utiliza una fracción específica de hemoglobina glucosilada en los eritrocitos circulantes (hemoglobina A_{1C}) para vigilar el grado general de hiperglucemia durante las 6 a 8 semanas precedentes. La glucosilación no enzimática de la hemoglobina es irreversible, de tal manera que las concentraciones de hemoglobina A_{1C} sirven como marcador del control glucémico.

Los productos primarios de la glucosilación (cuya denominación química es bases de Schiff) son lábiles y pueden disociarse con rapidez. Al pasar el tiempo, estos compuestos lábiles sufren reacomodos químicos complejos para constituir los **productos terminales de la glucosilación avanzada** (PTGA), que son estables y están conformados por un derivado de la glucosa en unión covalente al grupo amino de las proteínas. El resultado es que la estructura de la proteína sufre una modificación permanente y su función pudiera afectarse. Por ejemplo, la albúmina y la inmunoglobulina G (IgG) no se unen en condiciones ordinarias al colágeno, no obstante se adhieren al colágeno glucosilado. Los enlaces químicos inestables en las proteínas que contienen PTGA pueden determinar la formación de enlaces cruzados físicos entre proteínas cercanas, lo que pudiera contribuir al engrosamiento característico de las membranas basales vasculares en la diabetes. Resulta relevante que, a diferencia de los productos lábiles iniciales de la glucosilación, los PTGA pueden seguir formando enlaces cruzados con las proteínas incluso si la glucemia retorna a la normalidad. Los pacientes con retinopatía diabética muestran concentraciones mayores de PTGA que los diabéticos que no padecen esta complicación. La función de los PTGA en la microvasculopatía diabética es incierta. No obstante los compuestos que inhiben la formación de PTGA (p. ej., aminoguanidina) proveen cierto grado de protección contra las complicaciones de la diabetes en modelos animales, los estudios en el humano han generado resultados desconcertantes hasta la fecha.

Los PTGA peptídicos de ordinario se excretan en la orina, de tal forma que al tiempo que los pacientes diabéticos desarrollan insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas y tisulares de los PTGA se incrementan de forma importante. Se piensa que el incremento de los PTGA en la insuficiencia renal diabética contribuye en gran medida a la aceleración de las complicaciones microvasculares y macrovasculares.

VÍA DE LA REDUCTASA DE LA ALDOSA: Por un efecto de masa, la hiperglucemia también aumenta la captación de glucosa en los tejidos que no dependen de la insulina. Cierta porción del flujo elevado de glucosa lo metaboliza la reductasa de la aldosa, que cataliza la reacción:



Esta reacción depleta los equivalentes reductores de la célula, de manera que modifica el estado redox, e induce la acumulación del sorbitol. Se especula que el sorbitol pudiera estar implicado en las complicaciones tisulares de la diabetes, por mecanismos que no se comprenden. Aunque la reductasa de la aldosa tiene afinidad baja

por la glucosa, genera cantidades apreciables de sorbitol en estos tejidos cuando la glucemia es alta. En el cristalino, el exceso de sorbitol puede crear con facilidad un gradiente osmótico que da origen al flujo de ingreso de líquidos y al edema secundario. El incremento del sorbitol intracelular se vincula con la disminución de las concentraciones de mioinositol (un precursor de los fosfatidilinosítoles), la disminución de la actividad de la cinasa C de las proteínas, y la inhibición de la bomba de sodio de la membrana plasmática. Sin embargo, el papel de la reductasa de la aldosa y el sorbitol en las complicaciones de la diabetes es incierto: la inhibición de la reductasa de la aldosa aporta algún beneficio ocasional en modelos animales, mas no en los estudios clínicos realizados en humanos.

ACTIVACIÓN DE LA CINASA C DE PROTEÍNAS: En los individuos con hiperglucemia, ciertas isoformas específicas de la cinasa C de proteínas (PKC), en particular PKC- β y PKC- δ , se activan por efecto del diacilglicerol que se sintetiza a partir de los productos intermedios de la glucólisis y por las concentraciones plasmáticas altas de ácidos grasos no esterificados. La activación de la PKC pudiera generar 1) un incremento de la producción de la matriz extracelular y de las citocinas, 2) la intensificación de la contractilidad microvascular, 3) un aumento de la permeabilidad microvascular, 4) la proliferación de las células endoteliales y del músculo liso, y 5) una resistencia a la insulina. La PKC también activa a la fosfolipasa A_2 e inhibe la actividad de la ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$. La inhibición selectiva de la PKC- β previene o revierte distintas anomalías vasculares, tanto in vitro como in vivo.

La aterosclerosis es una complicación frecuente y mortal de la diabetes

La enfermedad cardiovascular, que incluye la cardiopatía aterosclerótica y el acontecimiento cerebrovascular isquémico, causa más de la mitad de todas las defunciones en los adultos con diabetes. La extensión y la intensidad de las lesiones ateroscleróticas en las arterias de calibre mediano y grande se incrementa en individuos con diabetes de larga evolución. La diabetes elimina el efecto protector usual que confiere el sexo femenino, y la arteriopatía coronaria se desarrolla a una edad menor que en personas que no padecen la enfermedad. Por otra parte, la mortalidad por infarto del miocardio es más alta en personas con diabetes que en quienes no la presentan. Como se indicó, los individuos con DM2 muestran con frecuencia numerosos factores de riesgo del síndrome metabólico, que contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis.

La vasculopatía periférica aterosclerótica, en particular en las extremidades inferiores, es una complicación frecuente de la diabetes. La insuficiencia vascular conduce a la formación de úlceras y a la gangrena de los ortijos y los pies mismos, complicaciones que por último hacen necesaria una amputación. *De hecho, la diabetes es la causa de más del 60% de las amputaciones de extremidades de origen no traumático en Estados Unidos.*

Incluso si los análisis epidemiológicos sugieren que existe una correlación entre la hiperglucemia crónica y las tasas más altas de enfermedad cardiovascular, el grado al cual participan las concentraciones de glucosa en sí mismas está lejos de conocerse. En la mayor parte de los estudios clínicos aleatorizados, la mejora de las concentraciones de HbA $_{1C}$ no permite mejorar la evolución macrovascular en la DM2.

PATOGENIA MOLECULAR: El mecanismo por el cual la diabetes promueve la aterosclerosis ha sido objeto de estudios numerosos. Existen por lo menos tres escuelas generales de pensamiento que intentan explicar esta relación patológica:

1. **Efectos directos de la diabetes o la hiperglucemia sobre la pared arterial.** Como se señaló anteriormente, ninguna de las terapias que tienen como base esta idea (p. ej., inhibidores de la

reductasa de la aldosa, antioxidantes, control intensivo de la glucemia) han limitado este tipo de complicación en la DM2.

2. **Efectos colaterales de la terapia diabética**, como las concentraciones elevadas de insulina relacionadas con ciertas opciones terapéuticas.
3. **Exacerbación de los factores de riesgo generales para la aterosclerosis** (p. ej., dislipoproteinemias, hipertensión e hipercoagulabilidad). La dislipoproteinemia de la DM2 deriva en parte de un defecto de la lipasa de las lipoproteínas, que compromete la eliminación de quilomicrones y conduce a la hipertrigliceridemia posprandial, así como de un defecto de la captación hepática de las partículas lipoproteicas remanentes aterógenas en el posprandio. Hasta este momento, las estrategias más exitosas para reducir los acontecimientos cardiovasculares en la DM2 implican el control de estos factores de riesgo (p. ej., administración de estatinas, fármacos antihipertensivos y ácido acetilsalicílico). La cirugía para puenteo gástrico que busca la reducción ponderal se relaciona con una disminución sustancial de la tasa de mortalidad de origen cardiovascular.

La microvasculopatía diabética es responsable de muchas de las complicaciones de la diabetes, como la insuficiencia renal y la amaurosis

La arterioloesclerosis y el engrosamiento de la membrana basal capilar son cambios vasculares característicos en la diabetes (v. cap. 10). El desarrollo frecuente de hipertensión contribuye a la producción de lesiones arteriolares. El depósito de proteínas de la membrana basal, que también pudieran glucosilarse, se incrementa en la diabetes. La agregación plaquetaria en los vasos sanguíneos de menor calibre y la alteración de los mecanismos fibrinolíticos también pudieran participar en la patogenia de la microvasculopatía diabética.

De manera independiente a cuáles sean los procesos patogénicos, los efectos de la microvasculopatía sobre la perfusión tisular y la cicatrización de las heridas son profundos. Se reduce el flujo sanguíneo hacia el corazón, ya comprometido por la enfermedad de los vasos de gran calibre (ateroesclerosis coronaria). La cicatrización de las úlceras crónicas que se desarrollan como consecuencia de traumatismos e infecciones en los pies en los individuos diabéticos suele ser deficiente, en parte por la enfermedad microvascular. Las complicaciones principales de la microvasculopatía diabética afectan al riñón y a la retina (fig. 22-13).

Nefropatía diabética

La diabetes es la causa primordial de insuficiencia renal en Estados Unidos, y supone alrededor del 44% de los casos nuevos. Entre los individuos con DM1, del 30 al 40% desarrolla por último insuficiencia renal. Una proporción un tanto menor (hasta un 20%) de los individuos con DM2 se afecta de forma similar. Aunque ciertos pacientes con DM1 mueren por uremia, la mayor parte de los que desarrolla nefropatía fallece por enfermedad cardiovascular, cuyo riesgo es 40 veces más alto en personas con DM1 que padecen nefropatía en fase terminal. La prevalencia de la nefropatía diabética se incrementa a la par de la intensidad y la duración de la hiperglucemia. **La nefropatía diabética es la causa más frecuente de trasplante renal en adultos.**

Al inicio del cuadro, la hiperglucemia induce hipertensión glomerular e hiperperfusion renal (fig. 22-14). El incremento de la presión glomerular favorece el depósito de proteínas en el mesangio, lo que desencadena glomeruloesclerosis y, de manera eventual, insuficiencia renal. Los productos avanzados de la glucosilación y las anomalías de las lipoproteínas pudieran contribuir a los cambios de la composición química de la membrana basal glomerular. Por otra parte, los factores

de crecimiento, en particular el factor de crecimiento transformador β (TGF- β), que se inducen en el riñón diabético se encuentran implicados en ciertas anomalías celulares propias de la nefropatía diabética. La inhibición del TGF- β en modelos animales de diabetes atenúa la enfermedad renal. De manera independiente al mecanismo subyacente, el control estricto de los niveles de glucemia y la presión arterial retrasa el desarrollo de la nefropatía diabética. El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina, que reduce la presión arterial sistémica, la hipertensión glomerular y la perfusión renal, retrasa el avance de la nefropatía diabética.

De manera eventual, los glomérulos de los riñones de los diabéticos muestran una lesión única que se denomina enfermedad de Kimmelstiel-Wilson o glomeruloesclerosis nodular (v. cap. 16), que asume dos patrones microscópicos. En el más frecuente, se acumulan masas esféricas de material semejante al de la membrana basal en los lobulillos glomerulares (fig. 22-15). La otra variante se caracteriza por un depósito más difuso y un tanto irregular de este material en todo el glomérulo. Esta lesión debe diferenciarse de la nefropatía membranosa. El acontecimiento clínico que anuncia el inicio de la glomerulopatía es la aparición de cantidades escasas de albúmina sérica en la orina, lo que se denomina microalbuminuria. La proteinuria se incrementa al transcurrir el tiempo y por la disminución progresiva de la función renal.

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética es la etiología principal de amaurosis en Estados Unidos en adultos menores de 74 años. El riesgo es más alto en la DM1 que en la DM2. De hecho, el 10% de los pacientes con DM1 con 30 años de evolución desarrolla ceguera legal. De manera independiente a esto, existen muchos más pacientes con DM2, de tal manera que conforman la mayoría entre los que padecen retinopatía diabética. La retinopatía es la complicación oftalmológica más devastadora de la diabetes, no obstante también se incrementa la incidencia de glaucoma, cataratas y queratopatía. Al igual que la nefropatía, la prevalencia de la retinopatía diabética corresponde a la duración y a la intensidad del control glucémico (v. cap. 29).

La neuropatía diabética afecta la inervación sensitiva y autonómica

La disfunción sensitiva periférica y la de los nervios autonómicos se encuentran entre las complicaciones más frecuentes e inquietantes de la diabetes. Los cambios que sufren los nervios son complejos, y se han encontrado anomalías en los axones, la capa de mielina y las células de Schwann. La microvasculopatía que afecta a los vasos sanguíneos de pequeño calibre de los nervios contribuye al trastorno. La evidencia sugiere que la hiperglucemia incrementa la percepción del dolor, de manera independiente a cualquier lesión estructural que presenten las fibras nerviosas.

La neuropatía periférica se caracteriza al inicio por dolor y sensaciones anormales en las extremidades. Sin embargo, por último también se pierden el tacto fino, la sensibilidad al dolor y la propiocepción. El resultado es que los diabéticos tienden a ignorar la irritación y los traumatismos menores en los pies, las articulaciones y las piernas. La neuropatía periférica puede conducir así a la formación de úlceras en los pies, que muchas veces afectan a los pacientes con diabetes grave. También participa en la artropatía destructiva indolora que se observa en ocasiones.

Si bien la disfunción de los nervios autonómicos es sutil, las anomalías de la regulación neurógena de las funciones cardiovascular y gastrointestinal conducen con frecuencia al desarrollo de la hipotensión postural y problemas de la motilidad del tubo digestivo, como la gastroparesia y la diarrea. La disfunción eréctil y la eyaculación retrógrada son

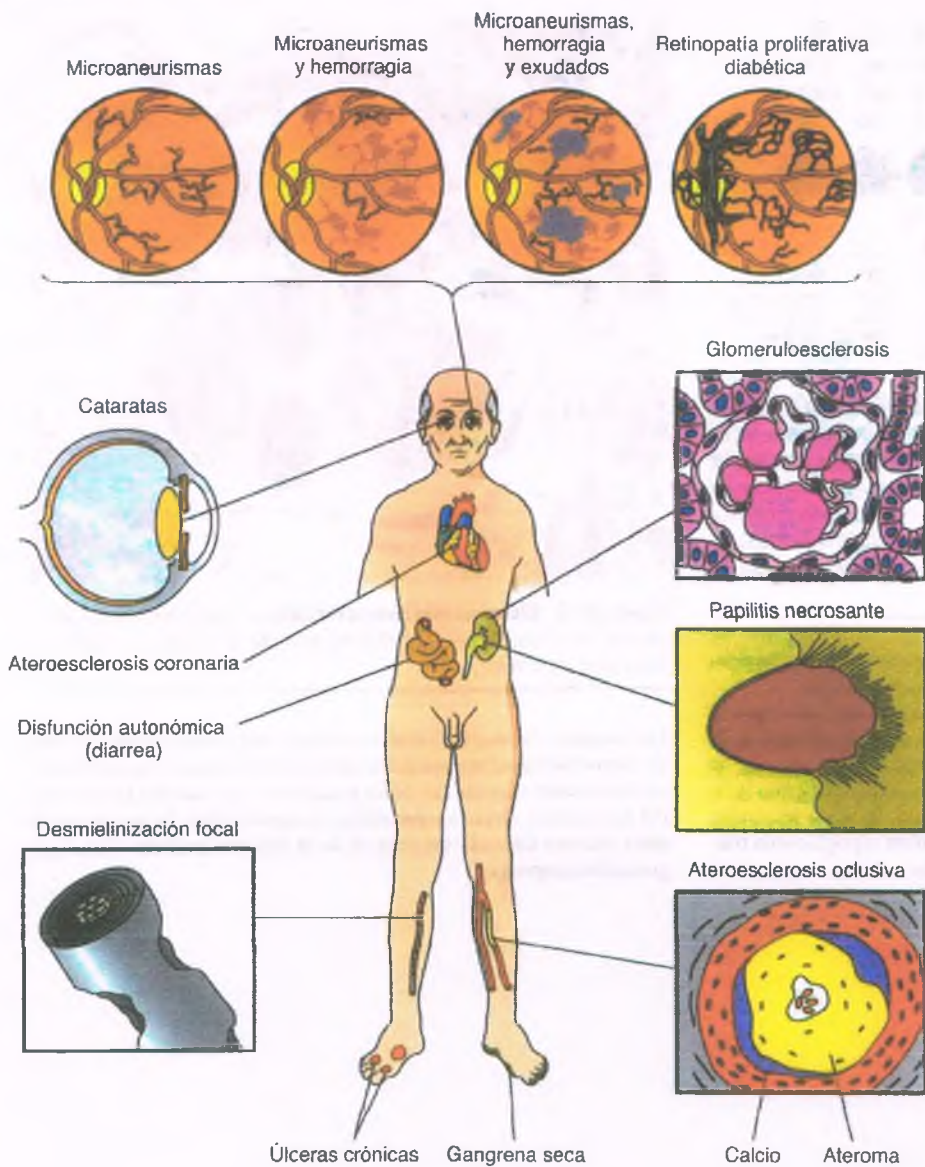


Figura 22-13. Complicaciones secundarias de la diabetes. Los efectos de la diabetes sobre distintos órganos vitales inducen complicaciones que pudieran ser incapacitantes (vasculopatía cerebral y periférica) o dolorosas (neuropatía), o poner en riesgo la vida (arteriopatía coronaria, pielonefritis con papilitis necrosante).

complicaciones comunes de la disfunción autonómica, aunque la vasculopatía es muchas veces un factor contribuyente. En ocasiones se desarrolla hipotonía vesical, lo que induce retención urinaria y predispone a la infección.

Las infecciones bacterianas y micóticas afectan a pacientes diabéticos con mal control de la glucemia

Se describen anomalías múltiples de las respuestas del hospedador a los patógenos microbianos en personas con diabetes con control deficiente. La función leucocitaria se compromete y las respuestas inmunitarias se trastocan. Antes del advenimiento de la insulina, las infecciones tuberculosas y purulentas ponían con frecuencia en riesgo la vida. En la actualidad, los pacientes con diabetes bien controlada son mucho menos susceptibles a las infecciones. A pesar de esto, las **infecciones de las vías urinarias** siguen siendo problemáticas, puesto que la glucosa de la orina da origen a un medio de cultivo enriquecido. Esto se complica en mayor medida si los individuos cursan con neuropatía autonó-

mica, que induce retención urinaria por vaciamiento vesical deficiente. La infección ascendente de la vejiga al riñón (p. ej., **pielonefritis**) es así una preocupación constante. La **necrosis papilar renal** puede ser una consecuencia devastadora de la infección vesical.

Una complicación infecciosa temida de la diabetes con control deficiente es la mucormicosis. Esta infección micótica con frecuencia letal tiende a originarse en la nasofaringe o en los senos paranasales, y se disemina con rapidez hacia la órbita y el cerebro (v. cap. 9).

La diabetes que se presenta durante el embarazo puede poner en riesgo tanto a la madre como al feto

La diabetes gestacional se desarrolla sólo en un porcentaje bajo de mujeres en apariencia saludables, durante el embarazo. Puede persistir tras el parto en un número escaso de pacientes. El embarazo es un estado en que existe resistencia a la insulina, pero sólo las embarazadas con trastornos de la secreción de insulina a partir de las células β desarrollan diabetes. Las anomalías relacionadas con la cantidad y la oportunidad

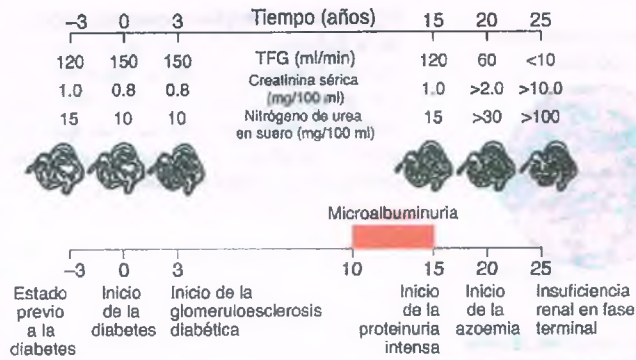


Figura 22-14. Historia natural de la nefropatía diabética. En un inicio, la hipertrofia renal y la hiperfiltración inducen un incremento de la tasa de filtración glomerular (TFG). Una vez que comienza a disminuir la función renal, en promedio por lo menos 10 años después de la instauración de la diabetes, la primera anomalía que se cuantifica con facilidad y confianza es la fuga de una cantidad escasa de albúmina sérica hacia la orina (microalbuminuria). La elevación de la creatinina sérica y la proteinuria intensa se producen mucho después.

de la secreción de insulina hacen a estas mujeres muy susceptibles al desarrollo de DM2 franca en una fase posterior de la vida.

El control deficiente de la diabetes gestacional puede dar origen al nacimiento de neonatos de gran tamaño, lo que dificulta el trabajo de parto y el parto mismo, y pudiera hacer necesaria una cesárea. El páncreas del feto puede intentar compensar el control deficiente de la diabetes materna durante la gestación. Este tipo de fetos desarrolla hiperplasia de las células β, que es capaz de generar hipoglucemia tras el nacimiento y en el período posnatal temprano.

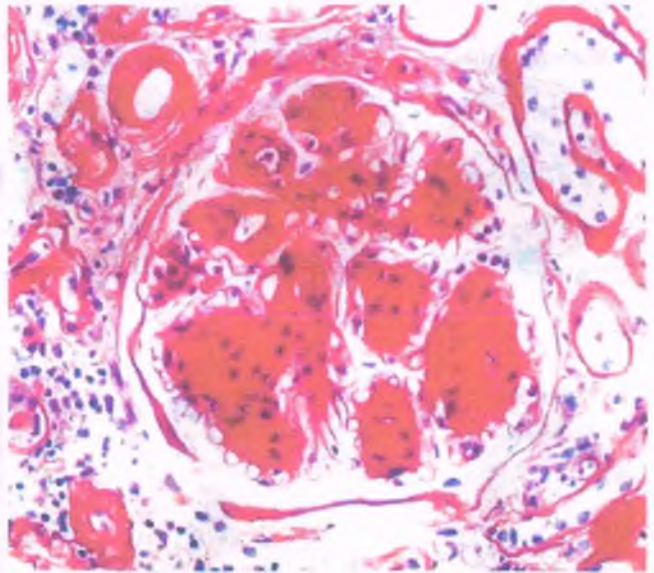


Figura 22-15. Glomerulosclerosis diabética. La tinción con ácido periódico de Schiff revela cúmulos nodulares de material similar a la membrana basal en el glomérulo.

Los neonatos de mujeres diabéticas tienen una incidencia del 5 al 10% de anomalías importantes del desarrollo, entre las que se encuentran las malformaciones cardíacas y de los grandes vasos, y también los defectos del tubo neural, como la anencefalia y la espina bífida. La incidencia de estas lesiones depende del control de la diabetes materna durante la gestación temprana.



El control deficiente de la diabetes gestacional puede dar origen al nacimiento de neonatos de gran tamaño, lo que dificulta el trabajo de parto y el parto mismo, y pudiera hacer necesaria una cesárea. El páncreas del feto puede intentar compensar el control deficiente de la diabetes materna durante la gestación. Este tipo de fetos desarrolla hiperplasia de las células β, que es capaz de generar hipoglucemia tras el nacimiento y en el período posnatal temprano.

Constituyentes del amiloide
Propiedades de tinción de los depósitos de amiloide
Clasificación clínica de las amiloidosis y de las proteínas fibrilares
 Amiloidosis adquirida
 Amiloidosis hereditaria

Características morfológicas de la amiloidosis
Características clínicas y afectación orgánica en la amiloidosis
Tratamiento de la amiloidosis

Constituyentes del amiloide

El término **amiloide** hace referencia a un grupo de depósitos extracelulares diversos de proteínas que cuentan con 1) propiedades morfológicas en común; 2) afinidad por tinciones específicas, y 3) un aspecto característico bajo la luz polarizada. Todas las proteínas que constituyen el amiloide se pliegan de tal forma que tienen propiedades ultraestructurales y físicas comunes, independientemente de sus secuencias distintas de aminoácidos. El concepto de **amiloidosis** engloba los trastornos clínicos que derivan directamente del depósito localizado o sistémico de amiloide.

Los trastornos que se relacionan con el depósito de amiloide se han reconocido desde hace más de 300 años, a pesar de lo cual no fue hasta mediados del siglo XIX cuando se hicieron esfuerzos para identificar estos depósitos histicos a partir de sus propiedades de tinción. El amiloide se tiñe con azul si se le aplica yodo acidificado, método que permite demostrar la existencia de celulosa o almidón. A partir de este fenómeno se acuñó el término **amiloide** (que en griego significa 'similar al almidón'), que se ha conservado, aunque desde hace más de 100 años se ha identificado la naturaleza proteica de estos depósitos. El plegado anómalo y la acumulación de proteínas se observan cada vez con más frecuencia en otras afecciones, aunque la amiloidosis —la enfermedad que se debe directamente al depósito extracelular de amiloide— es un término preciso con implicaciones críticas para los pacientes que padecen cierto grupo específico de afecciones que ponen en riesgo la vida.

Más de 25 proteínas distintas que carecen de relación entre sí pueden generar amiloide in vivo, y las amiloidosis clínicas se clasifican a partir de la identidad de la proteína fibrilar. El depósito de amiloide es especialmente diverso: puede ser sistémico o localizado, adquirido o hereditario, y poner en peligro la vida o ser tan sólo un signo incidental. Se producen complicaciones clínicas cuando el amiloide se acumula en cantidad suficiente como para alterar la estructura de los tejidos o los órganos y afectar a su función. Los patrones de afectación orgánica varían entre las amiloidosis, aunque los fenotipos clínicos se superponen en gran medida. En la **amiloidosis sistémica** se puede ver afectado casi cualquier tejido. Esta variante de la enfermedad suele ser letal, aunque el pronóstico ha mejorado gracias a los tratamientos más apropiados para muchas de las enfermedades subyacentes. Los **depósitos localizados de amiloide** se limitan a un órgano o tejido específico y su comportamiento puede variar desde el silencio clínico hasta los cuadros que amenazan la vida (p. ej., la amiloidosis cardíaca). Además de los trastornos clínicos que se clasifican como amiloidosis, se identifican depósitos locales de amiloide en otras afecciones importantes, como la enfermedad de Alzheimer (v. cap. 28), los trastornos por priones y la diabetes mellitus tipo 2, en la cual se identifica amiloide en los islotes pancreáticos (v. cap. 22).

PATOGENIA MOLECULAR: La amiloidosis desafía al dogma que indica que la estructura terciaria de las proteínas se encuentra determinada tan sólo por la secuencia primaria de aminoácidos. Las proteínas que forman amiloide pueden encontrarse en dos estructuras estables completamente distintas: 1) una **forma nativa**, y 2) una forma que deriva de la transformación por plegado masivo de la variante nativa que determina el predominio de láminas β , capaces de unirse por sí mismas en una disposición muy ordenada para dar origen a las fibrillas características. Este tipo de fibrillas de amiloide son rígidas, carecen de ramificaciones, y tienen entre 10 nm y 15 nm de diámetro y una longitud indeterminada. Las propiedades biofísicas adquiridas comunes a todas las fibrillas de amiloide incluyen su insolubilidad en soluciones fisiológicas, su resistencia relativa a la proteólisis y su capacidad para captar la **tinción rojo Congo** con un patrón con ordenamiento espacial tal que genera una birrefringencia verde diagnóstica bajo la luz polarizada (fig. 23-1).

Existen varias circunstancias en las cuales tiene lugar el depósito de amiloide (fig. 23-2):

- **La abundancia anómala sostenida de ciertas proteínas, que de ordinario se encuentran en concentraciones bajas**, como la proteína sérica tipo A del amiloide (SAA) en la inflamación crónica y la microglobulina β^2 en la insuficiencia renal, que subyacen a la susceptibilidad a las amiloidosis por proteína A (AA) y por microglobulina β^2 ($A\beta^2M$), respectivamente (v. a continuación).
- **Concentraciones normales de una proteína normal, aunque con propiedades amiloidógenas inherentes, durante un período prolongado**, como en el caso de la transtiretina (TTR) en la amiloidosis senil (amiloidosis por transtiretina, ATTR) y la proteína β en la enfermedad de Alzheimer.
- **Presencia de una variante proteica adquirida o hereditaria con estructura anómala y amiloidogenicidad intensa**, como ciertas cadenas ligeras monoclonales de inmunoglobulina en la amiloidosis por cadenas ligeras (amiloidosis AL), y las variantes amiloidógenas de origen genético de transtiretina, lisozima, apolipoproteína AI y la cadena α del fibrinógeno tipo A en la amiloidosis hereditaria.

Si bien no se encuentra bien definida la razón por la cual sólo las aproximadamente 20 proteínas amiloidógenas conocidas adoptan el plegado propio del amiloide y se conservan como fibrillas in

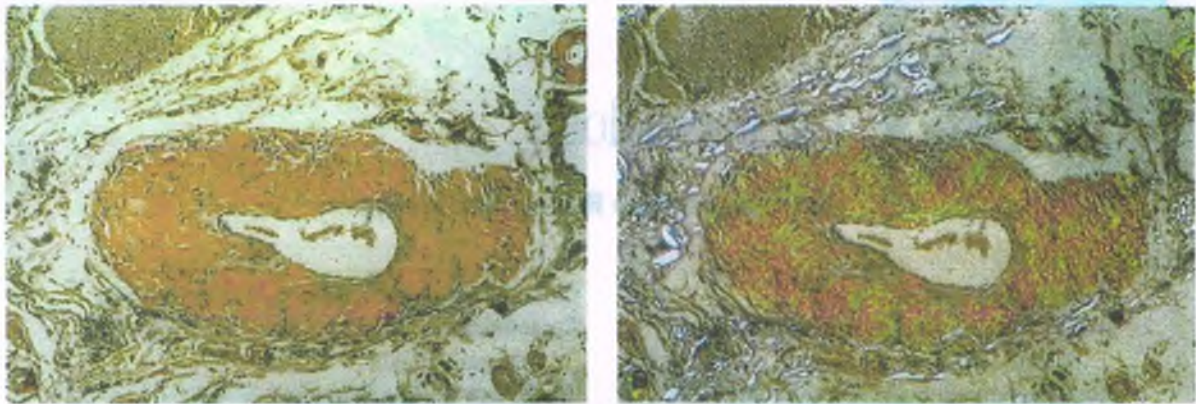


Figura 23-1. Amiloide AL que afecta a la pared de una arteria teñida con rojo Congo, que se observa bajo (A) luz ordinaria y (B) luz polarizada. Obsérvese la birrefringencia roja y verde del amiloide. El colágeno tiene un aspecto plateado.

vivo, un elemento compartido consiste en que los precursores del amiloide muestran inestabilidad relativa. Incluso en condiciones fisiológicas normales estas proteínas pueden mostrar un desdoblamiento parcial que implica la pérdida de la estructura terciaria pero permite la conservación de la estructura secundaria en láminas β, que pueden autoagregarse para constituir protofilamentos y, a partir de éstos, fibrillas amiloides maduras.

Los depósitos de amiloide están conformados ante todo por estas fibrillas proteicas, pero también contienen con frecuencia ciertos *componentes menores*, entre otros ciertos **glucosaminoglucanos**, la proteína plasmática normal denominada **componente P del amiloide sérico (SAP)** y varias proteínas traza adicionales, como la **apolipoproteína E (apoE)**, la **laminina** y el **colágeno tipo IV** (fig. 23-3).

- El SAP se une por un mecanismo dependiente del calcio específico a un dominio que existe en todas las fibrillas amiloides, pero del que carecen las proteínas precursoras respectivas. Este fenómeno define la base para la utilización del SAP en la gammagrafía, tanto para la obtención de imágenes diagnósticas como para la vigilancia cuantitativa de los depósitos de amiloide. Los estudios en animales de laboratorio indican que el SAP contribuye a la amiloidogénesis. El SAP también es un componente estructural menor de las membranas basales normales.
- Los glucosaminoglucanos relacionados con las fibrillas amiloides son ante todo los sulfatos de heparano y dermatano. Su presencia universal, su heterogeneidad restringida y su relación íntima con las fibrillas son congruentes con su contribución al desarrollo de los depósitos de amiloide o su estabilidad. Esta hipótesis encuentra respaldo en el efecto inhibitorio de los análogos de glucosaminoglucanos de peso molecular bajo en la inducción experimental de amiloidosis AA en ratones y humanos.

Los factores genéticos, ambientales o de ambos tipos que determinan la susceptibilidad individual y el momento de desarrollo del depósito de amiloide no están definidos, aunque es posible que sean varios los que se encuentran en interacción:

- Una vez que se desencadena el proceso, la acumulación adicional de amiloide no remite en tanto exista una provisión continua de la proteína precursora respectiva. El inicio de la acumulación de amiloide podría implicar un proceso de “siembra”, lo que coincide con las observaciones de que el depósito de amiloide puede producirse con rapidez notable una vez que comienza. La siembra podría constituir un suceso aleatorio. La noción de siembra recibe el respaldo de las observaciones realizadas en la amiloidosis en ratones de laboratorio tipo AA, en la que la administración de algunos nanogramos de material amiloide por vía parenteral provoca el depósito masivo de amiloide en el transcurso de 24 h después de la instauración de una respuesta de fase aguda mediada por SAA. Se propone la existencia de un “factor potenciador del amiloide”.
- Tanto el incremento de la edad como el sexo masculino parecen ser factores de susceptibilidad poderosos para el depósito natural de amiloide TTR. Las secuelas clínicas relacionadas con este tipo de amiloide casi no se presentan antes de los 60 años, y más de 90% de los pacientes es de sexo masculino.
- Los factores que influyen sobre la distribución anatómica de los depósitos de amiloide tampoco se encuentran definidos, pero existe una congruencia razonable en cuanto a la afectación orgá-

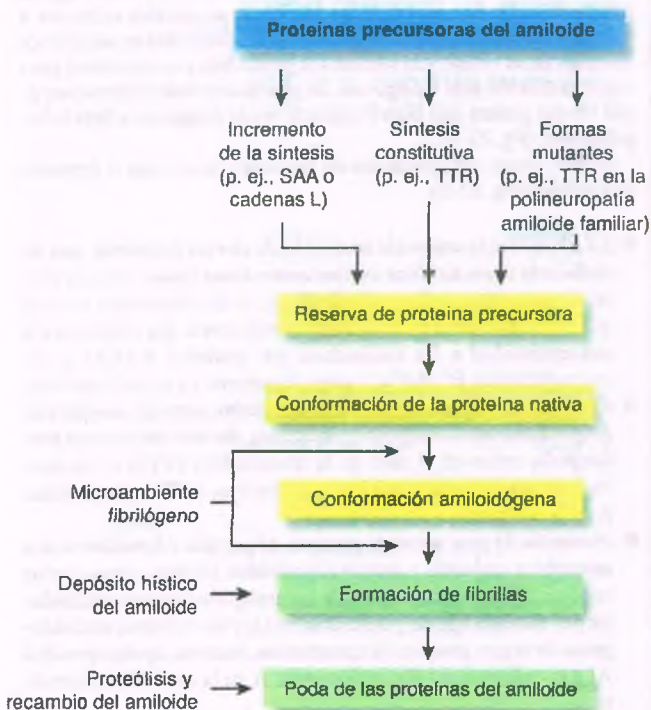


Figura 23-2. Esquema general de la amiloidogénesis. SAA = proteína sérica tipo A del amiloide; TTR = transtiretina.

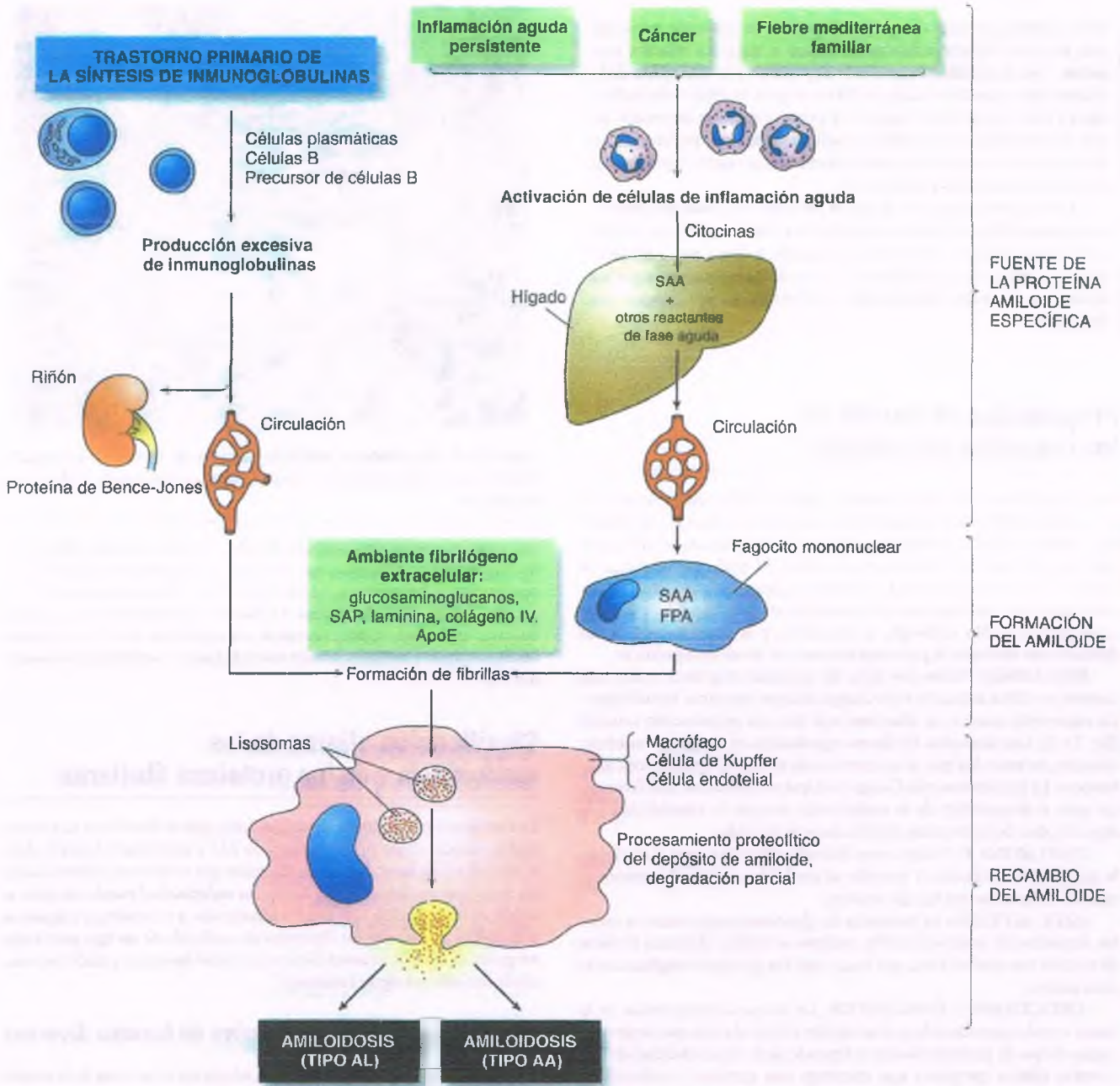


Figura 23-3. Mecanismos para el depósito de amiloide. Amiloide AL: ciertas cadenas ligeras de inmunoglobulinas derivadas de linfocitos y células plasmáticas son amiloidógenas cuando se encuentran en un ambiente fibrilógeno. **Amiloide AA:** Existen distintas enfermedades relacionadas con la activación de los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos, que a su vez conduce a la síntesis y la liberación de reactantes de la fase aguda a partir del hígado, entre los que se encuentran la proteína sérica tipo A del amiloide (SAA). La SAA puede sufrir escisión por la acción de los macrófagos, y su conversión en fibrillas AA la facilita el factor potenciador del amiloide. En un ambiente fibrilógeno, los productos liberados forman complejos con los glucosaminoglucanos y el componente P del amiloide sérico (SAP). Los macrófagos también participan en el recambio del amiloide. ApoE, apoproteína E, FPA, factor potenciador del amiloide.

nica relacionada con la amiloidosis AA y la mayor parte de las amiloidosis de tipo hereditario, en las que la proteína fibrilar cuenta con la misma estructura en todos los afectados. En contraste, la distribución orgánica de la amiloidosis AL es extremadamente heterogénea, lo que quizá derive de la secuencia única de la cadena ligera monoclonal de inmunoglobulina involucrada.

Los efectos patológicos del amiloide derivan de su presencia física. Los depósitos abundantes pueden pesar en conjunto varios kilogramos, generan alteración estructural y afectan a la función, al igual que los depósitos pequeños con ubicación estratégica (p. ej., en los glomérulos o los nervios). Es posible que las fibrillas de amiloide o los agregados prefibrilares ejerzan en ocasiones un efecto cito-

tóxico directo, a pesar de que los depósitos de amiloide provocan una reacción hística inflamatoria escasa o nula. La relación que existe entre la cantidad de amiloide depositada y la intensidad de la disfunción orgánica secundaria difiere en gran medida entre individuos y entre los distintos órganos, y existe una fuerte impresión de que la velocidad de depósito de amiloide adicional podría ser un determinante tan importante de la insuficiencia orgánica progresiva como la carga absoluta de amiloide.

Los tratamientos que reducen la provisión de proteínas precursoras amiloidógenas podrían permitir la estabilización o la involución de los depósitos existentes de amiloide y conservar o mejorar la función de los órganos infiltrados, aunque los mecanismos por los cuales los depósitos de amiloide se eliminan no se conocen con precisión.

Propiedades de tinción de los depósitos de amiloide

Las propiedades de tinción y el aspecto general del amiloide se encuentran controlados más que nada por su naturaleza compacta y proteínica. Debido a esto, el amiloide cuenta con características morfológicas poco perceptibles en la microscopía óptica. Al utilizarse tinciones de rutina (hematoxilina y eosina), el amiloide adquiere un aspecto amorfo, vídrioso y casi cartilaginoso, y se asemeja en gran medida a muchas otras proteínas. Sin embargo, la naturaleza y la organización de los depósitos de amiloide le permiten teñirse con técnicas específicas.

ROJO CONGO: Todos los tipos de amiloide adquieren color rojo cuando se utiliza la tinción rojo Congo, aunque muestran birrefringencia rojo-verde cuando se observan bajo luz con polarización cruzada (fig. 23-1). Los depósitos fibrilares organizados en un plano muestran un color, en tanto los que se encuentran en un plano opuesto manifiestan otro. La tinción con rojo Congo es la que se utiliza con más frecuencia para el diagnóstico de la amiloidosis, aunque la sensibilidad y la especificidad de las técnicas publicadas son variables.

TIOFLAVINA T: Si bien no es del todo específica para el amiloide, la tinción con tioflavina T permite al amiloide mostrar fluorescencia cuando se ilumina con luz ultravioleta.

AZUL ALCIANO: La presencia de glucosaminoglucanos en todos los depósitos de amiloide resulta evidente al utilizar distintas técnicas de tinción con azul alciano, que hacen que los glucosaminoglucanos se vean azules.

ANTICUERPOS ESPECÍFICOS: La inmunohistoquímica es la mejor opción para identificar el amiloide, si bien el éxito que tiene varía según el tipo de proteína fibrilar y depende de la disponibilidad de una muestra hística apropiada que contenga una cantidad moderada de amiloide. Los anticuerpos contra el SAA casi siempre muestran afinidad por los depósitos de AA, como en el caso de los anticuerpos contra la microglobulina β_2 en el amiloide relacionado con la hemodiálisis. En el amiloide AL los depósitos en especímenes fijados se tiñen de manera fiable con anticuerpos contra las cadenas ligeras κ o λ de inmunoglobulina en sólo unos dos tercios de los casos, en cierta medida porque las fibrillas de AL son en su mayoría dominios variables de la cadena ligera con secuencias específicas en cada caso. La tinción inmunohistoquímica de la TTR y de otras proteínas fibrilares del amiloide hereditario podría requerir el tratamiento previo de los cortes con ácido fórmico, guanidina alcalina o desglucosilación, e incluso entonces no siempre generan resultados definitivos. La demostración de SAP, la proteína no fibrilar más abundante en todos los tipos de amiloide, ayuda a corroborar que los depósitos son de hecho amiloide, y puede ser en particular útil para excluir la enfermedad por depósito de cadenas ligeras.

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA: En la microscopía electrónica, el amiloide se aprecia como fibrillas rectas y rígidas carentes de ramificacio-

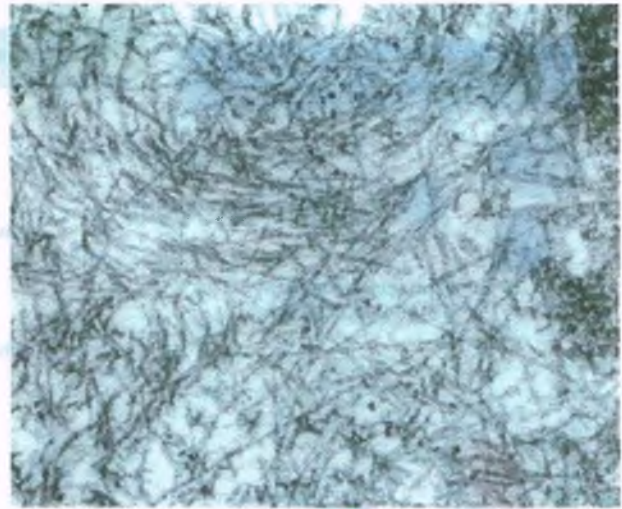


Figura 23-4. Depósitos de amiloide en el tejido. En esta microfotografía electrónica resultan evidentes las disposiciones en paralelo y entrelazada de las fibrillas.

nes y con longitud indeterminada, de 10 a 15 nm de diámetro (fig. 23-4). La microscopía electrónica debe utilizarse como complemento de otras herramientas diagnósticas, puesto que existen otras enfermedades que derivan del depósito de fibrillas. La tinción inmunitaria con oro de las biopsias amiloides podría identificar en ocasiones el tipo de proteína fibrilar cuando la inmunohistoquímica microscópica no arroja resultados definitivos.

Clasificación clínica de las amiloidosis y de las proteínas fibrilares

La clasificación antigua de las amiloidosis, que se basaba en su presentación clínica, como primaria (para la AL) y secundaria (para la AA), se abandonó en favor de una clasificación que se basa en la identidad de las proteínas amiloides (tabla 23-1). *La enfermedad puede clasificarse según su distribución sistémica o localizada, y su etiología adquirida o hereditaria, aunque los depósitos de amiloide de un tipo particular no generan complicaciones clínicas en todos los casos y podrían constituir tan sólo un signo incidental.*

La amiloidosis adquirida deriva de fuentes diversas

Se piensa que la amiloidosis sistémica adquirida es la causa de la muerte en uno de cada 1 000 individuos en los países occidentales, y quizá se subdiagnostique en los ancianos, que probablemente presentan el riesgo más alto de desarrollarla. La amiloidosis AL sistémica es el tipo más frecuente y grave, y genera más del 60% de los casos. Si bien es menos grave, la amiloidosis relacionada con la diálisis por microglobulina β_2 afecta a cerca de un millón de pacientes que reciben terapia de reemplazo renal a largo plazo en todo el mundo. La amiloidosis senil por transtiretina, que afecta predominantemente al corazón, se identifica en casi una cuarta parte de los individuos mayores de 80 años, un sector poblacional en crecimiento.

Amiloidosis sistémica reactiva o amiloidosis AA

La amiloidosis AA es una complicación de las infecciones crónicas y los trastornos inflamatorios, o de cualquier enfermedad que conduzca a la síntesis excesiva y a largo plazo del reactante de fase aguda SAA. Las fibras amiloides están compuestas por un fragmento de escisión N-termi-

Tabla 23-1

Clasificación de los amiloides humanos

Proteína amiloide	Proteína precursora	Situación clínica
AL	Cadena ligera κ o λ inmunoglobulinas	Mieloma múltiple, discrasias de células plasmáticas y amiloidosis primaria
AH	Cadena γ de inmunoglobulinas	Macroglobulinemia de Waldenström
A β_2 M	Microglobulina β_2	Paciente en hemodiálisis
ATTR	Transtiretina	Polineuropatía amiloide familiar, TTR normal en la amiloidosis sistémica senil
AA	AA sérica	Inflamación aguda persistente; fiebre mediterránea familiar; ciertas neoplasias
AApoAI	Apolipoproteína AI	Amiloidosis sistémica hereditaria
AApoAII	Apolipoproteína AII	Familiar
AApoAIV	Apolipoproteína AIV	Esporádica, relacionada con la edad
A β	Precursor de la proteína β	Enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, HCHA, holandeses
ABri	ABriPP	Demencia familiar, ingleses
ADan	ADanPP	Demencia familiar, daneses
APrP	Proteína de priones	ECJ, encefalopatía espongiiforme ovina, EEB, SGSS, kuru
ACys	Cistatina C	HCHA, islandeses
ALys	Lisozima	Amiloidosis sistémica hereditaria
AFib	Fibrinógeno	Amiloidosis renal hereditaria
AGel	Gelsolina	Amiloidosis familiar, finlandeses
ACal	(Pro)calcitonina	Carcinoma medular de tiroides
AANF	Factor auricular natriurético	Amiloidosis auricular aislada
AIAPP	Polipéptido amiloide de los islotes	Diabetes mellitus tipo 2, insulinomas
AIns	Insulina	Yatrogenia
APro	Prolactina	Hipofisaria, relacionada con la edad
AMed	Lactaderina	Aórtica senil, media
AKer	Queratoepitelina	Córnea, familiar
ALac	Lactoferrina	Córnea

ECJ = enfermedad Creutzfeldt-Jakob; EEB = encefalopatía espongiiforme bovina; HCHA = hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis; SGSS = síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker; TTR = transtiretina.

nal del SAA (es decir, la proteína AA). La amiloidosis AA se verifica en el 1% al 5% de los individuos con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil y enfermedad de Crohn, y es más común en aquellos con trastornos autoinflamatorios no tratados que persisten toda la vida, como la fiebre mediterránea familiar. La mayor parte de los pacientes se presentan con proteinuria, y si bien en una fase posterior pueden verificarse la enfermedad hepática y la gastrointestinal, la afectación cardíaca y la neuropática con relevancia clínica son muy infrecuentes.

PATOGENIA MOLECULAR: La proteína AA consiste en una cadena polipeptídica única no glucosilada que suele tener una masa cercana a 8 kD, que corresponde a los 76 residuos del segmento N-terminal del SAA, que tiene 104 residuos. Existen fragmentos AA de mayor y menor tamaño. El SAA es una apolipoproteína del grupo de las partículas de lipoproteínas

de alta densidad, y es el producto polimórfico de una serie de genes ubicados en el cromosoma 11. Muestra conservación evolutiva intensa y es un reactante de la fase aguda importante. La mayor parte del SAA en el plasma se sintetiza en los hepatocitos bajo regulación transcripcional de las citocinas, en particular interleucina (IL)-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Después de su secreción, el SAA se asocia con rapidez a las lipoproteínas de alta densidad, a partir de las cuales desplaza a la apolipoproteína AI. El SAA circulante puede aumentar desde sus concentraciones normales (≤ 3 mg/l) hasta más de 2 000 mg/l en el transcurso de 24 h a 48 h tras un estímulo agudo, y permanece elevado indefinidamente en presencia de inflamación crónica.

Los macrófagos y varias proteinasas pueden efectuar la escisión del SAA circulante en proteína AA, aunque se desconoce si la lisis se produce antes o después de la agregación de los monómeros, o en ambos momentos, en el proceso de la génesis de fibrillas AA. La sobreproducción crónica de SAA es un prerrequisito para el depó-

sito del amiloide AA, pero se desconoce la razón por la cual esto último sólo se produce en algunos individuos. Las isoformas de SAA son complejas, pero el genotipo homocigótico para ciertas variantes específicas parece favorecer la amiloidogénesis, de la misma forma en que algunas diferencias étnicas afectan a la susceptibilidad.

Se desconoce la función del SAA, pero podría modular los efectos del transporte inverso de colesterol y actuar sobre las funciones lipídicas en el microambiente de los focos inflamatorios. Independientemente de su papel fisiológico, el SAA es una proteína de fase aguda extremadamente sensible, con un intervalo dinámico enorme, lo que lo convierte en un marcador clínico empírico muy valioso. Puede utilizarse para controlar el grado y la actividad de muchos trastornos infecciosos, inflamatorios, necróticos y neoplásicos. La cuantificación frecuente de la SAA a largo plazo resulta vital para el tratamiento de todos los pacientes con amiloidosis AA, toda vez que el proceso inflamatorio primario debe controlarse en grado suficiente para permitir la reducción de la síntesis del SAA si se pretende detener el depósito de amiloide o permitir su involución. Se cuenta con estandarizaciones de los inmunoanálisis automatizados para SAA disponibles en los World Health Organization International Reference Standard.

La amiloidosis AA se desarrolla en asociación con los trastornos inflamatorios crónicos, las infecciones microbianas locales o sistémicas crónicas y, en ocasiones, con las neoplasias. En el mundo occidental las enfermedades predisponentes más frecuentes son las afecciones inflamatorias crónicas, en particular la artritis reumatoide. La amiloidosis es extremadamente rara en la colitis ulcerativa o en el lupus eritematoso sistémico y sus trastornos relacionados del tejido conjuntivo, puesto que estas afecciones provocan únicamente respuestas de fase aguda modestas. La tuberculosis y la lepra son causas importantes de amiloidosis AA en algunas partes del mundo. La osteomielitis crónica, las bronquiectasias, las quemaduras con infección crónica y las úlceras por decúbito, así como la pielonefritis crónica en pacientes con paraplejía son otras enfermedades relacionadas bien identificadas. La enfermedad de Hodgkin y el carcinoma renal causan muchas veces una respuesta intensa de fase aguda y son las neoplasias que se vinculan con más frecuencia con el amiloide sistémico AA. La enfermedad inflamatoria crónica asociada en cerca del 7% de los pacientes con amiloidosis AA podría no ser evidente en el análisis clínico, y podría asumirse erróneamente que estos individuos padecen amiloidosis AL.

Los depósitos de amiloide AA muestran distribución amplia, de manera que es frecuente la realización de biopsias aleatorias del recto y otros tejidos para establecer el diagnóstico. Sin embargo, la amiloidosis clínica AA se encuentra dominada por la proteinuria progresiva. El tratamiento implica medidas para inhibir el trastorno inflamatorio subyacente. El pronóstico es frecuentemente excelente en la actualidad en personas en las que la respuesta causal de fase aguda puede inhibirse sustancialmente, pero casi el 50% de los pacientes con inflamación descontrolada persistente mueren en el transcurso de 10 años desde el diagnóstico.

Amiloidosis relacionada con discrasias monoclonales de las células B o amiloidosis AL

La amiloidosis AL sistémica, denominada en alguna época amiloidosis "primaria", se desarrolla en casi el 2% de las personas con discrasias monoclonales de las células B. Las fibrillas AL derivan de cadenas ligeras monoclonales de inmunoglobulina. Son específicas en cada paciente, de manera que la amiloidosis AL es muy heterogénea en cuanto a la afectación orgánica y la evolución clínica general. Puede verse afectado casi cualquier órgano distinto al cerebro, aunque los riñones, el corazón, el hígado y los nervios periféricos afrontan las consecuencias clínicas más graves. Debido a que el diagnóstico de la gammapatía monoclonal subyacente suele pasarse por alto con las técnicas de detección de

rutina, es posible que se requieran métodos muy sensibles, como el análisis sérico de cadenas ligeras libres, para identificar las discrasias sutiles de células B que provocan el trastorno.

PATOGENIA MOLECULAR: Las fibrillas de amiloide AL suelen derivar de la región N-terminal de las cadenas ligeras monoclonales de inmunoglobulinas, y consisten en una región o todo el dominio variable de la molécula.

El peso molecular de la subunidad proteica de la fibrillas varía así entre 8 y 30 kD. Las cadenas ligeras monoclonales son distintas en cada individuo y sólo un porcentaje bajo es amiloidogéno, aunque es imposible predecir qué cadenas ligeras darán origen al amiloide AL.

La propiedad "amiloidogéna" es inherente a ciertas cadenas ligeras monoclonales. Así, cuando se inyectaron proteínas humanas purificadas de Bence-Jones a ratones, los animales que recibieron cadenas ligeras de personas con amiloide AL desarrollaron depósitos típicos de amiloide, mientras que aquellos que recibieron cadenas ligeras de pacientes con mieloma pero sin amiloide no lo hicieron. Las fibrillas AL se desarrollan con más frecuencia a partir de las cadenas ligeras λ que a partir de las κ , a pesar del hecho de que estas últimas son más frecuentes entre las inmunoglobulinas normales y en las gammopatías monoclonales. En comparación con las cadenas ligeras que no forman amiloide, algunas cadenas ligeras amiloidogénas cuentan con sustituciones o inserciones específicas de aminoácidos capaces de favorecer su agregación e insolubilidad, entre otras la sustitución de los residuos del marco hidrófilo por otros con cualidad hidrófoba. Ciertos tipos de cadena ligera, en particular la $V\lambda^{VI}$ son en especial amiloidogénas, y algunas tienden a depositarse como amiloide en órganos específicos. Por ejemplo, las cadenas ligeras $V\lambda^{VI}$ se depositan muchas veces en el riñón, mientras que las $V\lambda^{II}$ muestran predilección por el corazón.

Las discrasias de células B que subyacen a la amiloidosis AL sistémica también son heterogéneas y entre ellas se encuentra casi cualquier proliferación clonal de células B diferenciadas: mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y, en ocasiones, otros linfomas o leucemias. Sin embargo, más del 80% de los casos se relacionan con gammopatías monoclonales "benignas" en otros sentidos y de bajo grado, que podrían ser difíciles de detectar. En el análisis histológico, se identifican depósitos de amiloide menores y que carecen de significado clínico hasta en el 10% de los individuos con mieloma, así como en una proporción menor de personas con gammapatía monoclonal con relevancia indeterminada. Las anomalías citogenéticas comunes en el mieloma múltiple y la gammapatía monoclonal con relevancia indeterminada, como las translocaciones 14q y la delección 13q, también se observan en la amiloidosis AL, pero su relevancia en el pronóstico aún se desconoce.

Amiloidosis AL localizada

Una discrasia monoclonal localizada de células B podría conducir al desarrollo de depósitos de AL en el lugar que ocupa la lesión, casi en cualquier estructura del organismo. Algunas ubicaciones características son la piel, las vías aéreas, los pulmones, la conjuntiva y el sistema urogenital. Los depósitos pueden ser nodulares o confluentes, aunque el infiltrado clonal más importante de células B, que da origen a las cadenas L amiloidogénas, podría no ser evidente. Se distinguen variantes liquenoides y maculares de amiloide cutáneo y se piensa que derivan de la queratina o de proteínas relacionadas. Los depósitos cutáneos nodulares de amiloide suelen corresponder al tipo AL localizado, pero podrían formar parte de un cuadro de amiloidosis AL sistémica. Los depósitos localizados de amiloide AL pueden ejercer efectos de masa

importantes o causar alguna hemorragia grave, pero en otros sentidos son benignos y crecen con lentitud.

Amiloidosis relacionada con la diálisis o amiloidosis por microglobulina β_2

El depósito de amiloide de microglobulina β_2 se produce en pacientes con insuficiencia renal crónica que dependen de la diálisis y afecta en particular a estructuras articulares y periarticulares, para causar una característica artralgia en hombros, rodillas, muñecas y articulaciones pequeñas de la mano, así como tumefacción articular y síndrome del túnel del carpo. La proteína precursora de las fibrillas amiloides es la microglobulina β_2 , que es la cadena constante de la molécula de clase I del complejo principal de histocompatibilidad, que se expresa en todas las células nucleadas. Se sintetiza a una velocidad media de 150 a 200 mg/día y de ordinario sufre filtración libre en el glomérulo, para luego reabsorberse y catabolizarse en las células del túbulo proximal. La disminución de la función renal provoca una elevación proporcional de su concentración. La amiloidosis por microglobulina β_2 se describió por vez primera en 1980 y afecta a pacientes que se someten durante varios años a hemodiálisis, o a diálisis peritoneal durante 5 a 10 años. En raras ocasiones se produce en individuos con disfunción renal crónica grave. La amiloidosis relacionada con la diálisis se identifica en el 20 al 30% de los pacientes en el transcurso de 3 años desde el inicio de la diálisis por insuficiencia renal en fase terminal. Si bien se trata de un trastorno sistémico, no son usuales sus manifestaciones independientes del sistema musculoesquelético: existen informes llamativos de amiloidosis relacionada con la diálisis que provoca insuficiencia cardíaca congestiva, así como hemorragia, perforación o pseudoobstrucción intestinales.

Amiloidosis senil por transtiretina o amiloidosis ATTR

En los ancianos son comunes los depósitos sistémicos asintomáticos naturales de amiloide TTR "senil", que afectan al corazón y a las paredes de los vasos sanguíneos, al músculo liso y el estriado, al tejido adiposo, a las papilas renales y a las paredes alveolares. A diferencia de prácticamente el resto de variantes de amiloidosis sistémica, entre las que se encuentran la amiloidosis hereditaria por transtiretina que deriva de mutaciones puntuales del gen de esa proteína, rara vez afecta al bazo y a los glomérulos. Tampoco se ve afectado el cerebro, aunque en ocasiones es posible identificar depósitos leptomeníngeos sintomáticos en la amiloidosis TTR de tipo familiar. La amiloidosis senil por transtiretina casi siempre se manifiesta por miocardiopatía restrictiva y, excepto por el síndrome del túnel del carpo, los depósitos en otras ubicaciones rara vez adquieren relevancia clínica. En cerca de una cuarta parte de los individuos afectados es posible demostrar la existencia de depósitos gastrointestinales de amiloide mediante una biopsia de recto. Casi todos los pacientes tienen al menos 70 años, y se observa un predominio muy intenso en el varón. La insuficiencia cardíaca avanza y la muerte suele presentarse en el transcurso de 5 años.

Amiloidosis endocrina

Muchos tumores productores de hormonas constituidos por células APUD muestran depósitos amiloides en su estroma (v. cap. 21). Es probable que estén compuestos por los péptidos hormonales, y en el caso del carcinoma medular de tiroides, las subunidades fibrilares derivan de la procalcitonina.

En los insulinomas, la proteína fibrilar amiloide se denomina polipéptido amiloide de los islotes (o *amilina*), y muestra una homología importante con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Se ha demostrado en fecha más reciente que se trata de la misma proteína

que se identifica en el amiloide de los islotes de Langerhans en la diabetes tipo 2. El amiloide polipeptídico de los islotes casi siempre se identifica en los islotes pancreáticos en la diabetes tipo 2 y se hace más abundante al incrementarse la duración y la gravedad del trastorno. El amiloide mismo quizá no dé inicio al trastorno metabólico en la diabetes tipo 2, aunque su depósito podría facilitar la destrucción de los islotes.

El amiloide y el cerebro

El cerebro es un lugar común e importante para el depósito de amiloide, aunque nunca existen depósitos en el parénquima cerebral en las variantes de amiloidosis visceral sistémica adquirida. A pesar de esto, en ocasiones se desarrollan depósitos de amiloide cerebrovasculares y oculoleptomeningeos en la amiloidosis TTR hereditaria, que podrían adquirir relevancia clínica.

Las variantes frecuentes y más importantes de amiloide cerebral se relacionan con la enfermedad de Alzheimer, el tipo más común de demencia (v. cap. 28). Enseguida, los depósitos intracerebrales y cerebrovasculares de amiloide que derivan de la proteína β ($A\beta$), un producto de escisión de 39 a 43 residuos de la gran proteína precursora amiloide, son marcos de referencia neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer. No está claro si la proteína $A\beta$ en sí misma, los agregados prefibrilares pequeños o las fibras amiloides que genera contribuyen a la pérdida neuronal que subyace a la demencia, ni la forma en que podrían hacerlo.

En las encefalopatías espongiiformes adquiridas y hereditarias se identifican en ocasiones placas amiloides intracerebrales que derivan de la proteína celular de los priones (PrP^C) normal de tipo fisiológico. El significado patógeno del amiloide en estos trastornos no está claro. Sin embargo, la isoforma conformacional resistente a las proteinasas y similar al amiloide de la PrP^C , que se denomina PrP^{Sc} , es el factor transmisible en estas encefalopatías espongiiformes. El daño neuronal puede derivar de la interacción citotóxica que se establece entre los cúmulos prefibrilares de PrP^{Sc} y PrP^C normal, o por otros mecanismos del todo independientes.

En la amiloidosis hereditaria se depositan como amiloide proteínas con modificación genética

En la amiloidosis sistémica hereditaria, ciertas mutaciones en los genes de la transtiretina, la cistatina C, la gelsolina, la lisozima, la cadena α del fibrinógeno tipo A, la apolipoproteína AI y, en ocasiones extremadamente raras, la apolipoproteína AII, conducen al depósito de estas proteínas mutantes en forma de amiloide. Estos trastornos se heredan todos con un patrón dominante con penetración variable y se manifiestan desde la adolescencia hasta la vejez, aunque suelen hacerlo a la mitad de la edad adulta. La amiloidosis hereditaria por transtiretina es la más frecuente, y las más de las veces se presenta como un síndrome de polineuropatía amiloide familiar, que cursa con neuropatía periférica y autonómica, con o sin miocardiopatía. La amiloidosis por cistatina C se manifiesta por una angiopatía amiloide cerebral con hemorragia cerebral recurrente y formación asintomática de depósitos sistémicos, y sólo se ha observado en familias de origen islandés. La amiloidosis por gelsolina se caracteriza por una neuropatía craneal, pero también es extremadamente rara. La amiloidosis por apolipoproteína AI, lisozima y cadena α del fibrinógeno tipo A suele presentarse como un cuadro de amiloidosis sistémica capaz de afectar a cualquiera o a todas las vísceras principales, en el que la afectación renal suele ser prominente. Puesto que es habitual que se carezca de antecedentes familiares, estas últimas enfermedades se toman con facilidad por amiloidosis AL "primaria" adquirida, y son mucho menos raras de lo que se pensaba. *Entre los pacientes que se presentan con una amiloidosis sistémica distinta a la AA, entre el 5%*

y el 10% cuentan con variantes hereditarias de la enfermedad. Resulta imperativo que se diagnostique de forma precisa la amiloidosis hereditaria, puesto que su pronóstico, tratamiento e implicaciones para los miembros de la familia difieren sustancialmente, en contraste con lo que ocurre en la amiloidosis adquirida.

Polineuropatía amiloide familiar o amiloidosis variable por transtiretina (ATTR)

La polineuropatía amiloide familiar se relaciona con mutaciones puntuales heterocigóticas del gen de la TTR. Se trata de un síndrome autosómico dominante que se manifiesta entre la tercera y la séptima décadas de la vida. Existen más de 100 variantes de TTR que se relacionan con la polineuropatía amiloide familiar, y las fibrillas de amiloide son una mezcla de proteína TTR variante y natural. Es probable que existan varios miles de personas con polineuropatía amiloide familiar en todo el mundo. La enfermedad se caracteriza por una neuropatía progresiva discapacitante, periférica y autonómica, así como por grados variables de afectación visceral amiloide, que incluyen principalmente la amiloidosis cardíaca, que podría constituir la única característica clínica en algunos casos. Los depósitos oftálmicos en el humor vítreo se encuentran bien identificados y son patognomónicos, mientras que los depósitos en riñones, tiroides, bazo y glándulas suprarrenales suelen ser asintomáticos. Existe una variación fenotípica considerable en relación con la edad de inicio, la velocidad de avance, la afectación de distintos sistemas y la penetración de la enfermedad, incluso en una misma familia. De manera característica, la enfermedad evoluciona inexorablemente y produce la muerte en el transcurso de 5 a 15 años.

Polineuropatía amiloide familiar con predominio de la neuropatía craneal

Se trata de una variante dominante muy infrecuente de amiloidosis hereditaria que se manifiesta en los años intermedios o tardíos de la edad adulta por neuropatía craneal, distrofia reticular de la córnea (en empalizada) y neuropatía periférica distal leve. Se describió en primer lugar en Finlandia, pero desde entonces se ha comunicado en otros grupos étnicos. Pueden existir manifestaciones cutáneas, renales y cardíacas, pero suelen ser pequeñas, de manera que la esperanza de vida se aproxima a la normal. No existe algún tratamiento específico y el trastorno provoca de manera progresiva desfiguración, y se vuelve muy inquietante en las fases avanzadas. El gen mutante responsable codifica una variante de la gelsolina, que es una proteína que modula la actina. El papel funcional de la gelsolina circulante se desconoce, pero podría guardar relación con la eliminación de los filamentos de actina que se liberan a partir de las células apoptóticas.

Variantes no neuropáticas de la amiloidosis sistémica hereditaria

La amiloidosis sistémica hereditaria por lisozima se adjudica a seis variantes de la lisozima, todas las cuales son muy infrecuentes. Casi todos los pacientes presentan a mediana edad proteinuria, síndrome de Sjögren, o afectación gastrointestinal proximal y hepática. La hemorragia o la perforación gastrointestinales agudas, así como la rotura hepática espontánea, son complicaciones bien identificadas, que tienen potencial letal.

La apolipoproteína AI es un constituyente importante de las lipoproteínas de alta densidad. Entre sus variantes amiloidógenas conocidas se encuentran las que derivan de sustituciones de un solo aminoácido, las que se producen por deleciones, y las que se producen por deleción/ inserción. Los síndromes clínicos que desencadenan son variables, aunque con frecuencia implican la formación de depósitos sustanciales de amiloide en el hígado, el bazo y los riñones; algunas mutaciones provocan miocardiopatía, y los pacientes con la variante con arginina 26 podrían desarrollar polineuropatía. En distintas variantes del segmento

C-terminal, los depósitos laríngeos de amiloide causan ronquera. Otras manifestaciones que se identifican en mutaciones específicas incluyen la esterilidad masculina y las lesiones cutáneas. Muchos pacientes desarrollan finalmente insuficiencia renal, pero la función hepática suele conservar la normalidad pese a la existencia de depósitos amiloides hepáticos abundantes. El amiloide ordinario natural que deriva de la apolipoproteína AI es en sí mismo poco amiloidógeno, y es el precursor de depósitos de amiloide escasos que se identifican con cierta frecuencia en las placas ateroscleróticas aórticas.

El amiloide hereditario de la cadena α del fibrinógeno tipo A da origen a la variedad más frecuente de amiloidosis renal hereditaria, y deriva de alrededor de 10 mutaciones distintas, entre las que la más común es la sustitución de la valina en posición 526 por ácido glutámico. La penetración en casi todas las familias es baja y suele carecerse de antecedente familiar. Casi todos los pacientes de mediana edad avanzada presentan proteinuria o hipertensión, y evolucionan a la insuficiencia renal en fase terminal en el transcurso de más o menos 5 años. Se presenta depósito de amiloide en los riñones y el bazo, y en ocasiones en el hígado, pero suele ser asintomático en estas últimas dos estructuras.

Características morfológicas de la amiloidosis

Las fibrillas de amiloide suelen depositarse primero cerca de las membranas basales subendoteliales (fig. 23-5). Puesto que el amiloide se acumula siguiendo las redes del estroma, los depósitos adquieren la configuración de los órganos afectados. Las diferencias morfológicas del depósito de amiloide en los distintos órganos tan sólo reflejan diferencias de la organización del estroma en esas estructuras. Por ejemplo, en la médula renal el amiloide se deposita con orientación longitudinal, en paralelo a los túbulos y los vasos rectos, mientras que en los

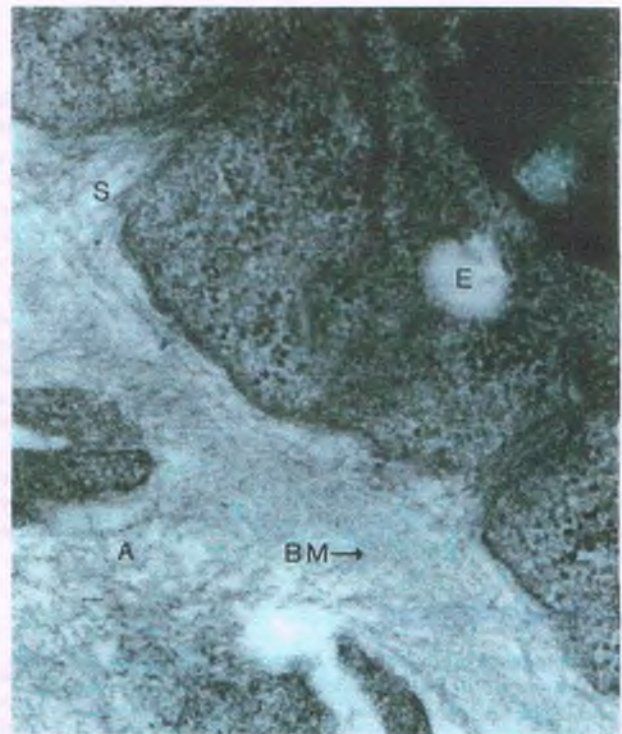


Figura 23-5. Microfotografía electrónica del amiloide (A) glomerular en la que se ilustra su disposición relativa respecto de la membrana basal (MB). La espículas de amiloide (ES) se extienden hacia el interior del citoplasma de las células del epitelio glomerular (E).

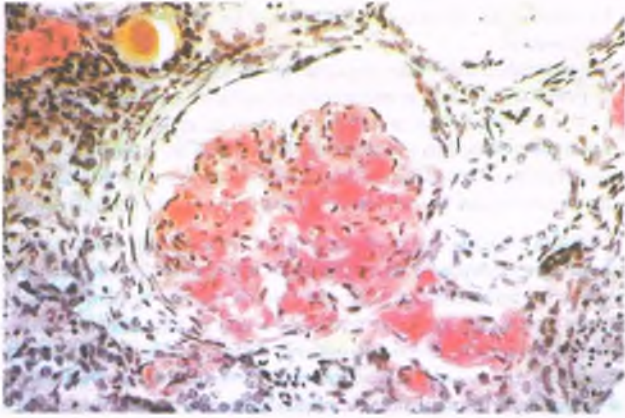


Figura 23-6. Aspecto microscópico del amiloide AA en el glomérulo. Obsérvese el patrón lobular del depósito de amiloide y la afectación de la arteriola aferente.

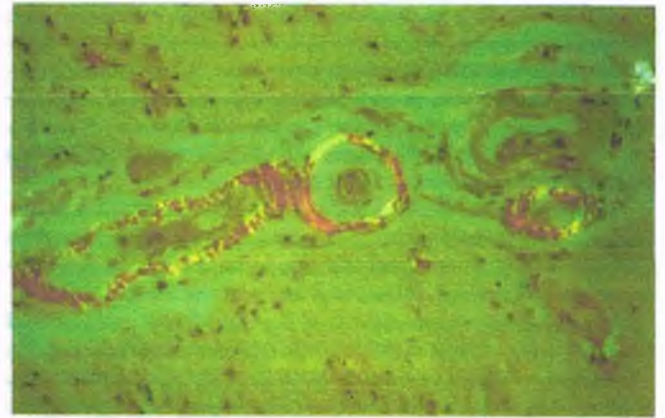


Figura 23-8. Amiloide cerebrovascular en un paciente con enfermedad de Alzheimer. El corte se tiñó con rojo Congo y se fotografió bajo luz polarizada.

glomérulos (fig. 23-6) sigue la arquitectura lobular de esas estructuras. En el bazo, el amiloide puede distribuirse en mayor medida en el estroma de la pulpa roja o de la pulpa blanca. En la inspección macroscópica, el amiloide que se ubica en la pulpa roja determina un aspecto pálido y seroso difuso, del que deriva el concepto de bazo lardáceo. En el bazo que contiene amiloide en la pulpa blanca se aprecian focos pálidos múltiples diseminados en todo el órgano y en ese caso se denomina bazo en sagú. Los depósitos en el hígado se distribuyen a lo largo de las arterias de la tríada porta o las venas centrales, e irradian hacia el parénquima siguiendo las placas de hepatocitos (fig. 23-7).

El amiloide aumenta el volumen intersticial en los lugares en que se deposita, con lo que aumenta el tamaño de los órganos afectados. El depósito de amiloide en los vasos sanguíneos podría contraponerse a ese aumento de volumen (fig. 23-8), puesto que tiene la capacidad de afectar a la circulación y causar atrofia del órgano. Así, el tamaño de los órganos afectados puede aumentar o disminuir. Los depósitos de ami-

loide son esencialmente avasculares, de tal manera que las estructuras afectadas suelen tener coloración pálida y textura firme.

Independientemente de si el amiloide se deposita con un patrón sistémico o local, tiende a ubicarse entre las células del parénquima y sus vasos de irrigación, e interferir en la nutrición normal y el intercambio de gases. El amiloide finalmente podría atrapar las células del parénquima. Alternativamente, podría ejercer un efecto tóxico adicional sobre estas células por efecto de la interacción de las protofibrillas y las membranas celulares. En cada caso, los depósitos de amiloide pueden provocar la constricción de las células, su atrofia y su muerte (fig. 23-9).

Características clínicas y afectación orgánica en la amiloidosis

No existe una serie específica de síntomas que sugieran de manera inequívoca el diagnóstico de amiloidosis. Los síntomas que provoca dependen de la enfermedad subyacente, del tipo de depósitos de amiloide y de su ubicación en el organismo. La amiloidosis también puede diagnosticarse inesperadamente en el transcurso de una valoración por un cuadro independiente, carente de manifestaciones clínicas atribuibles a la amiloidosis en sí. En otros casos, por ejemplo, la disfunción renal y cardíaca inexplicable podría dar origen a los síntomas de presentación.

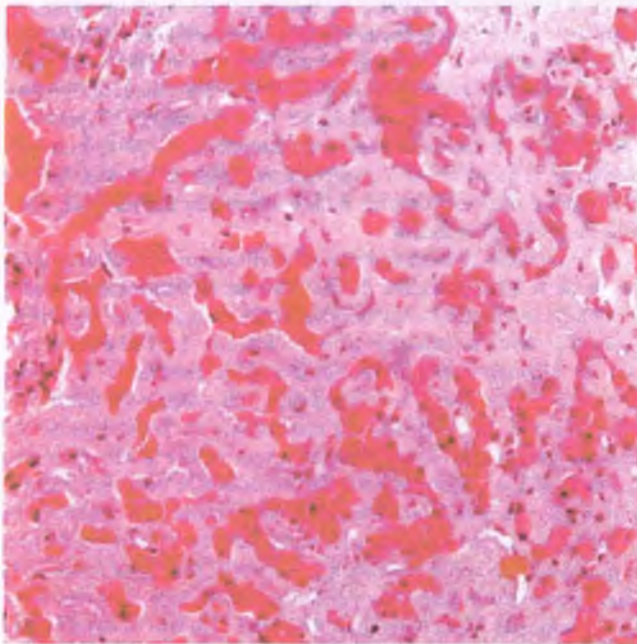


Figura 23-7. Amiloidosis hepática. El amiloide se deposita a lo largo de los sinusoides. Obsérvese los hepatocitos atróficos.

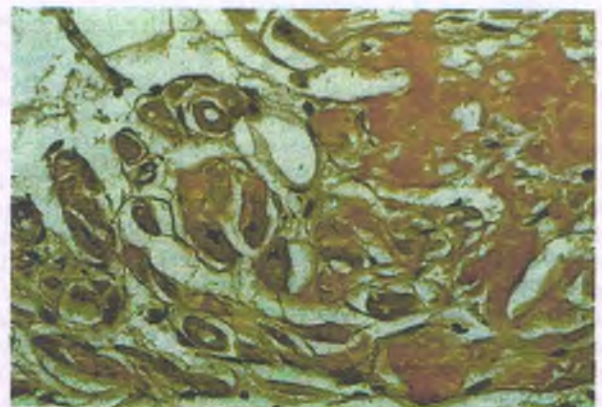


Figura 23-9. Amiloide miocárdico (tipo AL). Microfotografía que muestra su acumulación en torno a fibras miocárdicas independientes, a las que constriñe.

RINÓN: En los pacientes con mieloma múltiple y otras discrasias clonales de células B, o con trastornos inflamatorios crónicos que desarrollan **síndrome nefrótico**, debe sospecharse la existencia de amiloidosis. La proteinuria, en particular en individuos con discrasias de células plasmáticas, podría pasarse por alto si el individuo ya excreta proteína de Bence-Jones. La obliteración progresiva de los glomerulos puede causar por último insuficiencia renal y uremia.

CORAZÓN: La afectación del miocardio por el amiloide debe sospecharse en todas las personas con amiloidosis AL y TTR, así como en cualquier individuo con hipertrofia miocárdica concéntrica inexplicable, en particular si esta última no se relaciona con complejos electrocardiográficos con aumento del voltaje. Los depósitos de amiloide en el miocardio inducen **miocardiopatía restrictiva**, en la que la disfunción diastólica se relaciona con frecuencia con la conservación de la función sistólica. Cuando no es posible realizar una biopsia, la ecocardiografía bidimensional y los estudios con Doppler pueden resultar útiles y sugerir el diagnóstico. Se ha señalado que también son útiles las imágenes de resonancia magnética del corazón con refuerzo tardío con gadolinio. Al parecer, las concentraciones séricas de troponina cardíaca y NT-proBNP son marcadores de predicción poderosos de la afectación cardíaca, así como del pronóstico y la supervivencia tras la quimioterapia en la amiloidosis AL. La amiloidosis cardíaca también se vincula con anomalías de la circulación que causan arritmias y muerte súbita.

APARATO GASTROINTESTINAL: El amiloide puede afectar a los ganglios, el músculo liso, la vasculatura y la submucosa del tubo digestivo. Los depósitos en estas localizaciones pueden alterar la motilidad y la absorción gastrointestinales, aunque muchas veces son asintomáticos. Los pacientes refieren bien estreñimiento, bien diarrea, y es frecuente la desnutrición progresiva. La macroglosia es casi patognomónica de la amiloidosis AL, y la interferencia que genera con su función motora podría tener intensidad suficiente para alterar el habla y la deglución.

HÍGADO: Las variantes AL, AA y familiares de amiloidosis suelen causar la formación de depósitos en el hígado, pero rara vez determinan una disfunción hepática con relevancia clínica. Podría desarrollarse hepatomegalia sustancial antes de que se observen anomalías en las pruebas de función hepática. La amiloidosis hepática se asocia característicamente a la elevación progresiva de la fosfatasa alcalina y la γ -glutamyltransferasa séricas en estos pacientes, aunque la ictericia por lo general se presenta en una fase tardía y se relaciona con insuficiencia hepática franca y un pronóstico muy negativo, en especial para la amiloidosis tipo AL.

NERVIOS PERIFÉRICOS: Las variantes polineuropáticas familiares de la amiloidosis suelen manifestarse por parestesias, con pérdida de la sensibilidad a la temperatura y al dolor en las extremidades.

El diagnóstico de la amiloidosis suele hacer necesaria su confirmación histológica, aunque la demostración simple del depósito de amiloide no permite establecer por sí misma su relevancia clínica. Mientras la amiloidosis no se produzca en ausencia de depósitos de amiloide, estos últimos pueden constituir un signo histológico incidental, en particular en sujetos ancianos. La tinción inmunohistoquímica es el método más accesible para caracterizar el tipo de proteína de las fibrillas amiloides, pero no siempre arroja resultados definitivos, en especial cuando se trata del tipo AL. Los depósitos de amiloide pueden distribuirse en parches, y los estudios histológicos nunca pueden proporcionar información sobre la carga corporal total o la distribución de los depósitos de amiloide, ni permiten el control de la historia natural de la amiloidosis o su respuesta al tratamiento. El SAP humano radiomarcado es un indicador específico de los depósitos de amiloide, no invasivo y cuantitativo para uso in vivo, y se ha utilizado en la gammagrafía y en los estudios de recambio metabólico. Esta estrategia facilita el diagnóstico, la vigilancia y el seguimiento de la respuesta al tratamiento en la amiloidosis y ha contribuido a la realización de las siguientes observaciones importantes en relación con el amiloide:

- La distribución diversa del amiloide en las distintas variantes de la enfermedad.
- Los depósitos sistémicos importantes de variantes de amiloide que se pensaba antes que se encontraban limitadas a ciertos órganos.
- La correlación deficiente entre la cantidad de amiloide que existe en un órgano específico y el grado de disfunción del mismo.
- Las pruebas de evolución extremadamente rápida e involución de los depósitos de amiloide a velocidades diferentes en los distintos órganos.

Resulta evidente que es incorrecta la creencia largo tiempo instaurada de que el depósito de amiloide es irreversible y la enfermedad progresa inexorablemente, y de que tan sólo refleja la naturaleza casi siempre persistente de las enfermedades que le dan origen. Muchos informes de caso describen la mejoría de la función del órgano con amiloidosis una vez que las enfermedades subyacentes se controlan, lo que sugiere que los depósitos de amiloide pueden involucionar.

Tratamiento de la amiloidosis

La amiloidosis sistémica es una enfermedad progresiva que de no recibir tratamiento efectivo causa finalmente la muerte en la mayor parte de los casos. Si bien no existen aún tratamientos que promuevan de manera específica la movilización del amiloide, se han logrado avances recientes sustanciales en cuanto al tratamiento de la amiloidosis sistémica, en particular las medidas activas para respaldar la función del órgano con insuficiencia al tiempo que se hacen esfuerzos para reducir el aporte de la proteína precursora de las fibrillas del amiloide. La gammagrafía seriada con SAP ha demostrado que el control del proceso patológico principal o la eliminación de la fuente del precursor amiloidogénico permiten con frecuencia la involución gradual de los depósitos existentes y la recuperación o la conservación de la función del órgano. Así, es posible justificar una intervención agresiva y el uso de medicamentos relativamente tóxicos u otras estrategias radicales cuando existe un pronóstico malo. Sin embargo, la mejoría clínica se produce con frecuencia muy tardíamente una vez que el trastorno subyacente remite, lo que refleja la involución muy gradual de los depósitos, que en la actualidad se reconoce en la mayor parte de los pacientes. La producción persistente de la proteína precursora del amiloide debe vigilarse estrechamente a lo largo de la evolución, con el objetivo de determinar la necesidad del tratamiento, y su intensidad, para la enfermedad primaria subyacente. En la amiloidosis AA esto implica la cuantificación frecuente de las concentraciones plasmáticas de SAA; en la amiloidosis AL se hace necesario el seguimiento de las cadenas ligeras libres en el suero u otros marcadores de la proliferación monoclonal subyacente de células plasmáticas.

El tratamiento de la amiloidosis AA incluye estrategias diversas, que van desde la administración de fármacos antiinflamatorios potentes, inhibidores de citocinas e inmunodepresores en individuos con artritis reumatoide hasta la administración profiláctica de colchicina de por vida en individuos con fiebre mediterránea familiar, y la cirugía en enfermedades como la osteomielitis refractaria y los tumores en la enfermedad de Castleman. El tratamiento de la amiloidosis AL depende del aplicado contra el mieloma, que incluye la administración oral de melfalán y dexametasona, fármacos que se basan en el uso de talidomida, y la administración de agentes nuevos como bortezomib, un inhibidor del proteasoma, y lenalidomida, un inmunomodulador. La quimioterapia con dosis altas que recurre al trasplante autólogo de células progenitoras hemáticas periféricas se relaciona con tasas elevadas de respuesta, pero tiene gran toxicidad y su uso se reserva para pacientes específicos. Las artralgias discapacitantes que genera la amiloidosis por microglobulina β_2 suelen responder drásticamente al trasplante renal. La base de esta respuesta clínica impresionante no se

encuentra clara, puesto que si bien el trasplante restaura con rapidez el metabolismo de la microglobulina β_2 , la involución del amiloide relacionado con ésta podría no ser evidente durante muchos años.

El trasplante hepático es efectivo en la polineuropatía amiloide familiar relacionada con mutaciones del gen de la transtiretina, toda vez que la variante proteica amiloidógena se sintetiza fundamentalmente en el hígado. La evolución es mejor en pacientes más jóvenes que cuentan con la variante con metionina 30, aunque en este grupo la neuropatía periférica sólo suele estabilizarse. Desafortunadamente, en muchos pacientes mayores se observa el avance paradójico de la amiloidosis cardíaca establecida secundaria a transtiretina natural. De manera simi-

lar, el trasplante hepático mostró ser esperanzador en algunos individuos con amiloidosis hereditaria por cadena α del fibrinógeno tipo A y apolipoproteína AI.

La terapia de apoyo sigue siendo crítica en la amiloidosis sistémica y destaca la necesidad de dar atención a la nutrición, al control riguroso de la hipertensión en la amiloidosis renal, y al tratamiento con diuréticos y con seguimiento del equilibrio hídrico en la amiloidosis cardíaca. Las arritmias podrían responder a la terapia farmacológica convencional o al uso de un marcapasos. Podría hacerse necesario restituir la función orgánica vital, en particular con la diálisis, y en casos puntuales el trasplante cardíaco renal ha resultado muy exitoso.

Anatomía y fisiología de la piel**Enfermedades de la epidermis**

Ictiosis
 Enfermedad de Darier
 Psoriasis
 Pénfigo vulgar

Enfermedades de la zona de la membrana**basal (interfase dermoepidérmica)**

Epidermolísis bulosa ampollosa
 Pénfigoide buloso ampoloso
 Dermatitis herpetiforme
 Eritema multiforme
 Lupus eritematoso sistémico
 Liquen plano

Trastornos inflamatorios de los lechos**vasculares superficial y profundo**

Urticaria y angioedema
 Vasculitis necrosante cutánea
 Dermatitis alérgica por contacto
 Dermatitis granulomatosa
 Sarcoidosis
 Granuloma anular

Escleroderma: un trastorno del tejido**conjuntivo dérmico****Trastornos inflamatorios del panículo**

Eritema nudoso
 Eritema indurado

Acné vulgar: un trastorno de la unidad pilosebácea**Infecciones e infestaciones**

Impétigo
 Infecciones micóticas superficiales
 Infecciones micóticas profundas
 Infecciones virales
 Infestaciones por artrópodos

Neoplasias primarias cutáneas

Nevo melanocítico adquirido común (mola)
 Nevo displásico (atípico)
 Displasia melanocítica
 Melanoma maligno
 Tumores benignos de los melanocitos
 Verrugas
 Queratosis
 Carcinoma de células basales
 Carcinoma de células escamosas
 Carcinoma de células de Merkel
 Tumores de los anexos
 Tumores fibrohistiocíticos
 Micosis fungoides
 Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La piel es el órgano óptimo para estudiar los principios fundamentales de la patología, toda vez que las lesiones en su superficie se aprecian a simple vista y pueden someterse a biopsia con facilidad. Excepto por las enfermedades de los tejidos muy especializados, por ejemplo, los propios del alvéolo o el glomérulo, o las afecciones desmielinizantes del sistema nervioso central, en la piel se observan todos los tipos de patología. Algunas afecciones, como las ampollosas, se manifiestan sólo en la piel (excepto por cierta afectación de las membranas mucosas).

Al tomar en consideración los imperativos de la apariencia física en las interacciones humanas, la modificación del aspecto de la piel en ocasiones pudiera ser la característica más relevante de la enfermedad cutánea. Muchas afecciones cutáneas sólo cursan con síntomas menores, y algunas carecen del todo de síntomas. Pocas ponen en riesgo la vida, y muchas son autolimitadas. A pesar de esto, incluso las afecciones cutáneas asintomáticas con frecuencia generan inquietud en el paciente. Por ejemplo, los síntomas del acné son leves desde la perspectiva sistémica, sin embargo la enfermedad puede cambiar una vida. Si bien el pelo de la

cabeza no es necesario, la calvicie puede inducir un grado de tensión considerable. El vitíligo, un trastorno por despigmentación, progresivo y del todo asintomático, puede crear un caos emocional en una persona de raza negra que es normal en otros sentidos.

Anatomía y fisiología de la piel

La piel es una barrera protectora; los microorganismos hallan casi imposible penetrar la epidermis desde el exterior, y la pérdida de agua a partir del interior se limita. La piel resulta vital para regular la temperatura y proteger contra la luz ultravioleta. Distintos receptores sensitivos comunican detalles relacionados con el ambiente inmediato. La piel juega un papel prominente en la regulación inmunitaria por medio de tejidos linfoides relacionados con ella, que están constituidos por linfocitos y células presentadoras de antígenos que viajan entre esa estructura y los ganglios linfáticos regionales, a través de los vasos linfáticos

y el torrente sanguíneo. Los queratinocitos, las células de Langerhans, las células cebadas, los linfocitos y los macrófagos, desempeñan todas funciones relacionadas con la inmunidad. Los queratinocitos de la epidermis producen distintas citocinas, en particular interleucinas (IL) 1 α y 1 β , así como eicosanoides. Esta capacidad de los queratinocitos para sintetizar sustancias que median la inmunidad y la inflamación resulta necesaria en un órgano que de manera constante se expone al ambiente externo. Las células de Langerhans, las células dendríticas presentadoras de antígenos de la piel, son células inmigrantes epidérmicas que derivan de la médula ósea. Desempeñan un papel importante en el desarrollo y la regulación de la hipersensibilidad por contacto, el rechazo del aloinjerto y la enfermedad de injerto contra hospedero.

QUERATINOCITOS: La epidermis es una lámina de células productoras de queratina, que cuenta con capas múltiples. Su morfología se modifica de manera progresiva, desde las células cilíndricas en multiplicación que se ubican en la membrana basal (**estrato basal**), pasando por la capa espinosa (**estrato espinoso**) y la capa granulosa (**estrato granuloso**), hasta llegar a las células planas no viables de la capa cornificada (**estrato córneo**; figs. 24-1 y 24-2). Las células basales muestran la mayor parte de la actividad mitótica de la epidermis. Al tiempo que los queratinocitos se aproximan hacia la superficie, pierden sus núcleos y constituyen placas aplanadas de células muertas en el límite externo de la piel (capa cornificada). Los queratinocitos sintetizan una proteína filamentosa deficiente en azufre, la **tonofibrilla**, que guarda relación con las moléculas de queratina en el estrato córneo. Las tonofibrillas se componen de mezclas diversas de filamentos ácidos y básicos de queratina intermedia que dan origen a más de 30 queratinas distintas, de las que derivan estructuras tales como el estrato córneo, el pelo y las uñas. Los haces de tonofibrillas convergen hacia la membrana plasmática y terminan en ella, en las placas de acoplamiento que se denominan **desmosomas** (fig. 24-3).

Los queratinocitos también se distinguen por contener otros dos productos estructurales: "gránulos queratohialinos" y "cuerpos de Odland". Los gránulos queratohialinos son la característica definitoria de la capa granulosa y se componen de una proteína basófila electrodensa rica en histidina, la profilagrina, que se asocia a los filamentos intermedios. Los cuerpos de Odland, que también se conocen como queratinosomas o gránulos de recubrimiento de la membrana, corresponden al único producto secretorio específico de la epidermis desde la perspectiva estructural (fig. 24-3). Se forman en las capas espinosa superficial y granulosa, y descargan su contenido en los espacios intercelulares, donde se aprecian como masas laminares paralelas a la superficie de la piel. Los cuerpos de Odland y los productos laminares que se descargan

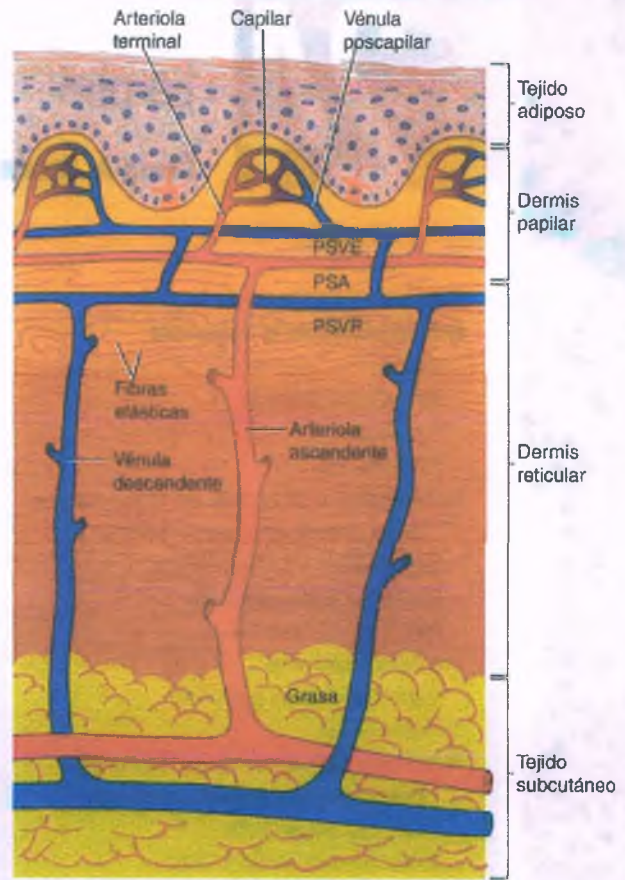
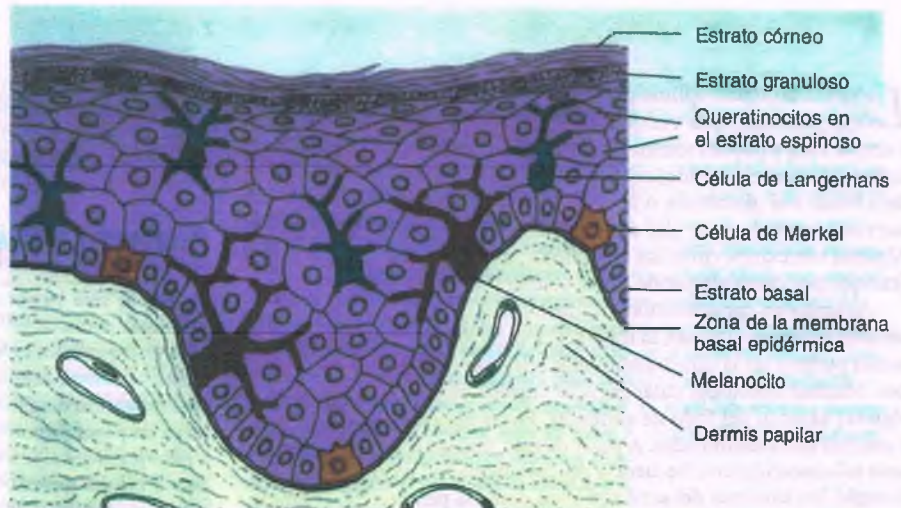


Figura 24-1. La dermis y su vasculatura. La dermis se divide en dos regiones anatómicas diferentes. La dermis papilar con su plexo vascular y la epidermis suelen reaccionar en conjunto en los trastornos que se limitan sobre todo a la piel. La dermis reticular y el tejido celular subcutáneo se alteran de manera conjunta cuando existen trastornos sistémicos con manifestaciones cutáneas. PSA, plexo superficial arterial; PSVP, plexo superficial venular profundo; PSA, plexo superficial arterial; PSVE, plexo superficial venular externo.

Figura 24-2. La dermis y su vasculatura. La dermis se divide en dos regiones anatómicas diferentes. La dermis papilar con su plexo vascular y la epidermis suelen reaccionar en conjunto en los trastornos que se limitan sobre todo a la piel. La dermis reticular y el tejido celular subcutáneo se alteran de manera conjunta cuando existen trastornos sistémicos con manifestaciones cutáneas. PSA, plexo superficial arterial; PSVP, plexo superficial venular profundo; PSA, plexo superficial arterial; PSVE, plexo superficial venular externo.



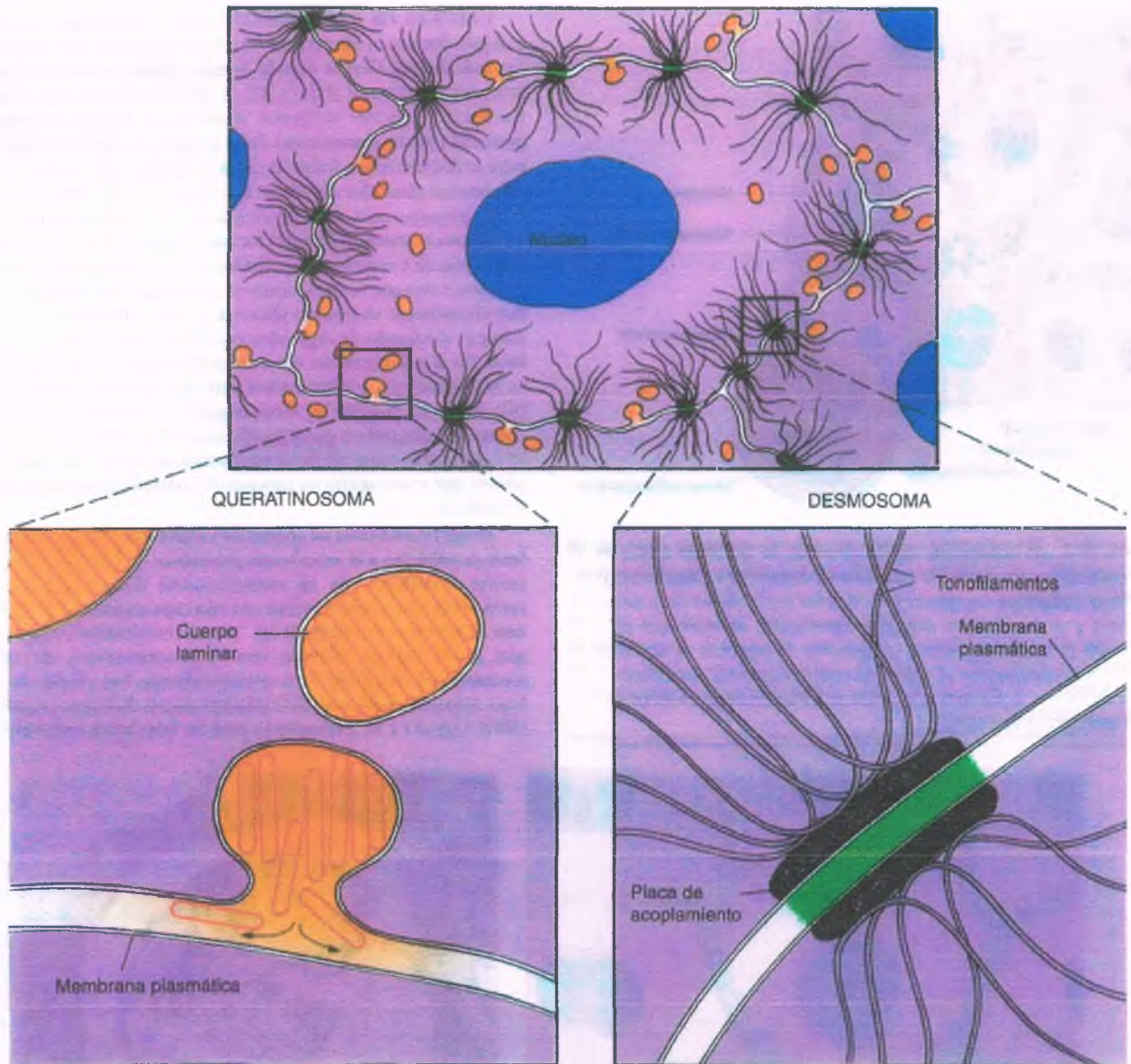


Figura 24-3. El queratinocito, el queratinosoma y el desmosoma. El citoplasma del queratinocito se encuentra dominado por las fibrillas delicadas de queratina, los tonofilamentos. Éstos forman parte del citoesqueleto y forman asas al interior de la placa de acoplamiento del desmosoma. El cuerpo laminar del queratinocito expulsa su contenido hacia el espacio intercelular. Este material quizá desempeñe algún papel en la cohesión celular.

resultan más visibles en la capa granular externa y se relacionan con la función de barrera de la epidermis.

La epidermis alberga células inmigrantes, originarias del neuroectodermo y el mesénquima, que no sintetizan queratina pero que cuentan con orgánulos propios muy peculiares. Su número varía entre los distintos niveles de la epidermis. Dos de estas células, los melanocitos y las células de Langerhans, son de tipo dendrítico. El tercer tipo, la célula de Merkel, se relaciona con un axón neuronal terminal (fig. 24-2).

MELANOCITOS: Los melanocitos son células dendríticas que se originan a partir de la cresta neural y son en gran medida los que determinan el color de la piel. Se ubican en la capa basal de la epidermis y se encuentran separados de la dermis por la zona de la membrana basal epidérmica. Un solo melanocito puede extender sus dendritas hacia más de 30 queratinocitos (fig. 24-4).

El melanosoma es un complejo citoplasmático unido a la membrana en el que se sintetiza la melanina. Cuando la síntesis de melanina se encuentra activa, los melanosomas contienen filamentos dispuestos en paralelo al eje longitudinal del orgánulo (fig. 24-4). Al tiempo que madura, la estructura interna ordenada del melanosoma se pierde de manera progresiva, condición en que se aprecia como un gránulo electroopaco. Este tipo de gránulos se transfiere hacia los queratinocitos, donde constituye una cubierta supranuclear que protege al material del núcleo de la luz ultravioleta.

El color de la piel depende en gran medida del número, el tamaño y la confluencia de los melanosomas en los queratinocitos. En los queratinocitos del pelo y la epidermis, las melaninas se encuentran en paquetes compactos, y absorben y reflejan la luz visible, con lo que determinan los colores tegumentarios.

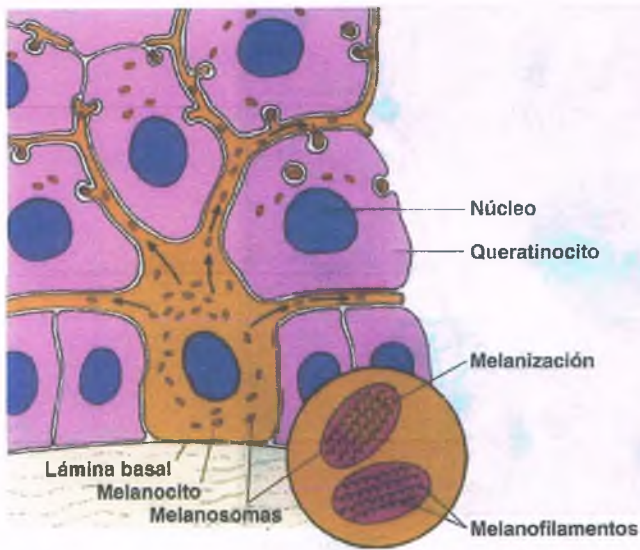


Figura 24-4. Un melanocito aporta gránulos de melanina a más de 30 queratinocitos por medio de extensiones dendríticas citoplásmicoplasmáticas complejas. Los gránulos de melanina se transfieren hacia los queratinocitos y se depositan en una capa supranuclear, ubicación que pone en evidencia su función protectora. Los gránulos de pigmento se sintetizan de hecho en los melanocitos, al interior de organeloorgánulos específicos: —los melanosomas—. El pigmento se organiza en filamentos delgados dentro de este organeloorgánulo (recuadro).

CÉLULAS DE LANGERHANS: Estas células llegan a la piel del embrión durante el último mes del primer trimestre, 1 mes después que los melanocitos. Con la llegada de estas células positivas al antígeno leucocitario humano (HLA) DR, la piel adquiere la capacidad para reconocer y procesar antígenos, momento en el cual se convierte en parte del sistema inmunitario. Estas células son raras en la epidermis, pero se distribuyen en todas las capas nucleadas de la epidermis, donde constituyen alrededor del 4% de las células. Son difíciles de identificar en las preparaciones de microscopía óptica de rutina, puesto que su citoplasma es translúcido y está formado por un pericarion y dendritas. Las células de Langerhans no establecen uniones especializadas con los queratinocitos que se encuentran en aposición a ellas. En las micrografías electrónicas es posible observar que su citoplasma contiene un número moderado de orgánulos especializados, los **gránulos de Birbeck**. En dos dimensiones estas estructuras parecen una raqueta, pero su reconstrucción tridimensional demostró que tienen forma de taza (fig. 24-5). La función de estos orgánulos únicos que derivan de la membrana plasmática quizá guarde relación con el papel de las células de Langerhans como células presentadoras de antígenos (material antigénico que se encuentra en proceso de internalización en los gránulos de Birbeck).

En las histiocitosis de células de Langerhans, los gránulos de Birbeck se adhieren a la membrana plasmática de las células en proliferación y permanecen en comunicación directa con el espacio extracelular. Además, cuentan con una capa enmarañada de clatrina, una característica propia de las "fosetas recubiertas", lo que sugiere que existe alguna relación con el procesamiento de antígenos mediado por receptores y su reconocimiento. Las células de Langerhans expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipos I y II, y receptores para las fracciones constantes de las

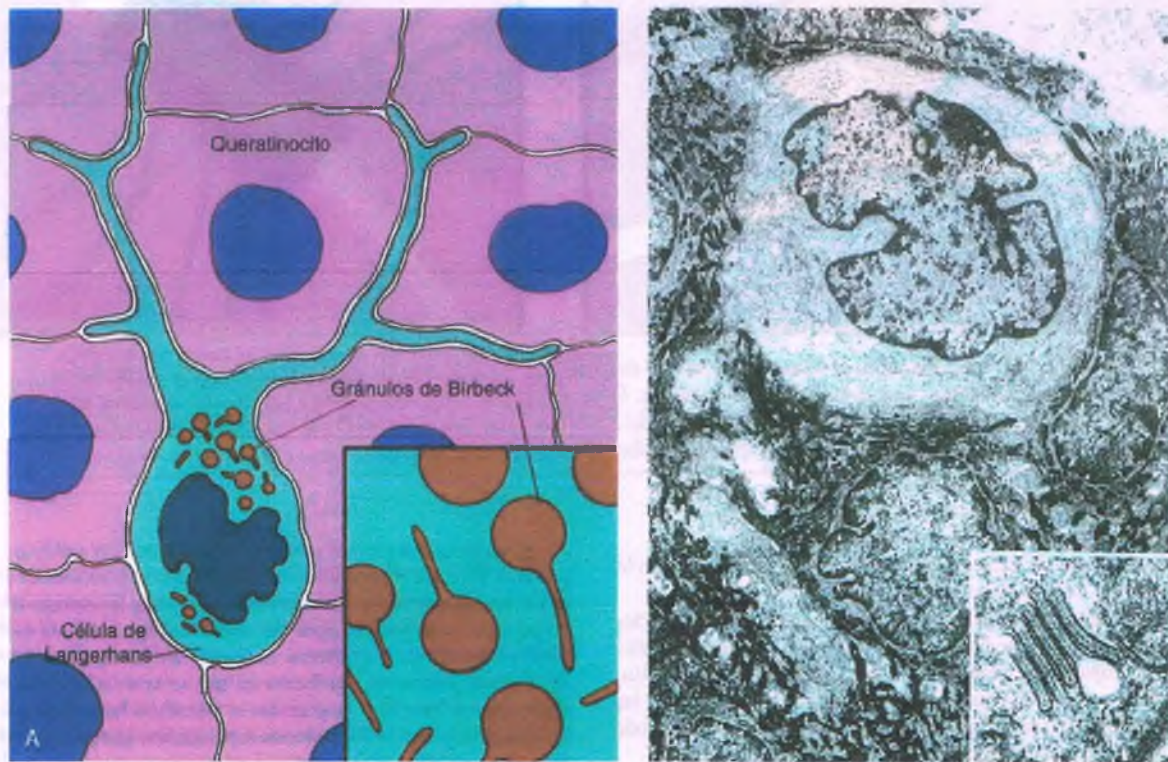


Figura 24-5. La célula dendrítica de Langerhans es capaz de reconocer y procesar antígenos. **A.** Los organeloorgánulos únicos en forma de raqueta, que se denominan gránulos de Birbeck, pueden ser importantes para la presentación de antígenos. **B.** Una micrografía electrónica de las células de Langerhans permite obtener una imagen de alta resolución de los organeloorgánulos con forma de raqueta (*recuadro*). El cuerpo de la célula de Langerhans (*en medio, arriba*) tiene aspecto pálido en comparación con los queratinocitos circundantes, cuyo citoplasma contiene conglomerados electrodensos de tonofilamentos. Se aprecia una dendrita (*flecha*).

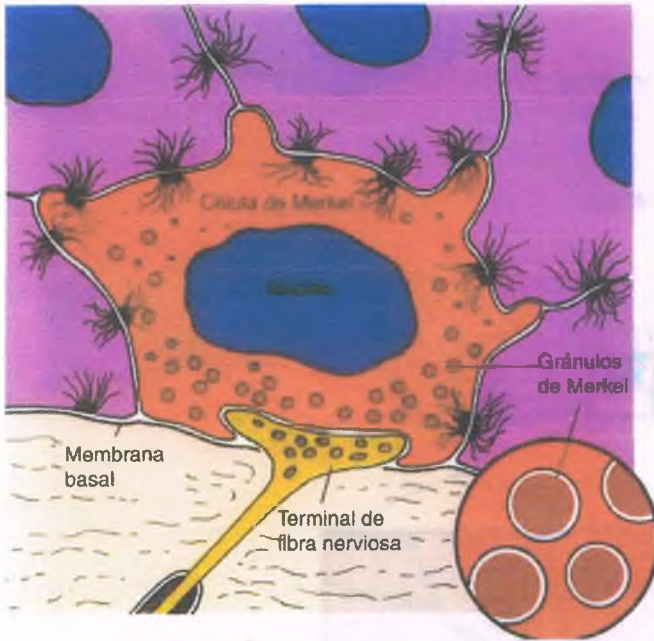


Figura 24-6. La célula de Merkel, que difiere de otras células inmigrantes, forma desmosomas con los queratinocitos y se encuentra adherida a una placa nerviosa pequeña (terminal de la fibra nerviosa). Sus gránulos limitados por membrana y de núcleo denso son distintivos.

inmunoglobulinas (Ig) G y E. En la inmunohistoquímica se identifican por la presencia de CD1a o, de manera menos específica, la proteína S-100.

CÉLULAS DE MERKEL: En ocasiones clasificadas como células "inmigrantes", las células de Merkel pudieran ser queratinocitos basales especializados. Forman desmosomas con los queratinocitos y expresan queratinas de manera similar a los queratinocitos. Generan proyecciones digitales cortas y romas de origen citoplasmático que penetran al interior de los queratinocitos adyacentes. Las células de Merkel no se identifican en todas las regiones de la epidermis, pero se distribuyen en regiones especiales, como los labios, la cavidad oral, la capa externa de la raíz de los folículos pilosos y la piel de la palma en la región de los dedos. Cuentan con un orgánulo distintivo, un gránulo con núcleo denso unido a la membrana, con 100 nm de diámetro o más (fig. 24-6). Los estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales sugieren que las células de Merkel desempeñan una función neurosecretora. La cara basal de esta célula se encuentra en aposición a una placa nerviosa pequeña, que se conecta a un axón miélnico por medio de otro axón amielínico corto. Esta estructura compleja pudiera funcionar como un mecanorreceptor táctil.

MEMBRANA BASAL: La zona de la membrana basal (ZMB) es una interfase entre la dermis y la epidermis, y su función es tan diversa como compleja es su estructura (fig. 24-7). Es responsable de la adherencia entre la dermis y la epidermis, y quizá funciona como un filtro selectivo de macromoléculas. También es el sitio en que se depositan inmunoglobulinas y complemento en ciertas afecciones cutáneas. La mayor parte de las estructuras de la ZMB se sintetizan en las células de la epidermis. La lámina basal es la característica organizativa primaria de la ZMB, y es responsable de la polaridad de las células epiteliales y de la expresión de ciertos genes de la queratina. Desde la perspectiva ultraestructural, la lámina basal incluye:

- Las porciones profundas de los queratinocitos basales, que incluyen su membrana plasmática y tonofilamentos que se acoplan a la cara profunda de los hemidesmosomas

- Los hemidesmosomas, con su placa subendosómica densa
- Filamentos de anclaje, que se extienden a partir de las placas subendosómicas densas, a través de la lámina transparente, y se insertan en la lámina densa
- La lámina transparente, una capa electrotransparente que contiene proteínas de adherencia
- La lámina densa, compuesta ante todo por colágeno tipo IV
- Las fibras de anclaje, que son formaciones de colágeno tipo VII que se extienden una distancia corta a partir de la cara interna de la lámina densa, hasta alcanzar la dermis papilar
- Las microfibrillas, que se caracterizan por fibrillas elásticas largas y delicadas que se mezclan con el sistema fibrilar elástico subyacente de la piel

Ciertos componentes antigénicos se identificaron en la ZMB, y algunos desempeñan papeles establecidos en la enfermedad cutánea, en particular los trastornos ampollosos. La laminina es una glucoproteína que se encuentra en la lámina transparente y la lámina densa de todas las ZMB. Facilita la organización de las macromoléculas de la ZMB y promueve el acoplamiento de las células a la matriz extracelular. La laminina se une al colágeno tipo IV. Se identificaron antígenos del penfigoide ampolloso utilizando anticuerpos obtenidos de pacientes con el trastorno ampolloso que lleva el mismo nombre (y que se analiza más adelante). Los antígenos BPAG1 y BPAG2 (colágeno tipo XVII) son constituyentes normales de la unión dermoepidérmica, pero las ZMB ubicadas en torno a estructuras anexas y vasos sanguíneos carecen de ellos. Estos antígenos del penfigoide ampolloso se ubican en los hemidesmosomas y en el citoplasma de los queratinocitos basales. El colágeno tipo IV se encuentra en la lámina densa de todas las ZMB. Es el componente más superficial de la red compleja de fibras de colágeno de la dermis, y es importante para el acoplamiento dermoepidérmico. El colágeno tipo VII se ubica en la región profunda de la lámina basal, en las fibras de anclaje. Los antígenos de las fibrillas de anclaje (AF-1 y AF-2) residen al interior de las fibrillas de anclaje y quizá dentro de la porción inferior de la lámina densa.

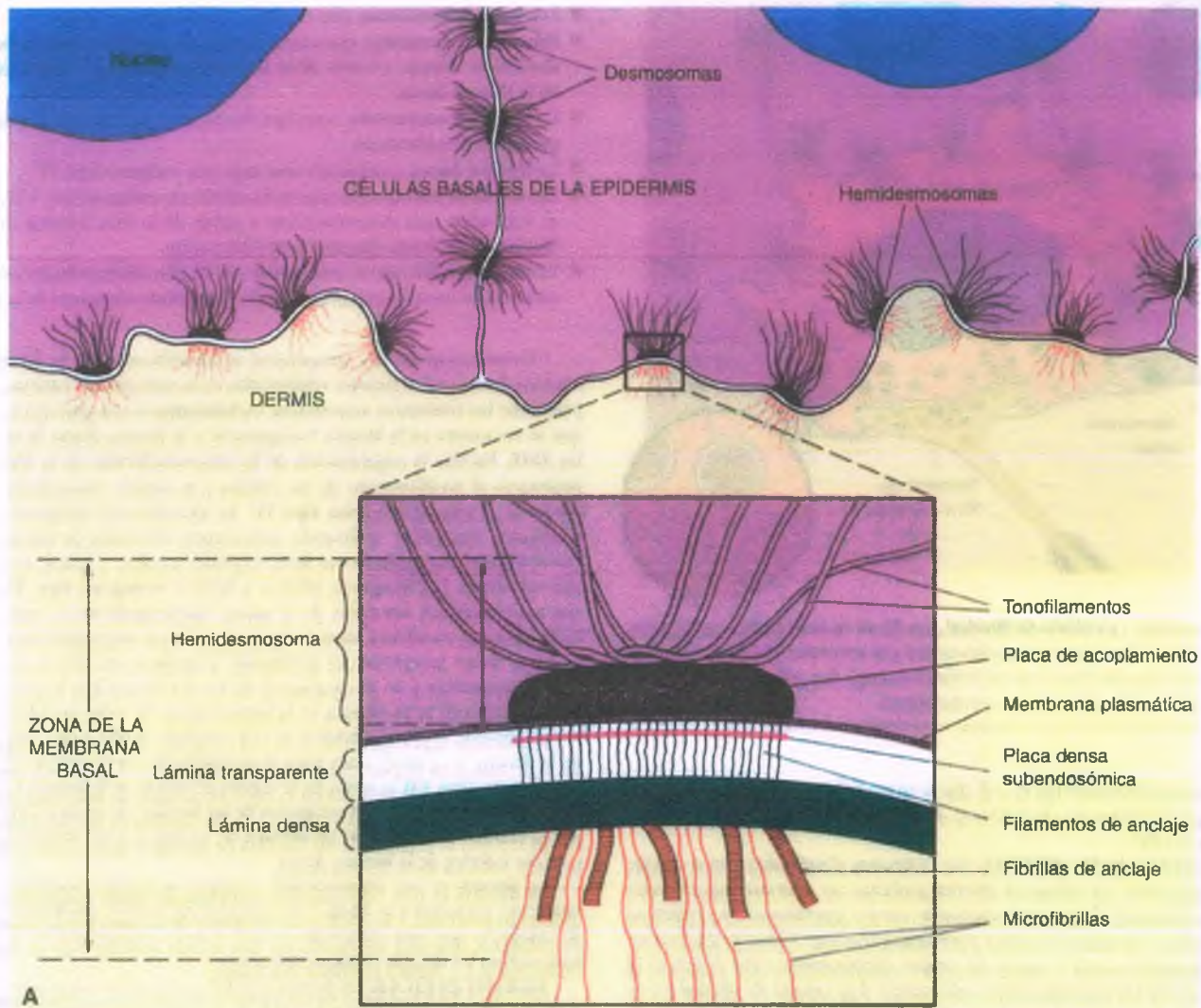
La dermis es una organización compleja de tejido conjuntivo en ubicación profunda a la ZMB, y se compone de manera predominante de colágeno, que está contenido en una matriz acelular rica en ácido hialurónico. La dermis contiene dos zonas:

DERMIS PAPILAR: La dermis papilar es una zona delgada inmediata en sentido profundo a la ZMB de la epidermis. Esta región se tiñe rosa pálido cuando se utilizan hematoxilina y eosina, y su organización parece mala cuando se estudia utilizando el microscopio óptico (figs. 24-1 y 24-2). Las fibrillas delicadas de colágeno son las estructuras más evidentes. Este tejido conjuntivo delicado se extiende a modo de manguito en torno a los vasos sanguíneos, los nervios y las estructuras anexas. Toda esta red de colágeno se conoce como **dermis adventicia**.

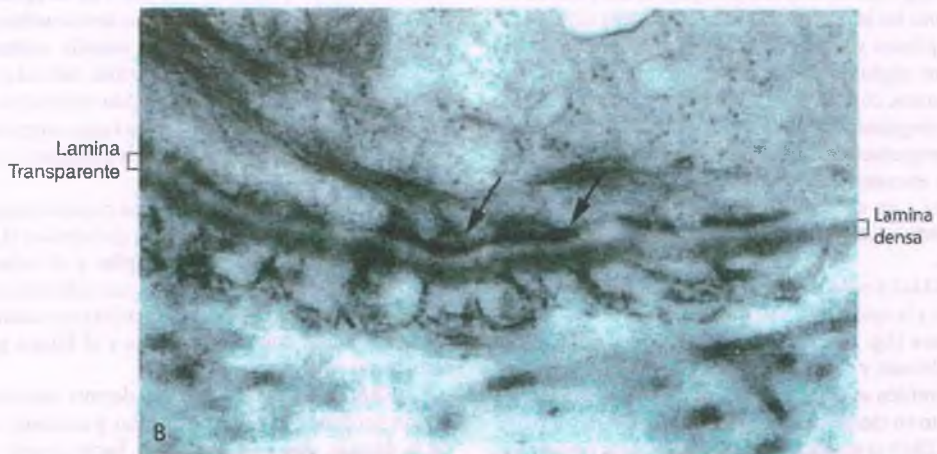
La dermis papilar suele alterarse cuando existe alguna enfermedad epidérmica, a la vez que trastornos que afectan al lecho vascular superficial. La epidermis, la dermis papilar y el lecho vascular superficial reaccionan en conjunto, e influyen uno sobre otro en formas complejas. Algunos trastornos cutáneos primarios con manifestaciones sistémicas escasas o nulas, como la psoriasis y el liquen plano, afectan a estas estructuras superficiales.

DERMIS RETICULAR: La dermis reticular se ubica en una región profunda a la dermis papilar y contiene casi todo el colágeno de la dermis, que se organiza en haces gruesos y se asocia a fibras elásticas (fig. 24-1). La dermis reticular y el tejido subcutáneo (que también se reconoce como una estructura cutánea) son ubicaciones menos comunes para los cambios patológicos. Si se alteran, lo hacen con frecuencia como una manifestación de alguna enfermedad sistémica (p. ej., escleroderma [esclerosis sistémica progresiva] y eritema nudoso).

VASCULATURA CUTÁNEA: La sangre que circula por la piel tiene distintas funciones. La piel, por medio de su red vascular, es importante



A



B

Figura 24-7. Interfase dermoepidérmica y zona de la membrana basal. **A.** En esta interfase de estructuras epiteliales y del mesénquima se ubica la zona de la membrana basal, una estructura compleja a la que en su mayor parte sintetizan las células basales de la epidermis. Cada una de sus estructuras complejas constituye un elemento susceptible para trastornos específicos, desde los tonofilamentos y las placas de acoplamiento de las células basales hasta las fibrillas de anclaje y las microfibrillas. **B.** Una micrografía electrónica muestra las placas de acoplamiento hemidesmosómicas con sus tonofilamentos en inserción (flecha). Las placas densas subendosómicas, la lámina transparente, la lámina densa y las fibrillas de anclaje subyacentes pueden apreciarse en forma adecuada.

para la regulación de la temperatura. Muchos aspectos de la inflamación cutánea afectan a la vasculatura cutánea superficial.

Una arteriola ascendente se origina a partir de las arterias en el tejido subcutáneo, y atraviesa de manera directa gran parte de la dermis reticular (fig. 24-1). En la región externa de la dermis reticular, junto con otras arteriolas ascendentes similares, se forma un plexo superficial arteriolar. Una arteriola terminal se extiende a partir de este plexo hacia cada papila de la dermis, donde se forma un capilar arterial. El capilar arterial da un giro de 180°, y en su descenso se convierte en un capilar venoso y luego en una vénula poscapilar. Estas vénulas se unen para constituir un plexo venular complejo en la dermis reticular, en una zona en profundidad inmediata a la dermis papilar. El extremo venular de esta estructura vascular tiene importancia en las respuestas inflamatorias cutáneas.

Los vasos linfáticos cutáneos conforman una red aleatoria, que se origina a partir de los capilares linfáticos cercanos a la epidermis. Se forma entonces un plexo linfático superficial, desde del cual los canales linfáticos drenan hacia los ganglios linfáticos regionales. Los canales linfáticos participan en el drenaje de los fluidos hísticos y la metástasis de los cánceres cutáneos, en particular el melanoma maligno. Los linfáticos cutáneos cuentan, en el mejor de los casos, con una lámina basal incompleta.

Las células cebadas derivan de la médula ósea y de ordinario se ubican en torno a las vénulas de la dermis. Las células cebadas liberan sustancias vasoactivas y quimiotácticas, median la inflamación de todos los tipos y proliferan en diversos trastornos que se agrupan bajo el concepto de **urticaria pigmentosa** (fig. 24-8).

FOLÍCULOS PILOSOS: Los folículos pilosos se forman en la epidermis primitiva y crecen en dirección profunda a través de la dermis, y también hacia la superficie, atravesando la epidermis. El pelo en crecimiento en la piel cabelluda y la región de la barba cuenta con bulbos de tejido epitelial y mesenquimatoso incluido con firmeza en el tejido subcutáneo. Un corte en sentido vertical de un bulbo revela una cubierta de células productoras de queratina en división activa, que se disponen en capas que se unen en la cima del bulbo para constituir el cuerpo cilíndrico del pelo. Los pelos en diferenciación forman el techo del bulbo epitelial e interactúan con una isla de melanocitos que aporta la melanina a los queratinocitos que pasan por ese punto. Este proceso da origen al color del cabello. Los queratinocitos pierden su núcleo al tiempo que forman el producto final, el cuerpo cilíndrico del pelo. El pelo rizado se forma a partir de bulbos angulados; de los bulbos redondos se desarrolla el pelo lacio.

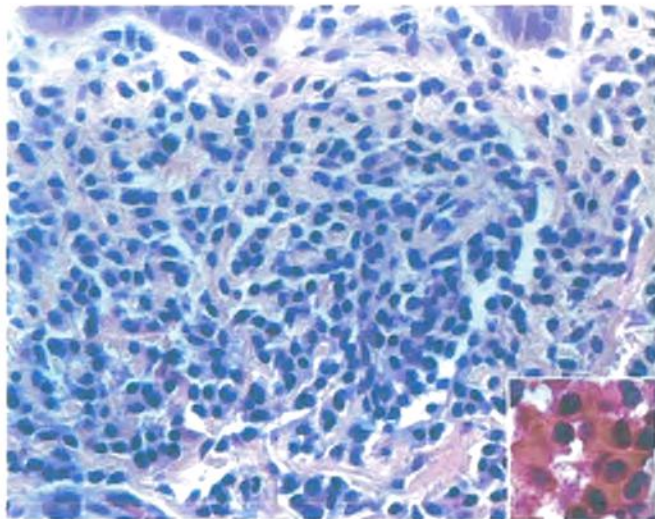


Figura 24-8. Urticaria pigmentosa. Las células cebadas ocupan y expanden la dermis papilar. El citoplasma de las células cebadas contiene gránulos ricos en esterasa del cloroacetato, que les confiere un tono rojo en esta tinción de Leder (**recuadro**), una característica distintiva útil.

CICLO DEL PELO: El pelo crece de manera cíclica. En cualquier momento, el 90% de los pelos se encuentra de ordinario en la fase **anágena**, de crecimiento activo. Muestran distribución en mosaico y se encuentran dispersos entre los pelos que no tienen evidencia de crecimiento activo, los pelos en fase **telógena**. Los pelos que se encuentran en proceso de detención del crecimiento, en la fase **catágena**, conservan su cuerpo piloso. Los pelos en fase catágena terminan en la dermis reticular profunda como en estructuras un tanto ensanchadas similares a bastos, cada una de las cuales se encuentra circundada por un anillo de queratinocitos nucleados. En ellos no es posible identificar los bulbos pilosos, y la lámina densa que circunda al pelo en fase catágena muestra engrosamiento intenso.

Al tiempo que se alcanza la fase telógena (fóliculo en reposo), el extremo del pelo se retrae hasta el nivel del músculo erector del pelo. El cuerpo del pelo pudiera estar ausente, puesto que ya no se encuentra unido a la base, lo que deja tan sólo un remanente del folículo original. A pesar de esto, existe un tracto mesenquimatoso delicado vascularizado, el tracto telógeno, que se extiende a partir de la punta atenuada. En la cima de este tracto se forma de nuevo un pelo temprano en fase anágena, a partir de las células troncales del folículo. Al crecer sigue una vía delicada a través de la dermis reticular hasta llegar al panículo, donde forma un folículo maduro en fase anágena y un pelo nuevo.

ALOPECIA: La alopecia, que en el lenguaje coloquial se denomina calvicie, hace referencia a la pérdida del pelo. La **alopecia común**, que afecta tanto a varones como a mujeres, deriva de una interacción compleja y mal definida de herencia y factores hormonales. Los varones castrados antes de la pubertad conservan en el pelo de la piel cabelluda y no presentan crecimiento de la barba. Por otra parte, la administración de testosterona a estos varones castrados permiten el crecimiento de la barba y pudiera inducir el desarrollo de calvicie con patrón masculino. La pérdida del pelo de la piel cabelluda induce la sustitución del folículo piloso terminal grande por un folículo piloso “veloso” diminuto, que es el origen de la “pelusilla” delicada que aparece en las mejillas de las mujeres y la región del pómulo en los varones.

El pelo en crecimiento es una estructura en que existe mitosis activa, y muchos trastornos sistémicos inducen la suspensión de la mitosis en ese sitio y la alopecia subsecuente. Si la enfermedad cede, reinicia la actividad mitótica y se presenta de nuevo el crecimiento. Si a un paciente se le somete a un régimen antimitótico potente (p. ej., quimioterapia), los folículos pilosos dejan de crecer, se pierde el pelo y se desarrolla un folículo en fase telógena. Cuando la terapia se suspende se reinicia el ciclo del pelo. Casi cualquier tipo de inflamación del folículo puede inducir la fase telógena. Si la fibrosis distorsiona el tracto telógeno (la línea para el crecimiento nuevo) el resultado es la alopecia cicatricial, con pérdida permanente de ese folículo.

La **alopecia areata** es un área circunscrita de pérdida de pelo, por lo general en la piel cabelluda, no obstante pudieran afectarse otras regiones del organismo. Se identifica un infiltrado linfocítico energético en torno al bulbo piloso, que determina la formación de pelos en fase telógena y pérdida del pelo. La alopecia areata puede de hecho derivar de distintas afecciones. Este patrón histológico y la asociación del fenómeno a la herencia de ciertos alelos de HLA clase II (en particular, HLA-DQ3) se han interpretado como evidencia de una etiología autoinmunitaria. Por lo general no se presenta cicatrización y el pelo puede volver a crecer en forma normal tras períodos variables.

PELO VELLOSO: Estos pelos finos pudieran desempeñar algún papel en la percepción táctil en muchos mamíferos, no obstante en el humano carecen de función. En la microscopia los pelos vellosos son pelos diminutos en fase anágena, con un bulbo activo pequeño que se ubica en posición alta dentro de la dermis reticular, junto con glándulas sebáceas pequeñas.

FOLÍCULOS SEBÁCEOS: Estas estructuras se desarrollan durante la pubertad y tienen importancia clínica puesto que son la estructura en que se ubica el **acné**. Los folículos sebáceos cuentan con un pelo veloso diminuto en su base. La zona central de la cara cuenta con glándulas sebáceas grandes que hacen parecer más pequeños a los pelos vellosos, y que inundan el canal del folículo con sebo.

Enfermedades de la epidermis

La ictiosis se caracteriza por engrosamiento epidérmico y formación de escamas

Las dermatosis ictiosiformes, muchas de las cuales son hereditarias, constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por el engrosamiento marcado del estrato córneo. El término ictiosis hace referencia a la similitud entre la piel enferma y escamas gruesas parecidas a las del pescado (fig. 24-9). Varias ictiosis infrecuentes se relacionan con otras anomalías, como anomalías del metabolismo lipídico, trastornos neurológicos, osteopatías y cáncer.



PATOGENIA MOLECULAR: Existen tres defectos generales involucrados en la cornificación epidérmica excesiva de la ictiosis:

- Incremento de la cohesión de las células del estrato córneo, que quizá se vincule con anomalías del metabolismo lipídico
- Queratinización anómala, que se manifiesta por anomalías de la formación de los tonofilamentos y la síntesis queratohialina, así como cornificación excesiva
- Incremento de la proliferación de las células basales, que se relaciona con una disminución del tiempo de tránsito de los queratinocitos a través de la epidermis



PATOLOGÍA: Todas las ictiosis (con la posible excepción de la ictiosis laminar) muestran un estrato córneo de grosor desproporcionado en comparación con las capas nucleadas de la epidermis. Casi todos los trastornos que se caracterizan por engrosamiento de las capas epidérmicas nucleadas también muestran hiperqueratosis. Por ejemplo, el rascado crónico o el frotamiento de la piel normal producen engrosamiento de la epidermis, hiperqueratosis y fibrosis dérmica, condición que se conoce como liquen simple crónico. En esta entidad, la epidermis nucleada y el estrato córneo pueden alcanzar cada uno tres veces el grosor normal. En contraste, en la ictiosis el estrato córneo puede ser cinco veces más grueso que el normal, no obstante se sobrepone a una epidermis nucleada con delgadez desproporcionada.

Ictiosis vulgar

La ictiosis vulgar es un trastorno autosómico dominante de la queratinización, que se caracteriza por hiperqueratosis y disminución o ausencia de los gránulos queratohialinos de la epidermis (fig. 24-10). La piel con escamas se forma a partir del incremento de la cohesión de las estructuras del estrato córneo. El estrato granuloso atenuado tiene una sola capa con gránulos queratohialinos pequeños y defectuosos. La disminución o la ausencia de la síntesis de profilagrina, un "pegamento" de los filamentos de queratina, es la responsable de estos defectos.

La ictiosis vulgar es el prototipo del engrosamiento desproporcionado de la capa córnea. El estrato córneo es laxo y cuenta con un aspecto de canasta tejida, que difiere del normal tan sólo en cantidad. La capa granulosa se encuentra muy disminuida y con frecuencia está ausente (fig. 24-9 B). En el análisis ultraestructural, los gránulos queratohialinos son pequeños y tienen aspecto de esponja, una característica que revela defectos de la síntesis. Las capas basal y espinosa son normales. Así, el defecto primario en la ictiosis vulgar se ubica en las capas granulosa y córnea, las zonas de la epidermis que son responsables de la fase final de queratinización y cornificación.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La ictiosis vulgar es la ictiosis más frecuente entre estos trastornos y se inicia en una fase temprana de la niñez. Es frecuente identificar un antecedente familiar de la afección. Se forman escamas blancas pequeñas en las superficies extensoras de las extremidades, así como en el tronco y la cara. El trastorno suele durar toda la vida, pero casi todos los individuos pueden mantenerse sin escamas mediante la aplicación de un tratamiento tópico.

Una condición clínica e histológica similar a la ictiosis vulgar se vincula en ocasiones con otros trastornos o pudiera seguir al consumo de drogas. Los linfomas, en particular la enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias, los trastornos granulomatosos sistémicos y la enfermedad del tejido conjuntivo pueden asociarse a la ictiosis. Las drogas pueden inducir ictiosis al interferir con vías similares del metabolismo de lípidos.

Ictiosis ligada al cromosoma X

Esta condición es un trastorno epidérmico hereditario que, en su variante recesiva se caracteriza por retraso de la disolución de los

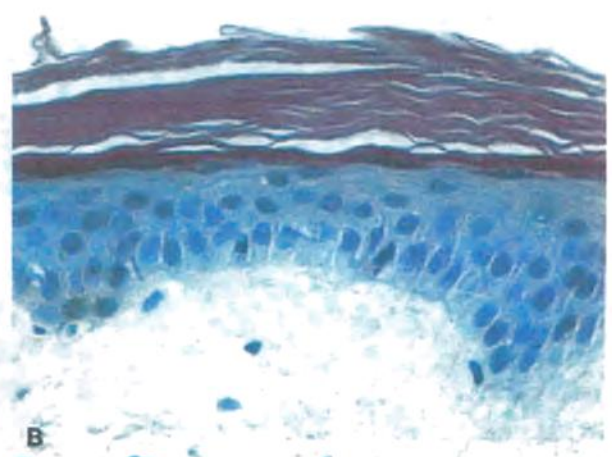


Figura 24-9. Ictiosis vulgar. A. Escamas no inflamatorias similares a las del pescado, que se evidencian en el muslo de un paciente con antecedente familiar intenso de ictiosis vulgar. B. Existe un engrosamiento desproporcionado del estrato córneo respecto del grosor normal de la capa epidérmica nucleada. El estrato granuloso es delgado y se encuentra ausente en algunos puntos.

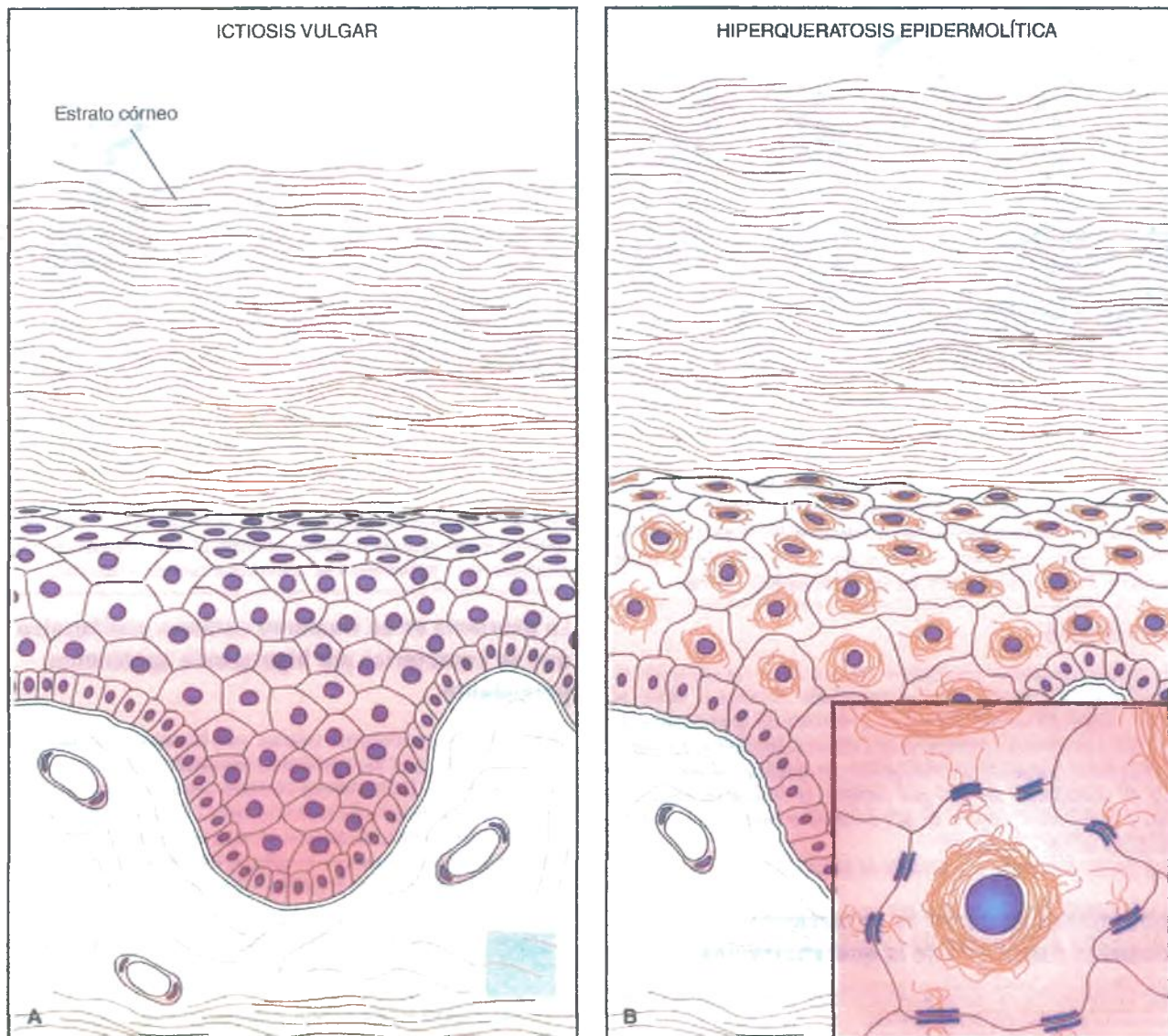


Figura 24-10. A. Ictiosis vulgar. B. Hiperqueratosis epidermolítica. Los dos trastornos se caracterizan por el engrosamiento relativo del estrato córneo en comparación con las capas nucleadas. La hiperqueratosis epidermolítica se caracteriza por la síntesis anómala de queratina, que se manifiesta por la existencia de filamentos enredados en torno al núcleo (recuadro).

discos desmosómicos en el estrato córneo, por efecto de una deficiencia de sulfatasas de los esteroides. La sulfatasa de los esteroides de ordinario degrada al producto del cuerpo de Odland, el sulfato de colesterol, que determina la adherencia celular en el estrato córneo profundo. La acción insuficiente de la sulfatasa de los esteroides sobre el sulfato de colesterol conduce a la cohesión persistente del estrato córneo, pero en este trastorno la capa granulosa está conservada.

Hiperqueratosis epidermolítica

Esta ictiosis congénita autosómica dominante se caracteriza por eritrodermia generalizada, piel ictiosiforme y formación de ampollas. *El trastorno deriva de mutaciones en los genes K1 o K10 de la queratina (cromosomas 12 y 17, respectivamente), que codifican las queratinas en la epidermis suprabasal.* Estas mutaciones determinan un ensamblaje deficiente de los tonofilamentos de queratina y alteran su inserción en los desmosomas. El desarrollo normal del citoesqueleto se compro-

mete, lo que trae consigo la "lisis" epidérmica y una tendencia a la formación de vesículas.

En la hiperqueratosis epidermolítica los queratinocitos suprabasales contienen tonofilamentos eosinófilos gruesos que se enrollan en torno al núcleo con disposición concéntrica (fig. 24-11). El citoplasma cuenta con una zona clara (vacuolización) periférica a los tonofilamentos perinucleares, no obstante en la periferia de la célula estos filamentos se condensan de nuevo. Se aprecian gránulos queratohialinos grandes. El estrato córneo muestra engrosamiento desproporcionado (fig. 24-10).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La hiperqueratosis epidermolítica se manifiesta por la formación de ampollas en el momento del nacimiento o poco después. Puede ser generalizada o localizarse en ciertas áreas del organismo. Además de la desfiguración cosmética, el problema primordial que genera deriva de la infección bacteriana secundaria.

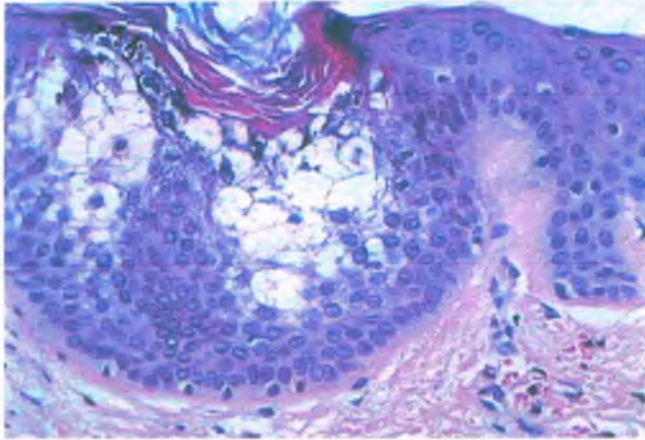


Figura 24-11. Hiperqueratosis epidermolítica. Los queratinocitos del estrato espinoso contienen tonofilamentos en macizos. El resultado es que su citoplasma adquiere un aspecto en gran medida claro. En la región superficial del estrato espinoso, las fibrillas en macizos se compactan aún más y se enredan en torno al núcleo, lo que trae consigo la aparición de un citoplasma oscuro que se condensa alrededor del núcleo. Estas células se separan una de otra, lo que da origen a la epidermolísis. A la derecha se aprecia una porción de epidermis normal.

Ictiosis laminar

Este trastorno congénito autosómico recesivo de la cornificación se caracteriza por la ictiosis grave y generalizada. De manera típica, la cohesión mayor del estrato córneo se acompaña de queratinomas numerosos y un aumento anómalo de la sustancia intercelular. *La enfermedad muestra una genética heterogénea, no obstante con frecuencia deriva de mutaciones del gen que codifica la transglutaminasa 1 (región cromosómica 14q11), lo que conduce a una secreción deficiente de los cuerpos laminares.*

Las ictiosis principales se comparan en la tabla 24-1.

La enfermedad de Darier es un trastorno autosómico dominante de la queratinización

La enfermedad de Darier, también conocida como queratosis folicular, se caracteriza por queratosis multifocales.



PATOGENIA MOLECULAR: La enfermedad de Darier se vincula con un defecto de la matriz intercelular. El gen específico afectado, el *ATP2A2* en la región cromosómica 12q23-24, codifica una bomba de calcio del retículo endoplasmático, y su mutación pudiera ejercer un efecto directo sobre el ensamblaje de los desmosomas que depende de calcio. Muchos problemas neuropsiquiátricos en estos pacientes también pudieran vincularse con las mutaciones del *ATP2A2*.



PATOLOGÍA: En el estudio microscópico, la pápula verrugosa de la enfermedad de Darier muestra una hendidura suprabasal. Por arriba y a un lado de la hendidura, los queratinocitos disqueratósicos con citoplasma eosinófilo contienen fibrillas que se enredan en torno al núcleo (fig. 24-12). El techo de la hendidura está constituido por una columna de material queratósico compacto.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La enfermedad de Darier aparece por vez primera en una fase tardía de la niñez o en la adolescencia, a manera de pápulas del color de la piel sobre las que más adelante se forman costras. Las áreas afectadas cuentan con muchas elevaciones verrucosas, de 2 mm a 4 mm de diámetro, que predominan en el tórax, los pliegues nasolabiales, la espalda, la piel cabelluda, la frente, los pabellones auriculares y la región inguinal.

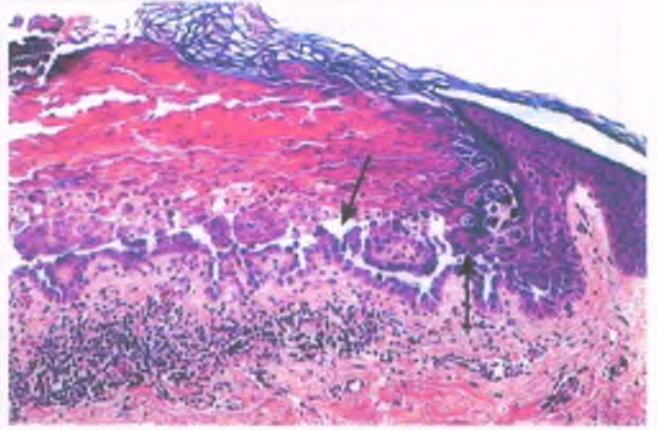


Figura 24-12. Enfermedad de Darier. Casi toda la epidermis muestra disqueratosis acantolítica focal. Se observa una porción de epidermis normal (derecha). En la lesión existe una hendidura suprabasal (flechas) con algunos queratinocitos con adhesión anómala (acantolíticos) escasos, sobre los que se aprecian hiperqueratosis y paraqueratosis. La hendidura no es una vesícula, puesto que una vesícula verdadera contiene células inflamatorias y fluido tisularhístico. La disqueratosis es visible por encima de la hendidura.

La psoriasis es un trastorno cutáneo proliferativo que se caracteriza por hiperplasia epidérmica persistente

La psoriasis es un trastorno crónico, con frecuencia familiar, que se caracteriza por placas descamativas eritematosas grandes, que de ordinario aparecen en las superficies cutáneas extensoras. Afecta a entre el 1 y el 2% de la población de todo el mundo. La psoriasis puede presentarse a cualquier edad, no obstante alcanza su incidencia máxima en la fase tardía de la adolescencia. Resulta interesante que la condición no se identifique en americanos nativos y sea rara en asiáticos.



PATOGENIA MOLECULAR: La patogenia de la psoriasis se conoce de manera deficiente y tiene probabilidad de ser multifactorial.

FACTORES GENÉTICOS: Es incuestionable que la psoriasis cuenta con un componente genético, sin embargo sólo una tercera parte de los pacientes con psoriasis muestra el antecedente familiar de la patología. Cuanto más grave es la enfermedad, mayor es la probabilidad de que exista un antecedente familiar. La sospecha de la base genética de la psoriasis descansa en distintas observaciones: 1) existe incremento de la incidencia entre familiares e hijos de personas con psoriasis; 2) existe una concordancia del 65% para la psoriasis en gemelos monocigotos, y 3) se aprecia aumento de la prevalencia en individuos con ciertos haplotipos HLA, en particular HLA-B13, HLA-B17, HLA-Bw57 y, en particular, HLA-Cw6. De hecho, los individuos con HLA-Cw6 tienen entre 10 y 15 veces más probabilidades de desarrollar psoriasis que la población general. Se piensa que el determinante genético principal de la susceptibilidad es un segmento de 300 kb que se ubica en la zona del MHC tipo I de la región cromosómica 6p21, que se conoce como PSORS1.

FACTORES INMUNOLÓGICOS: Los linfocitos T se consideran en la actualidad elementos clave para la patogenia de las lesiones psoriásicas. La erupción de las lesiones psoriásicas coincide con infiltración epidérmica por células T. En contraste, la resolución de las placas psoriásicas, ya sea espontánea o inducida con tratamiento, se produce tras la desaparición o la reducción del número de células T en la epidermis. Se informa de manera repetida de que los supe-

TABLA 24-1

Comparación de las ictiosis principales

Tipo de ictiosis	Patrón de herencia	Presencia al nacer	Mecanismo patógeno	Histología
Ictiosis vulgar	Autosómico dominante	No; inicio durante la niñez	Recambio epidérmico normal Queratosis por retención secundaria a un defecto de la disolución de los mecanismos de adhesión en el estrato córneo	Hiperqueratosis, estructura laxa, con grosor desproporcionado en comparación con el estrato espinoso más bien delgado Capa granulosa delgada con gránulos queratohialinos anómalos
Ictiosis ligada al sexo	Recesivo ligado al cromosoma X	Sí; el inicio puede ocurrir durante la infancia	Recambio epidérmico normal Ausencia constitucional de sulfatasa de los esteroides y arilsulfatasa-C Queratosis por retención secundaria a la incapacidad para degradar el sulfato de colesterol, una sustancia con importancia para la adhesión del estrato córneo	Estrato córneo compacto, grueso en desproporción Capa granulosa normal Sólo engrosamiento discreto del estrato espinoso
Hiperqueratosis epidérmica	Autosómico dominante	Sí	Incremento de la multiplicación de las células germinativas y disminución del tiempo de tránsito celular por la epidermis Defecto de los genes de la queratina <i>K1</i> y <i>K10</i> , las queratinas específicas de diferenciación de la epidermis suprabasal	Los tonofilamentos se acumulan en la periferia de la célula y desarrollan una asociación distorsionada con los desmosomas, que puede desencadenar una adhesión disfuncional (acantólisis) de los queratinocitos epidérmicos y la formación de vesículas; es raro que se afecte toda la piel
Ictiosis laminar	Autosómico recesivo	Sí	Aumento del número de queratinomas y del volumen de la sustancia intercelular; defectos de la acilación de la transglutaminasa y de la secreción de cuerpos laminares	Hiperqueratosis moderada; capa granulosa normal o engrosada

rantígenos estreptocócicos tienen capacidad para inducir la expresión de los antígenos linfocitarios cutáneos, que permiten a las células T migrar hacia la piel. Por último, los linfocitos T de pacientes con psoriasis pueden producir placas similares a las psoriásicas cuando se transfieren a ratones sin pelo.

FACTORES AMBIENTALES: Las lesiones clínicas pueden presentarse en cualquier sitio de la piel. En este contexto, existen diversos estímulos, como la lesión física ("fenómeno de Köbner"), la infección, ciertas drogas y la fotosensibilidad, capaces de inducir la formación de lesiones psoriásicas en la piel en apariencia normal. La patogenia de las placas psoriásicas puede apreciarse al comparar el efecto del traumatismo cutáneo crónico en individuos con y sin psoriasis. La irritación crónica de la piel de una persona normal, como la que se produce por el frotamiento repetido, produce una placa cutánea descamativa e indurada, psoriasiforme desde las perspectivas clínica e histológica. Sin embargo, la lesión desaparece una

vez que el trauma cesa. En los pacientes con psoriasis, incluso un traumatismo menor conduce a la formación de placas psoriásicas, que pueden persistir durante años tras la lesión inicial.

PROLIFERACIÓN CELULAR ANÓMALA: Existen pruebas que sugieren que la desregulación de la proliferación epidérmica y una anomalía de la microcirculación dérmica dan origen a las lesiones psoriásicas (fig. 24-13). La proliferación anómala de los queratinocitos pudiera guardar relación con la existencia de receptores de superficie defectuosos en las células de la epidermis. La disminución de la actividad de la ciclase del adenilato en el compartimento proliferativo profundo de la epidermis se atribuye a la existencia de receptores β -adrenérgicos defectuosos. La disminución de la concentración de monofosfato-3',5' cíclico de adenosina (cAMP) altera las respuestas cutáneas al trauma en formas complejas que no se comprenden del todo.

Se postula que el incremento de las proteinasas reguladas por cAMP y el aumento de las poliaminas de peso molecular bajo se

relacionan con un efecto similar al de un factor de crecimiento. La inflamación aguda sigue al aumento de concentración de fosfolipasa A₂, que intensifica la síntesis de ácido araquidónico. A su vez, los metabolitos del ácido araquidónico producidos por la lipooxigenasa, de manera primordial el leucotrieno B₄, ejercen efectos quimiotácticos potentes sobre los neutrófilos.

CAMBIOS DE LA MICROCIRCULACIÓN: En la piel psoriásica, las asas capilares de las papilas dérmicas adquieren características venulares, y muestran capas múltiples de material de la lámina basal, lúmenes amplios y fenestraciones "en puente" entre las células endoteliales. El cambio vascular, que se produce en concierto con el incremento marcado de factores quimiotácticos para neutrófilos, conduce a la diapédesis de muchas de estas células hacia las puntas de las papilas dérmicas, y a su migración subsecuente hacia la epidermis (las "papilas chorreantes"; fig. 24-13). Este patrón inusual de inflamación neutrofilica es el que determina la formación de acumulaciones densas de neutrófilos en el estrato córneo (microabscesos de Munro), así como de la diseminación de los neutrófilos por toda la epidermis (pústulas espongiiformes de Kogoj).

En resumen, los queratinocitos de los individuos afectados por psoriasis poseen predisposición genética a la proliferación excesiva y a las anomalías de la diferenciación (fig. 24-13). Los estímulos ambientales pudieran desencadenar la liberación de citocinas y de factores de crecimiento a partir de los queratinocitos y otras células epidérmicas, y las respuestas inmunitarias e inflamatorias subsecuentes conducen al desarrollo completo de las lesiones psoriásicas.



PATOLOGÍA: Los cambios patológicos más distintivos se identifican en la periferia de la placa psoriásica crónica. La epidermis se encuentra engrosada y muestra hiperqueratosis y paraqueratosis (persistencia de los núcleos en las células del estrato córneo). La paraqueratosis puede ser circunscrita y focal, o bien ser difusa, en cuyo caso la lámina granulosa se encuentra adelgazada o ausente. Las láminas nucleadas de la epidermis se engrosan *varios tantos en las clavaz reticulares*, y con frecuencia son más delgadas por encima de las papilas dérmicas (fig. 24-14). Por su parte, las papilas se elongan y se observan como cortes de conos, con el ápice orientado hacia la dermis. En las lesiones crónicas, las papilas dérmicas tienden a observarse como "bastos" bulbosos con mango corto (figs. 24-14 y 24-15). Las crestas reticulares de la epidermis tienen un perfil recíproco al de las papilas dérmicas, lo que da origen a la formación de "bastos" dérmicos y epidérmicos entrelazados, con polaridad inversa alternante. Los capilares de las papilas dérmicas se aprecian dilatados y tortuosos (fig. 24-15). En una lesión muy temprana los cambios pudieran limitarse a la dilatación capilar y a la existencia de neutrófilos escasos "chorreando" hacia la epidermis. La hiperplasia y la hiperqueratosis epidérmicas constituyen el marco de referencia de las lesiones crónicas.

En el análisis ultraestructural, los capilares son similares a vénulas; los neutrófilos pueden emerger a partir de sus puntas y migrar hacia la epidermis, por encima de los ápices papilares. Los neutrófilos pueden localizarse en la capa espinosa de la epidermis o formar microabscesos pequeños contenidos en el estrato córneo, y pueden asociarse a áreas circunscritas de paraqueratosis (fig. 24-16).

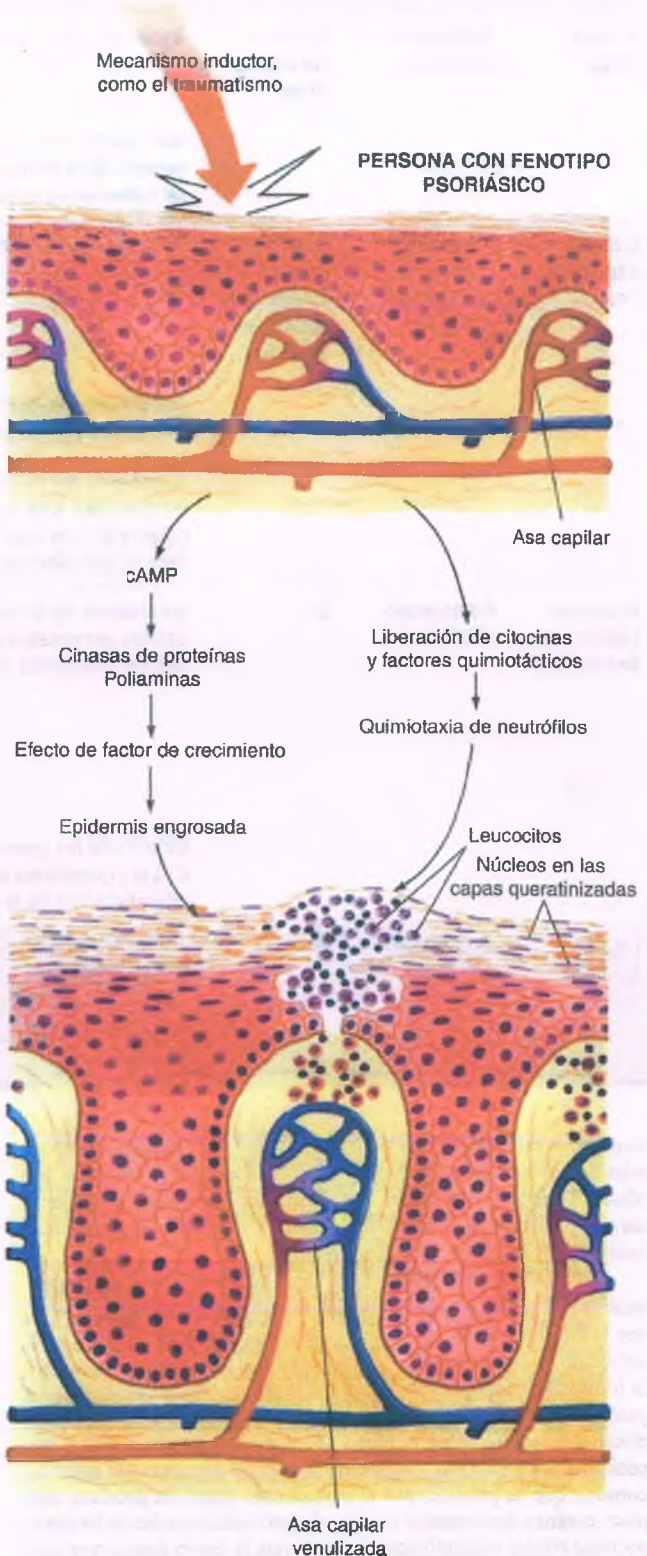


Figura 24-13. Mecanismos patogenicpatógenos en la psoriasis. El dibujo representa la pérdida de la regulación del crecimiento epidérmico, la transformación del asa capilar en una estructura venular y una variante única de inflamación neutrofilica. Se piensa que el crecimiento epidérmico alterado deriva de la existencia de receptores de superficie defectuosos en la célula epidérmica. Esto trae consigo una disminución de la concentración del monofosfato-3',5' cíclico de adenosina (cAMP), junto con los efectos que se indican. La disminución del cAMP también tiene probabilidad de guardar relación con el aumento de la producción de ácido araquidónico, que a su vez conduce a la activación del leucotrieno B (LTB-4). Este agente quimiotáctico de neutrófilos potente actúa sobre el asa capilar venulizada. Los neutrófilos emergen entonces a partir de las puntas del asa capilar en el ápice de la papila dérmica más que de la vénula poscapilar, lo que es la regla en casi todas las dermatopatías inflamatorias.

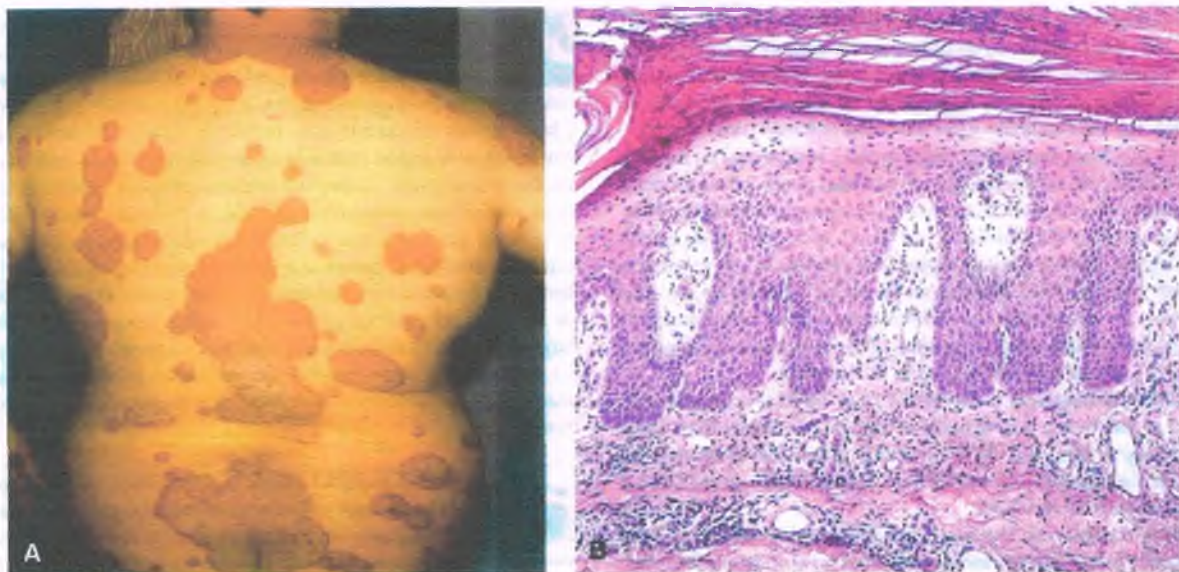


Figura 24-14. Psoriasis. Este trastorno es el prototipo de la hiperplasia epidérmica psoriasiforme. **A.** Paciente con psoriasis en quien se aprecian placas eritematosas grandes con bordes confluentes y bien definidos, que se distribuyen en el tronco. **B.** Análisis microscópico de una lesión que revela elongación uniforme en las crestas reticulares, que también afecta a las papilas dérmicas, lo que les confiere un patrón de entrelazamiento de "bastos" en posición alternante. Las papilas dérmicas se aprecian edematizadas y se ubican bajo una epidermis adelgazada (adelgazamiento suprapapilar). Existe paraqueratosis intensa, que corresponde a la escama que se identifica en la clínica.

La dermis bajo las papilas contiene un infiltrado inflamatorio mononuclear variable, conformado en su mayoría por linfocitos, que se ubican en torno al plexo vascular superficial. El proceso inflamatorio no se extiende hacia la dermis reticular subyacente.

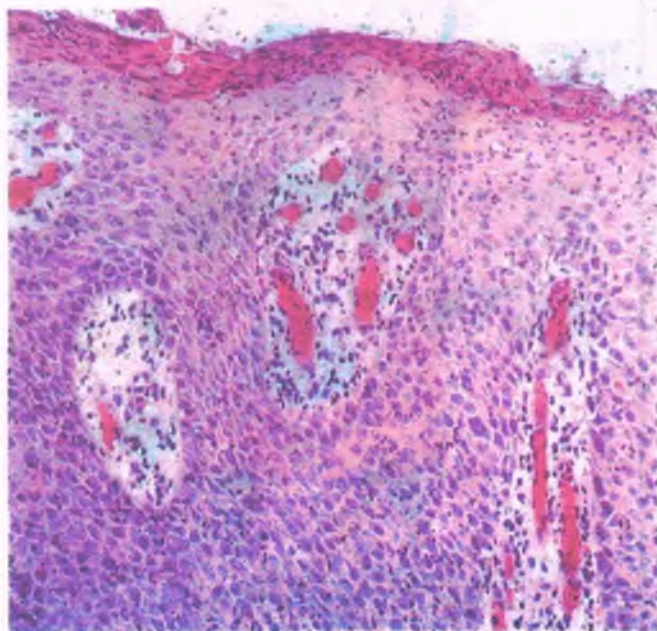


Figura 24-15. Psoriasis. Las papilas en forma de bastos contienen vénulas tortuosas y dilatadas. Las vénulas prominentes forman parte del proceso de venulización de los capilares, que pudiera tener importancia histogénica en la psoriasis. La papila en el lado *derecho* muestra un solo corte transversal de su asa capilar venular superficial, que es normal. La papila en el centro tiene cortes numerosos en su vénula, lo que revela su tortuosidad marcada.

El patrón histológico psoriasiforme es común en la patología cutánea. La dermatitis seborreica, una reacción al traumatismo crónico (liquen simple crónico) y el linfoma cutáneo de células T (micosis fungoides) muestran todos un cambio epidérmico psoriasiforme.

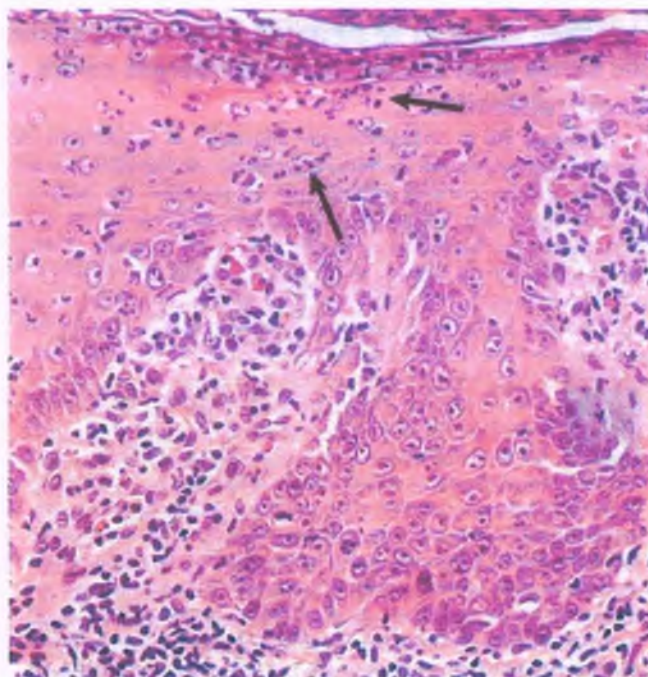


Figura 24-16. Psoriasis. Los neutrófilos migran hacia la epidermis tras emerger de los capilares venulizados en las puntas de las papilas dérmicas. Migran hacia la región superficial del estrato espinoso y el estrato córneo (*flechas*). En algunas variantes de psoriasis las pústulas son lesiones clínicas comunes.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La presentación inicial en la psoriasis es variable, y la actividad de la enfermedad, intermitente. La psoriasis familiar tiende a ser más grave que la de tipo esporádico, no obstante su gravedad varía desde la aparición de lesiones descamativas molestas sobre los codos hasta un trastorno debilitante grave que afecta la mayor parte de la piel y se relaciona en muchas ocasiones con artritis. Una sola lesión de psoriasis puede corresponder a un foco pequeño de eritema descamativo o a una placa confluyente enorme que cubre gran parte del tronco (fig. 24-14 A). Una placa atípica tiene entre 4 y 5 cm de diámetro, su borde está bien delimitado y se encuentra cubierta por una superficie de escamas plateadas. Cuando las escamas se desprenden, focos puntiformes de hemorragia que se originan a partir de los capilares dilatados de las papilas dérmicas marcan la superficie eritematosa y brillante subyacente ("signo de Auspitz").

La **artritis seronegativa** se desarrolla en el 7% de las personas con psoriasis. La tendencia a la artropatía se vincula con varios haplotipos de HLA, en particular HLA-B27. La artritis psoriásica se asemeja en gran medida a su contraparte reumatoide, aunque suele ser más leve y producir discapacidad limitada.

En algunas variantes de la enfermedad dominan las pústulas neutrófilas (**psoriasis pustulosa**). En algunos individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se observa psoriasis grave refractaria.

La **psoriasis** se ha tratado durante muchos años con alquitrán de hulla o alquitrán de madera y sus derivados, así como ditanol, un agente reductor potente. También se han utilizado corticosteroides tópicos y sistémicos. La psoriasis grave generalizada justifica el tratamiento sistémico con metotrexato. La fototerapia ("PUVA") tras la administración de psoralenos, un compuesto que absorbe rayos ultravioleta y se une al ADN, suele ser efectiva. Se han utilizado de igual manera vitamina A y derivados sintéticos de la vitamina D. En fecha más reciente se ha recurrido a modalidades terapéuticas que tienen como objetivo ciertos elementos inmunitarios de la psoriasis, como las que se dirigen contra marcadores de superficie de las células T o interfieren sus vías de señalización intracelular.

El pénfigo vulgar es un trastorno cutáneo ampolloso que deriva de la existencia de anticuerpos contra los queratinocitos

Los trastornos que se caracterizan por anomalías de la adhesión son enfermedades cutáneas en las cuales la formación de ampollas es secundaria a la disminución de la cohesión entre los queratinocitos epidérmicos. El pénfigo vulgar (del griego *pemphix*, "burbuja"), el prototipo de las enfermedades por anomalías de la adhesión, es un trastorno cutáneo crónico ampolloso que alcanza su frecuencia máxima en individuos de entre 40 y 60 años, no obstante se identifica en todos los grupos etarios, lo que incluye a los niños. Todas las razas son susceptibles, pero los individuos de ascendencia judía o mediterránea tienen el riesgo más alto.

PATOGENIA MOLECULAR: El pénfigo vulgar es un trastorno autoinmunitario: anticuerpos circulantes tipo IgG en esos pacientes reaccionan contra un antígeno epidérmico de superficie que se denomina **desmogleína 3**, una proteína de los desmosomas. La unión entre antígeno y anticuerpo causa anomalías de la adhesión, que se intensifican tras la liberación de activador del plasminógeno y, por ende, la activación de la plasmina. Esta enzima proteolítica actúa sobre la sustancia intercelular y pudiera ser el factor dominante en los trastornos de la adhesión. La internalización del complejo antígeno-anticuerpo del pénfigo, la desaparición de las placas de acoplamiento y la retracción de los tonofilamentos perinucleares pudieran actuar de manera concertada con las proteinasas para desencadenar anomalías de la adhesión y formación de vesículas (fig. 24-17). Las ampollas que se forman en el pénfigo vulgar son intraepidérmicas. En otros trastornos de tipo ampolloso que afectan la zona de la membrana basal, y que se analizan en las secciones siguientes, se forman ampollas subepidérmicas.



PATOLOGÍA: La ampolla en el pénfigo vulgar se forma debido a que las capas epidérmicas externas se separan de la lámina basal. Está pérdida de la adhesión suprabasal permite la formación de una ampolla que cuenta con la membrana basal intacta como piso y la epidermis remanente como techo (fig. 24-18). La desmogleína 3 se concentra en la región profunda de la epidermis, lo que explica la localización de la ampolla. La ampolla contiene números moderados de linfocitos, macrófagos, eosinófilos y neutrófilos. Se liberan hacia el interior de la vesícula queratinocitos redondeados peculiares, que se denominan células acantolíticas, durante el proceso de pérdida de adhesión. Las células basales permanecen adheridas a la lámina basal y constituyen una capa de "células en lápida". La pérdida de la adhesión puede extenderse a lo largo de los anexos dérmicos y no siempre es suprabasal en forma estricta. La dermis subyacente muestra un infiltrado moderado de linfocitos, macrófagos, eosinófilos y neutrófilos, que predomina en torno al lecho venular capilar.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La lesión característica del pénfigo vulgar es una ampolla grande que se rompe con facilidad y deja áreas extensas desnudas o cubiertas por costra. Las lesiones son más frecuentes en la piel cabelluda y en las membranas mucosas, así como en las áreas periumbilical y de intertrigo. Si no se administra tratamiento con corticosteroides, el pénfigo vulgar es progresivo y suele ser mortal, y gran parte de la superficie cutánea puede quedar desnuda. Los agentes inmunodepresores también son útiles como terapia de mantenimiento. Con una terapia apropiada, la tasa de mortalidad a 10 años por pénfigo vulgar es inferior al 10%.

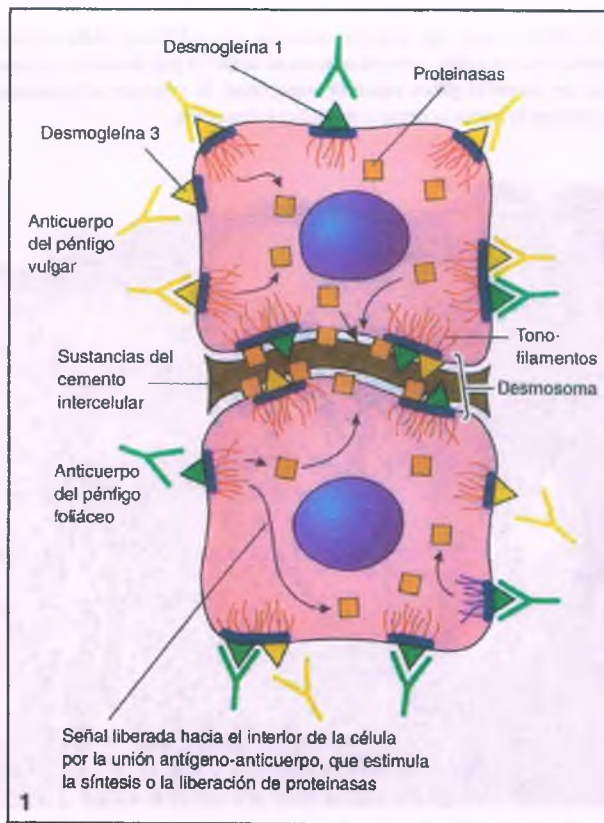


Figura 24-17. Pénfigo vulgar. Se representa un mecanismo patogénico de la adhesión suprabasal anómala. (1) Un autoanticuerpo circulante se une a un antígeno en la superficie externa de la membrana plasmática (desmosoma) de un queratinocito, lo que ocurre se produce en particular en las regiones basales.

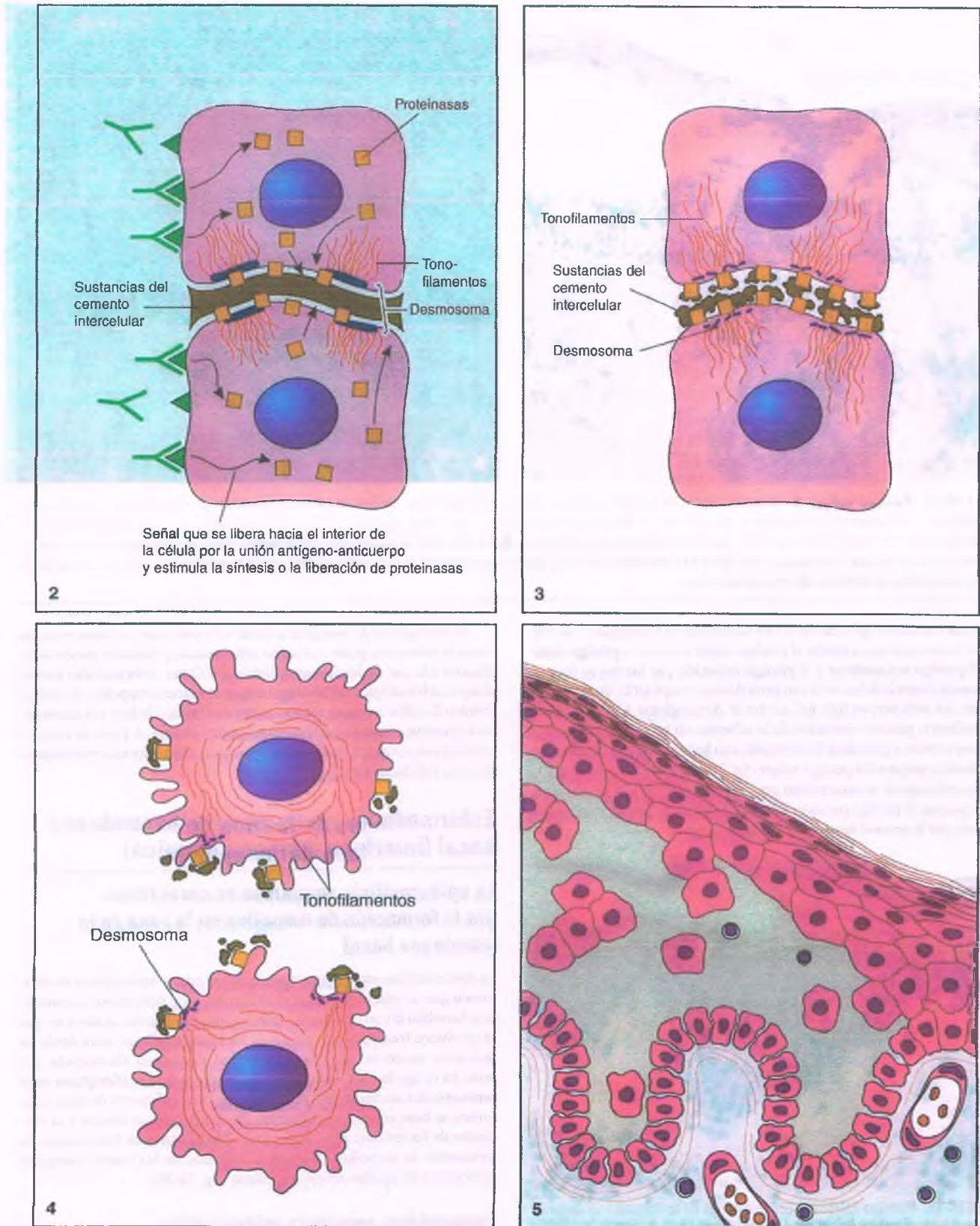


Figura 24-17. (continuación) (2) La unión antígeno-anticuerpo desencadena la liberación de una proteinasa (plasmina). (3) La proteinasa interactúa con el cemento intercelular, lo que inicia la pérdida de adhesión. (4) Los desmosomas se deterioran, los tonofilamentos se acumulan en torno al núcleo, las células se desplazan en conjunto y la separación se completa. (5) Se forma una vesícula, que suele ser suprabasal. De manera alternativa puede presentarse acantólisis por la interferencia directa con el acoplamiento a las uniones desmosómicas y adherentes.

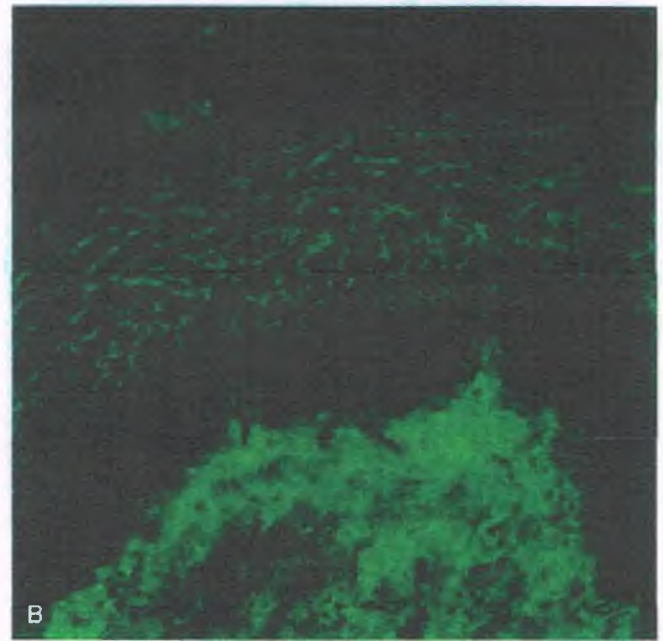
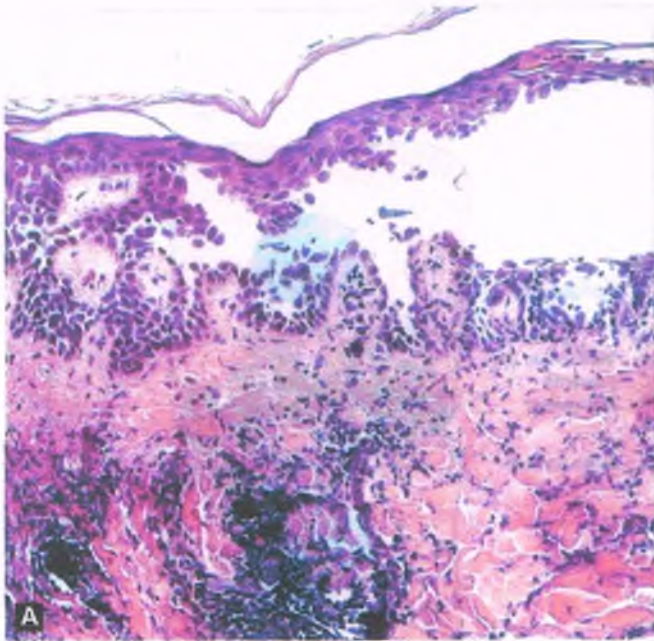


Figura 24-18. Pénfigo vulgar. **A.** Adhesión anómala suprabasal que conduce a la formación de una ampolla intraepidérmica que contiene queratinocitos acantolíticos. Los queratinocitos basales se encuentran un tanto separados entre sí, y del todo separados del estrato espinoso. Los queratinocitos basales se encuentran adheridos con firmeza a la zona de la membrana basal epidérmica. **B.** Estudio con inmunofluorescencia directa de la piel perilesional que revela la existencia de anticuerpos, casi siempre del tipo de la inmunoglobulina G, que se depositan en la sustancia intercelular de la epidermis y generan un patrón en encaje, que delinea el contorno de los queratinocitos.

Otros trastornos que derivan de las anomalías de la adhesión y tienen un mecanismo patógeno similar al pénfigo vulgar incluyen el **pénfigo foliáceo**, el **pénfigo eritematoso** y el **pénfigo inducido por fármacos** (que se relaciona la mayoría de las veces con penicilamina y captopril). En el pénfigo foliáceo, los anticuerpos tipo IgG contra la **desmogleína 1**, una proteína desmosómica, generan trastornos de la adhesión en las capas epidérmicas espinosa externa y granulosa (en contraste con las anomalías de la adhesión suprabasales propias del pénfigo vulgar; fig. 24-19). El pénfigo foliáceo y el pénfigo eritematoso se caracterizan por una anomalía de la adhesión en la capa espinosa. El pénfigo paraneoplásico se describe en relación con ciertos cánceres, por lo general tumores linfoproliferativos.

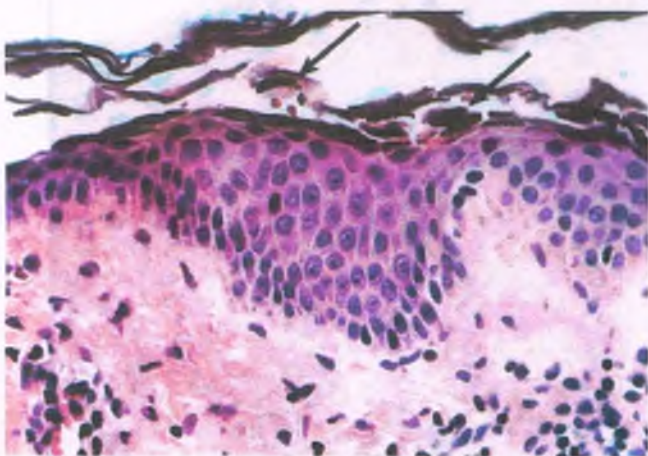


Figura 24-19. Pénfigo foliáceo. Las anomalías de la adhesión se desarrollan en el estrato espinoso superficial y el estrato granuloso (compárese el fenómeno con el que ocurrese produce en el pénfigo vulgar; figura 24-18). Queratinocitos con trastornos de la adhesión y disqueratosis del estrato granuloso (flechas), que son elementos característicos importantes.

El pénfigo puede asociarse a otras enfermedades autoinmunitarias, como la miastenia grave y el lupus eritematoso, y también puede identificarse a la par de los timomas benignos. Otras enfermedades imitan el aspecto histológico del pénfigo vulgar, de manera específica el pénfigo crónico familiar benigno (enfermedad de Hailey-Hailey) y la dermatosis acantolítica transitoria (enfermedad de Grover). A pesar de esto, los anticuerpos contra la IgG no reaccionan contra antígenos epidérmicos en estas entidades clínicas.

Enfermedades de la zona de la membrana basal (interfase dermoepidérmica)

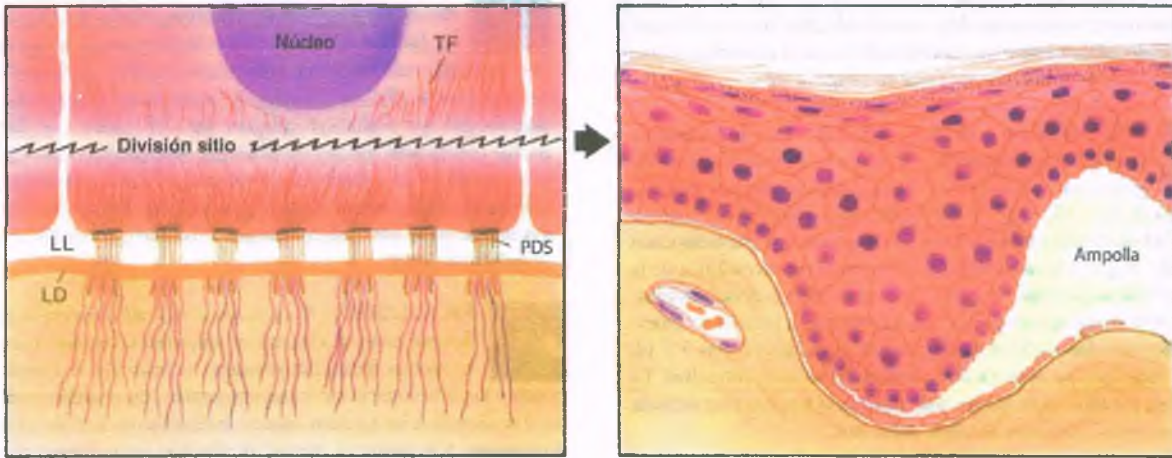
La epidermólisis ampollosa se caracteriza por la formación de ampollas en la zona de la membrana basal

La epidermólisis ampollosa representa un grupo heterogéneo de trastornos que se relacionan entre sí de manera muy general por su naturaleza hereditaria y su tendencia a la formación de ampollas en sitios en que se producen traumatismos menores. Su espectro clínico varía desde las molestias menores hasta la enfermedad ampollosa diseminada que pone en riesgo la vida. *Estas ampollas casi siempre se identifican en el momento del nacimiento o poco después.* La clasificación de estos trastornos se basa en una combinación de características clínicas y la ubicación de las lesiones ampollas en la ZMB. Distintos mecanismos de formación de ampollas subyacen a cada una de las cuatro categorías principales de epidermólisis ampollosa (fig. 24-20).

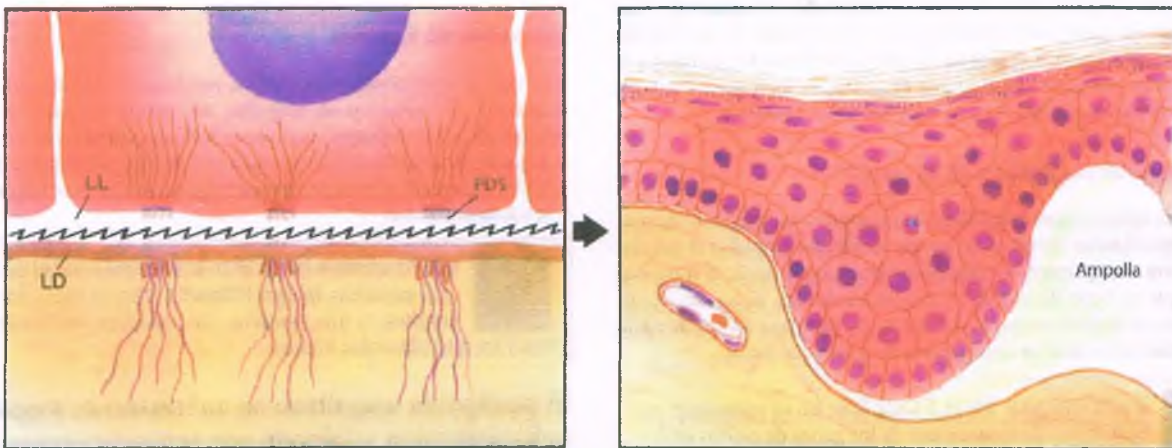
Epidermólisis ampollosa epidermólítica

Este trastorno, que también se conoce como **epidermólisis ampollosa simple**, corresponde a un grupo de dermatopatías autosómicas dominantes y autosómica recesivas, en las que se generan ampollas como consecuencia

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA EPIDERMÓLÍTICA



EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA DE UNIÓN



EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA DERMOLÍTICA

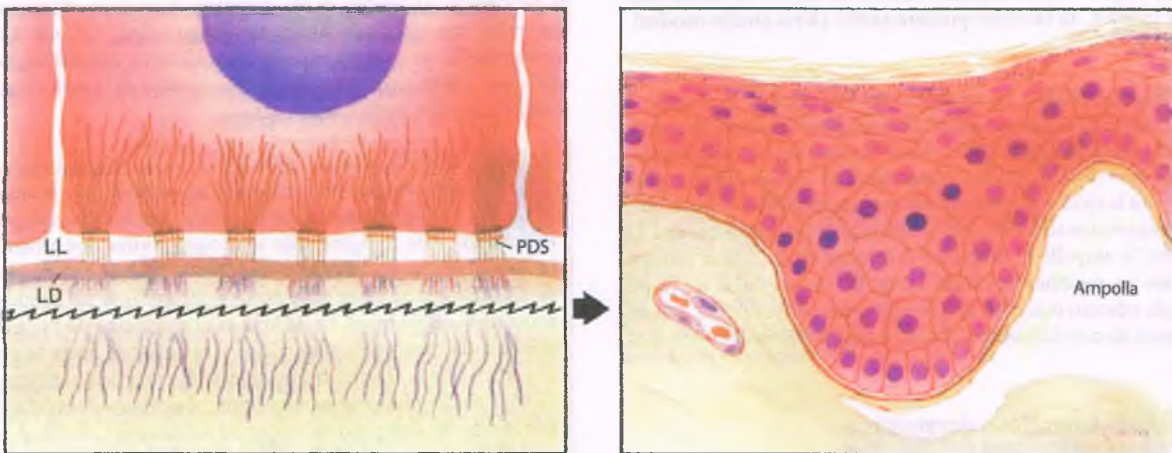


Figura 24-20. Epidermolysis bullosa ampollosa (EB). Se muestran tres mecanismos distintos para la formación de ampollas. Se muestran diagramas de imágenes de microscopía electrónica en el lado *izquierda*; los correspondientes a las imágenes de la microscopía de luz óptica se ubican a la *derecha*. La **EB epidermolítica** ampollosa epidermolítica deriva de la desintegración de las regiones más bajas de las células basales epidérmicas. Las porciones inferiores de las células basales se desprenden, y el resto de la epidermis se levanta, alejándose. Fragmentos pequeños de las células basales quedan adheridos a la zona de la membrana basal. La **EB epidermolítica** ampollosa de unión se caracteriza por la rotura de la lámina lúcida transparente. La **EB epidermolítica** ampollosa dermolítica se relaciona con la presencia de fibrillas de anclaje rudimentarias y fragmentadas. La zona de la membrana basal completa y la epidermis se separan de la dermis por efecto de estas fibrillas de anclaje defectuosas. LD, lámina densa; LL, lámina lúcida transparente; LD, lámina densa; PDS, placa densa subdesmosómica; TF, tonofibrillas.

de la destrucción de los queratinocitos basales. Las ampollas se desarrollan en respuesta a algún traumatismo menor, como el hecho de frotarse la piel, no obstante se resuelven sin dejar cicatriz (de ahí el término "simple"). Si bien la epidermolísis ampollosa epidermolítica causa molestias cosméticas y en ocasiones es debilitante, no pone en riesgo la vida.

PATOGENIA MOLECULAR: La epidermolísis ampollosa epidermolítica se atribuye a mutaciones de los genes que codifican los filamentos intermedios de citoqueratina (12q11-13, 17q21), que tienen probabilidad de conferir estabilidad mecánica a la epidermis. La citólisis de los queratinocitos basales da origen a las ampollas en la variedad epidermolítica de la epidermolísis ampollosa. Al inicio se desarrollan vacuolas citoplasmáticas infranucleares pequeñas, que aumentan su tamaño y coalescen. Estas vacuolas derivan de anomalías de las queratinas 5 y 14, que se congregan en torno a los núcleos de los queratinocitos. La membrana plasmática se rompe una vez que la alcanza una vacuola grande, después de lo cual la célula sufre lisis.



PATOLOGÍA: Se forma una vesícula intraepidérmica como consecuencia de la lisis de varios queratinocitos basales. El techo de la vesícula corresponde a la epidermis casi intacta, con la membrana basal fragmentada. El piso de la vesícula muestra remanentes de citoplasma de las células basales adheridos a la lámina densa, que aparece como una línea rosada bien conservada en la base de la vesícula. Las células inflamatorias son escasas.

Epidermolísis ampollosa de la unión

Este tipo de epidermolísis ampollosa corresponde a un grupo de dermatopatías autosómicas recesivas en las que se forman ampollas al interior de la lámina transparente. Su expresión clínica varía desde el trastorno benigno que no tiene efecto sobre la esperanza de vida, hasta una condición grave que pudiera causar la muerte en los primeros 2 años de edad. Pudieran existir anomalías asociadas de las uñas y los dientes.

PATOGENIA MOLECULAR: En su variante grave, se informa de mutaciones de los genes de ciertas isoformas de laminina e integrinas (1q25-31, 1q3, 18q11). La variante benigna se atribuye a mutaciones en el gen del colágeno tipo XVII (1q32, 10q23). Las dos variedades muestran resolución sin dejar cicatriz, no obstante pudiera existir cierta atrofia residual de la piel.



PATOLOGÍA: La epidermis intacta constituye el techo de la vesícula en la epidermolísis ampollosa de unión. Las membranas plasmáticas de los queratinocitos basales no presentan cambios. El piso de la vesícula corresponde a la lámina densa conservada, como en la epidermolísis ampollosa epidermolítica, aunque no se observan fragmentos adheridos del citoplasma de las células basales. De esta manera, la ampolla se forma en el interior de la lámina transparente. Tanto las regiones afectadas como las conservadas de la piel muestran un número más bajo de hemidesmosomas basales, que cuentan con placas de acoplamiento y placas densas infrabasales poco desarrolladas.

Epidermolísis ampollosa dermolítica

También conocida como epidermolísis ampollosa distrófica, la epidermolísis ampollosa dermolítica corresponde a un grupo de trastornos autosómicos dominantes y autosómicos recesivos en los que las ampollas se ubican en un punto profundo inmediato a la lámina densa. La variante recesiva es más grave. En las dos variantes la resolución de las ampollas induce cicatrización atrófica ("distrófica"). Pudieran afectarse las uñas y los dientes.

PATOGENIA MOLECULAR: El desarrollo de la epidermolísis ampollosa dermolítica se atribuye a un defecto de las fibrillas de anclaje. Estas fibrillas muestran una disposición anómala y una reducción numérica en la piel en apariencia normal de los neonatos afectados. El defecto básico corresponde a una mutación del gen que codifica el colágeno tipo VII (3p21). Las fibrillas de anclaje constituyen una red en la dermis superficial, a través de la cual pasan las fibras de colágeno de los tipos I y III. Esta estructura ancla la epidermis a la dermis subyacente, y su destrucción trae consigo la formación de bulas subepidérmicas que se forman por debajo de la zona de la lámina densa.



PATOLOGÍA: El techo de la vesícula corresponde a la epidermis normal, a la cual se adhieren la lámina transparente y la lámina densa conservadas. La base de la vesícula corresponde a la parte externa de la dermis papilar. En el análisis ultraestructural se identifica un número menor de fibrillas de anclaje en la variante dominante, y la ausencia virtual de fibrillas en la forma recesiva. En las dos variantes se presenta una disminución correspondiente de las proteínas fibrilares de anclaje AF-1 y AF-2.

Síndrome de Kindler

Este tipo de epidermolísis ampollosa muestra transmisión autosómica recesiva, y la formación de ampollas con planos de desprendimiento combinados. Sin embargo, cuenta con hallazgos clínicos distintivos que la separan de otras variantes de epidermolísis ampollosa hereditaria, de manera específica, la poiquilodermia (pigmentación moteada de la piel) y la fotosensibilidad.

PATOGENIA MOLECULAR: Esta entidad deriva de una mutación del gen FERMT1 (20p12), que codifica la kindlina-1, una proteína que participa en la adhesión entre los queratinocitos basales.

El pénfigoide ampollosa es un trastorno ampollosa subepidérmico originado por autoanticuerpos contra las proteínas de la membrana basal

El pénfigoide ampollosa es un trastorno ampollosa autoinmunitario frecuente, con similitud clínica al pénfigo vulgar (de ahí el término "pénfigoide"), no obstante en este caso no existe acantólisis. La enfermedad es más común en las décadas posteriores de la vida y no muestra predilección en cuanto a raza o género.

PATOGENIA MOLECULAR: Al igual que el pénfigo vulgar, el pénfigoide ampollosa es un trastorno autoinmunitario, pero en este caso los anticuerpos tipo IgG fijadores de complemento se dirigen contra dos proteínas de la membrana basal, BPAG1 y BPAG2. La BPAG1 es una proteína de 230 kDa que se ubica en la porción intracelular del hemidesmosoma de la célula basal. La BPAG2 es una proteína de 180 kDa que atraviesa la membrana plasmática y se extiende hacia la porción superficial de la lámina transparente. El complejo antígeno-anticuerpo pudiera lesionar la membrana plasmática de la célula basal por medio del complejo de ataque de membrana C5b-C9. A su vez, este daño tiene capacidad de interferir la síntesis de factores de adhesión en los queratinocitos basales. Más importante aún es la producción de anafilotoxinas C3a y C5a tras la activación del complemento. Estas moléculas inducen desgranulación de las células cebadas y la liberación de factores quimiotácticos para eosinófilos, neutrófilos y linfocitos. Las concentraciones de IL-5 y eotaxina, que se sabe desempeñan papeles importantes en el reclutamiento

y el funcionamiento de los eosinófilos, se encuentran aumentadas en el líquido vesicular de los pacientes con penfigoide ampolloso. Los gránulos eosinófilos contienen sustancias lesivas para los tejidos, entre otras la peroxidasa eosinófila y la proteína básica principal. Estas moléculas, junto con proteasas de neutrófilos y de células cebadas, inducen la separación dermoepidérmica en el interior de la lámina transparente (fig. 24-21).



PATOLOGÍA: Las ampollas del penfigoide ampolloso son subepidérmicas: el techo corresponde a la epidermis intacta y la base es la lámina densa de la ZMB (fig. 24-22). Las ampollas contienen eosinófilos numerosos, junto con fibrina, linfocitos y neutrófilos. En el penfigoide ampolloso, la piel en apariencia normal muestra migración de células cebadas a partir de las vénulas y hacia la epidermis. Con la instauración del eritema, los eosinófilos aparecen en la región superficial de la dermis y en ocasiones se disponen a lo largo de la ZMB epidérmica. En el análisis ultraestructural se aprecia que la separación dermoepidérmica comienza por la destrucción de los filamentos de anclaje de la lámina transparente. Los estudios de inmunofluorescencia revelan el depósito lineal de C3 e IgG a lo largo de la ZMB epidérmica, así como anticuerpos séricos contra BPAG1 y BPAG2 (fig. 24-23).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las ampollas del penfigoide ampolloso son grandes y se encuentran en tensión, y pueden aparecer en la piel en apariencia normal o sobre una base eritematosa (fig. 24-22). Las caras mediales de los muslos y las flexoras de los antebrazos se afectan con frecuencia, no obstante también pueden desarrollarse ampollas en la región inguinal, las axilas y otras regiones cutáneas. El trastorno es autolimitado, pero crónico. La salud general del paciente no suele verse afectada. La evolución de la enfermedad se acorta en gran medida mediante la administración sistémica de corticosteroides.

La dermatitis herpetiforme deriva de la sensibilidad al gluten y el depósito de complejos inmunitarios

La dermatitis herpetiforme es una erupción cutánea muy pruriginosa que se caracteriza por placas similares a las de la urticaria y vesículas subepidérmicas pequeñas sobre las superficies extensoras del cuerpo.



PATOGENIA MOLECULAR: La dermatitis herpetiforme se relaciona con la sensibilidad al gluten en pacientes con haplotipos HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DQw2. La enteropatía sensible al gluten puede ser subclínica, a pesar de lo cual casi todos los pacientes muestran características de esprúe celíaco en la biopsia del intestino delgado. El gluten es una proteína del trigo, la cebada, el centeno y la avena. Las lesiones cutáneas se relacionan con depósitos granulares de IgA, en particular en las puntas de las papilas dérmicas (fig. 24-24). Los complejos inmunitarios tipo IgA en las puntas de las papilas dérmicas son más prominentes en la piel perilesional que en la que tiene aspecto normal. Una dieta libre de gluten controla la enfermedad. La reintroducción del gluten da origen a lesiones nuevas.

Los pacientes con predisposición genética pueden desarrollar anticuerpos tipo IgA contra componentes del gluten en el intestino. Los complejos IgA que resultan acceden a la circulación y se depositan, quizá mediante la unión a un ligando todavía desconocido, en las papilas dérmicas (fig. 24-24). Los pacientes con dermatitis herpetiforme muestran incremento de las concentraciones de autoanticuerpos IgA contra la transglutaminasa, lo que sugiere que existe un autoantígeno dérmico relacionado con la transglutaminasa histica. Los anticuerpos contra el endomisio del músculo liso también muestran aumento en muchos pacientes con dermatitis herpetiforme.

Los complejos inmunitarios tipo IgA son ineficientes para la activación del complemento (vía alterna), y pocos neutrófilos se ven atraídos hacia el sitio afectado. Sin embargo, los neutrófilos que sí se acumulan sintetizan leucotrienos, que atraen a más neutrófilos. Los neutrófilos liberan enzimas lisosómicas que degradan la laminina y el colágeno tipo IV, que escinden la epidermis de la dermis y de manera eventual determinan la formación de ampollas (fig. 24-24).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las lesiones de la dermatitis herpetiforme son en particular prominentes sobre los codos, las rodillas y los glúteos (fig. 24-25 A). Estas vesículas muy pruriginosas pueden agruparse de manera similar a como lo hacen las lesiones propias del herpes simple (de ahí el término “herpetiforme”), y casi de manera invariable se frota hasta romperse. Así, los pacientes pueden presentarse sólo con lesiones costrosas y sin vesículas intactas. Si bien la gravedad de la dermatitis herpetiforme es variable y se caracteriza por remisiones, resulta molesta por su evolución crónica. Las lesiones que se resuelven suelen dejar cicatriz. Además de la dieta libre de gluten, el tratamiento con dapsona o sulfapiridina controla los signos y los síntomas de la dermatitis herpetiforme por un mecanismo desconocido. Se refiere un aumento del riesgo de trastornos linfoproliferativos y lupus eritematoso sistémico.



PATOLOGÍA: En primer lugar aparece un infiltrado linfocítico perivenular delicado, a la par de una fila de neutrófilos que se ubican justo por debajo de la lámina densa en las papilas dérmicas. En el transcurso de 12 h, los neutrófilos se agregan para constituir cúmulos de 10 a 25 células en las puntas de las papilas dérmicas, que da origen al aspecto histológico diagnóstico.

Existen dos mecanismos relacionados para la separación dermoepidérmica. Uno se asocia a la diseminación de una capa o dos de neutrófilos, con aspecto similar al de una sábana, en la interfase dermoepidérmica. En esta situación toda la epidermis se desprende de la dermis papilar (fig. 24-25 B). El techo de una vesícula de este tipo contiene la epidermis; el piso se compone de la lámina densa y la dermis papilar. En contraste con el penfigoide ampolloso, los eosinófilos son infrecuentes en una fase temprana de la evolución de la dermatitis herpetiforme. Los depósitos de IgA en la unión dermoepidérmica se detectan mediante inmunofluorescencia directa (fig. 24-25 C).

En el segundo mecanismo de formación de vesículas, muchos neutrófilos se acumulan con rapidez en las puntas de las papilas dérmicas. La liberación de enzimas lisosómicas neutrófilas en la porción superficial de las papilas dérmicas desencadena 1) desacoplamiento de la epidermis y la dermis en la región de la punta de las papilas dérmicas; 2) destrucción de la ZMB en la lámina transparente y la porción superficial de las papilas, y 3) desgarramiento de la epidermis a través de las crestas reticulares adyacentes. El techo de la vesícula que resulta muestra desgarramientos alternantes a través de su cubierta epidérmica, y el piso muestra clavos epidérmicos residuales que alternan con las mitades basales de las papilas dérmicas.

El eritema multiforme es en muchas ocasiones una reacción contra fármacos o alguna infección

El eritema multiforme es un trastorno autolimitado agudo que varía desde el desarrollo de máculas eritematosas anulares o similares a anillos y con forma de blanco y ampollas escasas (eritema multiforme menor), hasta la ulceración disseminada de la piel y las membranas mucosas que pone en riesgo la vida (eritema multiforme mayor; síndrome de Stevens-Johnson). *Este fenómeno suele constituir una reacción a un fármaco o algún agente infeccioso, en particular el virus del herpes simple.*

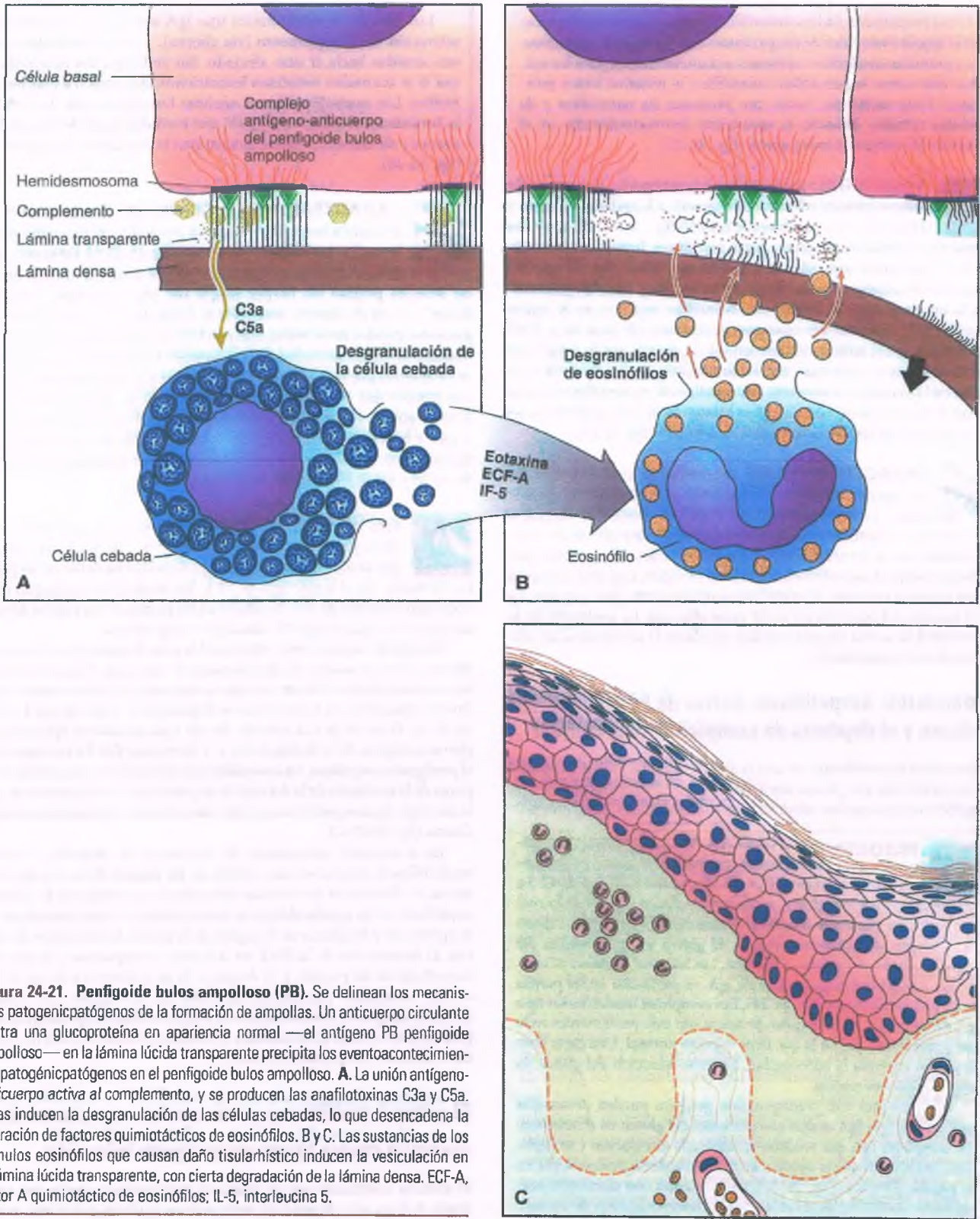


Figura 24-21. Penfigoide buloso ampolloso (PB). Se delinean los mecanismos patogénicopatogénicos de la formación de ampollas. Un anticuerpo circulante contra una glucoproteína en apariencia normal —el antígeno PB penfigoide ampolloso— en la lámina lucida transparente precipita los eventos patogénicopatogénicos en el penfigoide buloso ampolloso. **A.** La unión antígeno-anticuerpo activa al complemento, y se producen las anafilotoxinas C3a y C5a. Éstas inducen la desgranulación de las células cebadas, lo que desencadena la liberación de factores quimiotácticos de eosinófilos. **B y C.** Las sustancias de los gránulos eosinófilos que causan daño tisularhistiico inducen la vesiculación en la lámina lucida transparente, con cierta degradación de la lámina densa. ECF-A, factor A quimiotáctico de eosinófilos; IL-5, interleucina 5.

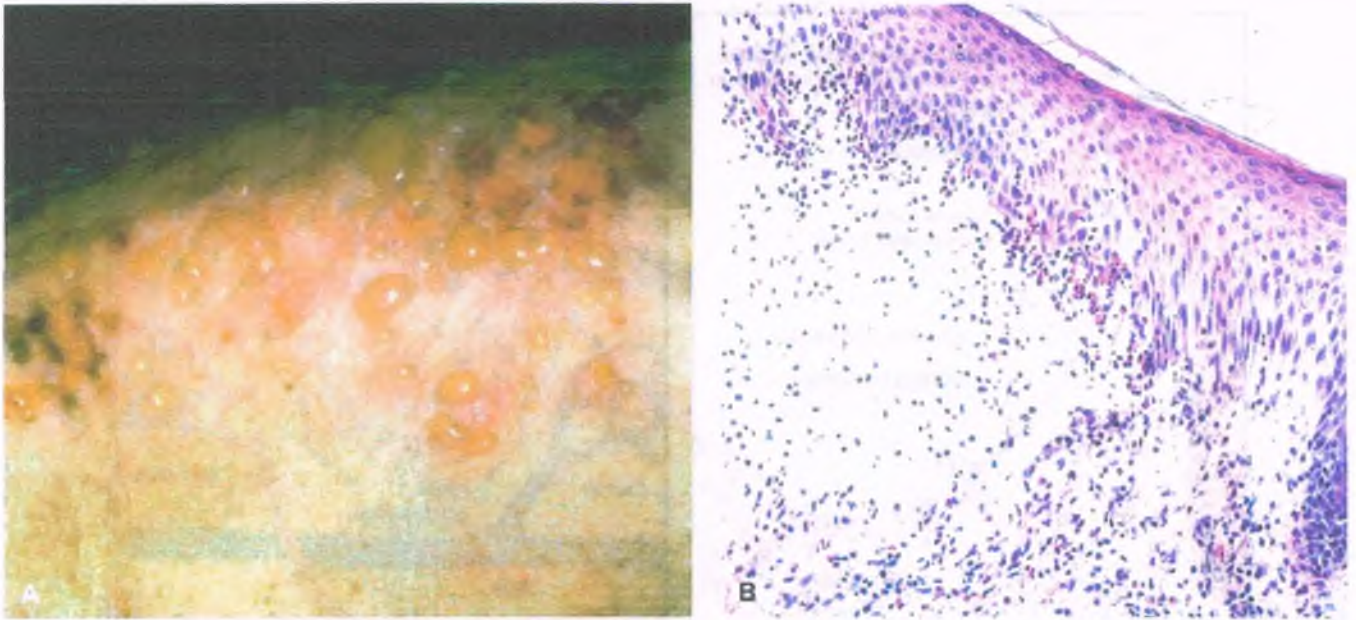


Figura 24-22. Penfigoide buloso ampolloso. **A.** La piel muestra bulas tensas múltiples sobre una base eritematosa, así como erosiones, que se distribuyen de manera primordial sobre la cara medial de los muslos y el tronco. **B.** Una ampolla subepidérmica tiene a la dermis papilar edematosa como base. El techo de la ampolla corresponde a la epidermis intacta, que incluye al estrato basal. Células inflamatorias, fibrina y fluido llenan la ampolla.

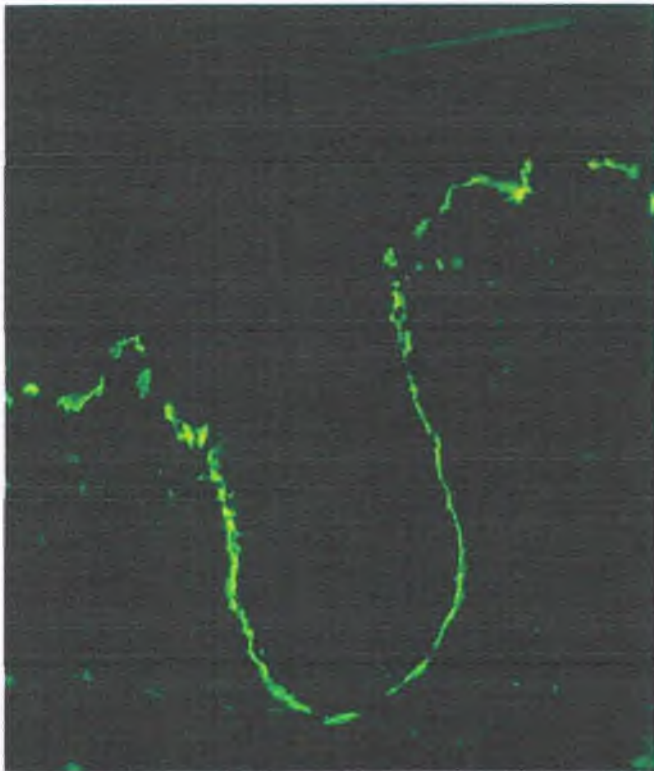
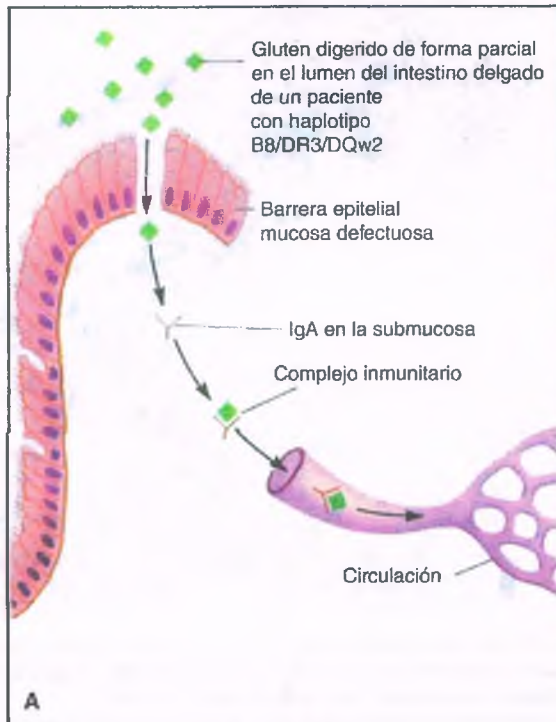


Figura 24-23. Penfigoide buloso ampolloso. Estudio de inmunofluorescencia directa que revela el depósito lineal de inmunoglobulina G (y de la fracción C3 del complemento), a lo largo de la unión dermoepidérmica. Desde la perspectiva ultraestructural, estos anticuerpos y el complemento se distribuyen en la lámina lúcida transparente.

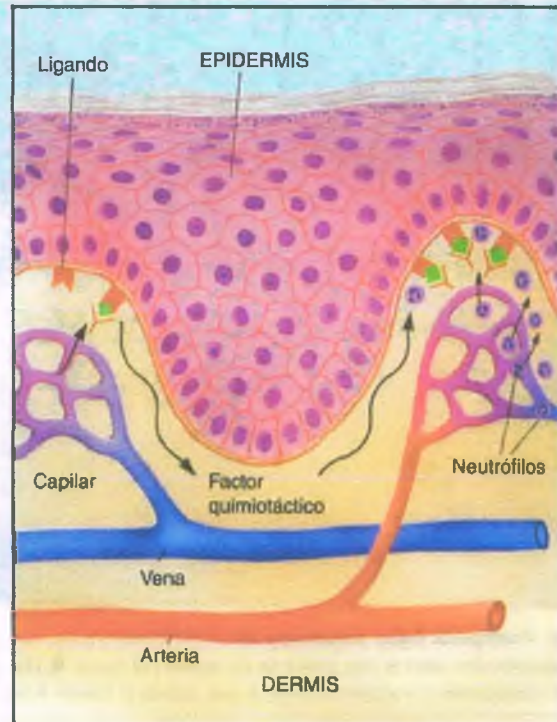
FACTORES ETIOLÓGICOS: La lista de agentes capaces de inducir eritema multiforme es larga, e incluye a los virus del herpes, los *micoplasmas* y las sulfonamidas. A pesar de esto, sólo en la mitad de los casos se identifican los factores precipitantes. En el eritema multiforme postherpético, se depositan antígenos virales, IgM y C3 en un área perivascular y en la ZMB epidérmica. La combinación de linfocitos infiltrantes y complejos antígeno-anticuerpo dentro de las lesiones sugiere que participan tanto la hipersensibilidad humoral como la celular.

PATOLOGÍA: La dermis en el eritema multiforme muestra un infiltrado linfocitario escaso en torno al lecho vascular superficial y a la interfase dermoepidérmica. La característica morfológica peculiar en la epidermis es la presencia de queratinocitos en apoptosis, que cuentan con un núcleo picnótico y citoplasma eosinófilo. La apoptosis puede ser extensa y relacionarse con la formación de una vesícula subepidérmica, cuyo techo corresponde a una epidermis casi del todo necrótica. Debido al inicio agudo del cuadro, en la mayor parte de los casos existen cambios escasos o nulos en el estrato córneo.

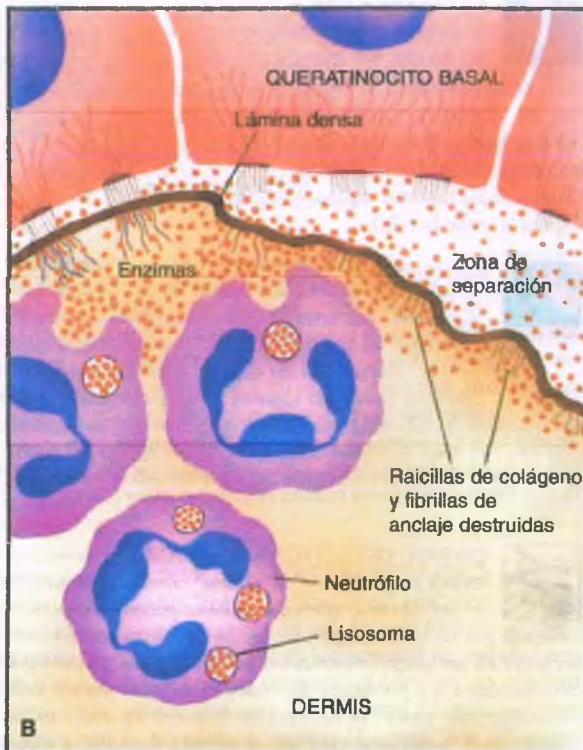
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las lesiones características “en blanco” o “en iris” cuentan con una zona rojo oscuro central, que en ocasiones presenta una vesícula circundada por un área más pálida (fig. 24-26). A su vez, esta última está incluida en un anillo eritematoso periférico. Las placas urticarianas son comunes. La presencia de vesículas y bulas suele predecir una evolución más grave. El eritema multiforme es una condición frecuente, cuya incidencia máxima se alcanza durante la segunda y la tercera décadas de la vida. En ocasiones se encuentra relacionada con otros trastornos cutáneos de los que se presume un origen inmunitario, como el eritema nudoso, la necrólisis epidérmica tóxica y la vasculitis necrosante. El concepto de **síndrome de Stevens-Johnson** hace referencia a una variante de gravedad inusual de eritema multiforme que afecta también a las superficies mucosas y a los órganos internos,



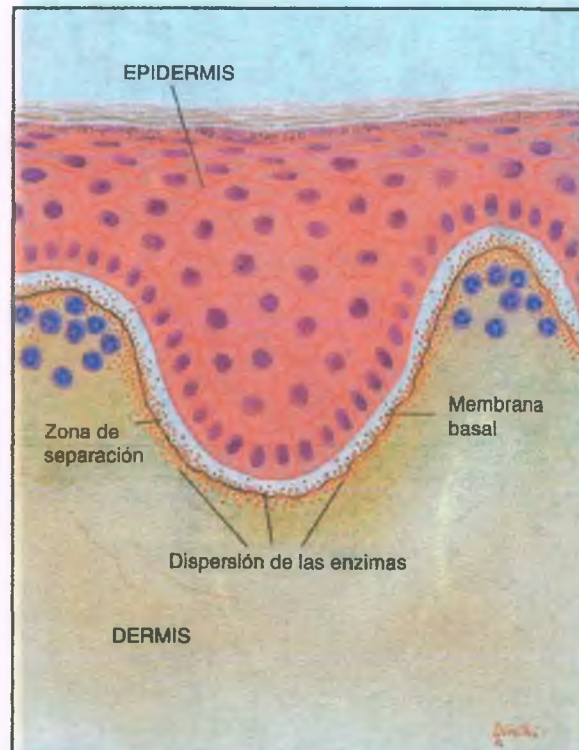
1. Formación de complejos inmunitarios en la submucosa del intestino delgado. Paso de los complejos inmunitarios hacia la circulación.



2. La unión del ligando y el complejo inmunitario induce la liberación del factor quimiotáctico de neutrófilos. Los neutrófilos migran hacia las puntas de las papilas.



3. Disolución de las raicillas basales y las fibrillas de anclaje por las enzimas que liberan los neutrófilos. Separación dermoepidérmica temprana.



4. Concentración de los neutrófilos en las puntas de las papilas. Diseminación de las enzimas a lo largo de la membrana basal. Levantamiento de la lámina densa.

Figura 24-24. Dermatitis herpetiforme. Patogenia propuesta para las lesiones cutáneas. El trastorno se inicia en el intestino delgado y tiene probabilidad de expresarse en la piel por efecto de la presencia de un ligando que se encuentra en un sitio inmediato profundo a la lámina densa. IgA, inmunoglobulina A.

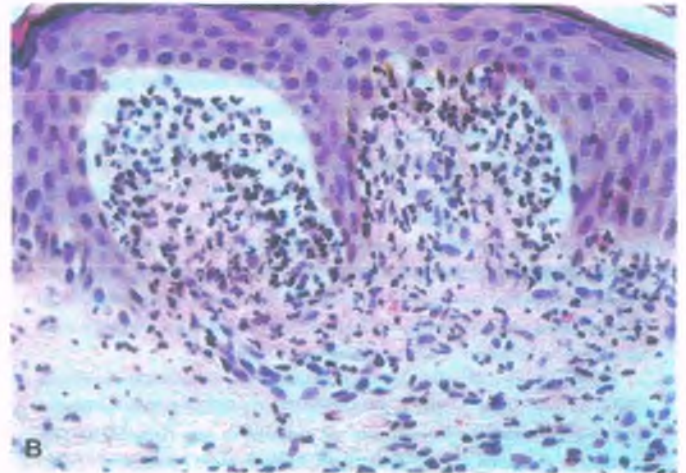
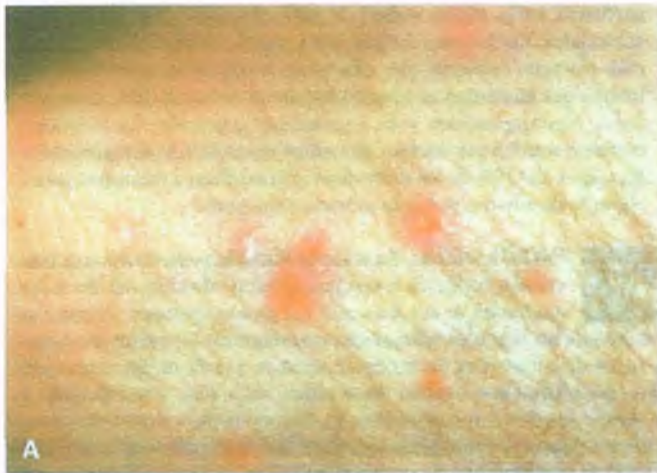


Figura 24-25. Dermatitis herpetiforme. **A.** Vesículas pruriginosas, simétricas y confluentes con base eritematosa, que se observan en los codos y las rodillas. **B.** Abscesos en la dermis papilar formados por neutrófilos, con formación de vesículas en la unión dermoepidérmica, que resultan característicos. **C.** La inmunofluorescencia directa revela el depósito de inmunoglobulina A en las papilas dérmicas, en relación con las fibrillas de anclaje y las fibras de tejido elástico (mas no siempre justo sobre ellas). Se trata del sitio en que se produce la infiltración de los neutrófilos y la formación de las vesículas subepidérmicas.



Figura 24-26. Eritema multiforme. Lesiones "en blanco de tiro" sensibles a esteroides, que se caracterizan por una bula central con edema circundante, que aparecieron tras la terapia antibiótica.

y que con frecuencia resulta letal. La necrólisis epidérmica tóxica (o enfermedad de Lyell) es una condición vinculada que pudiera ser generalizada y amenazar la vida.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad por complejos inmunitarios que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos y otras anomalías inmunitarias

La enfermedad cutánea puede ser grave y devastadora desde la perspectiva cosmética, no obstante no pone en riesgo la vida. A pesar de esto, la naturaleza y el patrón de reactantes inmunitarios en la piel constituyen una guía excelente para predecir el riesgo de afectación sistémica.

PATOGENIA MOLECULAR: En el lupus eritematoso sistémico (LES) se identifican complejos inmunitarios tanto en la piel lesionada como en la que presenta aspecto normal, y no es probable que sean los únicos responsables de las lesiones cutáneas en este síndrome. El depósito de reactantes inmunitarios a lo largo de la ZMB epidérmica de la piel de aspecto normal

resulta relevante para el diagnóstico del LES. Al parecer, ciertos agentes exógenos, como la luz ultravioleta, desencadenan la lesión epidérmica, que perpetúan reacciones inmunitarias mediadas por células similares a las que se observan en la enfermedad de injerto contra hospedero. Las manifestaciones de la lesión epidérmica incluyen: 1) vacuolización de los queratinocitos basales, hiperqueratosis y disminución del grosor epidérmico; 2) liberación del ADN y de otros antígenos nucleares y citoplasmáticos hacia la circulación, y 3) depósito de ADN y de otros antígenos en la ZMB epidérmica (lámina densa y dermis subyacente inmediata; fig. 24-27). De esta manera, al parecer actúan de manera coordinada la lesión epidérmica, la formación local de complejos inmunitarios, el depósito de complejos inmunitarios circulantes y la lesión celular inducida por linfocitos.

Las distintas variantes de lupus eritematoso cutáneo se clasifican según su evolución crónica, no obstante es posible que se presente una superposición considerable en cuanto a sus características. Existe una relación inversa entre la prominencia de las lesiones cutáneas y la extensión de la enfermedad sistémica.

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO (DISCOIDE) CRÓNICO:

Esta variante de lupus suele limitarse a la piel. La enfermedad por lo general se manifiesta por la zona superior del cuello, en la cara (en

particular en la región malar), la piel cabelluda y los pabellones auriculares. Las lesiones surgen como pápulas violáceas con elevación discreta, cubiertas por una escama rugosa de queratina. Al tiempo que aumentan su tamaño adquieren forma de disco, con un borde hiperqueratósico y un centro despigmentado. Las lesiones cutáneas pueden por último convertirse en cicatrices desfigurantes. En menos del 10% de los individuos se identifican concentraciones elevadas de anticuerpos antinucleares circulantes.



PATOLOGÍA: En el lupus discoide se encuentra engrosamiento modesto o adelgazamiento discreto de las capas nucleadas de la epidermis. La hiperqueratosis y el taponamiento de los folículos pilosos son prominentes. El patrón reticular-papilar de la interfase dermoepidérmica se pierde en cierta medida. Los queratinocitos basales desarrollan vacuolas, y se identifican cuerpos apoptóticos eosinófilos. La lámina densa muestra engrosamiento intenso y multiplicación. Con la tinción periódica de Schiff (PAS) es posible identificar capas múltiples de lámina densa que se extienden hacia la dermis subyacente. La cantidad excesiva de lámina densa, un producto de los queratinocitos basales, refleja una respuesta de estas últimas al daño. Estos cambios sugieren en conjunto que la lesión a los queratinocitos basales es una característica

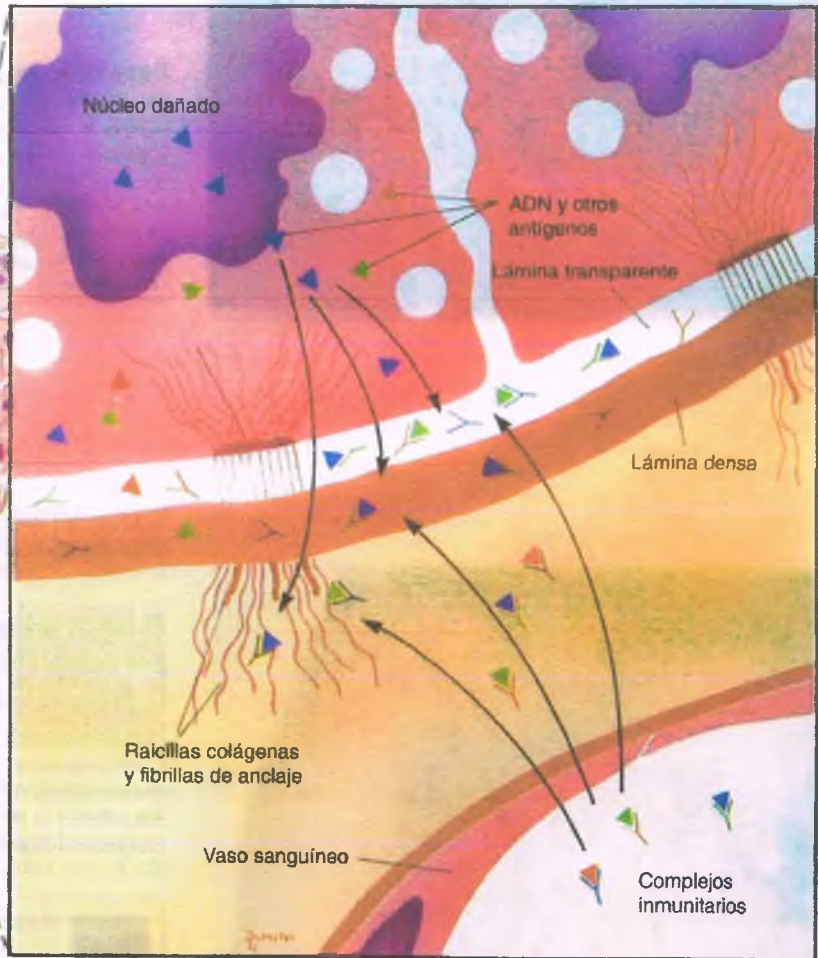


Figura 24-27. Lupus eritematoso. Una reacción inmunitaria mediada por células conduce a la generación de daño celular epidérmico, ya sea que la desencadenen la luz, otros agentes exógenos u otros más de tipo endógeno. Este tipo de lesión libera gran cantidad de antígenos, algunos de los cuales pudieran retornar a la piel en forma de complejos inmunitarios. Los complejos inmunitarios también se forman en la piel por una reacción del DNAADN local con algún anticuerpo que también pudiera encontrarse depositado bajo la zona de la membrana basal de la epidermis.

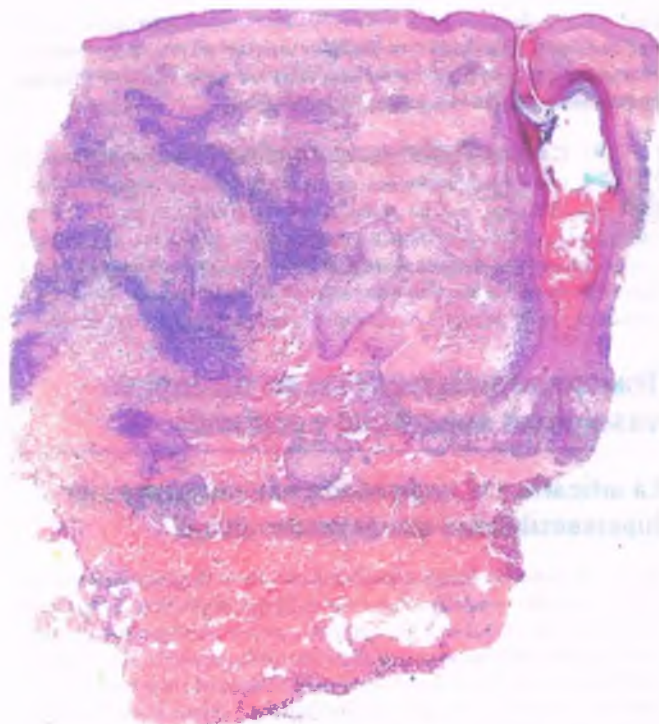


Figura 24-28. Lupus eritematoso. En la dermis superficial y profunda existe inflamación linfocítica perivascular y periapendicular. Cerca del borde derecho se aprecia un folículo piloso con un tapón de queratina.

patógena esencial de la dermatopatía relacionada con el lupus (figs. 24-28 a 24-30).

Los queratinocitos basales y la ZMB contienen un infiltrado linfocitario difuso que penetra la lámina basal en algunos puntos. En un sitio

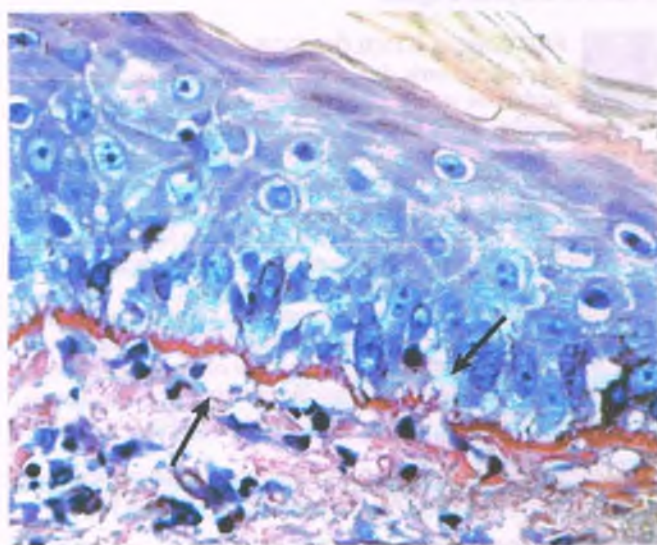


Figura 24-29. Lupus eritematoso. La necrosis de las células basales y la migración que resulta de los queratinocitos basales, aunada a la formación de una zona de membrana basal (ZMB) nueva, conducen al engrosamiento de esta última estructura en la epidermis, como resulta evidente con esta tinción de ácido periódico de Schiff (PAS). Obsérvense las vacuolas (flechas) a ambos lados de la ZMB, un indicador de lesión celular.

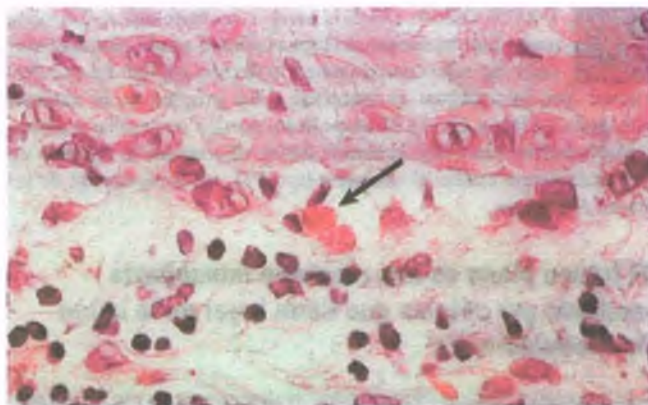


Figura 24-30. Lupus eritematoso. Lesión activa que muestra vacuolización basal intensa, con necrosis de un queratinocito (flecha) que da origen un cuerpo eosinófilo denso (cuerpo apoptótico, fibrilar o coloide) circundado por linfocitos (satelitosis).

más profundo de la dermis es común encontrar parches densos de linfocitos T cooperadores y citotóxicos/supresores, con frecuencia junto con células plasmáticas, en torno a los apéndices cutáneos. Los complejos inmunitarios se ubican de manera predominante en un sitio profundo a la lámina densa, no obstante también se identifican mediante inmunofluorescencia como depósitos granulares en esa capa y dentro de la lámina transparente. Este patrón contrasta con el propio del penfigoide ampolloso, en el cual sólo se identifican dos antígenos, ambos localizados de manera precisa en la lámina transparente, lo que da origen a un patrón de tinción lineal.

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO: Este trastorno afecta de manera primordial a mujeres jóvenes y de edad mediana, de raza blanca. A diferencia de lupus discoide, el lupus cutáneo subagudo también tiene potencial para afectar al sistema musculoesquelético y a los riñones. En un inicio se desarrollan pápulas eritematosas descamativas, que luego crecen para originar lesiones psoriasiformes o anulares, que pueden fusionarse. Los cambios cutáneos se identifican en las regiones superiores del tórax y la espalda, así como en las superficies extensoras de los brazos, distribución que revela que la exposición a la luz solar desempeña algún papel en la patogenia del trastorno. No se presenta cicatrización importante. Alrededor del 70% de las personas afectadas cuenta con anticuerpos antiRo (SS-A) circulantes. Las concentraciones de anticuerpos antinucleares se encuentran elevadas en el 70%.



PATOLOGÍA: El lupus cutáneo subagudo se caracteriza por edema de la dermis papilar, engrosamiento de la lámina densa y degeneración vacuolar prominente de los queratinocitos basales. Existe cierto grado de infiltración linfocitaria en la ZMB, no obstante no se identifican parches de linfocitos a mayor profundidad.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO AGUDO: más del 80% de los pacientes con LES muestra manifestaciones cutáneas agudas durante su enfermedad, asociadas a la patología renal y articular. El exantema suele constituir la primera manifestación del trastorno y pudiera preceder varios meses a los síntomas sistémicos. El exantema característico en "alas de mariposa" del LES es un eritema delicado que se ubica en el área malar, que pudiera ceder en algunas horas o días. Muchos pacientes muestran una erupción maculopapular en el tórax y las extremidades, que con frecuencia se desarrolla tras la exposición a la luz solar. Los dos exantemas se resuelven sin dejar cicatriz. Pudieran desarrollarse lesiones indistinguibles del lupus discoide. Las concentraciones de anticuerpos antinucleares son altas en más del 90% de los individuos.



PATOLOGÍA: Desde la perspectiva histológica, el eritema malar más temprano del lupus cutáneo agudo pudiera coincidir tan sólo con edema en la dermis papilar. Es más frecuente que los cambios se asemejen a los propios de la variante subaguda del lupus. En el LES ampolloso, pueden desarrollarse ampollas subepidérmicas y bajo la lámina densa, sitio en que se deposita un autoanticuerpo contra el colágeno tipo VII, un componente de las fibras de anclaje.

El liquen plano es una reacción inmunitaria mediada por células que tiene lugar en la unión dermoepidérmica

Las reacciones hísticas "liquenoides" se denominan de esa forma porque en la clínica las lesiones se asemejan a ciertos líquenes que forman crecimientos escamosos sobre las rocas o los troncos de los árboles. Desde la perspectiva histológica, los infiltrados liquenoides se caracterizan por la congregación de linfocitos con un patrón similar al de una banda, que oscurece la unión dermoepidérmica. El recambio epidérmico disminuye, y desencadena hiperqueratosis sin paraqueratosis. El liquen plano es el trastorno prototipo de este grupo, e incluye entidades como el liquen nítido y las erupciones liquenoides medicamentosas.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La etiología del liquen plano se desconoce. En ocasiones es de tipo familiar y puede acompañar a distintos trastornos autoinmunitarios, como el LES y la miastenia grave. El liquen plano es más frecuente en pacientes con colitis ulcerosa. Fármacos como el oro, la clorotiazida y la cloroquina son capaces de inducir reacciones liquenoides. Ciertos agentes externos, como los químicos fotográficos pudieran evocar una respuesta liquenoide (que se presume muestra una incidencia más baja por efecto de la introducción de cámaras digitales). Las lesiones similares al liquen plano también se observan en muchas ocasiones en las fases tardías de la enfermedad crónica de injerto contra hospeder. Así, al parecer los mecanismos inmunitarios desempeñan algún papel en la patogenia del liquen plano (fig. 24-31). La presencia de cuerpos apoptóticos y la disminución del recambio de células epidérmicas sugieren que las lesiones del liquen plano derivan de la destrucción de las células de la capa basal, que conduce a la disminución de la proliferación epidérmica, y de manera subsecuente a una proliferación reactiva. La evidencia respalda la noción de que el liquen plano es una reacción de hipersensibilidad de tipo tardío, a la que inician y amplifican citocinas como el interferón- γ (IFN- γ) y la IL-6, sintetizadas por los linfocitos infiltrantes y los queratinocitos estimulados. Se observa una asociación entre el liquen plano y la infección por el virus de la hepatitis C.



PATOLOGÍA: La epidermis en el liquen plano se caracteriza por la hiperqueratosis compacta con grado discreto o nulo de paraqueratosis. El estrato granuloso se engrosa, muchas veces con un patrón focal en cuña distintivo, cuya base des cansa sobre el estrato córneo. El estrato espinoso sufre engrosamiento variable.

Los cambios patológicos distintivos del liquen plano se ubican en la interfase dermoepidérmica. La fila basal de células cúbicas se encuentra sustituida por queratinocitos aplanados o poligonales. La interfase ondulante entre las papilas dérmicas y los perfiles redondeados de las crestas reticulares queda oscurecida por un infiltrado denso de linfocitos y macrófagos, y muchos de estos últimos contienen melanina (melanófagos; fig. 24-32). Los linfocitos muestran de manera primordial un fenotipo cooperador/inductor. Hacia el interior del infiltrado inflamatorio se proyectan crestas reticulares aguzadas ("en dientes de sierra") de queratinocitos.

Con frecuencia, en el infiltrado se encuentran mezclados a 20 μ m de diámetro (fig. 24-32), que derivan de queratinocitos apoptóticos. Estas

estructuras se denominan de manera variable cuerpos apoptóticos, coloides, de Civatte o fibrilares. Las fibrillas al interior de los cuerpos apoptóticos son filamentos de queratina. Las células de Langerhans epidérmicas aumentan en una fase temprana del liquen plano.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El liquen plano es una erupción crónica que se caracteriza por pápulas planas violáceas, por lo general en las superficies flexoras de las muñecas (fig. 24-32 A). También pueden existir parches o estrías blancas en las membranas mucosas de la boca (estrías de Wickham). En la mayor parte de los afectados, las lesiones pruriginosas se resuelven en menos de 1 año, aunque en ocasiones pueden persistir más tiempo.

Trastornos inflamatorios de los lechos vasculares superficial y profundo

La urticaria y el angioedema son reacciones de hipersensibilidad que dependen de IgE

Estas reacciones se desencadenan a partir de la desgranulación de las células cebadas sensibilizadas a un antígeno específico. La urticaria ("ronchas") se caracteriza por pápulas y placas pruriginosas elevadas, pálidas y bien delimitadas, que aparecen y desaparecen en el transcurso de algunas horas. Las lesiones derivan del edema de la porción superficial de la dermis. El término angioedema se refiere al caso en que el edema afecta a la dermis profunda o al tejido subcutáneo, lo que genera una tumefacción similar a un huevo. Ambas entidades muestran inicio rápido y su gravedad varía desde el desarrollo de lesiones que sólo son molestas hasta las reacciones anafilácticas que ponen en riesgo la vida. Los principios del tratamiento son evitar el agente lesivo y la administración rápida de antihistamínicos.

El **dermografismo** se caracteriza por la aparición de una roncha lineal con una erupción de color rosado intenso que se produce por el frotamiento intenso de la piel, y que se produce en alrededor del 4% de la población. Corresponde a una respuesta exagerada que depende de la IgE. Es posible escribir sobre la piel de estas personas y crear una roncha con la forma de una palabra legible.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La mayor parte de los casos de urticaria dependen de la IgE y evidencian la permeabilidad venular exagerada secundaria a la desgranulación de células cebadas. Existe una lista casi interminable de materiales que pueden reaccionar con los anticuerpos IgG ubicados en la superficie de las células cebadas. La urticaria puede ocurrir en personas tanto con atopía como sin ella. Las personas atópicas desarrollan erupciones cutáneas con prurito intenso, cuentan con el antecedente familiar de erupciones similares, y el antecedente personal o familiar de alergias. Es común que cuenten con elevación de la IgE circulante.

En un inicio, las vénulas cutáneas reaccionan a la desgranulación de las células cebadas y la liberación de sus mediadores vasoactivos con el incremento de la permeabilidad, lo que tiene como consecuencia la formación rápida de edema. Si la reacción persiste, las células inflamatorias son atraídas hacia el área, y dan origen a una placa urticariana (que perdura más de 1 día).

El **angioedema hereditario** es un trastorno autosómico dominante grave que deriva de la mutación del inhibidor de la esterasa C1.



PATOLOGÍA: En la urticaria, las fibras y las fibrillas colágenas quedan separadas por un exceso de líquido. Los vasos linfáticos se dilatan; en las vénulas se identifica marginación de neutrófilos y eosinófilos. Los vasos sanguíneos se encuentran rodeados por linfocitos escasos. En la urticaria persistente, los linfocitos y los eosinófilos se incrementan, sin embargo los neutrófilos son escasos.

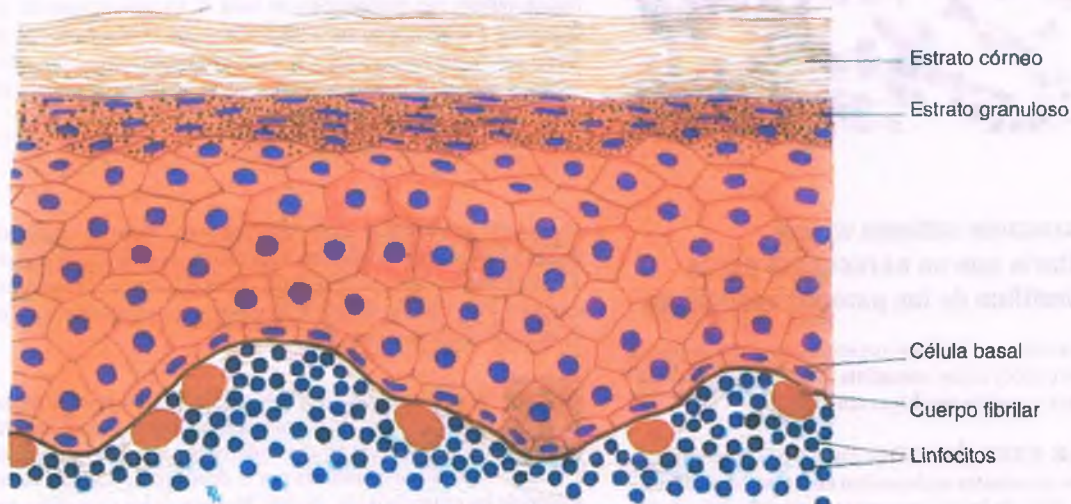
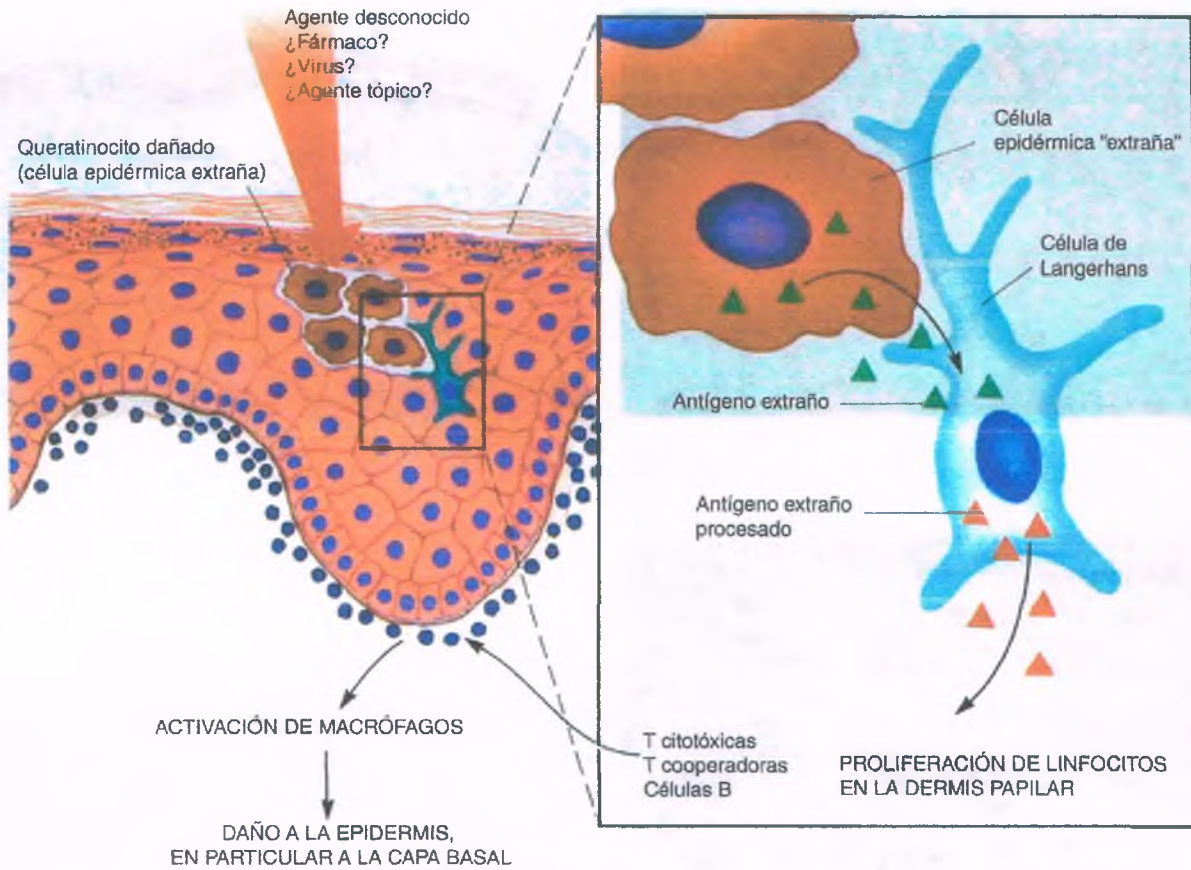


Figura 24-31. Lique plano. Se resaltan los mecanismos patogenicpatógenos. La enfermedad en apariencia se desencadena por una lesión epidérmica. Esta lesión induce a algunas células de la epidermis a ser tratadas como "extrañas". Los antígenos de estas células se procesan en las células de Langerhans. El antígeno procesado desencadena proliferación linfocítica y activación de los macrófagos. Los macrófagos, junto con los linfocitos T, eliminan a las células basales de la epidermis, lo que trae consigo una proliferación epidérmica reactiva y la formación de cuerpos fibrilares.

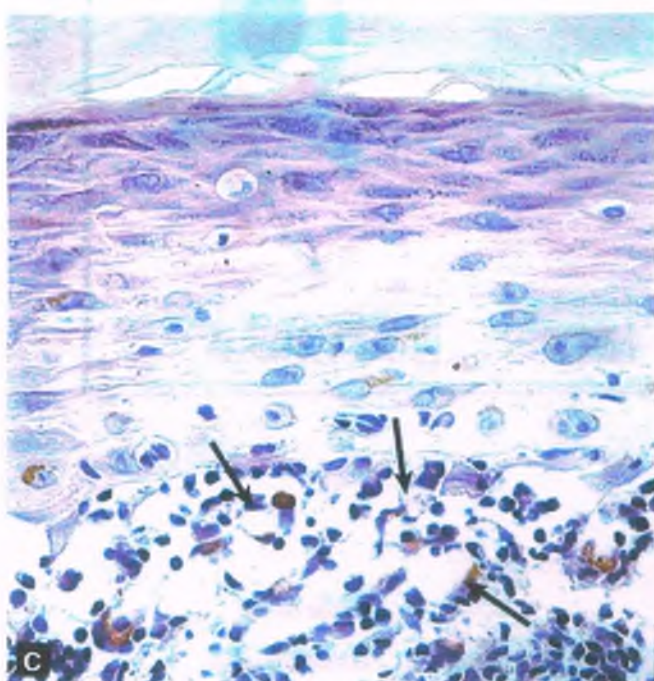
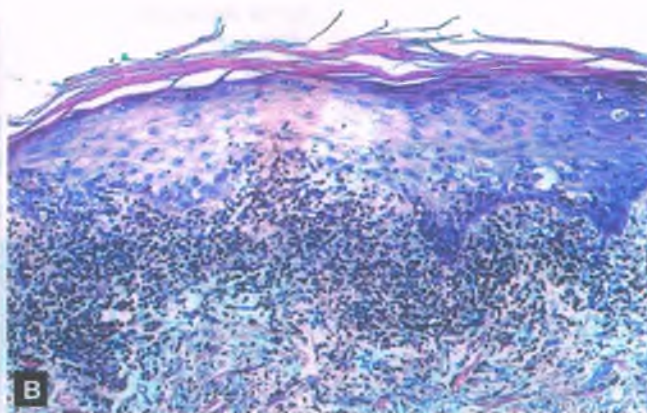
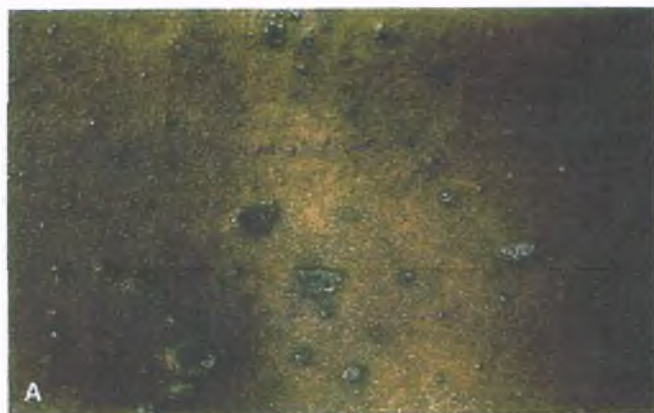


Figura 24-32. Liquen plano. **A.** La piel muestra numerosas pápulas poligonales violáceas con aplanamiento central numerosas. **B.** Un infiltrado linfocítico rico en células y similar a una banda altera el estrato basal. A diferencia del lupus eritematoso, suele existir hiperplasia epidérmica, hiperqueratosis e hipergranulosis con configuración en cuña. **C.** Es posible observar la hipergranulosis y la pérdida de las crestas reticulares. El sitio en que se ubica la lesión patológica corresponde a la unión dermoepidérmica, donde existe un infiltrado intenso de linfocitos, muchos de los cuales se distribuyen en torno a queratinocitos apoptóticos (flechas).

La vasculitis necrosante cutánea es una reacción inmunitaria que se caracteriza por la inflamación neutrofílica de las paredes vasculares

La vasculitis necrosante cutánea (VNC) se presenta como una "púrpura palpable", y también se conoce como **vasculitis cutánea alérgica**, **vasculitis leucocitoclástica** y **angitis por hipersensibilidad**.

FACTORES ETIOLÓGICOS: En la VNC los complejos inmunitarios circulantes se depositan en las paredes vasculares, quizá en sitios de lesión, en puntos de ramificación donde existe aumento de la turbulencia o en áreas en las que existe enlentecimiento de la circulación venosa, así como en las extremidades inferiores. El componente C5a del complemento que se sintetiza atrae a los neutrófilos, que se desgranulan y liberan enzimas lisosómicas, que provocan daño endotelial y depósito de fibrina (fig. 24-33).

La VNC puede ser de tipo primario, en que no es posible identificar un acontecimiento precipitante en casi la mitad de los casos, o relacionarse con un agente infeccioso específico (p. ej., virus de la hepatitis B [VHB] o virus de la hepatitis C [VHC]). También puede ser un proceso

secundario en distintos trastornos crónicos, como la artritis reumatoide, el LES y la colitis ulcerosa. La VNC también puede vincularse con 1) neoplasias malignas subyacentes como el linfoma, 2) algún medicamento u otro tipo de alergia o 3) un proceso postinfeccioso como la púrpura de Henoch-Schönlein.



PATOLOGÍA: Las lesiones de la VNC se caracterizan por la obliteración de las paredes vasculares por un infiltrado de neutrófilos. Las células endoteliales son difíciles de visualizar, y el daño vascular se manifiesta por el depósito de fibrina y la extravasación de los eritrocitos (fig. 24-34). Muchos de los neutrófilos también se dañan, lo que da origen a remanentes nucleares similares al polvo, proceso que se conoce como "leucocitoclasia". Las fibras colágenas que se disponen entre los vasos afectados se aprecian separadas por neutrófilos, eosinófilos y remanentes celulares leucocitoclásticos, así como por eritrocitos extravasados, que explican la púrpura palpable característica.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La VNC se distingue por la presencia de lesiones papulares purpúricas de 2 a 4 mm, de color rojo, que no sufren blanqueamiento al aplicar

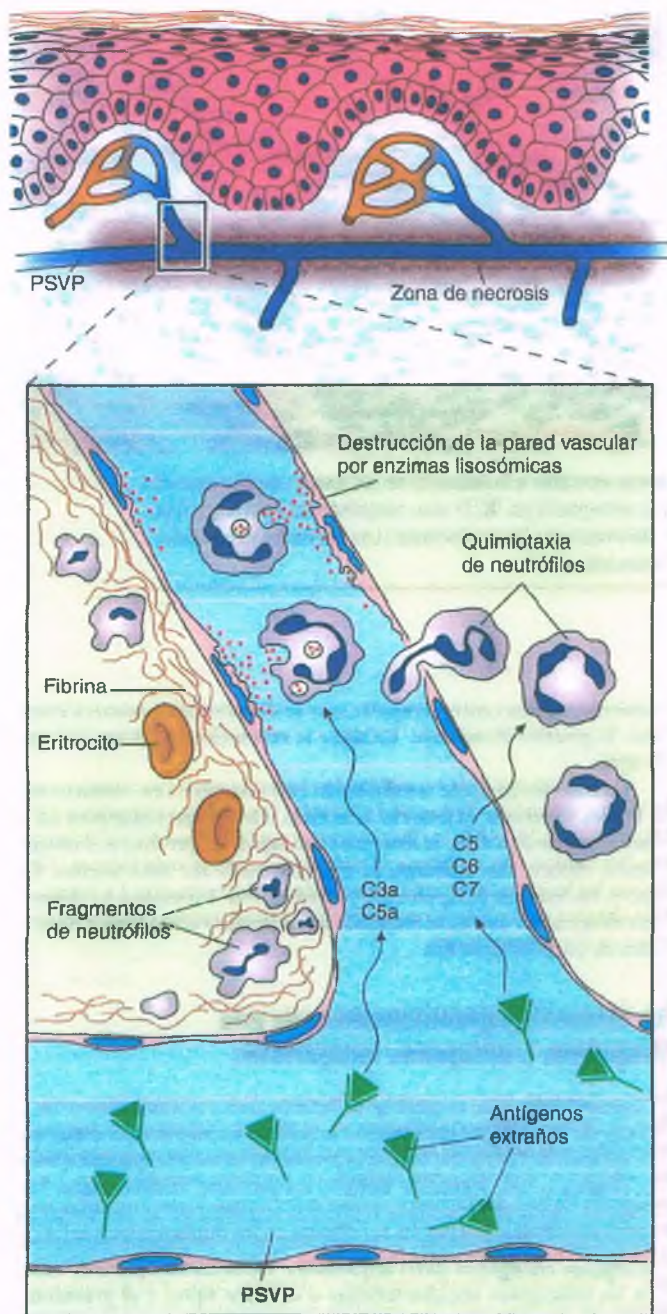


Figura 24-33. Vasculitis necrosante cutánea. Se esquematiza la patogenia del daño vascular. El sitio de la patología vascular se señala en el diagrama superior. Los complejos inmunitarios circulantes activan al complemento. Se presenta quimiotaxis de neutrófilos (C5a) y destrucción de estas células. Ocurre produce daño vascular, con extravasación de los eritrocitos, depósito de fibrina y leucocitoclasia. PSVP, plexo superficial venular profundo.

presión ("púrpura palpable"; fig. 24-34). De manera peculiar, se aprecian lesiones múltiples agrupadas en las extremidades inferiores o en sitios de presión. Las lesiones pueden confinarse a la piel en una persona saludable en otros sentidos, o pudieran afectar los vasos sanguíneos pequeños de las articulaciones, el sistema gastrointestinal o el riñón. Cada lesión puede persistir hasta 1 mes y luego resolverse, y dejar una cicatriz hiperpigmentada o atrófica. A pesar de la eliminación del agente lesivo, los episodios de VNC pueden recurrir.

La dermatitis alérgica por contacto es un tipo de hipersensibilidad mediada por células a agentes sensibilizantes exógenos

Algunos de los agentes sensibilizantes más frecuentes son miembros del género vegetal *Rhus*. Alrededor del 90% de la población en Estados Unidos es sensible a agentes nocivos comunes: *Rhus radicans* (ortiga), *Rhus diversiloba* (roble venenoso) y *Rhus vernix* (zumaque venenoso). Estas dermatitis de origen vegetal se conocen tan bien que el cuadro que generan se designa con frecuencia según la planta que le da origen. Los pacientes indican con claridad que el cuadro deriva del contacto con la planta, y acuden al médico no para solicitar un diagnóstico, sino para resolver el cuadro.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La planta que genera el cuadro contiene compuestos de peso molecular bajo que se denominan **haptenos**, en particular resinas oleosas. Estas no son activas para el proceso de sensibilización, a menos que se combinen con una proteína portadora. Este fenómeno tiene probabilidad de ocurrir en la membrana de las células de Langerhans durante la **fase de sensibilización**, proceso que se ha estudiado como prototipo de la **sensibilización antigénica en la hipersensibilidad de tipo tardío**. La formación de un complejo hapteno-portador toma alrededor de 1 h, después de lo cual el hapteno se procesa como antígeno dentro de las células de Langerhans. Estas células portan el antígeno a través de los linfáticos hasta llegar a los ganglios linfáticos regionales, y lo presentan a los linfocitos T CD4⁺ (fig. 24-35). Después de 5 a 7 días algunas clonas de estos linfocitos T se sensibilizan al antígeno, se activan, multiplican y circulan en la sangre como células de memoria. Algunas de ellas migran hacia la piel, listas para reaccionar con el antígeno si lo encuentran. La IL-1, sintetizada por las células de Langerhans, respalda la proliferación de los linfocitos Th1 CD4⁺, las células efectoras de la hipersensibilidad de tipo tardío.

En la **fase de respuesta**, linfocitos T con sensibilización específica que se encuentran en la circulación ingresan a la piel. En el sitio en que se presenta el reto del antígeno, células de Langerhans, células endoteliales, células dendríticas perivasculares y monocitos procesan la sustancia y la presentan a células T con sensibilización específica, que migran entonces hacia la epidermis. La síntesis de citocinas conduce a la acumulación de más células T y macrófagos. Este infiltrado inflamatorio es responsable de la lesión celular epidérmica.

PATOLOGÍA: La dermatitis alérgica por contacto es un modelo de **dermatitis espongiótica**. En las 24 h posteriores a la reexposición a la planta nociva (fase de inducción), se acumulan linfocitos y macrófagos numerosos en torno al lecho venular superficial, y se extienden hacia la epidermis. Los queratinocitos epidérmicos se encuentran separados en forma parcial por el líquido de edema, lo que da origen a un aspecto similar al de una esponja (**espongiosis**; fig. 24-36). El estrato córneo contiene un fluido eosinófilo coagulado y proteínas plasmáticas. Más tarde se acumulan células inflamatorias mononucleares y eosinófilos numerosos. Se identifican vesículas que contienen linfocitos y macrófagos, y en el estrato córneo se retiene gran cantidad de fluido eosinófilo coagulado.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Cuando una persona entra en contacto por vez primera con la hiedra venenosa no se presenta ninguna reacción inmediata. Entre 5 y 7 días tras la reexposición, el sitio de contacto desarrolla prurito intenso, después de lo cual se desarrollan con rapidez eritema y vesículas pequeñas (fig. 24-36). A lo largo de los días siguientes, el área crece, y desarrolla eritema intenso y vesículas numerosas, al tiempo que presenta un exudado abundante de fluido proteináceo claro. El prurito es intenso. El proceso completo dura alrededor de 3 semanas. El exudado cede de manera gradual y toda el área queda

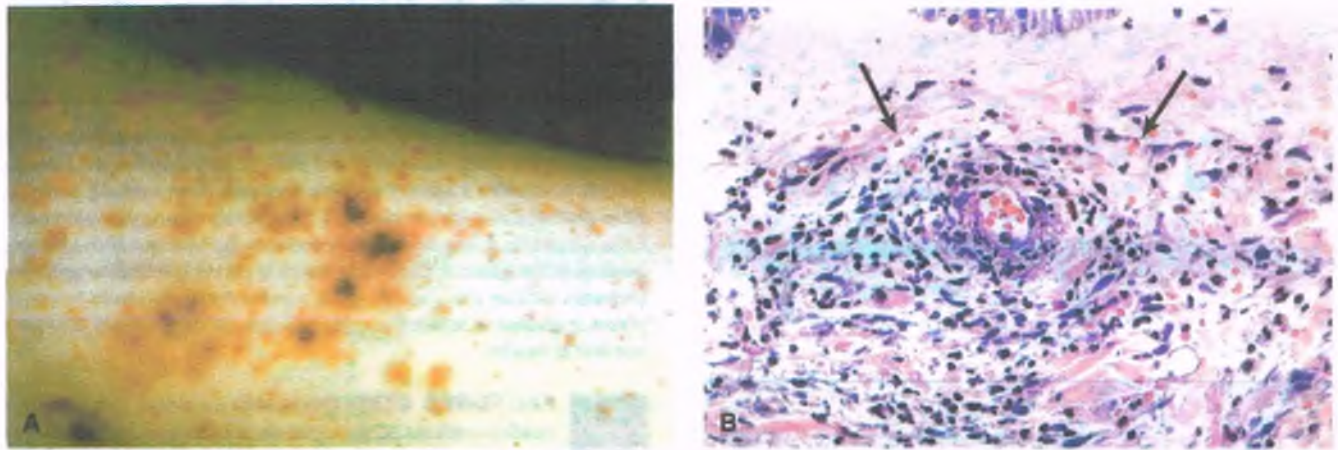


Figura 24-34. Vasculitis necrosante cutánea. **A.** Pápulas purpúricas sensibles a la palpación en las piernas de una mujer de 25 años. La condición se resolvió tras el tratamiento de una faringitis estreptocócica. **B.** El vaso sanguíneo está circundado por fibrina de aspecto rosado y neutrófilos, muchos de los cuales están desintegrados (leucocitoclasia). Los eritrocitos extravasados (*flechas*) y la inflamación generan el aspecto clínico clásico de "púrpura palpable".

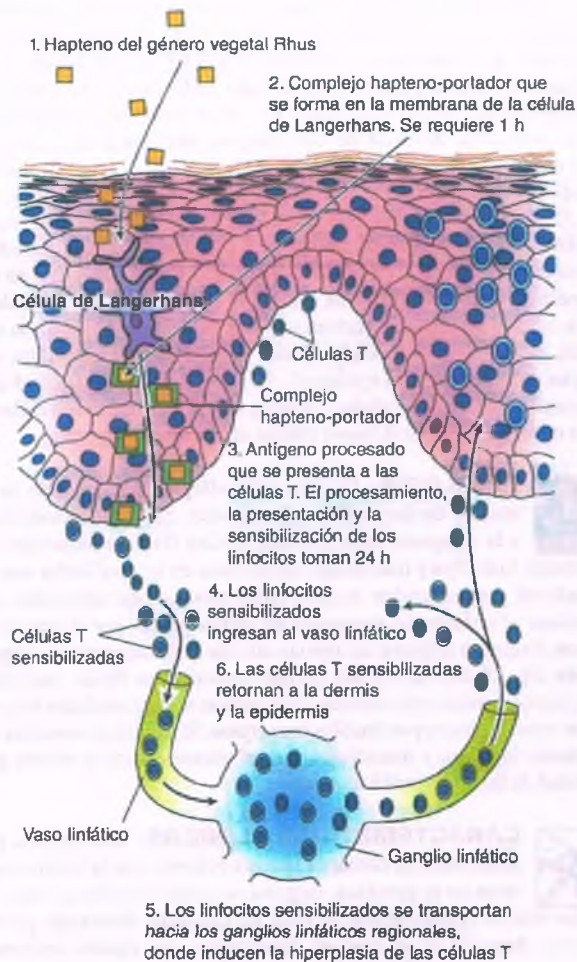


Figura 24-35. La dermatitis papilar alérgica por contacto. Se muestran los mecanismos patogénicos.

cubierta por una costra irregular, que se desprende de manera eventual. El prurito disminuye. Le sigue la resolución sin formación de cicatriz.

Cuando un paciente sensibilizado entra de nuevo en contacto con la hiedra venenosa, el proceso se acelera. Las lesiones aparecen en el transcurso de 24 a 48 h, se disemina con rapidez y producen el mismo cuadro clínico. Sin embargo, la reacción suele ser más intensa. De nuevo, las lesiones desaparecen en alrededor de 3 semanas. La dermatitis alérgica por contacto responde a la administración tópica o sistémica de corticosteroides.

La dermatitis granulomatosa es una respuesta a antígenos indigeribles

Los granulomas, que en general se definen como acumulaciones localizadas de macrófagos epitelioides, se forman en respuesta a antígenos insolubles o de liberación lenta que producen ya sea una respuesta focal no alérgica o una respuesta alérgica en personas sensibilizadas. Los antígenos implicados incluyen sustancias extrañas que se implantan de manera incidental en la piel (p. ej., silicona en los implantes mamarios), o antígenos endógenos como la queratina. Otras causas comunes incluyen las infecciones micobacterianas o de otros tipos, y el granuloma anular. En muchos casos de dermatitis granulomatosa, lo que incluye la sarcoidosis, es posible que se desconozca el agente incitante. La fagocitosis de material particulado extraño o el procesamiento de antígenos proteicos es un fenómeno central para la activación de los macrófagos histiots al tiempo que se convierten en las células epitelioides granulomatosas características.

La sarcoidosis puede conducir al desarrollo de lesiones cutáneas

La sarcoidosis es un trastorno granulomatoso de etiología desconocida que afecta ante todo a los pulmones, pero que también puede involucrar a la piel, los ganglios linfáticos, el bazo, los ojos y otros órganos. Los granulomas sarcoidóticos son del tipo de las células epitelioides clásicas, y carecen de necrosis caseosa (fig. 24-37). Las manifestaciones cutáneas de la sarcoidosis son pápulas, placas y nódulos ubicados en la dermis y

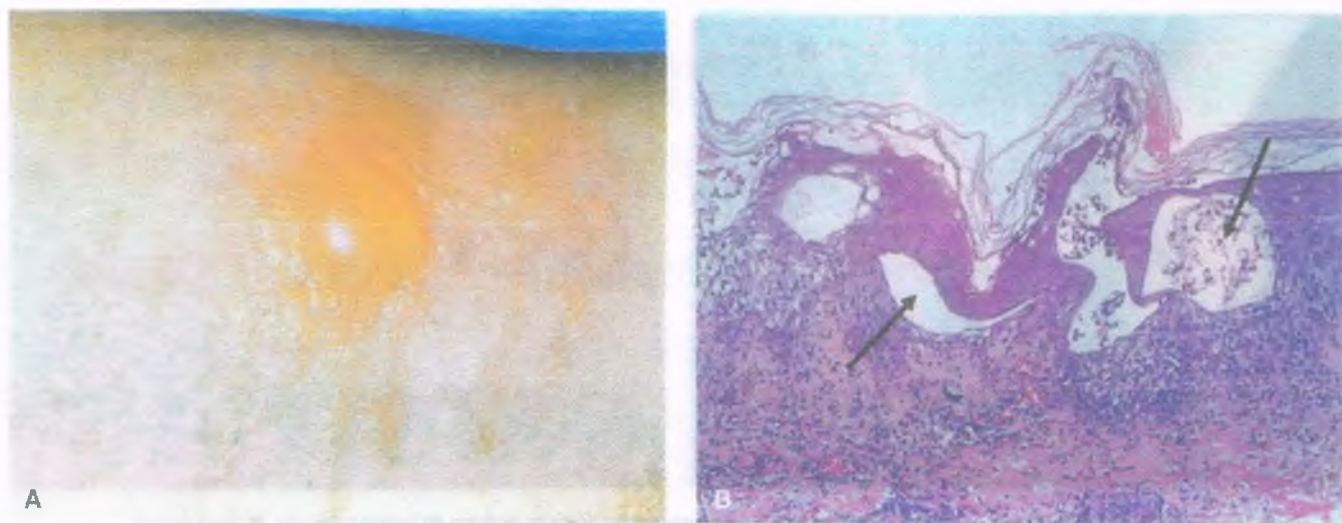


Figura 24-36. Dermatitis alérgica por contacto. **A.** Vesículas y bulas que se desarrollaron en la cara volar del antebrazo tras la aplicación de un perfume. **B.** Espongiosis epidérmica y vesículas espongíóticas (flechas), que se identifican en esta biopsia tras una reacción a la "ortiga venenosa". Se aprecian linfocitos que infiltran la epidermis, donde generan una reacción de hipersensibilidad tardía mediada por células.

el tejido subcutáneo, que no generan sintomatología. Algunas placas dérmicas pudieran ser anulares, y las que afectan al tejido subcutáneo aparecen como nódulos irregulares. En los casos graves, las lesiones cutáneas pueden ser tan prominentes que simulan una neoplasia infiltrativa difusa.

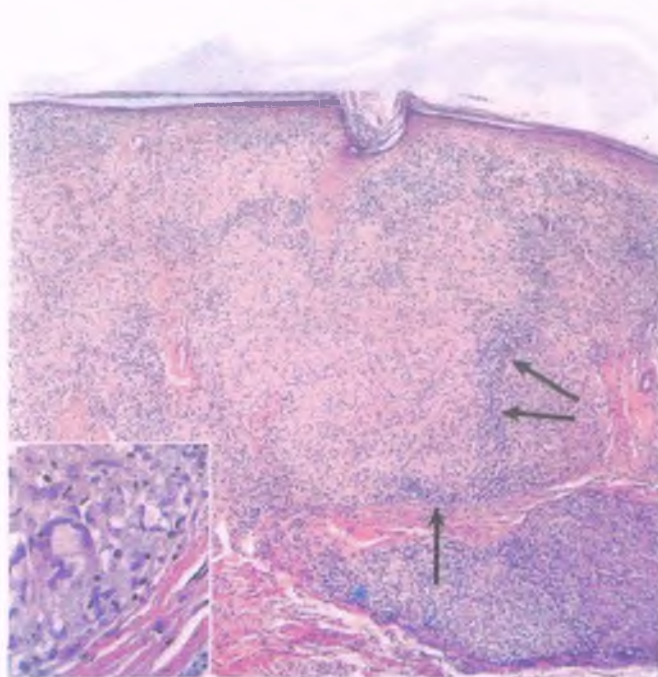


Figura 24-37. Sarcoidosis. Numerosos granulomas grandes llenan la dermis reticular. Alrededor de algunos de los granulomas se identifican manguitos pequeños formados por linfocitos (flechas). Los granulomas se componen de macrófagos epitelioides, algunos de los cuales son multinucleados (recuadro).

El granuloma anular es una reacción a un antígeno desconocido

El granuloma anular es un trastorno benigno autolimitado de etiología desconocida, que se caracteriza por la formación de granulomas "necrobióticos" en empalizada en la piel.

FACTORES ETIOLÓGICOS: El granuloma anular puede ser una reacción de mediación inmunitaria contra un antígeno desconocido. Puede presentarse tras mordeduras de insectos, exposición a la luz solar e infecciones virales. Se piensa que los estímulos antigénicos incluyen antígenos virales, colágeno o fibras elásticas dérmicas alteradas, o proteínas contenidas en la saliva de artrópodos que muerden. El tipo preciso de reacción inmunitaria no está claro, pero es posible que estén implicados tanto los complejos inmunitarios circulantes como la inmunidad mediada por células. Los macrófagos activados pueden contribuir por sí mismos al proceso de enfermedad al liberar enzimas lisosómicas y citocinas, que a su vez inducen la degeneración focal del colágeno ("necrobiosis") característica del granuloma anular.

PATOLOGÍA: Las lesiones bien desarrolladas contienen un área central acelular de colágeno degenerado y mucina entre la dermis superficial y la reticular media (fig. 24-38). Esta área central se encuentra circundada por macrófagos en empalizada, cada uno con el eje longitudinal del núcleo orientado hacia el exterior.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El tipo más común de granuloma anular se presenta en el dorso de las manos y los pies, de manera primordial en niños y adultos jóvenes (fig. 24-38 A). El trastorno se caracteriza por placas anulares eritematosas o del color de la piel, que son asintomáticas. Alrededor del 15% de los pacientes padece granuloma anular diseminado, en el que 10 o más lesiones afectan al tronco y el cuello. El granuloma anular rara vez requiere tratamiento y por lo general no induce complicaciones médicas. En pacientes con desfiguración cosmética significativa suele ser efectiva la infiltración intralesional de esteroides.

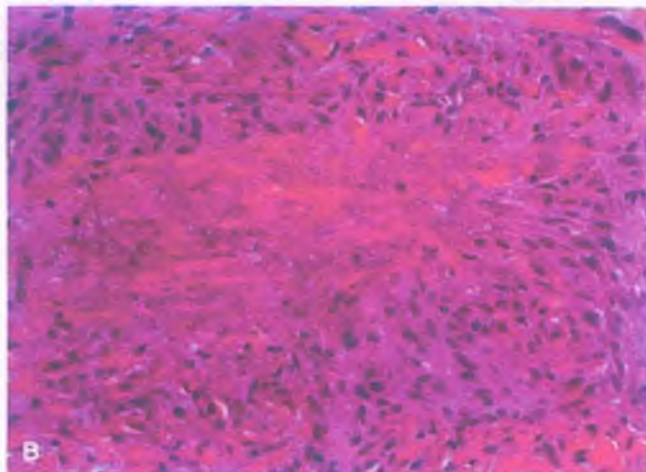


Figura 24-38 Granuloma anular. **A.** La piel muestra una placa anular típica en el dorso de la mano derecha. **B.** Área central de colágeno degenerado acelular, circundada por macrófagos en palizada, cuyo eje longitudinal del núcleo se orienta hacia el exterior.

Escleroderma: un trastorno del tejido conjuntivo dérmico

La escleroderma (del griego *skleros*, “duro”) también genera afectación estructural y funcional variable de órganos internos, entre otros, riñones, pulmones, corazón, esófago e intestino delgado. La **morfea** es similar a la escleroderma, no obstante sólo afecta áreas cutáneas circunscritas y en parches. La patogenia de las manifestaciones sistémicas de la escleroderma se analizan en otra parte de libro (caps. 4 y 16).



PATOLOGÍA: Las lesiones cutáneas iniciales de la escleroderma se identifican en la dermis reticular profunda, no obstante de manera eventual toda la dermis reticular e incluso la papilar se afectan. Existe disminución del espacio entre los haces de colágeno en la dermis reticular y una tendencia de estos a ser de mayor tamaño, hipocelulares y paralelos entre sí. Es común identificar un infiltrado linfocítico en parches que contiene células plasmáticas escasas, que también pudiera identificarse en el tejido subcutáneo subyacente. Los conductos sudoríparos quedan atrapados en el tejido fibroso engrosado, y la grasa que de ordinario se encuentra en torno a ellos se pierde. Los folículos pilosos se obliteran por completo (fig. 24-39). En las fases avanzadas de la enfermedad, áreas amplias de tejido adiposo subcutáneo quedan sustituidas por colágeno de síntesis reciente.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La escleroderma alcanza su incidencia máxima en individuos de entre 30 y 50 años. Afecta a las mujeres con una frecuencia cuatro veces mayor que a los varones. Los pacientes con escleroderma en fase temprana suelen presentar fenómeno de Raynaud o edema sin formación de godete en las manos o los dedos. Las áreas afectadas se induran y tensan. La piel de la cara adquiere un aspecto similar al de una máscara y se pierde la expresión, al tiempo que la piel que rodea la boca desarrolla surcos radiales. En las fases tardías de la enfermedad, la piel se engrosa sobre porciones extensas del cuerpo, muestra fibrosis densa y desarrolla fijación al tejido subyacente. El pronóstico guarda relación con la extensión de la enfermedad en los órganos viscerales, en particular el pulmón y el riñón.

Trastornos inflamatorios del panículo

El término **paniculitis** denota a un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por inflamación, que afecta en particular al tejido subcutáneo (panículo adiposo). Los distintos trastornos que abarca el espectro de la paniculitis se clasifican según su ubicación. La **paniculitis septal** corresponde a la inflamación en los tabiques del tejido con-

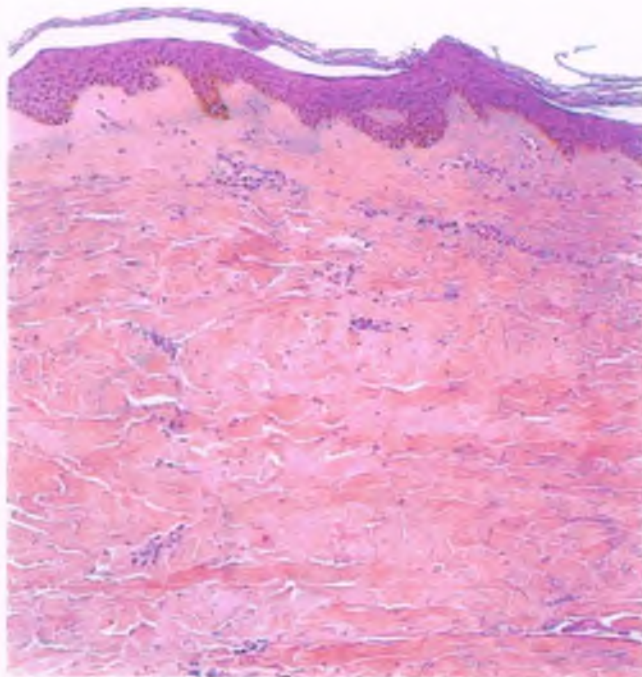


Figura 24-39. Escleroderma. La dermis se caracteriza por haces de colágeno reticulares grandes que se orientan en paralelo a la epidermis. El gran tamaño y la pérdida del patrón en canasta tejida de estos haces de colágeno son anormales. No se aprecian apéndices cutáneos debido a que estas estructuras fueron destruidas.

juntivo, en tanto la **paniculitis lobular** denota la afectación de los lóbulos adiposos. Estos dos trastornos pueden producirse con o sin vasculitis concomitante.

El eritema nudoso se relaciona con agentes tóxicos e infecciosos

El eritema nudoso es un trastorno cutáneo que se manifiesta por nódulos sensibles a la palpación no supurativos y de evolución autolimitada, que aparecen sobre las superficies extensoras de las extremidades inferiores. La enfermedad alcanza su incidencia máxima en la tercera década de la vida y es tres veces más común en mujeres que en varones.

FACTORES ETIOLÓGICOS: El eritema nudoso se desencadena por la exposición a distintos agentes, lo que incluye fármacos y microorganismos, y se produce en asociación a distintas afecciones sistémicas benignas y malignas. Entre las infecciones frecuentes que complica el eritema nudoso se encuentran las causadas por estreptococos (en particular en niños), el bacilo tuberculoso y *Yersinia*. En áreas endémicas también son etiologías comunes las infecciones micóticas profundas (blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis). El eritema nudoso también se desarrolla con frecuencia tras infecciones agudas de las vías respiratorias de etiología desconocida, pero que tienen probabilidad de ser virales. Los agentes implicados con más frecuencia en la eritema nudoso inducida por fármacos son las sulfonamidas y los anticonceptivos orales. Por último, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa pueden complicarse con eritema nudoso.

Se piensa que la eritema nudoso representa una respuesta inmunitaria contra antígenos extraños, no obstante la evidencia con que se cuenta es indirecta. Por ejemplo, los individuos con tuberculosis o coccidioidomicosis no desarrollan eritema nudoso hasta que dan resultados positivos las pruebas cutáneas que identifican los antígenos de esos agentes infecciosos, y la realización de pruebas con el antígeno de Frei para la confirmación del granuloma venéreo puede por sí misma inducir eritema nudoso. La inflamación neutrofílica temprana sugiere que la eritema nudoso pudiera ser una respuesta a la activación del complemento, con quimiotaxia neutrofílica resultante. La inflamación crónica subsecuente, las células gigantes de cuerpo extraño y la fibrosis son producto de la necrosis del tejido adiposo en la interfase de los tabiques y los lóbulos.



PATOLOGÍA: Las lesiones tempranas del eritema nudoso se identifican en los tabiques fibrosos del tejido subcutáneo, donde la inflamación neutrofílica coincide con la extravasación de eritrocitos. En las lesiones crónicas los tabiques se ensanchan, con acumulaciones focales de células gigantes macrófagos en torno a áreas pequeñas de colágeno anómalo, y un infiltrado linfocitario mal definido (fig. 24-40). Las células gigantes y las células inflamatorias se extienden hacia el lóbulo a partir de la interfase de éste con el tabique.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: De manera característica, el eritema nudoso se manifiesta en la fase aguda en las caras anteriores de las extremidades inferiores como nódulos eritematosos muy sensibles a la palpación y con forma de domo. Estos nódulos de manera eventual se induran y pierden sensibilidad a la palpación, y desaparecen en 3 a 6 semanas. Al tiempo que algunos nódulos se resuelven pueden generarse otros, pero todas las lesiones desaparecen sin dejar cicatriz residual en el transcurso de 6 semanas.

El eritema indurado se relaciona con frecuencia con *Mycobacterium tuberculosis*

El eritema indurado hace referencia a los nódulos o placas subcutáneas de evolución recurrente y crónica que aparecen en las piernas, de manera predominante en mujeres. El eritema indurado se consideraba de manera tradicional una "tuberculitide" (es decir, una reacción de hipersensibilidad

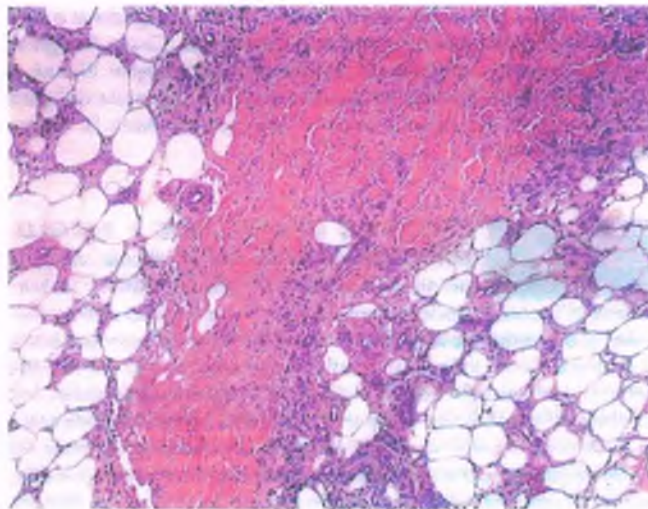


Figura 24-40. Eritema nodosnudo. La dermis reticular se aprecia en el extremo superior derecho. En el pánículo adiposo existe un tabique ensanchado (que se extiende a través del centro del campo). Los linfocitos y los macrófagos se ubican en su interfase con los lóbulos de tejido adiposo. Los vasos que forman una palizempalizada a lo largo de la interfase del tabique se encuentran infiltrados por linfocitos.

contra las micobacterias o sus antígenos, en un sitio distante). Si bien el tejido dañado no permite el aislamiento de micobacterias mediante cultivo o en animales de laboratorio, es posible detectar una secuencia específica de ADN de *Mycobacterium tuberculosis* en más del 75% de los especímenes de biopsia cutánea de personas con eritema indurado.



PATOLOGÍA: En contraste con el eritema nudoso, que es una **paniculitis septal**, el eritema indurado se manifiesta al inicio como una **paniculitis lobular**, secundaria a un proceso vasculítico que induce necrosis isquémica del lóbulo adiposo. El pánículo muestra un infiltrado inflamatorio crónico denso dentro de los lóbulos, que puede constituir granulomas tuberculoides prominentes o generar áreas de necrosis coagulativa. Los tabiques en torno a los lóbulos se conservan de manera relativa. Los cambios vasculares suelen ser extensos e incluyen 1) infiltración prominente de las arterias y las venas de calibre pequeño y mediano por un infiltrado linfoide o granulomatoso denso; 2) tumefacción endotelial, que pudiera evolucionar a la trombosis, y 3) engrosamiento fibroso de la íntima. Estos cambios dan origen a la denominación alternativa de este trastorno, la "vasculitis nodular." La necrosis isquémica extensa conduce a la ulceración subsecuente de la epidermis suprayacente. De manera eventual, las lesiones se resuelven dejando fibrosis.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Quienes padecen eritema indurado presentan nódulos subcutáneos eritematosos sensibles a la palpación recurrentes, que se desarrollan en piernas, en particular en la región de las pantorrillas (y no sobre la cara anterior de la tibia, que es la localización usual del eritema nudoso). Las lesiones tienden a ulcerarse y resolverse dejando una cicatriz atrófica. Puede evolucionar durante muchos años, y suelen requerirse esteroides sistémicos para controlar la afección.

Acné vulgar: un trastorno de la unidad pilosebácea

El **acné vulgar** es un trastorno inflamatorio autolimitado de los folículos sebáceos, que de manera característica se observa en adolescentes

y determina la formación intermitente de lesiones papulares o pustulosas discretas, capaz de generar cicatrización. Causa desfiguración cosmética y con frecuencia debilitamiento psicológico. El acné es tan frecuente que muchos lo consideran un "rito de iniciación" para la adolescencia. En algunos casos el acné persiste hasta la tercera década de la vida.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:

El desarrollo del acné se vincula con 1) la producción excesiva de sebo que inducen las hormonas; 2) la cornificación anómala de ciertas regiones del epitelio folicular; 3) una respuesta al diferoide anaerobio *Propionibacterium acnes*, y 4) la rotura del folículo y la inflamación subsecuente. El folículo sebáceo contiene pelo velloso y glándulas sebáceas prominentes. Los cambios de la condición hormonal durante la pubertad conducen a la producción de sebo en el folículo y a la cornificación anómala del cuello de esa estructura (infundíbulo). Estos efectos conducen a la dilatación del canal folicular. Un segundo proceso de producción excesiva de sebo se relaciona con el desprendimiento de células escamosas y la acreción de detritos queratinosos, lo que genera un ambiente rico para la proliferación de *P. acnes*. Estos cambios combinados dan origen a un folículo distendido con taponamiento: un comedón. Los neutrófilos son atraídos al área por factores quimiotácticos que libera *P. acnes*, que expulsan enzimas hidrolíticas y dan origen a un absceso folicular (pústulas). También atacan la pared del folículo, con lo que permiten el escape del sebo, la queratina y las bacterias hacia el tejido perifolicular, sitio en que estimulan de manera adicional la inflamación aguda y la formación de un absceso perifolicular (fig. 24-41). El desarrollo de una alergia a *P. acnes* intensifica la respuesta inflamatoria. Las lesiones bien desarrolladas muestran inflamación neutrofilica intensa, que circunda al folículo sebáceo roto. Además, se acumulan macrófagos, linfocitos y células gigantes de cuerpo extraño numerosos en respuesta a la rotura del folículo sebáceo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El acné vulgar se caracteriza por distintas lesiones en diferentes fases de desarrollo, entre las que se encuentran los comedones, las pápulas, las pústulas, los nódulos, los quistes y las cicatrices con hundimiento. Los comedones, la lesión no inflamatoria primaria del acné, pueden ser abiertos (puntos negros) o cerrados (puntos blancos). Las lesiones inflamatorias más avanzadas varían desde las pápulas eritematosas pequeñas hasta los nódulos purulentos grandes sensibles a la palpación y los quistes.

El acné vulgar puede tratarse mediante limpieza tópica y aplicación de agentes queratolíticos y antibacterianos. Los casos graves se tratan con vitamina A tópica, antibióticos sistémicos o retinoides sintéticos por vía oral (isotretinoína).

Infecciones e infestaciones

La piel se encuentra bajo el asalto constante de merodeadores incontables, y es una barrera efectiva pero imperfecta contra ellos: bacterias, hongos, virus, parásitos e insectos superan en ocasiones esta primera línea de defensa.

El impétigo es una infección cutánea que causa estafilococos o estreptococos

Las infecciones bacterianas superficiales de la piel, que se conocen como impétigo, se identifican en particular en niños, que en muchas ocasiones las adquieren a través de roturas menores de la piel. Los

adultos tienden a desarrollar impétigo tras un proceso patológico subyacente que de alguna manera compromete la función de barrera de la piel. Se presentan erosiones o úlceras con costras color miel, muchas veces con resolución central, con más frecuencia en áreas expuestas como la cara, las manos y las extremidades (fig. 24-42). La base de la terapia es una combinación de agentes antimicrobianos tópicos y sistémicos contra estafilococos o estreptococos. El ectima se produce cuando los microorganismos invaden las partes superficiales de la piel y forman una lesión ulcerada necrosante en la que existe neutrófilos en el piso de la úlcera y en la dermis.



PATOLOGÍA: En el análisis microscópico se aprecia que los neutrófilos se acumulan bajo el estrato córneo. Las bacterias pueden identificarse utilizando tinciones especiales. Se forman vesículas o bulas que de manera eventual se rompen, y permiten la aparición de una secreción seropurulenta acuosa. Esta secreción se seca y forma las capas características de exudado que contienen neutrófilos y detritos celulares. Suelen existir cambios epidérmicos reactivos (espongiosis y elongación de las crestas reticulares) e inflamación dérmica superficial.

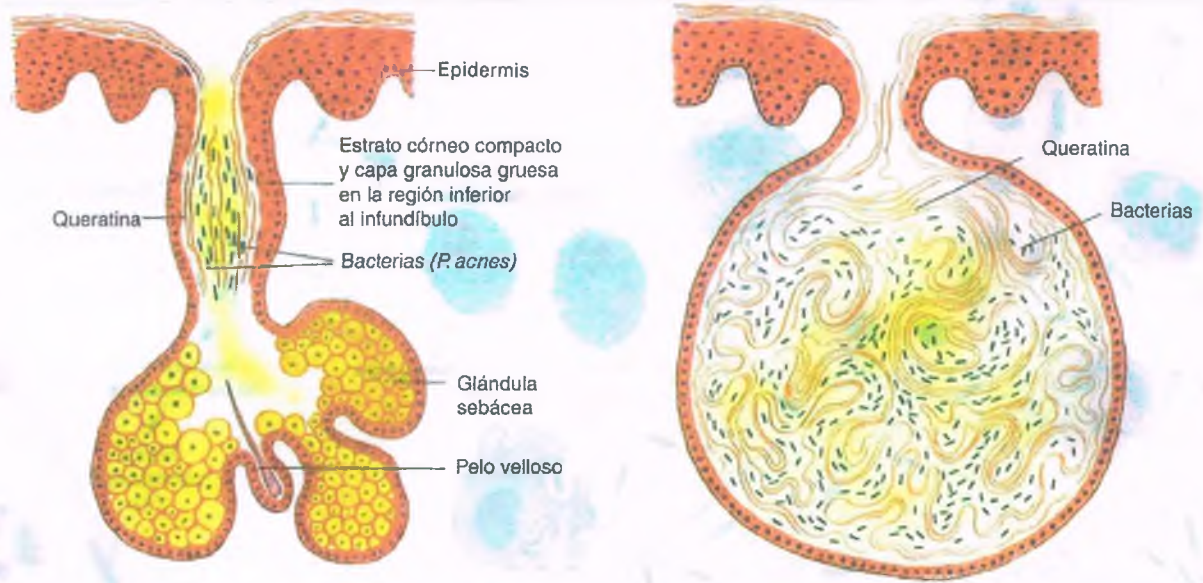
Las infecciones micóticas son producidas por dermatofitos

Los dermatofitos son hongos capaces de infectar al epitelio queratinizado no viable, lo que incluye al estrato córneo, las uñas y el pelo. Sintetizan queratinasas, que digieren la queratina y dan sustento a los microorganismos. Las infecciones micóticas superficiales se deben con frecuencia a un cambio del microambiente cutáneo, que permite el sobrecrecimiento de la flora transitoria o residente. Por ejemplo, el uso de agentes inmunodepresores como los glucocorticoides tópicos o sistémicos, puede alterar las respuestas inmunitarias mediadas por células que de ordinario eliminan a los dermatofitos. La sudoración excesiva o la oclusión de alguna región del cuerpo puede proveer un ambiente que "modifique el equilibrio" entre la proliferación y la eliminación de los hongos, y que favorezca a la primera.

De las 10 o más especies de dermatofitos que producen con frecuencia infección cutánea en el humano, *Trichophyton rubrum* es la más común. Una infección superficial por dermatofitos se denomina dermatofitosis, tiña o tinea. Las uñas tienen características clínicas distintivas, que dependen del sitio en que se produce la infección. Se clasifican de la manera siguiente: 1) tiña de la cabeza o piel cabelluda; 2) tiña de la barba; 3) tiña de la cara; 4) tiña del cuerpo (tronco, piernas, brazos o cuello, con exclusión de los pies, las manos y la región inguinal); 5) tiña de las manos; 6) tiña de los pies o "pie de atleta" (fig. 24-43A); 7) tiña inguinal (región inguinal, área del pubis y muslos), y 8) tiña de las uñas u "onicomicosis".

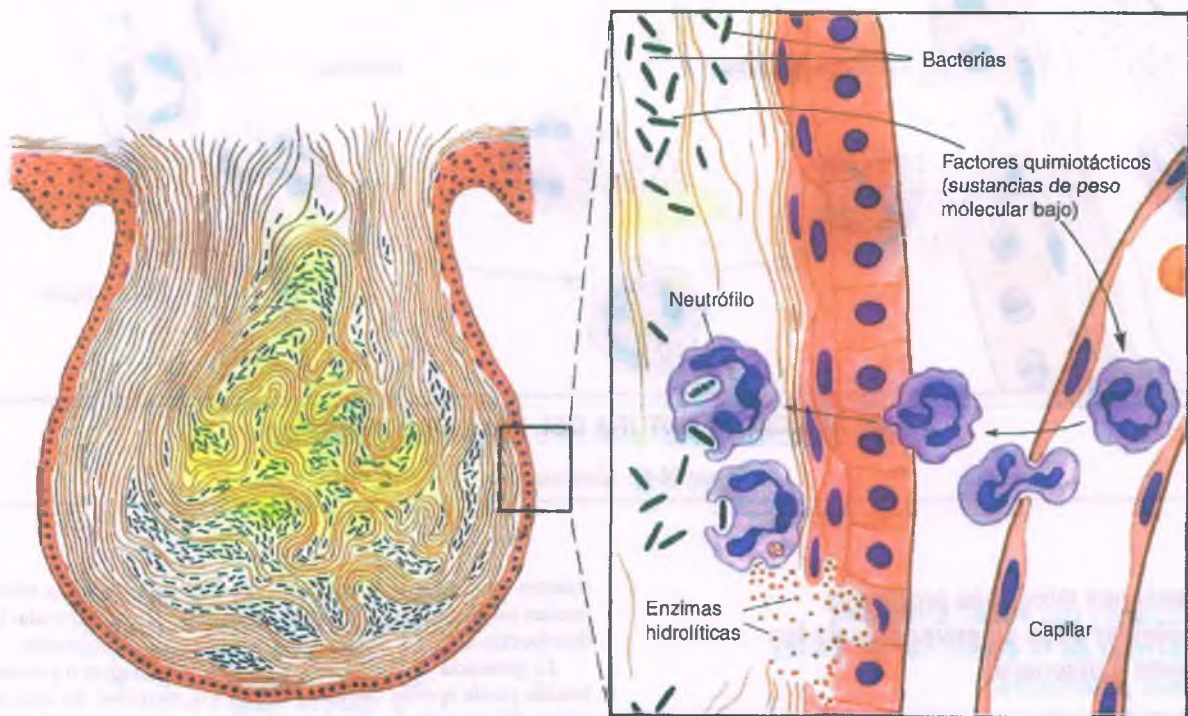
Otra causa de infecciones micóticas superficiales son *Candida* sp. y *Malassezia furfur*. Las especies de *Candida* requieren un ambiente cálido y húmedo en el cual prosperar, como el que se genera cuando el pañal húmedo envuelve el cuerpo del bebé. *Malassezia furfur* requiere un ambiente húmedo rico en lípidos. La tiña versicolor, que causa *M. furfur*, es más común en adultos jóvenes cuando la producción de sebo es más intensa. Se presentan máculas redondas u ovaladas bien delimitadas, pigmentadas y de tamaño variable, que cuentan con escamas finas y predominan en la porción superior del tronco.

Las tinciones especiales, como la PAS, revelan las levaduras gemantes y las hifas en las capas más superficiales del estrato córneo. La hiperqueratosis, la hiperplasia epidérmica y la inflamación perivascular crónica se identifican en la dermis (figs. 24-43 B y 24-43 C).



A. MICROCOMEDÓN

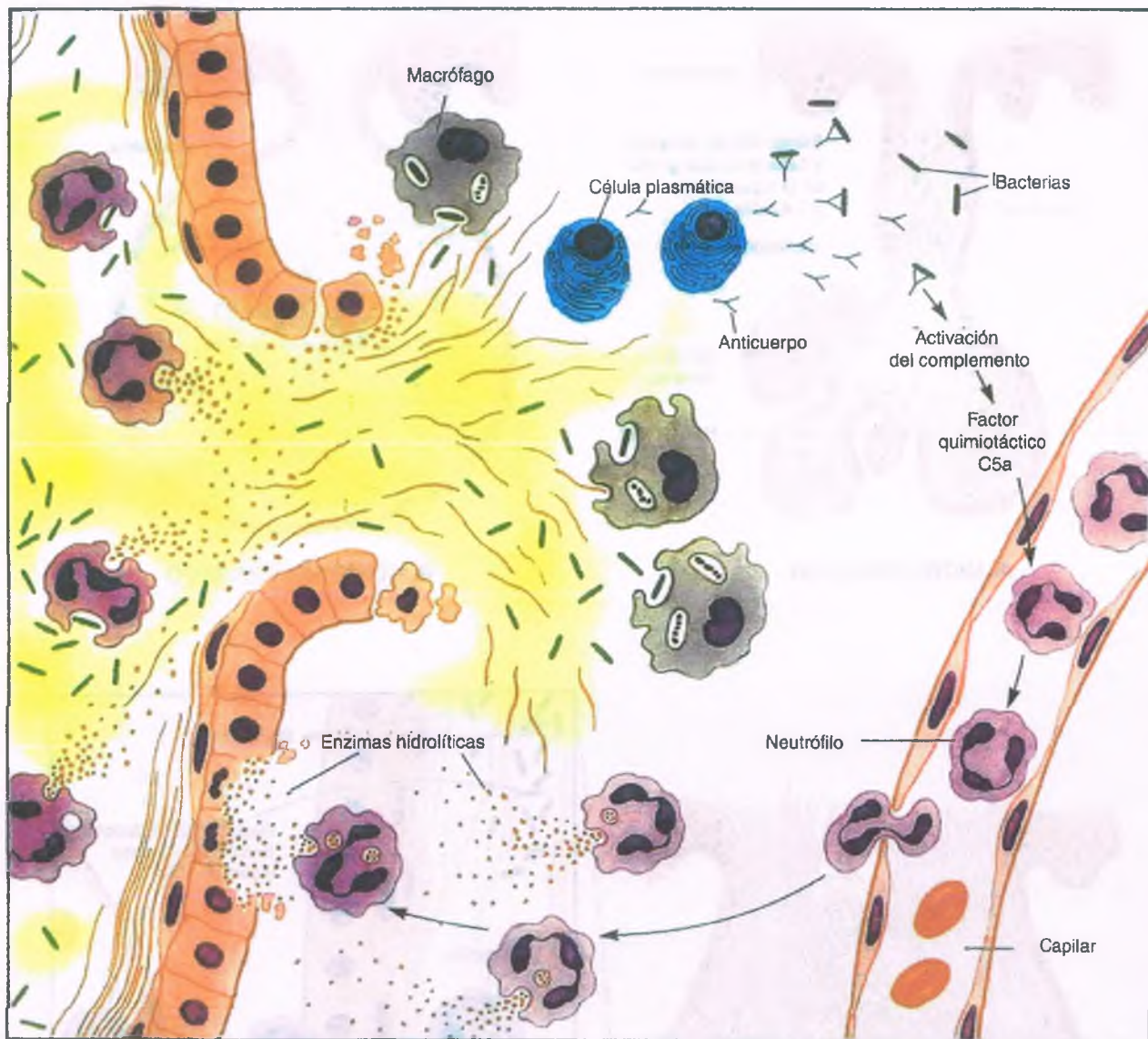
B. COMEDÓN CERRADO



C. COMEDÓN ABIERTO

D. INVASIÓN DEL FOLÍCULO POR LOS NEUTRÓFILOS

Figura 24-41. Acné vulgar. Se esquematiza la patogenia de la distensión del folículo, su rotura e inflamación. El acné es un trastorno del canal folicular de un folículo sebáceo. El estrato córneo compacto y el engrosamiento de la capa granulosa en la región inferior del infundíbulo son los primeros pasos para la formación de un comedón. Se forman microcomedones (A), a la vez que comedones cerrados (B) y abiertos (C). Tiene lugar una secreción excesiva de sebo, y prolifera la bacteria *Propionibacterium acnes*. El microorganismo sintetiza factores quimiotácticos, que inducen la migración de los neutrófilos hacia el comedón intacto. Las enzimas neutrofilicas neutrófilas se liberan y el comedón se rompe, lo que da origen a un ciclo de quimiotaxistaxia e inflamación neutrofilica intensa (D, E). (Continúa)



E. INFLAMACIÓN Y ROTURA DEL FOLÍCULO SEBÁCEO

Figura 24-41. (Continuación.)

Las infecciones micóticas profundas pueden derivar de la diseminación de las infecciones pulmonares

La mayor parte de las infecciones micóticas invasivas o sistémicas derivan de la inhalación de material aerosolizado contaminado con organismos como *Histoplasma* o *Blastomyces*. Es posible que una infección pulmonar primaria se disemine entonces hacia la piel o la mucosa. Las infecciones micóticas que producen invasión local de la piel son raras y suelen derivar de la implantación traumática de microorganismos tales como *Sporothrix* o *Fonsecaea*. Un estado de inmunodepresión subyacente incrementa la probabilidad de que los microorganismos micóticos se diseminen.

La extensión a profundidad de una infección cutánea localizada suele tener como consecuencia la formación de una lesión similar a un

chancro en el sitio de la implantación. Los vasos linfáticos afectados pueden indurarse y engrosarse. Nódulos y úlceras, en particular los de distribución bilateral, sugieren una fuente interna de infección.

La presencia de ciertas características morfológicas o patrones de tinción puede aportar claves en cuanto a la identidad del microorganismo. Por ejemplo, las levaduras de *Blastomyces dermatitidis* cuentan con paredes muy refringentes y un patrón de gemación con base ancha, en tanto que la levadura de *Histoplasma capsulatum* es mucho más pequeña, se identifica con frecuencia dentro de los macrófagos y muestra un patrón de gemación con base angosta. La tinción de un frotis con tinta de India o de una biopsia hística con mucicarmín, es capaz de revelar la cápsula gruesa característica de la levadura de *Cryptococcus neoformans*. La hiperplasia epidérmica marcada, los microabscesos intraepidérmicos y la inflamación granulomatosa supurativa en la dermis pueden relacionarse con estas infecciones micóticas de ubicación profunda (fig. 24-44).

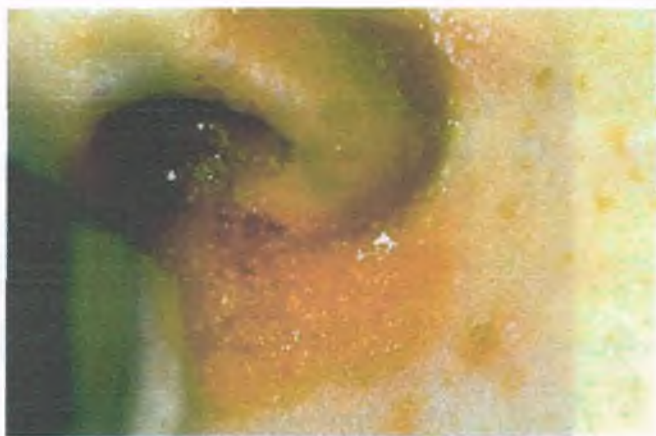


Figura 24-42. Impétigo contagioso. Costras meliséricas secundarias a la rotura de pústulas en la región nasal de un niño, a la que coloniza con frecuencia *Staphylococcus aureus*.

Las infecciones cutáneas virales son frecuentes y producen manifestaciones clínicas diversas

Algunos virus, como el poxvirus del molusco contagioso o el virus del papiloma humano (VPH) inducen proliferación epitelial benigna transitoria que se resuelve de manera espontánea. Otros (p. ej., el virus del sarampión o el *parvovirus* [eritema infeccioso]) desencadenan enfer-

medades febriles que cursan con erupciones cutáneas (**exantemas**) autolimitadas. La infección primaria por la mayor parte de los **herpesvirus humanos** es con frecuencia asintomática, no obstante tiene como consecuencia un estado de infección latente. Una vez que se reactiva, el virus induce una erupción vesicular dolorosa.

El **molusco contagioso** es una infección frecuente entre los niños y los adultos con actividad sexual. Es una infección autolimitada que se disemina con facilidad mediante contacto directo. Suelen identificarse pápulas induradas de superficie lisa con forma de domo con umbilicación central característica en la cara, el tronco y la región anogenital. La exploración microscópica revela células epidérmicas que contienen cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos grandes ("cuerpos del molusco"), que se encuentran confinados a áreas en forma de taza que también muestran hiperplasia epidérmica verrugosa (papilomatosa). Estos cuerpos de inclusión alojan numerosas partículas virales (fig. 24-45).

Las infestaciones por artrópodos inducen lesiones cutáneas pruriginosas

Los ácaros y los piojos, otros insectos y las arañas producen lesiones locales que pueden causar prurito intenso.

- La **sarna** es una dermatitis eccematosa muy pruriginosa que causa el ácaro *Sarcoptes scabiei*. El ácaro hembra se entierra bajo el estrato córneo de los dedos, las muñecas, el tronco y la piel del área genital (fig. 24-46). Se desencadena una dermatitis intensa de tipo linfocítico y eosinófilo, que corresponde a una reacción de hipersensibilidad al ácaro, sus huevos y sus heces.

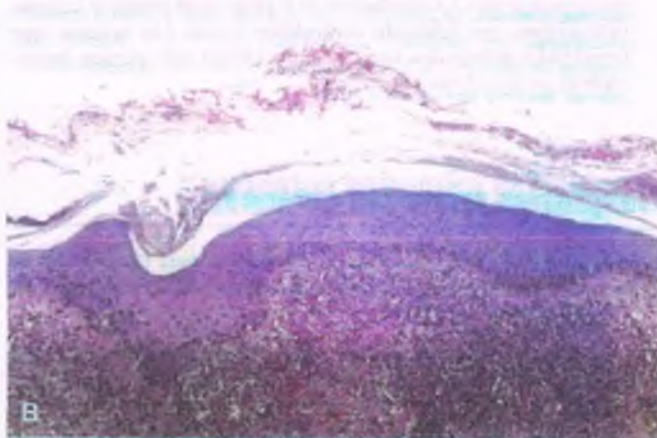


Figura 24-43. Dermatoftosis. **A.** Tiña del pie. Esta infección se caracteriza por un borde periférico de escamas y eritema con distribución en mocasín, y se debe con frecuencia a *Trichophyton rubrum*. **B.** Se identifica un infiltrado inflamatorio denso en la epidermis y la dermis, que se asocia a la presencia de hifas micóticas en el estrato córneo. **C.** Micrografía de alta resolución de las hifas micóticas en el estrato córneo.

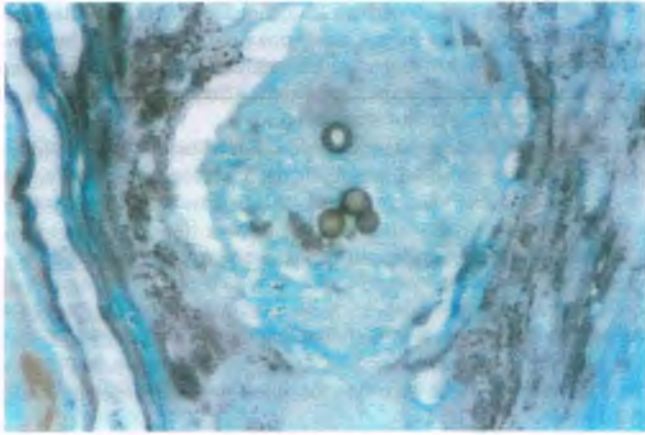


Figura 24-44. Blastomycosis. Una tinción de plata metenamina de Gomori hace resaltar a los microorganismos, que son esporas de pared gruesa de 8 μm a 15 μm de diámetro. Uno de los microorganismos cuenta con una gemación con base amplia.

- La *pediculosis*, otra dermatosis pruriginosa, puede deberse a diversos tipos de piojo del humano. Es posible identificar los huevos ("liendres") del piojo adheridos al cuerpo del pelo.
- Las **mordeduras o picaduras de insectos** determinan lesiones variables, desde las pápulas pruriginosas pequeñas hasta los nódulos exudativos grandes. La reacción depende de la especie particular de artrópodo y de la respuesta inmunitaria del hospedero. Por ejemplo, las mordeduras de garrapata tienden a ser grandes, con un infiltrado linfocítico y eosinófilo impresionante. También pueden formarse folículos linfoides. La mordedura de la pulga suele producir lesiones urticarianas, con infiltrado neutrofilico escaso. Los venenos que inyectan los artrópodos, como la araña reclusa café, pueden desencadenar necrosis hística local grave.

Neoplasias primarias cutáneas

Los tumores cutáneos constituyen un paradigma para comprender la neoplasia en general. Estas lesiones se ubican en la superficie corporal,

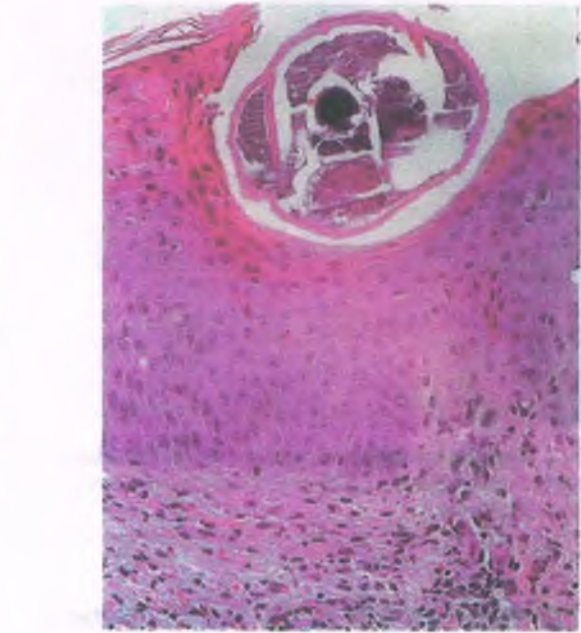
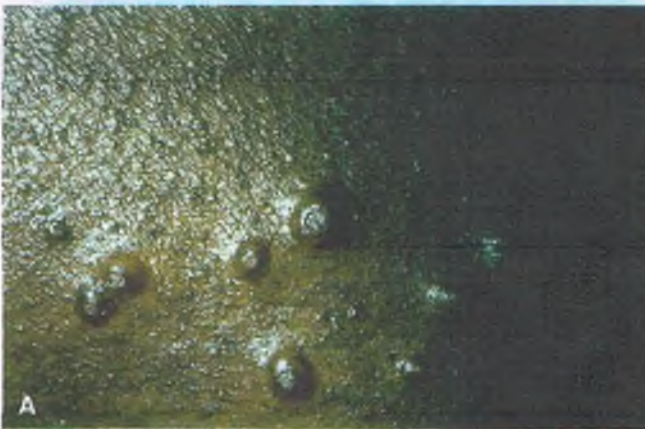


Figura 24-46. Nódulo de la escabiosis sarna. Se aprecia un ácaro de la sarna en el estrato córneo.

donde es fácil observar su desarrollo y evolución. La posibilidad de obtener tejido tumoral a partir de lesiones en distintas fases de desarrollo secuencial ha permitido correlacionar los datos derivados de estudios en células tumorales en cultivos hísticos con el comportamiento identificado en las lesiones clínicas.

La incidencia de melanoma maligno, en particular, se está incrementando a una velocidad alarmante. Se calcula que más del 1% de los niños nacidos en la actualidad desarrollarán melanoma maligno. El pronóstico de casi todos los melanomas es excelente si las lesiones se reconocen y extirpan antes de ingresar a su fase de crecimiento vertical. Sin embargo, un paciente se encuentra en un riesgo más alto de morir por *enfermedad metastásica* si el tumor rebasa una profundidad crítica en la dermis.

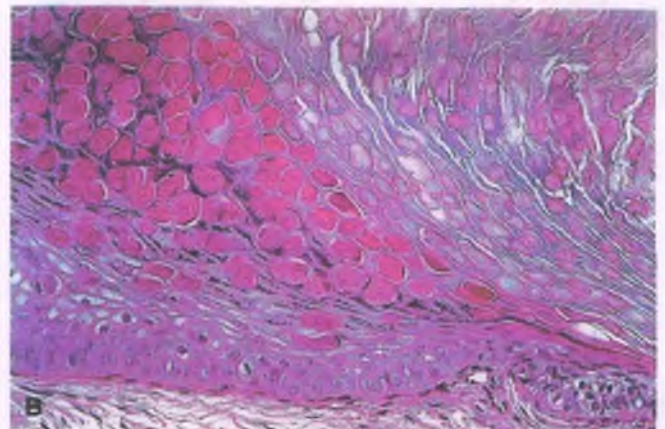


Figura 24-45. Molusco contagioso. **A.** Pápulas umbilicadas múltiples en un paciente con infección por el virus del inmunodeficiencia humana (VIH). **B.** Los queratinocitos infectados con este poxvirus muestran inclusiones citoplasmoplasmáticas eosinófilas grandes que se denominan "cuerpos del molusco".

Los nevos melanocíticos adquiridos comunes (molos) son proliferaciones neoplásicas benignas de los melanocitos, que se ubican dentro de la epidermis, la dermis o ambas



FACTORES ETIOLÓGICOS: La mayor parte de las personas desarrolla entre 10 y 50 nevos cutáneos, de manera independiente al color que tenga su piel. El número total de nevos depende de la exposición a la luz y la susceptibilidad innata. Excepto por su relevancia cosmética ocasional, los nevos tienen importancia más que nada en relación con el melanoma, como marcadores de los individuos que tienen un riesgo más alto de desarrollar melanoma y como precursores potenciales de este tipo de neoplasia. Incluso si alrededor del 30% de los melanomas puede surgir en relación con un nevo, los nevos son por mucho más comunes que los melanomas y casi todos ellos son estables o sufren cambios por senescencia al transcurrir el tiempo. Así, no se recomienda una escisión amplia de nevos como medio para prevenir el melanoma.

La piel negra puede desarrollar nevos, aunque con menos frecuencia, y los nevos que se desarrollan en la piel de personas con pigmentación oscura no suelen relacionarse con aumento del riesgo de melanoma o progresión al melanoma. Sin embargo, el riesgo de melanoma en las palmas de las manos, las plantas de los pies o la piel del área genital es igual en todas las razas. Los nevos, al igual que los melanomas, de ordinario no se desarrollan en regiones protegidas de la luz por un mínimo de dos capas de ropa, como en el caso de los senos de la mujer. Existe una relación causal inequívoca entre la luz ultravioleta y los nevos melanocíticos (y el melanoma maligno), no obstante la relación es compleja: algunas personas con piel clara forman un número relativamente bajo de nevos, en tanto algunas con piel oscura desarrollan nevos numerosos. La capacidad para formar nevos se encuentra en parte bajo control genético y se correlaciona con variantes polimórficas del receptor de la melanocortina y con la variación subsecuente de la proporción entre la feomelanina y la eumelanina, que son pigmentos que se asocian de manera respectiva con el pelo rojo y el castaño, y también con la susceptibilidad a la quemadura y al bronceado de la piel. Existen al menos dos perfiles identificables de individuos con riesgo de melanoma. Un grupo presenta de manera prototípica piel sensible a las quemaduras pero también al bronceado, y muestra incremento del número de nevos. El otro grupo está conformado por las personas con pelo rojo y ojos azules, con piel blanca lechosa, que son en extremo sensibles a la luz, no se broncean sino que forman efélides y no desarrollan un número significativo de nevos.



PATOGENIA MOLECULAR: Se identificó en fecha reciente que la mayor parte de los nevos cuenta con una mutación activadora del gen que codifica al oncogén *BRAF*, que puede conducir a la estimulación del crecimiento por medio de la vía de la cinasa de las proteínas activada por mitógenos. Sin embargo, tras un período inicial de crecimiento, los nevos se convierten en lesiones estables que pueden involucionar o envejecer. Este tipo de senescencia se encuentra mediada por el aumento de la actividad de p16, a la que codifica el gen *CDKN2A*, en el cromosoma 9p21 y es un inhibidor de la cinasa tipo 4 dependiente de ciclina (*CDK4*). La p16 suprime la proliferación celular y favorece la diferenciación de fase terminal de las células del nevo.

Los estudios epidemiológicos revelan que los nevos melanocíticos son marcadores sólidos de riesgo para el desarrollo de melanoma. Una persona con 100 nevos o más de 2 a 5 mm de dimensión mayor tiene un riesgo tres veces más alto de desarrollar melanoma que un individuo con menos de 25 nevos similares. Los pacientes con nevos de aspecto clínico atípico o aquéllos con displasia com-

probada mediante histología se encuentran en un riesgo incluso más alto de presentar melanoma. La existencia de tan sólo 10 o más de estos nevos con atipia clínica o displasia puede relacionarse con un incremento de 12 tantos del riesgo de melanoma. Puesto que los nevos son muy comunes y los melanomas son raros, el riesgo de malignización de cualquier nevo es bajo.

Los nevos melanocíticos comienzan a aparecer entre el primer y el segundo año de la vida, y siguen surgiendo durante las primeras dos décadas. Un nevo aparece primero como un punto pardo pequeño no mayor de 1 o 2 mm de diámetro. En el transcurso de 3 o 4 años, la mácula crece para convertirse en un área uniforme de tono pardo claro u oscuro, de forma circular u oval. Su límite periférico suele ser regular. Cuando alcanza entre 4 y 5 mm de diámetro, es plana o ligeramente elevada, deja de crecer hacia la periferia y muestra delimitación clara respecto de la piel circundante normal. En el transcurso de 10 años la lesión se eleva y su color palidece hasta el punto de convertirse en una protrusión parda clara similar a una verruga. Durante una o las dos décadas siguientes, se aplanan de manera gradual y la piel puede adquirir un aspecto casi normal. En la mayor parte de los individuos el número de nevos sufre disminución gradual al pasar el tiempo. Destaca el hecho de que muchos pacientes con melanoma tienden a conservar un número elevado de nevos, lo que incluye algunos atípicos, en las décadas posteriores de la vida.



PATOLOGÍA: Al inicio de la formación de un nevo melanocítico, se incrementan los melanocitos en la epidermis basal, con hiperpigmentación subsecuente. De manera eventual, los melanocitos forman nidos, muchas veces en las puntas de las crestas reticulares, y luego migran hacia la dermis, donde conforman cúmulos pequeños. Al tiempo que la lesión se eleva, las células dérmicas del nevo comienzan a diferenciarse por un proceso que recuerda a las células de Schwann (los melanocitos, al igual que las células de Schwann, derivan de la cresta neural embrionaria), evolución que de manera gradual incluye todo el componente dérmico, y deja un núcleo de neuromesénquima delicado. El nevo puede presentar por último aplanamiento, y quizá incluso desaparecer. La clasificación histológica de los nevos melanocíticos refleja su evolución:

- **Nevo de unión:** Los melanocitos forma nidos en las puntas de las crestas reticulares de la epidermis. Por definición, se conocen entonces como "células del nevo", y también tienden a perder su morfología dendrítica y retener pigmento en su citoplasma.
- **Nevo compuesto:** Se observan nidos de melanocitos en la epidermis y algunas de las células migran hacia la dermis (fig. 24-47).
- **Nevo dérmico:** El crecimiento intraepidérmico de los melanocitos cesa y éstos sólo se identifican en la dermis (fig. 24-48). El pigmento tiende a perderse durante esta fase, no obstante la presencia de una arquitectura residual en nidos constituye una clave importante para el diagnóstico del nevo, con vistas a diferenciarlo de otro tumor.

Un nevo displásico (atípico) es un marcador de riesgo para el melanoma

El aumento del número total de nevos constituye un factor significativo de riesgo para un melanoma, al igual que la presencia de nevos grandes. Algunos nevos adquiridos comunes no siguen el patrón de crecimiento, diferenciación y desaparición que se describe antes, y se denominan "nevos displásicos". Constituyen en particular factores de riesgo intenso. Las lesiones de este tipo persisten, y con frecuencia miden más de 5 mm en su dimensión mayor. Estos nevos pudieran contar con focos de crecimiento melanocítico aberrante, y hacerse más grandes y un tanto irregulares en la periferia (aunque en menor grado que los melanomas).

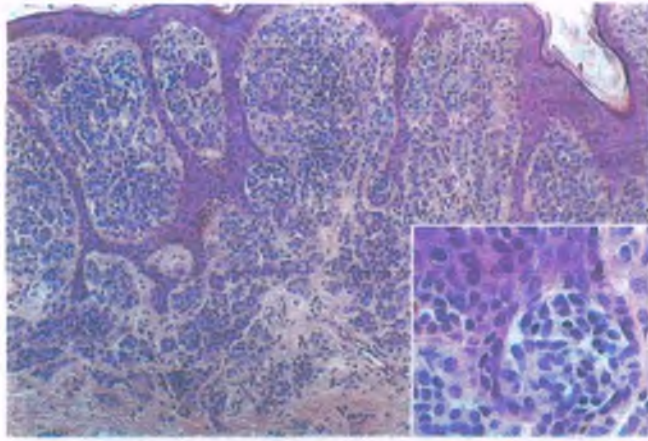


Figura 24-47. Nevo melanocítico compuesto. Los melanocitos se encuentran formando nidos al interior de la epidermis y la dermis. Un nido epidérmico de melanocitos está circundado por queratinocitos (recuadro).

El área periférica es plana (macular) y se extiende en forma simétrica a partir del nevo original. Algunos nevos con displasia clínica son por completo de tipo macular.

Los nevos displásicos fueron descritos por vez primera en familias con melanoma, en las que existe una incidencia muy alta de este tipo de tumor. En estas familias y en miembros de la población general, los pacientes con nevo displásico muestran aumento del riesgo de desarrollar melanoma (si bien no todos los pacientes con nevos displásicos desarrollarán melanomas, y no todos los melanomas se identifican en individuos con nevos displásicos). La magnitud de este riesgo varía junto con el número de nevos, y es en especial elevado en personas con antecedente personal o familiar de melanoma. La genética de los nevos displásicos no se comprende en su totalidad, y es posible que contribuyan a ella varios genes.

La displasia melanocítica se caracteriza por la desorganización arquitectónica y la atipia citológica

Al inicio, el crecimiento de los melanocitos en la epidermis basal de un nevo displásico tiene un aspecto similar al que se identifica en las fases tempranas de evolución de un nevo común. Esta área muestra un patrón arquitectónico anómalo, mas no de sus características histológicas. Se aprecia una banda de tejido conjuntivo eosinófilo ("fibroplasia laminar") en torno a las crestas reticulares, que contienen melanocitos con crecimiento aberrante. Estos melanocitos aberrantes pueden crecer para constituir tiras horizontales continuas de melanocitos que se extienden de una cresta reticular a otra ("puenteo"). Al tiempo que estas características arquitectónicas se hacen más prominentes, también es posible que aparezcan en las áreas de anomalía arquitectónica melanocitos con núcleo atípico grande que recuerdan a las células malignas. Esta combinación de anomalías arquitectónicas y atipia citológica define a un nevo displásico (figs. 24-49 y 24-50). También es posible que las áreas de displasia se asocien a un infiltrado linfocítico subyacente. Más de una tercera parte de los melanomas malignos tiene nevos precursores, la mayor parte de los cuales muestra displasia melanocítica. A pesar de esto, casi todos los nevos displásicos se mantienen estables y nunca se transforman en un melanoma. Esto es, los nevos displásicos son mucho más comunes en la población que los melanomas. Entre el 7% y el 20% de la población cuenta con por lo menos un nevo displásico, lo que varía según los criterios diagnósticos que se aplican. En este sentido, la controversia en torno al significado de los nevos displásicos deriva en gran medida de diferencias diagnósticas.

El pronóstico del melanoma maligno depende de la profundidad de la invasión

El melanoma maligno es una neoplasia de los melanocitos. El término "melanoma" en la práctica actual es sinónimo de "melanoma maligno". El melanoma maligno, si bien no es uno de los cánceres más frecuentes de manera general, es la causa principal de morta-

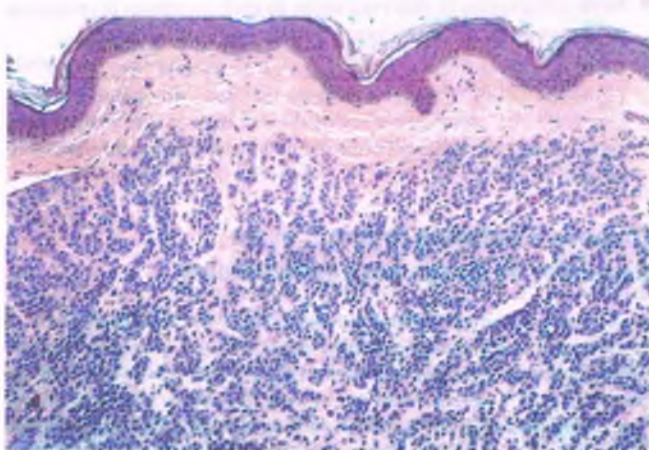


Figura 24-48. Nevo melanocítico dérmico. Los melanocitos se confinan en su totalidad en la dermis.

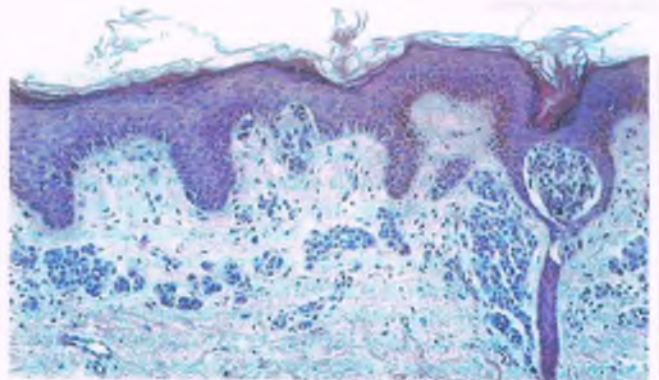


Figura 24-49. Nevo compuesto con displasia melanocítica. A la derecha se aprecia un nevo compuesto, que cuenta con componentes tanto intraepidérmicos como dérmicos. A la izquierda, dentro de la epidermis, se observan melanocitos atípicos aislados ubicados en la capa basal, así como fibroplasia laminar incipiente. Los melanocitos dérmicos se encuentran en la parte inferior.

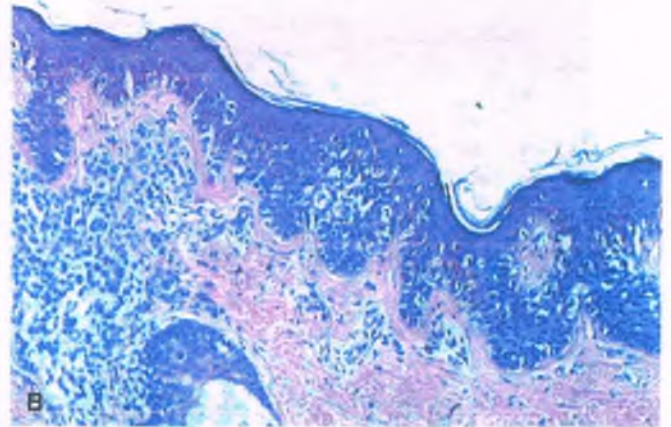
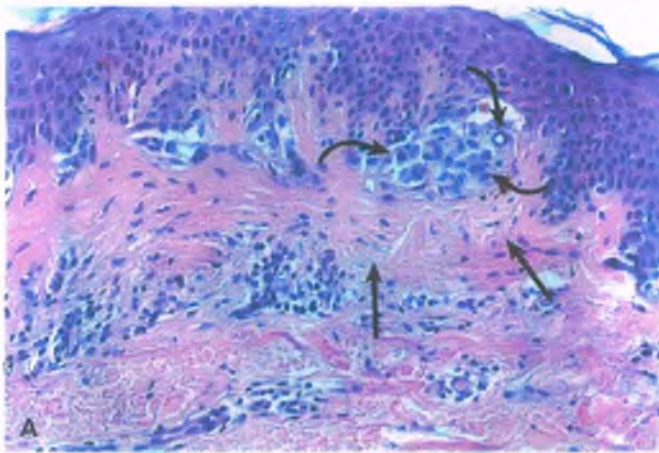
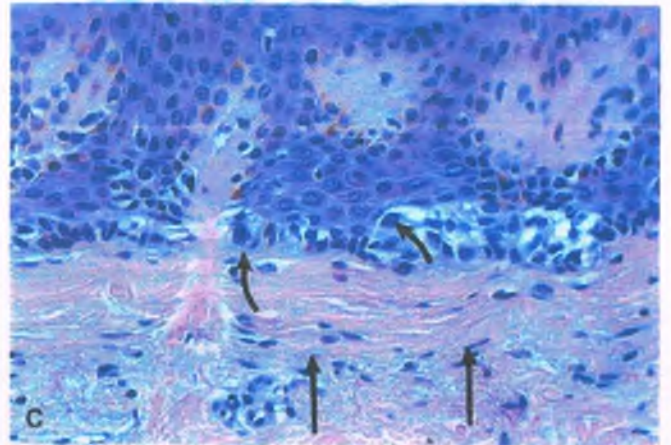


Figura 24-50. ENeво displásico. **A.** Existe contacto entre las crestas reticulares por la existencia de nidos de melanocitos, melanocitos con atipias citológicas (*flechas curvas*), fibroplasia laminar (*flechas rectas*) y un infiltrado linfocítico perivascular escaso. **B.** A la izquierda se identifica una zona que contiene células típicas del nevo dérmico, que pertenecen a un nevo melanocítico compuesto. En la epidermis a la derecha existe una proliferación de melanocitos atípicos con fibroplasia laminar. Esta microfotografía se tomó en el punto de unión de los componentes papulares y maculares de este nevo displásico. La displasia suele desarrollarse en la porción macular, que abarca la mayor parte del campo. **C.** Nidos melanocíticos irregulares que descansan por encima de un área con fibroplasia laminar (*flechas rectas*), que exhiben melanocitos epitelioides grandes con atipia (*flechas curvas*).



idad por cáncer en adultos jóvenes. Es raro en la adolescencia, y en extremo raro durante la niñez. Los melanomas pueden evolucionar a través de dos etapas principales de progresión. En la “fase de crecimiento radial”, la lesión se extiende a lo largo del radio de un círculo imperfecto en la piel, pero sigue siendo superficial y delgada según la medición realizada con un micrómetro y un método descrito en su origen por Breslow. En la “fase de crecimiento vertical”, existe un área localizada en la cual la lesión se expande de una manera más o menos esférica para constituir una masa tumoral, con lo que se incrementa el grosor de Breslow. En años recientes quedó claro que los melanomas dependen en mayor o menor medida de un oncogén activado, el *BRAF*, que también muestra mutación en los nevos benignos. Los subtipos histopatológicos del melanoma, que se analizan más adelante, guardan relación con oncogenes particulares, involucrados en su patogenia. La pérdida de p16 (y en algunos casos la de otros supresores tumorales, o ambos) es un acontecimiento común en los melanomas, que conduce a una proliferación más bien descontrolada, y al potencial de progresión futura “de mal en peor”.

Fase de crecimiento radial del melanoma

El tipo de melanoma que se observa con más frecuencia es el **melanoma de diseminación superficial**, que puede identificarse ya sea en la fase de crecimiento radial o vertical (fig. 24-51). La escisión para el estudio histológico constituye el estándar de oro para el diagnóstico de un melanoma de cualquier tipo.

PATOLOGÍA: En un melanoma de diseminación superficial se encuentran melanocitos epitelioides grandes dispersos en nidos y como células independientes en todo el grosor de la epidermis (“diseminación pagetoide”) y no sólo a lo largo de la capa basal, como en el caso de los nevos y en las variantes lenti-

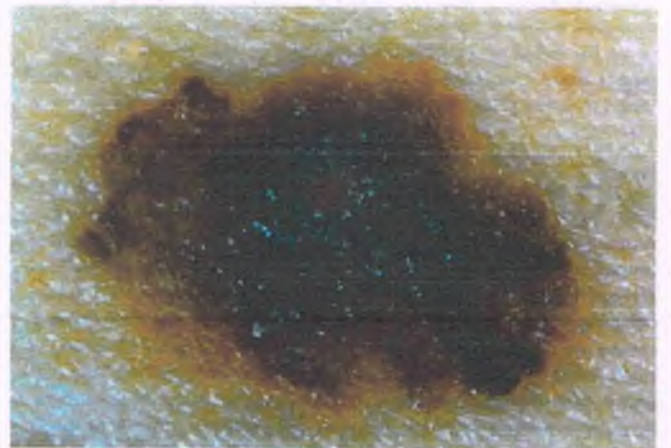


Figura 24-51. Apariencia clínica de la fase de crecimiento radial de un melanoma maligno de la variante con diseminación superficial. Su diámetro máximo es de 1.8 cm.

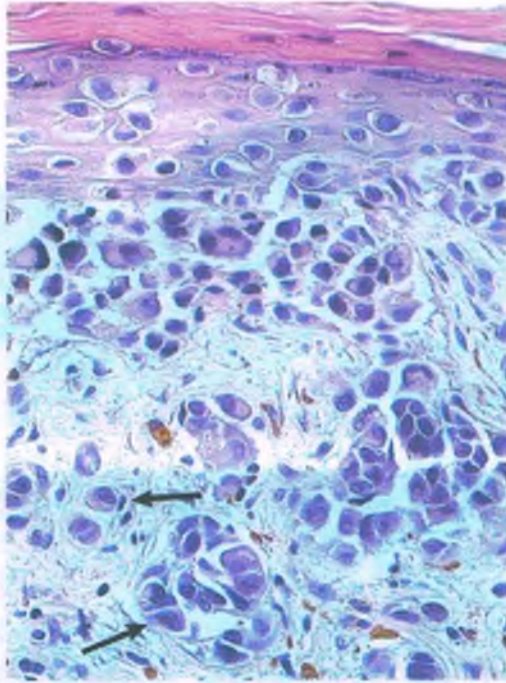


Figura 24-52. Melanoma maligno, variante con diseminación superficial, fase de crecimiento radial. Los melanocitos crecen en forma aislada al interior de la epidermis en todos los niveles, así como en nidos grandes de tamaño irregular en la unión dermoepidérmica. Las células tumorales se ubican en la dermis papilar (flechas), pero no existe algún nido que muestre crecimiento preferencial respecto de otros.

ginosas del melanoma que se describen en secciones posteriores. Estos melanocitos pueden restringirse a la epidermis (*melanoma in situ*) o pudieran invadir la dermis papilar. En la fase de crecimiento radial, no hay algún nido que tenga preferencia de crecimiento (tamaño mayor) respecto de otros (fig. 24-52), de tal manera que las células crecen de manera regular en todas las direcciones: hacia arriba dentro de la epidermis, en dirección periférica dentro de la epidermis, y hacia abajo, hacia la dermis (*invasión*). En los melanocitos dérmicos no se identifican mitosis, no obstante es posible que existan en los ubicados en la epidermis. Estas lesiones crecen a partir de su región periférica, de donde deriva el término *radial*. Los melanocitos de la fase de crecimiento radial de manera característica se relacionan con una respuesta linfocítica intensa. Los melanomas en la fase de crecimiento radial rara vez producen metástasis.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El melanoma de diseminación superficial (MDS) se vincula con el antecedente de exposición intermitente a la luz solar con quemaduras secundarias, y con mutaciones activadoras del oncogén *BRAF*. Los melanomas tempranos en fase de crecimiento radial muestran bordes palpables con elevación discreta. La neoplasia suele mostrar pigmentación variada e irregular. Algunas regiones son negras o de tono pardo oscuro, en tanto que otras pudieran presentar un tono pardo más claro, quizá mezclado con tintes rosados o azul claro. La lesión completa puede tener un tono pardo oscuro puro (fig. 24-51). En relación con las lesiones que se documentan de manera eventual como melanomas, los pacientes indican en muchas ocasiones que se trataba de un nevo que sufrió un cambio. Entre estos cambios pudieran mencionarse la presencia de prurito, crecimiento, oscurecimiento, hemorragia o exudación, no obstante los últimos signos tienden a aparecer en una fase avanzada. Ya sea que el afectado haga o no este tipo de observaciones, cualquier lesión que genere sospecha clínica



Figura 24-53. Melanoma maligno. La lesión con diseminación superficial corresponde a la porción con aspecto con predominio plano, oscuro, de color café o negro del tumor. En esta lesión tres áreas son características de la fase de crecimiento vertical. Todas tienen configuración nodular; dos tienen coloración rosada, en tanto la más grande es de un tono negro ébano.

de melanoma justifica una biopsia escisional. La "regla ABCDE" es una nemotecnia conveniente que se enseña muchas veces a los pacientes para ayudarles a reconocer los cambios en los nevos que deben inducirles a solicitar atención clínica: forma asimétrica, borde irregular, variación de color y diámetro mayor de 6 mm. La letra "E" puede corresponder a "elevación" o, con más relevancia aún, "evolución". A pesar de esto, no todos los melanomas tempranos muestran estos atributos, y cualquier lesión que sufra cambios debe ser valorada para someterla a una biopsia escisional.

Fase de crecimiento vertical del melanoma

Después de un período variable (por lo general de entre 1 y 2 años), el carácter del crecimiento comienza a modificarse. Los melanocitos muestran actividad mitótica tanto si se encuentran en la epidermis

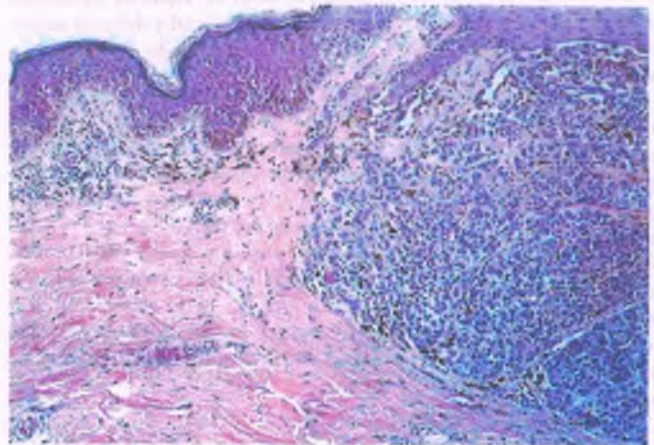


Figura 24-54. Melanoma maligno, variante con diseminación superficial, fase de crecimiento vertical. El crecimiento vertical se manifiesta por la presencia de un nódulo tumoral esferoide bien definido a la derecha. Este foco de melanocitos tiene una ventaja clara de crecimiento (tamaño mayor del agregado) respecto de los nidos que se encuentran en la región adyacente en la fase de crecimiento radial (izquierda).

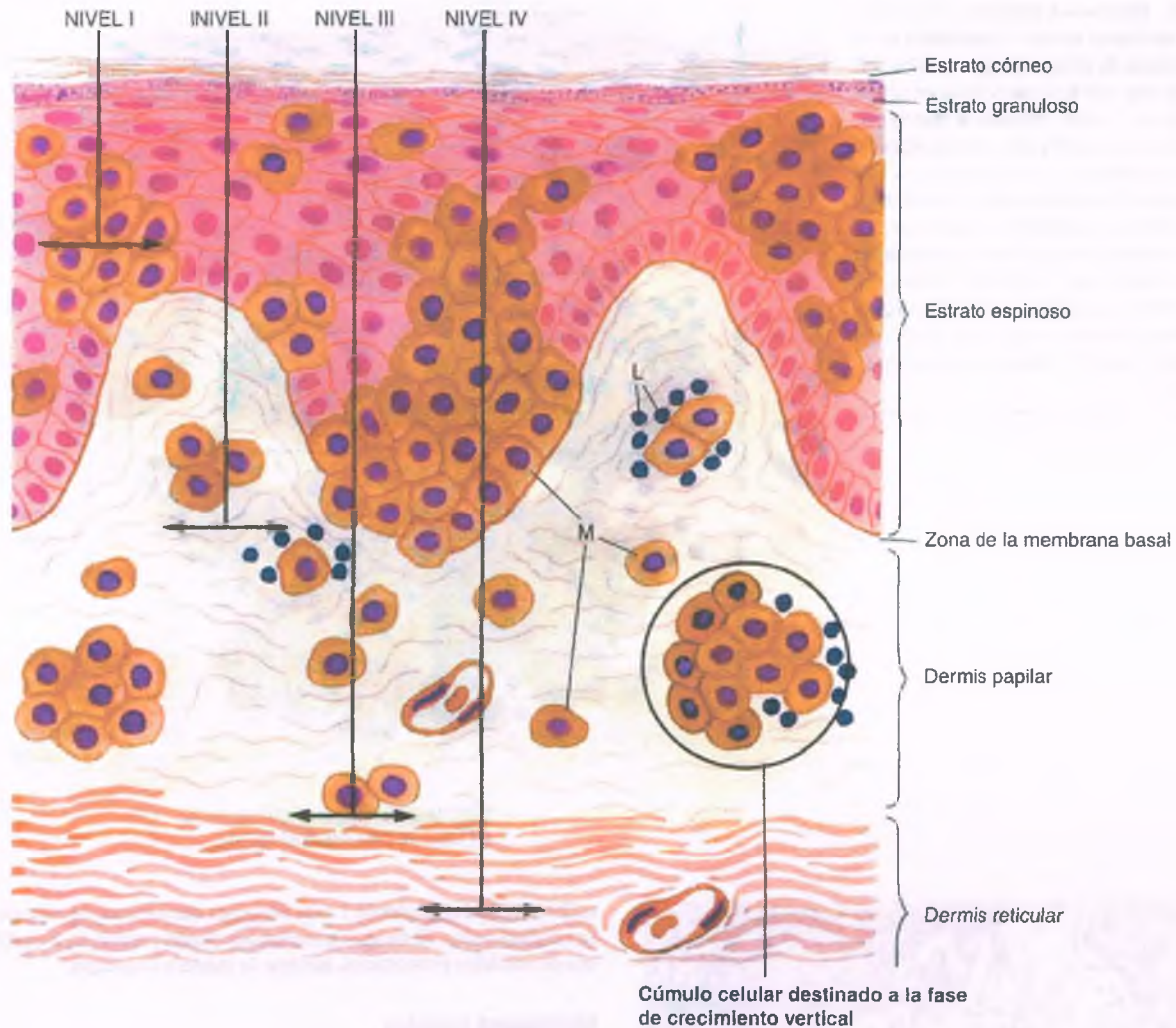


Figura 24-55. Melanoma maligno. En la fase de crecimiento radial las células crecen en la epidermis y también se ubican en la dermis. Crecen en todas las direcciones: hacia el exterior, hacia la periferia y hacia abajo. La dirección neta del crecimiento es periférica —siguiendo el radio de un círculo imperfecto. El crecimiento predomina en la epidermis. No existen células en la dermis que parezcan tener preferencia de crecimiento respecto de otras. Un nido que se representa en el esquema se muestra al tiempo que se transforma en el momento de su evolución a su fase de crecimiento vertical. Se señalan los límites anatómicos de los niveles de invasión. El nivel III no corresponde a un tumor que sólo descansa de manera ocasional sobre la dermis reticular, sino que indica la existencia de una acumulación de células que ocupa y aumenta el espesor de la dermis papilar y que colinda en forma clara con la dermis reticular. La invasión de nivel III suele ser una manifestación de la fase de crecimiento vertical. La invasión de nivel IV debe diagnosticarse sólo cuando las células tumorales penetran en forma indudable los haces de colágeno de la dermis reticular, que no se alteran en otros sentidos. L, linfocito; M, melanocito.

como en la dermis, y crecen a manera de nódulos esferoides que se expanden en la dermis (fig. 24-53). La dirección neta del crecimiento tiende a ser perpendicular a la que se identifica en la fase de crecimiento radial, de donde deriva el término **vertical** (figs. 24-53 a 24-56).



PATOLOGÍA: Las características más específicas de la fase de crecimiento vertical son:

- Los melanocitos tienden a tener un aspecto distinto al de los de la fase de crecimiento radial. Por ejemplo, pudieran contener pigmento escaso o carecer de él, mientras que las células en la fase de crecimiento radial son melanóticas.
- El agregado celular que caracteriza la fase de crecimiento vertical tiene mayor dimensión que los cúmulos de melanocitos que constituyen los componentes epidérmico y dérmico (invasivo) de la fase de

crecimiento radial. Es importante señalar que la invasión puede presentarse tanto en la fase de crecimiento radial como en la fase de crecimiento vertical, no obstante la dirección dominante del crecimiento tumoral cambia de la epidermis hacia la dermis en la segunda.

- Suele considerarse que los tumores que se extienden hacia la dermis reticular se encuentran en fase de crecimiento vertical.
- La respuesta inmunitaria del hospedero (que se manifiesta por inflamación linfocítica; fig. 24-57) puede encontrarse ausente o ser limitada en la base durante la fase de crecimiento vertical, en comparación con la fase de crecimiento radial.
- Los marcadores de la progresión del ciclo celular, como Ki-67, aumentan en las células en la fase de crecimiento vertical.

Incluso cuando los tumores entran en la fase de crecimiento vertical pueden carecer de la tendencia a formar metástasis. Así, los melanomas

Figura 24-56. Melanoma maligno. Se muestra la fase de crecimiento vertical desarrollada en el melanoma maligno de la variante con diseminación superficial, con una indicación de la forma en que se cuantifica el grosor. En esta ilustración, la fase de crecimiento vertical se extendió hasta la dermis reticular. Los nódulos pequeños de células tumorales que tienen de manera clara preferencia de crecimiento sobre otros elementos celulares del tumor constituyen una manifestación de la fase de crecimiento vertical. Las mediciones de grosor (*flechas*) se toman a partir del aspecto más superficial de la capa granulosa, pasando por el punto más grueso del tumor (hasta su punto de invasión más profunda). M, melanocitos.

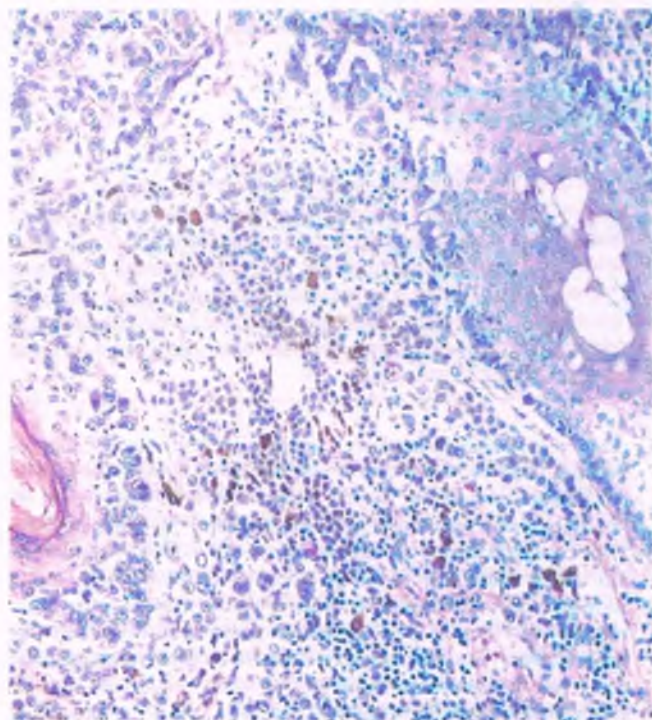
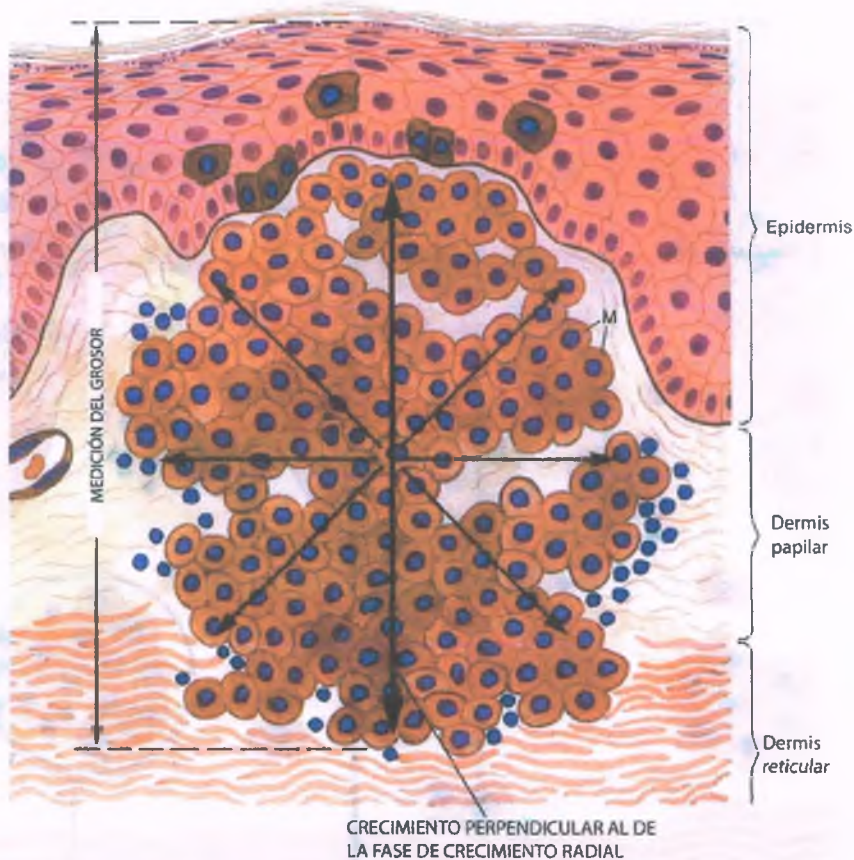


Figura 24-57. Melanoma maligno, fase de crecimiento vertical. La respuesta del hospedero consiste en la infiltración linfocitaria que se aprecia entre los melanocitos ("linfocitos de infiltración tumoral").

en fase vertical menores de 1 mm de grosor que carecen de mitosis rara vez metastatizan. El riesgo de metástasis puede predecirse a partir del uso de modelos pronósticos, aunque de manera imprecisa.

Melanoma nodular

En ocasiones, un melanoma "omite" la progresión tumoral escalonada que se describe antes, y manifiesta todas sus características malignas durante su fase inicial. El melanoma nodular es una variante infrecuente del tumor (10%). Aparece como un nódulo esferoide elevado circunscrito. Su crecimiento no pasa por una fase de crecimiento radial, sino que incluso la lesión temprana se encuentra en fase de crecimiento vertical (fig. 24-58). El melanoma nodular se compone de uno o más nódulos de células que crecen con un patrón expansivo dentro de la dermis (fig. 24-59). Estas lesiones no cubren la mayor parte de los criterios ABCD, y pueden ser avanzadas en relación con su grosor, lo que implica un riesgo elevado de metástasis en el momento del diagnóstico, de manera independiente a que muchas veces sean más bien pequeñas en diámetro, simétricas y de color homogéneo.

Melanoma lentiginoso maligno

El melanoma lentiginoso maligno, que también se conoce como **mancha melanótica de Hutchinson**, es una mácula pigmentada que se forma en la piel dañada por el sol. Se desarrolla casi de forma exclusiva en personas de piel clara, por lo general ancianas, de raza blanca, que muchas veces cuentan con el antecedente de haber trabajado en exteriores. Puesto que se produce en las superficies corporales expuestas, muchas veces sin antecedente de lesión por quemadura solar aguda, es probable que se vincule con la exposición crónica a la luz ultravioleta. El melanoma lentiginoso maligno, al igual que los melanomas de las

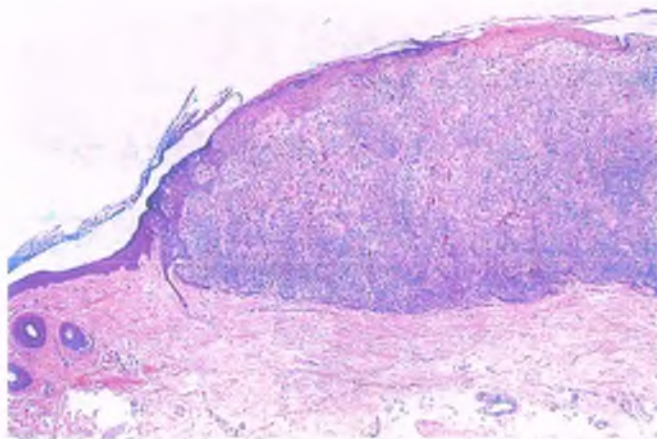


Figura 24-58. Melanoma maligno de tipo nodular. En esencia, el crecimiento intraepidérmico es nulo. No existe crecimiento radial en sitios laterales al nódulo. Este tumor expande la dermis papilar y distorsiona la unión dérmica reticular; por ende, tiene nivel III.

partes acras y mucoso (v. a continuación), tiene menos probabilidad que un melanoma de diseminación superficial de relacionarse con mutaciones del *BRAF*. Algunas lesiones cuentan con mutaciones activadoras del receptor de la cinasa de la tirosina c-Kit, y pudieran responder, por lo menos durante algún tiempo, a la administración de inhibidores de la c-Kit como el imatinib.



PATOLOGÍA: En la fase de crecimiento radial, el melanoma lentiginoso maligno es un parche plano e irregular de color pardo a negro, que puede cubrir una gran parte de la cara o el dorso de las manos (fig. 24-60). Las células de la fase de crecimiento radial se ubican de manera predominante en la capa basal, y en muchos casos forman tiras contiguas, o casi contiguas, de melanocitos aislados atípicos, aunque en ocasiones constituyen nidos pequeños que se extienden hacia la dermis papilar (fig. 24-61). Las células de la fase de crecimiento radial del melanoma lentigolentiginoso maligno varían en tamaño y suelen relacionarse con el borramiento de las crestas reticulares y el adelgazamiento de la epidermis. La dermis subyacente muestra con frecuencia un infiltrado linfocítico modesto y, sólo con excepciones infrecuentes, la degeneración solar del tejido conjuntivo.

El aspecto clínico del melanoma lentigolentiginoso maligno en la fase de crecimiento vertical se muestra en la figura 24-62. Desde la perspectiva histológica, las células en esta fase tienden a la configuración en huso. En ocasiones inducen una respuesta del tejido conjuntivo para constituir una



Figura 24-59. Melanoma maligno de tipo nodular. El foco primario de crecimiento de esta lesión de 0,5 cm se ubica en la dermis.

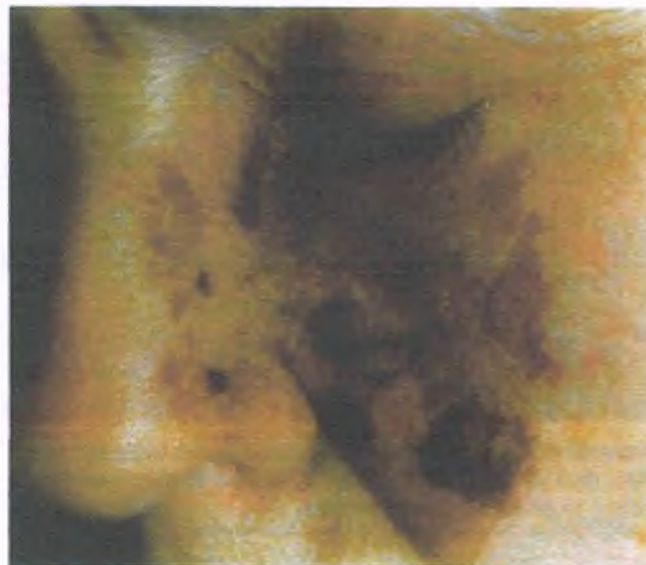


Figura 24-60. Melanoma maligno de la variante del léntigo maligno, fase de crecimiento radial.

placa indurada (**melanoma desmoplásico**, que puede simular una cicatriz o un neuroma, y complicar el diagnóstico histológico). Las células de la fase de crecimiento vertical también pueden crecer a lo largo de nervios delgados (“neurotropismo”).

Melanoma lentiginoso de las partes acras

El melanoma lentiginoso de las partes acras es la variante más frecuente de melanoma en las personas con piel oscura y, como implica su nombre, suele limitarse a las palmas, las plantas y la región subungueal.



PATOLOGÍA: En la fase de crecimiento radial, el melanoma lentiginoso de las partes acras constituye un parche irregular de tono pardo a negro que cubre parte de la palma o la planta o se origina bajo la uña, por lo general en el pulgar o en el

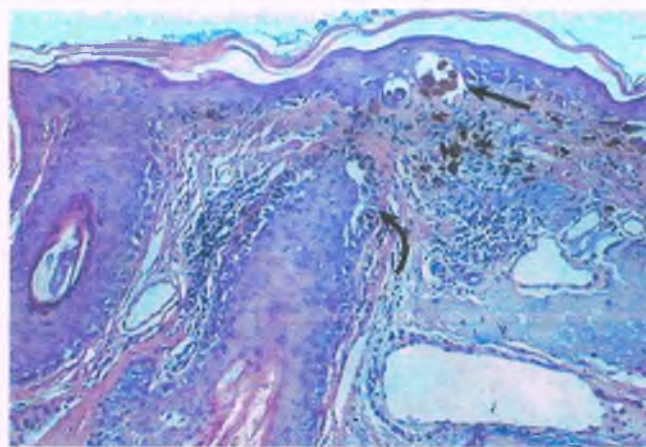


Figura 24-61. Léntigo maligno. Los melanocitos atípicos crecen en su mayoría en la interfase dermoepidérmica (*flecha recta*), con extensión profunda a la porción externa del manguito de la raíz de los folículos (*flecha curva*). El crecimiento de los melanocitos hacia la superficie es mucho menos prominente que en el melanoma maligno de la variante con diseminación superficial.



Figura 24-62. Léntigo maligno. Se muestra el aspecto clínico de un melanoma de la variante del léntigo maligno con fases de crecimiento radial y vertical. La lesión tiene 1 cm de diámetro.

primer dedo del pie (fig. 24-63). En la microscopia las células se encuentran confinadas en su mayoría a la capa basal de la epidermis y tienden a conservar dendritas largas (figs. 24-64 y 24-65). Es frecuente observar un infiltrado linfocítico liquenoide intenso.

La fase de crecimiento vertical (figs. 24-66 y 24-67) es similar a la del melanoma léntigo maligno en el sentido de que es común que consista en células en huso, y que en ocasiones muestre desmoplasia y neurotropismo.

Melanoma metastásico

El melanoma metastásico se origina a partir de los melanocitos en la fase de crecimiento vertical de cualquiera de las variantes del melanoma. Las metástasis iniciales suelen afectar los ganglios linfáticos regionales, no obstante también es posible la diseminación hematogena hacia otros órganos. Cuando se produce esta última, las metástasis muestran una diseminación amplia inusual en comparación con otras neoplasias; casi cualquier órgano puede afectarse. Los melanomas metastásicos pueden permanecer silentes y no ser detectables mediante clínica durante períodos prolongados tras la escisión en apariencia exitosa de un melanoma primario, para manifestarse años después.



Figura 24-63. Melanoma maligno de tipo acral lentiginoso de las partes acras, fase de crecimiento radial. Se muestra el aspecto clínico de la lesión en la planta del pie.

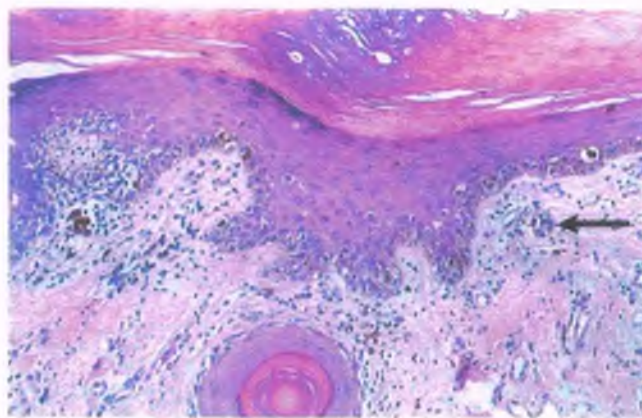


Figura 24-64. Melanoma maligno acral lentiginoso de las partes acras, con predominio de crecimiento radial intraepidérmico. Se identifican melanocitos atípicos a lo largo de la unión dermoepidérmica. Existe un nido dérmico pequeño de melanocitos atípicos (flecha).

Estadificación pronóstica del melanoma

El pronóstico de un paciente con melanoma se basa en varios de los atributos del tumor:

GROSOR TUMORAL: El grosor del tumor, descrito en su origen por Breslow, es la variable pronóstica más sólida en los melanomas que en apariencia se encuentran confinados a su sitio primario (estadios I y 2 del sistema de estadificación actual del American Joint Committee on Cancer [AJCC]). El "grosor de Breslow" de un melanoma se cuantifica a partir del aspecto más superficial del estrato granuloso hasta el punto de penetración más profunda del tumor en la dermis (fig. 24-56). La evolución puede predecirse con cierta precisión al separar los tumores en grupos según su grosor. En el sistema de estadificación actual del AJCC se establecieron intervalos de corte de 1 mm. El pronóstico hasta 10 años después de la extirpación de la lesión primaria puede calcularse utilizando el cuadro 24-2.

ULCERACIÓN: La ulceración de un melanoma primario se vincula con disminución de la supervivencia. En un estudio, las tasas de supervivencia fueron del 66 y el 92% para pacientes con y sin ulceración,

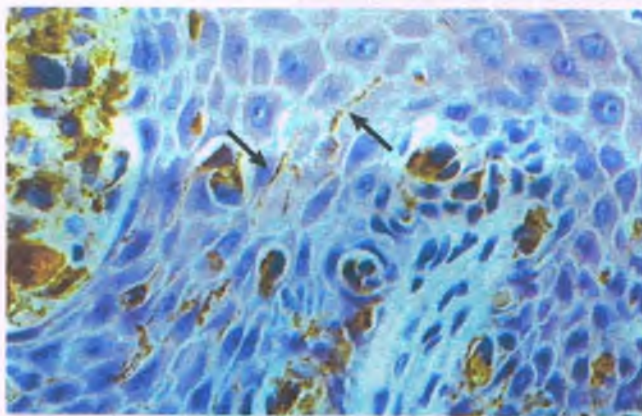


Figura 24-65. Melanoma maligno acral lentiginoso de las partes acras. Melanocitos grandes con dendritas prominentes (flechas) ubicados en la región basal de la epidermis. Las células tumorales contienen melanosomas numerosos, lo que confiere un color pardo a su citoplasma perinuclear y dendrítico.

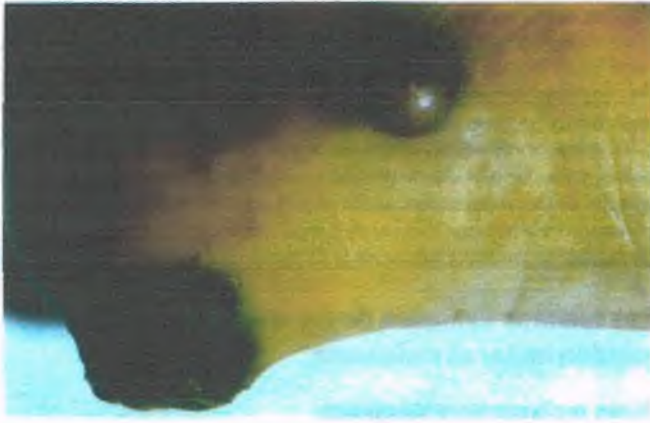


Figura 24-66. Melanoma maligno de tipo acral lentiginoso de las partes acras. La lesión en el talón es el tumor primario. La porción plana representa la fase de crecimiento radial, en tanto que la porción elevada corresponde a la fase de crecimiento vertical. El nódulo oscuro en el arco del pie es una metástasis.

respectivamente. La ulceración se utiliza como un modificador del estadio en el sistema AJCC; su presencia desplaza la lesión hacia el estadio siguiente en cada grupo de grosor.

TASA DE MITOSIS DÉRMICA: En las células tumorales que están en fase de crecimiento vertical, la tasa de mitosis tiene gran capacidad predictiva en cuanto a la supervivencia. Esta última se reduce de manera progresiva al tiempo que la tasa de mitosis se incrementa. La supervivencia a 5 años es del 99% para los individuos con tumores carentes de mitosis, el 85% para aquellos con tasa de mitosis de 0.1 mitosis/mm² a 6 mitosis/mm², y de 68% para quienes muestran más de 6 mitosis/mm². La mitogenicidad, o presencia de cualquier mitosis en la dermis, se identifica como un factor de riesgo de recurrencia en melanomas en fase temprana (“delgados”) en otros sentidos, y se incluyó en el sistema de estadificación 2010 del AJCC como modificador del estadio tumoral I (melanomas con grosor menor o igual a 1 mm).

RESPUESTA LINFOCÍTICA: La interacción de los linfocitos con las células tumorales en la fase de crecimiento vertical es un indicador importante del pronóstico. Una respuesta celular se refiere como “infiltrativa” cuando los linfocitos de hecho infiltran y destruyen el tumor, formando en muchas ocasiones rosetas en torno a las células tumorales

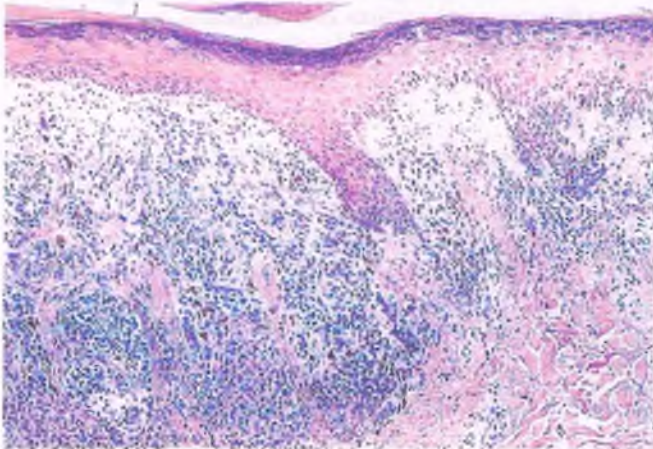


Figura 24-67. Melanoma maligno de tipo acral lentiginoso de las partes acras, fase de crecimiento vertical. A la izquierda se aprecia el crecimiento confluyente de melanocitos dérmicos atípicos que ocupan y expanden la dermis papilar.

TABLA 24-2

Grosor tumoral como factor aislado de predicción de la evolución a 10 años tras el tratamiento definitivo del melanoma primario

Grosor (mm)	supervivencia (%)
≤1	83 a 88
1,01 a 2	64 a 79
2,01 a 4	51 a 64
>4	32 a 54

(figs. 24-57 y 24-68). Si existen linfocitos de infiltración tumoral en toda la fase de crecimiento vertical o se observan a lo ancho de toda la base de la fase de crecimiento vertical, se dice que el infiltrado es “intenso”. A mayor número de linfocitos de infiltración tumoral, mejor el pronóstico. Aunque se acepta de forma amplia que estos atributos y otros tienen relevancia potencial, no se incluyen en el sistema de estadificación de la AJCC, que constituye el estándar de atención actual.

UBICACIÓN: Los melanomas en las extremidades tienen un pronóstico mejor que los de la cabeza, el cuello o el tronco (axiales). Sin embargo, los melanomas en la planta del pie o la región subungueal tienen un pronóstico similar al de las lesiones axiales, o bien más negativo.

SEXO: Para cada sitio y grosor, las mujeres tienen un pronóstico mejor que los varones. Por ejemplo, las mujeres con melanomas axiales de 0.8 mm a 1.7 mm de grosor tienen una supervivencia a 10 años de casi el 90% tras la escisión de la lesión, en tanto que la cifra correspondiente en varones es de sólo el 60%.

INVOLUCIÓN: Muchos melanomas primarios muestran cierto grado de involución espontánea en sus componentes de la fase de crecimiento radial, lo que se identifica en la clínica por un cambio del color a uno azul-

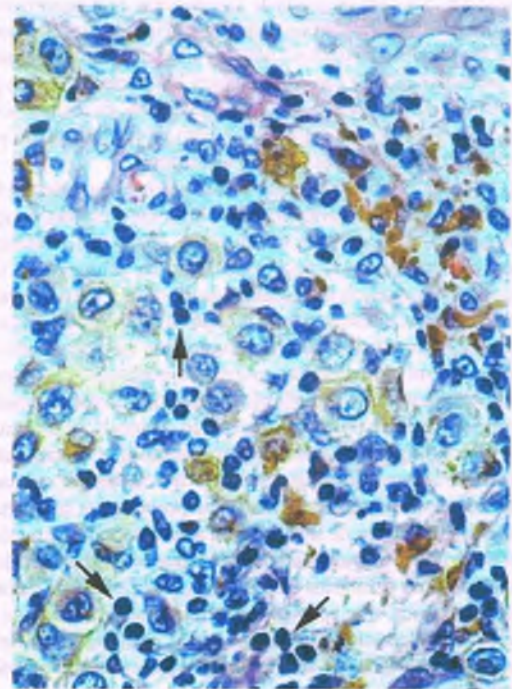


Figura 24-68. Melanoma maligno, fase de crecimiento vertical. Linfocitos de infiltración tumoral numerosos (flechas) que se disponen entre las células tumorales.

blanquecino o blanco. En la microscopia este tipo de involución se caracteriza por un ensanchamiento de la dermis papilar, que contiene melanófagos y un infiltrado linfocítico, con ausencia de células de melanoma en la epidermis que se ubica por encima de estos cambios dérmicos. Los pacientes cuyos tumores muestran este tipo de modificaciones tienen un pronóstico un tanto más negativo que aquéllos en quienes no se identifica involución.

NIVELES DE INVASIÓN: El sistema de niveles de Clark describe el grado de penetración del tumor a través de las capas anatómicas de la piel (fig. 24-55). Los niveles de Clark no son tan precisos como el grosor tumoral para la predicción del riesgo de metástasis, y ya no se incluyen en el sistema AJCC. Sin embargo, los niveles tienen valor descriptivo y relevancia pronóstica en algunos subgrupos de casos.

- **Nivel I:** Las células tumorales se encuentran en su totalidad en posición superficial respecto de la membrana basal (*in situ*).
- **Nivel II:** Las células invasivas sólo se identifican en la dermis papilar, sin llenarla o expandirla (fase de crecimiento radial).
- **Nivel III:** El tumor suele haber entrado en la fase de crecimiento vertical y ejerce presión sobre la dermis reticular, formando nódulos pequeños que crecen y ocupan la dermis papilar.
- **Nivel IV:** Las células tumorales invaden los espacios entre los haces de colágeno de la dermis reticular.
- **Nivel V:** El tumor se extiende hacia la grasa subcutánea.

INVASIÓN LINFÁTICA: Si bien por intuición debiera considerarse importante, esta propiedad no se ha incluido en los modelos pronósticos porque rara vez se aprecia en los cortes de rutina. Existe evidencia reciente de que la invasión linfática puede ser más común que lo que se pensaba antes, lo que se ha comprobado mediante el uso de técnicas de detección mejoradas, y de que tiene relevancia pronóstica.

ESTADIO: La fase de la enfermedad es el factor aislado más importante con influencia sobre la supervivencia del paciente. Las metástasis a los ganglios linfáticos regionales se determina en la actualidad de manera rutinaria a partir de la estadificación de los ganglios linfáticos centinelas, lo que implica la toma de biopsia del ganglio linfático que se ubica en el primer punto de drenaje linfático regional. La afectación de los ganglios linfáticos se relaciona con una cifra estimada de disminución de la supervivencia a 5 años del 40%, en comparación con pacientes con tumores localizados según la clínica. El número de ganglios linfáticos afectados también guarda una relación predictiva intensa con el pronóstico. Las personas con un ganglio positivo tienen una supervivencia a 10 años del 40%, en comparación con el 25% en quienes presentan entre dos y cuatro ganglios positivos, y el 15% en individuos con cinco o más ganglios afectados.

El sistema de estadificación tumoral tumor-ganglios-metástasis (TNM) incorpora características relacionadas con el tumor primario, los ganglios linfáticos regionales y los tejidos blandos y las metástasis a distancia. Los atributos correspondientes al parámetro T (tumor primario), es decir, el grosor tumoral, la presencia o la ausencia de ulceración y la mitogenicidad, se determinan según la histología tras la escisión del melanoma. El número de ganglios linfáticos con metástasis tumoral y la caracterización de este tumor como una micrometástasis o una macrometástasis constituyen gran parte de la clasificación N (ganglios). El término **micrometástasis** hace referencia a las metástasis ganglionares que se diagnostican tras una linfadenectomía del ganglio centinela o de tipo electivo; la **macrometástasis** hace referencia a las metástasis ganglionares detectables que se confirman mediante linfadenectomía terapéutica. Las propiedades M (metástasis) incorporan los resultados de la valoración para detección de metástasis a distancia en distintos sitios anatómicos. Un esquema de clasificación TNM para los melanomas primarios localizados y la enfermedad metastásica regional y sistémica, que se basa sobre todo en el grosor y se modifica a partir de la ulceración y la mitogenicidad, se utiliza para determinar el estadio patológico de la enfermedad, que a su vez refleja la probabilidad de supervivencia.

Las recomendaciones actuales en relación con la extirpación escisional de los melanomas confirmados indican que debe obtenerse un margen hístico libre de tumor de 5 mm en el caso del melanoma *in situ*,

de 1 cm con un grosor tumoral de 1 mm o menos, y valorar un borde de 2 cm cuando el grosor tumoral es mayor de 1 mm o cuando existe un nivel IV de Clark o mayor, de manera independiente al grosor tumoral. Sin embargo, muchos clínicos preferirían un borde de 1 cm, por lo menos para tumores ubicados en el extremo inferior de estos intervalos, y los márgenes de ordinario se ajustan para respetar estructuras importantes, como los ojos. Por lo general se considera la toma de muestra del ganglio linfático centinela cuando el grosor tumoral es mayor de 1 mm o cuando existen otros factores de riesgo, entre otros ulceración o mitogenicidad (actividad mitótica en la dermis).

Los tumores benignos de los melanocitos pueden imitar al melanoma

Nevo melanocítico congénito

Alrededor del 1% de los niños de raza blanca nace con alguna variante de lesión pigmentada en la piel, en ocasiones tan discreta como un parche pequeño con hiperpigmentación pálida. Es mucho más raro que el tronco o alguna extremidad se encuentre cubierto por un parche pigmentado grande o una placa que causa desfiguración cosmética ("nevo gigante piloso", o que se describe según la distribución de prendas corporales). Este tipo de áreas cuenta con un incremento impresionante del número de melanocitos intraepidérmicos y dérmicos, que pueden extenderse a profundidad hasta el tejido subcutáneo. El melanoma maligno puede desarrollarse en estos nevos melanocíticos congénitos grandes. En ocasiones se realizan intentos para extirpar estas lesiones grandes, pero en muchos casos su tamaño genera dificultades para la remoción quirúrgica.

Tumor de Spitz

Los tumores de Spitz (también conocidos como nevos de células en huso y epiteloides), se desarrollan en niños y adolescentes y, con menos frecuencia, en adultos. El tumor de Spitz es un nódulo liso rosado de forma esférica elevada, que suele ubicarse en la cabeza o el cuello. Crece con rapidez, e incrementa su diámetro de 3 mm a 5 mm en el transcurso de 6 meses. La lesión se compone de melanocitos grandes en huso o epiteloides que se ubican en la epidermis y la dermis (fig. 24-69). Las células son tan atípicas que pudiera establecerse un diagnóstico incorrecto de melanoma incluso si el melanoma es raro durante la niñez. Aunque casi todos los tumores de Spitz son benignos, algunos pueden formar metástasis. Por ende, el pronóstico es en cierto grado incierto, en particular en los adultos. En ocasiones todo lo que puede ofrecerse para estas lesiones, al igual que lo que sucede en otras categorías infrecuentes de tumores melanocíticos, es un diagnóstico descriptivo como "tumor melanocítico con potencial maligno incierto".

Nevo azul

Los nevos azules aparecen durante la niñez o la fase tardía de la adolescencia, como pápulas o nódulos bien delimitados e indurados, con color azul oscuro, gris o negro, que se ubican en el dorso de las manos o los pies o en la región de los glúteos, la piel cabelluda o la cara. Su aspecto clínico puede inducir a la realización de una biopsia escisional para descartar un melanoma nodular. En la región de la dermis superficial y hasta su zona media, se identifican melanocitos que contienen melanina, cuentan con dendritas largas y delgadas, y con frecuencia se encuentran mezclados con macrófagos numerosos que contienen melanina (fig. 24-70). También existen ejemplos raros de "nevo azul celular" y "nevo azul maligno".

Eférides y léntigo

Las **eférides**, o pecas, son máculas pardas pequeñas que se desarrollan en la piel expuesta al sol, en particular en individuos con piel clara (fig. 24-71). Suelen aparecer alrededor de los 5 años de edad. La pigmenta-

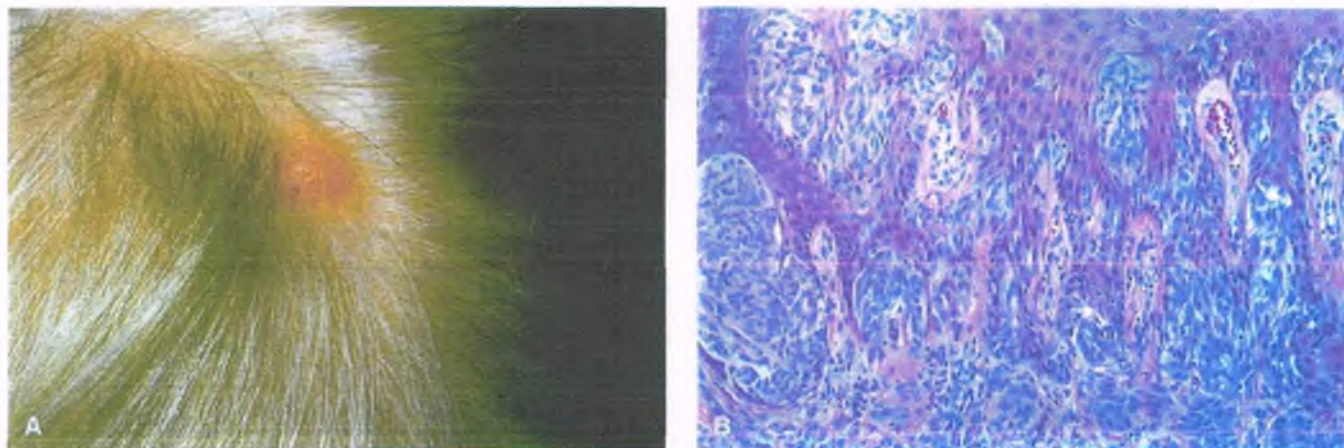


Figura 24-69. Nevo de células en huso y epitelioides (de Spitz). **A.** Un nódulo rosado simétrico apareció de forma súbita en un niño, pero permaneció estable durante varias semanas hasta que se extirpó. **B.** Los tumores de Spitz se componen de melanocitos grandes con núcleos prominentes. Dentro de una epidermis hiperplásica, los melanocitos se ubican en nidos grandes. No obstante las células son grandes y a primera vista sugieren la existencia de un melanoma, son mucho más uniformes que las células de casi todos los melanomas malignos.

ción de una efélide se vuelve más intensa tras la exposición a la luz solar, y pierde intensidad cuando ésta cesa. Un **léntigo** es una mácula parda discreta que aparece a cualquier edad y en cualquier región del organismo (no obstante el **léntigo solar**, o “mancha hepática”, aparece a una edad mayor tras la exposición crónica sol; fig. 24-72). A diferencia de una efélide, la pigmentación del léntigo no depende de la exposición a la luz solar. Las efélides se caracterizan por hiperpigmentación de los queratinocitos basales sin que exista incremento concomitante de melanocitos. Las lesiones lentiginosas, por otra parte, cuentan con crestas reticulares elongadas, aumento del pigmento de melanina tanto en los queratinocitos basales como en los melanocitos, y aumento del número de estas últimas células. Las lesiones mayores pueden requerir biopsia para descartar el melanoma lentiginoso maligno.

Las verrugas son lesiones generadas por el virus del papiloma humano

Las verrugas son tumores cutáneos. Son proliferaciones epidérmicas elevadas, circunscritas, simétricas, que en muchas ocasiones tienen aspecto papilar. **El VPH es el agente causal de las verrugas.**



PATOLOGÍA:

- Una **verruca vulgar**, que también se conoce como **verruca común**, es una pápula elevada con superficie verrugosa (papilomatosa). Estas lesiones pueden ser únicas o múltiples, y son más frecuentes en las superficies dorsales de las manos o en la cara. Desde la perspectiva histológica, la **verruca vulgar** se caracteriza por hiperqueratosis e hiperplasia epidérmica papilar (fig. 24-73). Dentro de la porción superficial de la epidermis se identifican **coilocitos** (es decir, queratinocitos de mayor tamaño con núcleo picnótico circundado por un área clara que simula un halo). Las inclusiones virales son difíciles de observar (fig. 24-74). El VPH, en particular de los serotipos 2 y 4, se identifica con frecuencia en la verruca vulgar. La lesión carece de potencial maligno.
- Las **verrugas plantares** son nódulos hiperqueratósicos benignos, muchas veces dolorosos, que se ubican en las plantas de los pies. En ocasiones aparecen lesiones similares sobre las palmas de las manos (**verrugas palmares**). El estudio histológico revela que las verrugas plantares son proliferaciones de epitelio escamoso de tipo papilar, endofíticas o exofíticas. Las células contienen inclusiones citoplasmáticas abundantes similares a los gránulos queratohialinos, que muestran

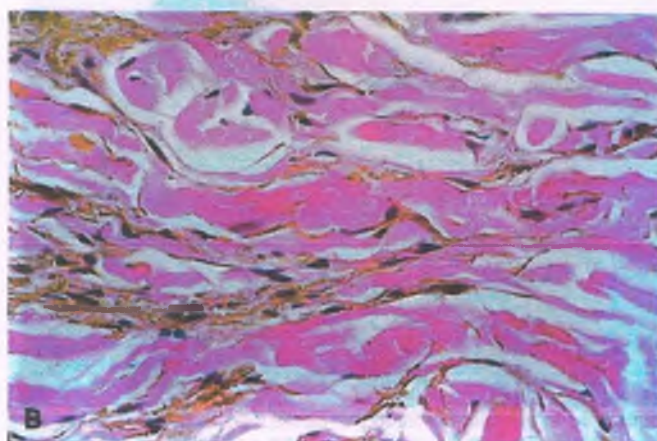


Figura 24-70. Nevo azul. **A.** En el interior de la dermis se aprecia la proliferación mal definida pero simétrica de células en huso, que tiene tono pardo oscuro. **B.** La lesión se compone de células elongadas con dendritas con pigmentación oscura y núcleo pequeño sin otras características distintivas.



Figura 24-71. Efélide. Un varón de tez blanca presenta una mácula parda prominente que se oscurece con la exposición a la luz solar.

tinción más oscura. Los núcleos de los queratinocitos que se ubican cerca de la base de estas verrugas también contienen inclusiones nucleares rosadas. El agente etiológico es el VPH tipo 1.

- Las **verrugas planas** son pápulas planas pequeñas que aparecen en la cara. En la microscopía muestran una elongación discreta de las crestas reticulares (acantosis), hipergranulosis intensa y formación superficial de coilocitos. Es frecuente que los VPH de los tipos 3 y 10 induzcan estas lesiones. Estas verrugas no sufren transformación maligna.
- El **condiloma acuminado** es una verruga que se adquiere mediante transmisión sexual, suele ser producido por el VPH de los serotipos 6 y 11, y se desarrolla la mayoría de las veces en torno a los genitales. Desde la perspectiva histológica, las lesiones son proliferaciones escamosas papilares. Suelen existir coilocitosis y una capa casi continua de paraqueratosis. A partir de estas lesiones pueden desarrollarse carcinomas de células escamosas, en particular cuando el agente etiológico es un VPH de los tipos 16 y 18.
- La **papulosis bowenoide**, que también deriva de los VPH de tipos 16 y 18, se caracterizan por la formación de pápulas hiperpigmentadas múltiples en los genitales. Las lesiones pueden mostrar una histología idéntica a la del carcinoma de células escamosas (CCE) *in situ*, en el sentido de que muestran maduración epitelial desordenada y atipia *diseminada* de los queratinocitos. Las lesiones también muestran paraqueratosis y acantosis irregular. La papulosis bowenoide involu-



Figura 24-72. Léntigo. Se identifica un parche irregular de 1 cm de diámetro con hiperpigmentación irregular, en un individuo con antecedente de daño solar crónico.

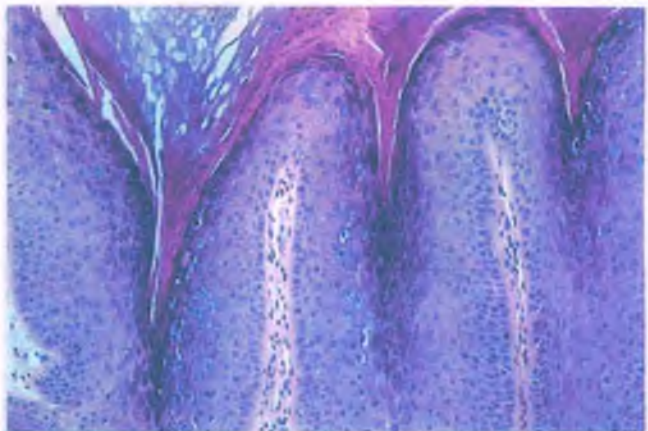


Figura 24-73. Verruga vulgar. La verruga vulgar es el prototipo de la hiperplasia epidérmica papilar. Frondas cubiertas por epitelio escamoso con núcleo fibrovascular. Los vasos sanguíneos contenidos en la estructura central se extienden hasta un punto cercano a la superficie de la verruga, lo que les hace susceptibles a la hemorragia traumática y a la aparición de las "semillas" negras que el paciente observa.

ciona con frecuencia, pero puede evolucionar a la displasia o la transformación maligna.

- La **epidermodisplasia verruciforme** es un trastorno autosómico recesivo raro que se caracteriza por la existencia de anomalías de la inmunidad mediada por células y una susceptibilidad secundaria mayor a la infección por VPH. Se identifica el surgimiento diseminado de verrugas similares a las planas, que confluyen en parches. Aparece por vez primera durante la niñez, y el CCE se desarrolla en el 30 al 60% de los pacientes. Los tipos de VPH que se identifican con más frecuencia son 5, 8, 9 y 47.

La queratosis es una lesión cornificada benigna que se compone de queratinocitos

Queratosis seborreica

La queratosis seborreica consiste en la aparición de pápulas o placas elevadas y descamativas, muchas veces pigmentadas, cuyas escamas

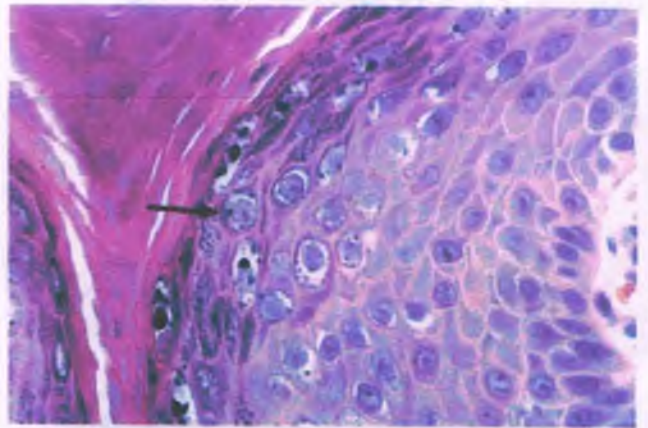


Figura 24-74. Verruga vulgar. Cambios citopáticos característicos que se desarrollan en la porción externa del estrato espinoso y el estrato granuloso, donde existen vacuolización perinuclear y gránulos queratohialinos prominentes, con inclusiones azules homogéneas (flecha).



Figura 24-75. Queratosis seborrérica. Cordones anastomóticos anchos de epitelio plano estratificado maduro que se relacionan con quistes pequeños de queratina.

se desprenden con facilidad mediante frotamiento. Si bien se encuentran entre las queratosis más frecuentes, su etiología se desconoce. Las lesiones suelen producirse en una fase avanzada de la vida y tienden a mostrar distribución familiar. Tanto en la clínica como en la microscopía se aprecian como “adheridas” y se componen de cordones anastomóticos anchos de epitelio plano estratificado maduro que se asocia a quistes pequeños de queratina (quistes córneos; fig. 24-75). Las queratosis seborréricas son inocuas, no obstante son una problemática cosmética. La aparición súbita de queratosis seborréricas numerosas se relaciona con el desarrollo de neoplasias malignas internas (“signo de Leser-Trélat”), en particular adenocarcinoma gástrico.

Queratosis actínica

Las queratosis actínicas (“que derivan de los rayos del sol”) son neoplasias queratinocíticas que se desarrollan en la piel dañada por el sol a manera de parches o placas queratósicas circunscritas, de ordinario en el dorso de las manos o en la cara. Desde la perspectiva microscópica, el estrato córneo pierde laxitud y su tejido en canasta, y queda sustituido por una escama paraqueratósica densa. Los queratinocitos basales muestran atipia importante (fig. 24-76). Al pasar el tiempo, las queratosis actínicas pueden transformarse en un carcinoma de células escamosas *in situ*, y por último en uno de tipo invasivo. A pesar de esto, la mayor parte de ellas son estables, y muchas involucionan.

Queratoacantoma

Los queratoacantomas son pápulas queratósicas de crecimiento rápido que aparecen en la piel expuesta al sol y se desarrollan en el transcurso de 3 a 6 semanas para constituir nódulos similares a cráteres. Alcanzan

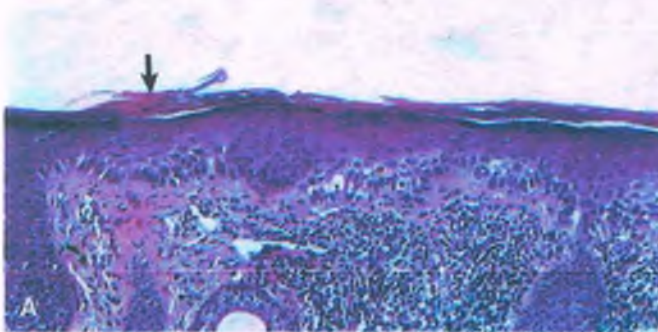


Figura 24-76. Queratosis actínica. **A.** Una micrografía de baja resolución revela la atipia citológica en el estrato basal y el estrato espinoso profundo, con pérdida de la polaridad. Es frecuente la existencia de un infiltrado linfocítico liquenoide, similar a una banda. En este corte sólo se aprecia paraqueratosis en un foco pequeño (flecha). **B.** Microfotografía de alta resolución de una queratosis actínica, que revela atipia citológica marcada en los queratinocitos basales, la característica propia de las queratosis actínicas.

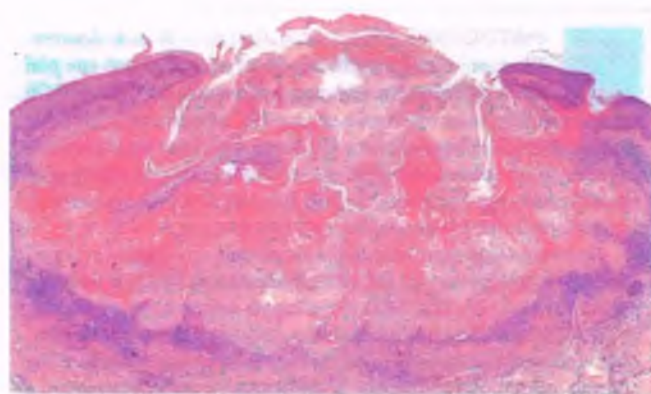


Figura 24-77. Queratoacantoma. Cráter ocupado por queratina (centro), que se encuentra delineado por una proliferación de queratinocitos con aspecto vidrioso.

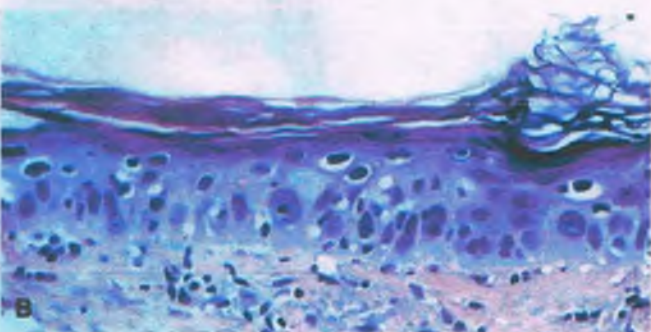
un diámetro máximo de 2 a 3 cm. En el transcurso de 6 a 12 meses suelen sufrir involución espontánea, que da origen a una cicatriz atrófica. Algunas lesiones pueden inducir daño considerable antes de involucionar, y algunas no muestran regresión. Algunos consideran que los queratoacantomas son variantes de CCE.



PATOLOGÍA: Según su histología, los queratoacantomas son proliferaciones papilares endofíticas de queratinocitos. La lesión tiene forma de taza, con una umbilicación central llena de queratina y bordes epidérmicos sobresalientes (“en respaldo”; fig. 24-77). En la base de la queratina, los queratinocitos son grandes y cuentan con un citoplasma eosinófilo homogéneo abundante (“vidriosos”). En el aspecto inferior de la lesión, lengüetas irregulares de epitelio escamoso infiltran el colágeno de la dermis reticular. Las lesiones más antiguas muestran fibroplasia activa en la dermis en torno a estas lengüetas. Pudiera existir inflamación liquenoide focal y la dermis pudiera mostrar infiltración intensa por neutrófilos, linfocitos y eosinófilos. Dentro de la lesión pueden existir microabscesos formados por neutrófilos y fibras elásticas dérmicas atrapadas.

El carcinoma de células basales es una neoplasia epidérmica que causa invasión local

Carcinoma de células basales (CCB) es el tumor maligno más común en personas de piel clara. Si bien puede mostrar agresividad local, las metástasis son en extremo infrecuentes.





PATOGENIA MOLECULAR: El CCB suele desarrollarse en la piel dañada por el sol en individuos con piel clara y efélides. Sin embargo, a diferencia del CCE, el CCB también se origina en regiones que no están expuestas a la luz solar intensa. Es inusual encontrar un CCB en los dedos y las superficies dorsales de las manos. Se piensa que el tumor deriva de células pluripotenciales en la capa basal de la epidermis, de forma más específica en la región del bulbo del folículo piloso.

En varios síndromes hereditarios, el CCB se origina en la piel que se ha expuesto a poca luz solar. El **síndrome de CCB nevoide** hace referencia al desarrollo de tumores numerosos en el contexto de un trastorno multisistémico complejo. El síndrome también incluye excavaciones (disqueratosis) en las palmas y las plantas, quistes mandibulares, hipertelorismo y predisposición a distintas neoplasias, entre otras meduloblastoma. Los CCB en este síndrome aparecen a una edad menor y pueden formarse cientos de ellos.

Las mutaciones de la línea germinal del gen supresor tumoral *PTCH* en el cromosoma 9q22 inducen el síndrome de CCB nevoide. Las mutaciones somáticas del *PTCH* se encuentran implicadas hasta en un 67% de los casos de CCB esporádico.



PATOLOGÍA: El CCB se compone de nidos de células epiteliales con basofilia intensa y anillos estrechos de citoplasma, que se encuentran adheridos a la dermis y protruyen hacia la dermis papilar subyacente (fig. 24-78). La porción central de cada nido contiene queratinocitos dispuestos en unión estrecha que son un tanto menores que los queratinocitos normales de la epidermis basal, y que muestran apoptosis ocasional. La periferia de cada nido cuenta con una capa organizada de queratinocitos cilíndricos con polaridad, cuyo eje longitudinal se orienta en sentido perpendicular a la ZMB circundante ("empalizada periférica"). El CCB **superficial multicéntrico** se compone de nidos en apariencia aislados, pero en realidad interconectados, que suelen permanecer confinados a la dermis papilar, y cuya manifestación clínica es una placa que se extiende. El CCB **noduloquistico** también se adhiere a la epidermis y muestra las mismas características histológicas y arquitectónicas que el CCB de tipo superficial, aunque crece a mayor profundidad en la dermis. Por lo general, las células tumorales de los islotes dérmicos se asocian a una sustancia extracelular mucinosa, y se encuentran circundados por una serie de fibroblastos y linfocitos.

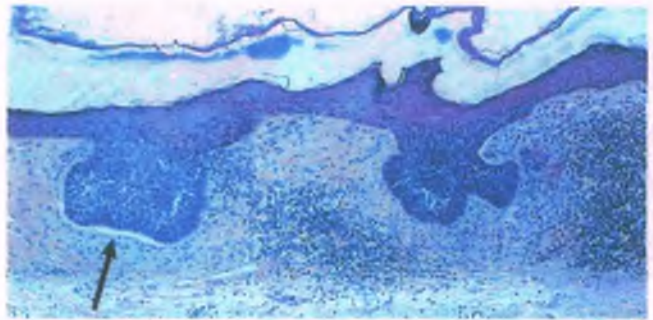


Figura 24-78. Carcinoma de células basales de tipo superficial. Yemas de queratinocitos basaloideos atípicos se extienden desde la dermis suprayacente hasta el interior de la dermis papilar. Los queratinocitos periféricos simulan al estrato basal al formar palizempalizadas. El artefacto de separación (flecha) se formó como consecuencia de la calidad deficiente de los componentes de la membrana basal y el estroma rico en ácido hialurónico que contiene colagenasa.

Los nidos tumorales se separan con frecuencia del estroma adyacente por medio de hendiduras angostas ("artefacto por retracción"), característica que en ocasiones puede ayudar a distinguir un CCB de otras neoplasias de los anexos que muestran proliferación de células basaloideas. Los CCB con un estroma esclerótico en particular denso se denominan CCB **morfeiformes**, por efecto de su similitud clínica con lesiones propias de la escleroderma localizada (que también se conoce como "morfea").



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Se reconocen algunas variantes comunes del CCB:

- La **pápula aperlada** es una lesión noduloquistica prototipo, que se denomina así puesto que se asemeja a una perla de 2 a 3 mm (fig. 24-79). Su cubierta epidérmica se encuentra bajo gran tensión, y se aprecian cruzada por vasos pequeños, delicados y ramificados (telangiectasias).
- La **úlcer de roedor** es un pequeño cráter en el centro de la perla.
- El CCB **superficial** se observa como una placa eritematosa descamativa con un límite bien definido.

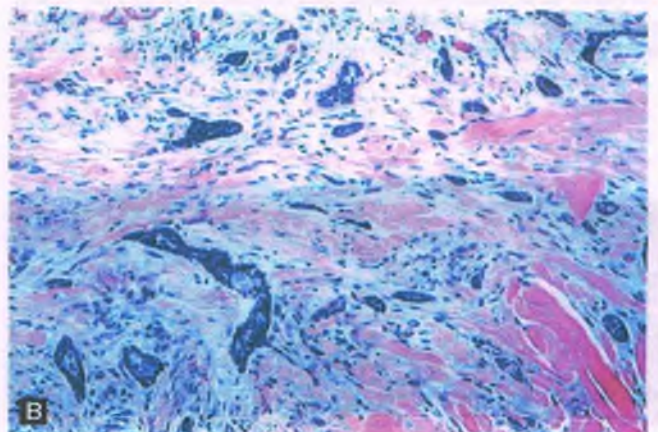


Figura 24-79. Carcinoma de células basales (CCB). A. Pápula aperlada: el tumor muestra bordes aperlados enrollados típicos con telangiectasias y ulceración central. B. Estudio microscópico de un CCB morfeiforme, que revela una lesión esclerosante e infiltrativa. Tiras irregulares ramificadas de células tumorales permean la dermis, con inducción de un estroma celular fibroblástico, rico en ácido hialurónico.

- El CCB morfeaforme es un tumor pálido e indurado, similar a una cicatriz, que se encuentra mal definido sobre, y en particular bajo, la superficie de la piel, lo que lo hace muy difícil de erradicar.
- El CCB pigmentado puede tener un aspecto macroscópico similar al del melanoma maligno. El pigmento deriva de los melanocitos reactivos que pueblan el tumor.

El tratamiento suele implicar distintos procedimientos para escisión o erradicación.

Las células de los carcinomas de células escamosas de manera característica se asemejan a los queratinocitos diferenciados

El CCE ocupa el segundo lugar en incidencia entre los cánceres cutáneos, siguiendo tan sólo al CCB, y puede derivar de la exposición a la luz ultravioleta, la radiación ionizante, los carcinógenos químicos y el VPH. El CCE alcanza su frecuencia más elevada en individuos con piel clara con daño solar, con cabello de tono claro y efélides, y en ocasiones se forma dentro de las queratosis actínicas. Es en extremo raro en la piel negra normal.

FACTORES ETIOLÓGICOS: El CCE tiene etiologías múltiples, entre las cuales la luz ultravioleta es la más común. El CCE que deriva de la piel dañada por el sol rara vez produce metástasis (<2%). También pudiera originarse en procesos con cicatrización crónica, como los trayectos sinusales de la osteomielitis, las cicatrices de quemaduras (“úlceras de Marjolin”) y áreas de dermatitis por radiación. En estos casos, el CCE genera metástasis con más frecuencia. Más del 90% de los CCE, a la vez que muchas queratosis actínicas, cuentan con mutación del gen *p53*.

PATOLOGÍA: El CCE se compone de células tumorales que simulan al estrato espinoso epidérmico en distintos grados, y que se extienden hacia la dermis subyacente (fig. 24-80). Los bordes de muchos tumores muestran cambios típicos de la queratosis actínica, de manera específica una epidermis con engrosamiento variable con paraqueratosis, y un grado significativo de atipia en los queratinocitos basales.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Resulta característico que el CCE se origine a partir de áreas con exposición crónica al sol, como el dorso de las manos, la cara, los labios y los pabellones auriculares (fig. 24-80 A). Las lesiones tempranas son pápulas eritematosas pequeñas, descamativas o ulceradas, que pudieran ser pruriginosas. Los CCE suelen tratarse mediante electrocirugía, quimioterapia tóxica, escisión o radioterapia.

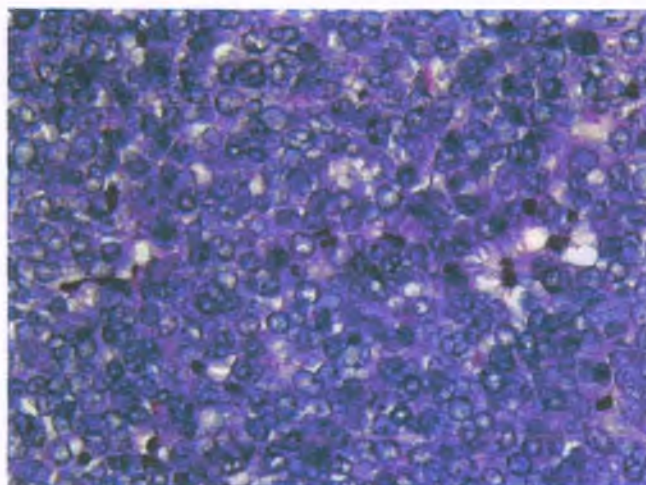


Figura 24-81. Carcinoma de células de Merkel. El tumor se compone de nidos sólidos de células indiferenciadas que se asemejan al carcinoma de células basales del pulmón

El carcinoma de células de Merkel es un tumor agresivo de células neurosecretoras que muestra diferenciación epitelial

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es en forma característica un nódulo eritematoso violáceo solitario con forma de domo, o bien una placa indurada, que se origina sobre la piel de la cabeza y el cuello en pacientes ancianos de raza blanca. Se trata de tumores agresivos que provocan la muerte en el 25 al 70% de los afectados en el transcurso de 5 años.

PATOLOGÍA: Casi todos los CCM están conformados por nidos sólidos grandes de células indiferenciadas que se asemejan al carcinoma de células pequeñas del pulmón (fig. 24-81). En su periferia, el tumor puede mostrar un patrón trabeculado. La cromatina nuclear es densa y con distribución regular, el citoplasma es escaso, y es frecuente encontrar figuras mitóticas y fragmentos nucleares. La inmunotinción revela la existencia de citoqueratina 20 distribuida en un patrón citoplasmático de “puntillo perinuclear”. Las

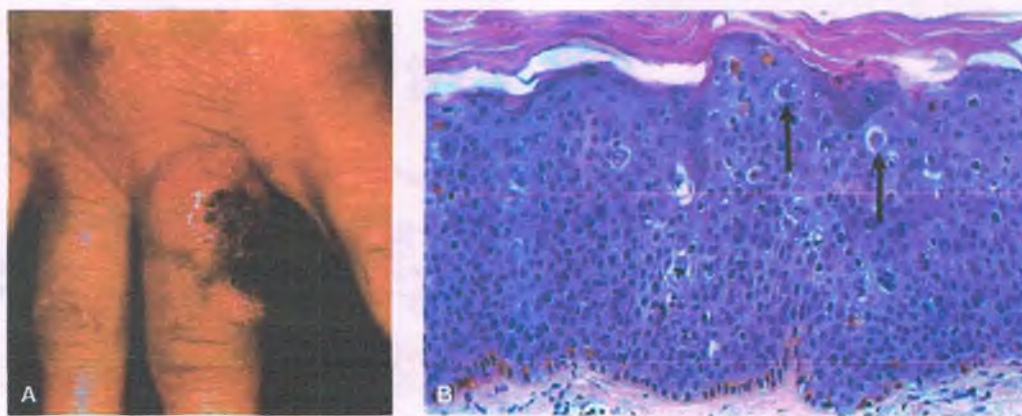


Figura 24-80. Carcinoma de células escamosas. A. En la cara dorsal expuesta al sol de un dedo de la mano, se aprecia una lesión ulcerada, costrosa e infiltrativa. B. Vista microscópica de la periferia de la lesión que revela la existencia de un carcinoma de células escamosas in situ. Toda la epidermis se encuentra sustituida por queratinocitos atípicos. Se aprecian mitosis, al igual que apoptosis (flechas).

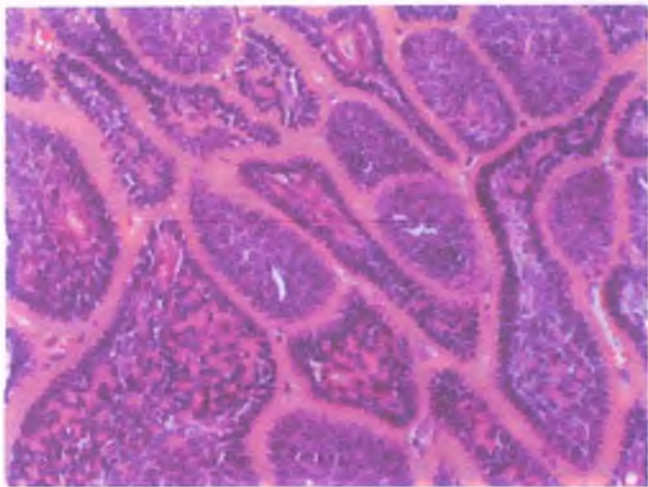


Figura 24-82. Cilindroma. Islas con circunscripción bien definida formadas por células epiteliales basófilas, que muestran una disposición similar a la de un rompecabezas. Manguitos eosinófilos hialinos densos circundan cada isla.

células tumorales también son positivas a la tinción para marcadores neuroendocrinos, como cromogranina y sinaptosina.

PATOGENIA MOLECULAR: Pruebas recientes sugieren que una infección con un poliomavirus relativamente común, que se denomina poliomavirus de las células de Merkel, podría desempeñar algún papel en la etiología de casi el 80% de los casos de este tumor raro y peligroso. La oncogenia se asocia a una mutación que trunca al gen *TAg* del poliomavirus de las células de Merkel.

Los tumores de los anexos se diferencian para constituir apéndices cutáneos

Los tumores de los anexos suelen aparecer como nódulos cutáneos pequeños elevados que se observan con frecuencia en personas con antecedente familiar de lesiones similares. Muchas veces las lesiones aparecen durante la pubertad. Si bien en su mayoría son benignos, en ocasiones presentan comportamiento maligno.

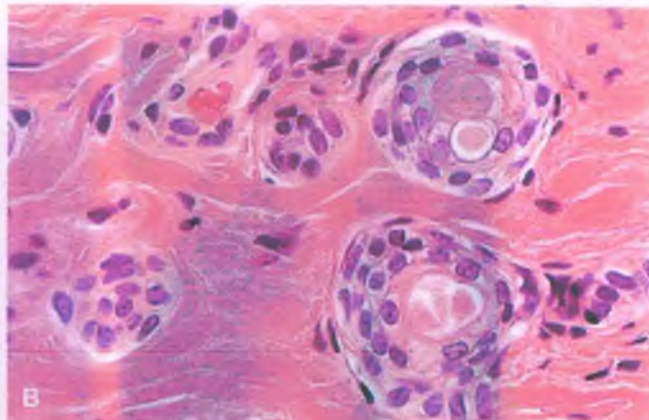
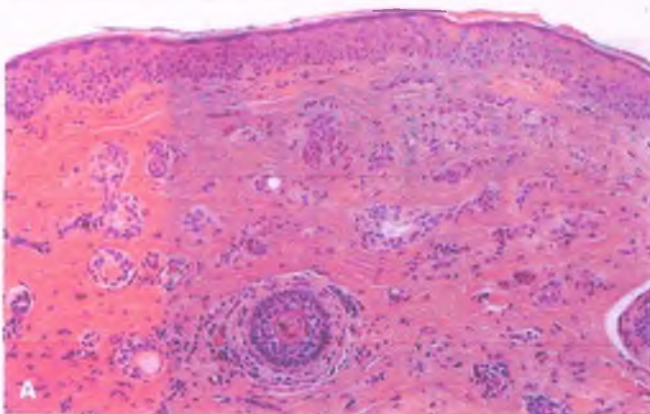


Figura 24-83. Siringoma. **A.** Dentro de la dermis superficial se aprecia una proliferación epitelial en que se forman conductos, túbulos e islas sólidas, contenidos en un estroma fibroso denso. **B.** La diferenciación de los conductos se asemeja en gran medida a la propia de un conducto ecrino recto de la dermis, con un lumen central y formación de cutícula.

Cilindroma

Los cilindromas son neoplasias de los anexos con características de diferenciación de glándula sudorípara. Pueden ser nódulos elevados solitarios o múltiples en torno a la piel cabelluda. Una variante que se hereda con un patrón autosómico dominante se caracteriza por la existencia de tumores múltiples. En ocasiones, los cilindromas adquieren gran tamaño y se agrupan en torno a la cabeza ("tumores en turbantes"). El análisis microscópico revela nidos con circunscripción clara de células con basofilia intensa, circundadas por una ZMB hialinizada y engrosada (fig. 24-82).

Siringoma

De forma característica los siringomas se forman en torno al párpado y en la región del pómulos, y son pápulas pequeñas, del color de la piel. En el análisis microscópico se identifican conductos pequeños que se asemejan a las porciones intraepidérmicas de los conductos sudoríparos ecrinos (fig. 24-83).

Poroma

El poroma es una neoplasia solitaria y frecuente, cuya histología es similar a la de una queratosis seborreica, no obstante cuenta con lúmenes ductales estrechos y espacios quísticos ocasionales (fig. 24-84). El patrón se ha interpretado como de diferenciación de una glándula sudorípara ecrina. El tumor es una lesión indurada y elevada, por lo general menor de 2 cm de diámetro, que se desarrolla en la planta o las caras laterales del pie, en las manos o los dedos. Desde la perspectiva microscópica, los poromas se extienden a partir de la porción inferior de la epidermis hacia dentro de la dermis, a modo de bandas anchas anastomóticas de células cúbicas uniformes. Las lesiones malignas ocasionales que muestran diferenciación similar se denominan **porocarcinomas**.

Tricoepitelioma

El tricoepitelioma es una neoplasia que se diferencia en estructuras de pelo. Suele ser una lesión solitaria, pero en el "síndrome de tricoepiteliomas múltiples" se presenta como un rasgo autosómico dominante. Las lesiones comienzan a aparecer durante la pubertad, en la cara, la piel cabelluda, el cuello y la región superior del tronco. En la microscopia se asemejan a los carcinomas de células basales, no obstante contienen muchos "quistes córneos" (centros queratinizados circundados por células epiteliales basófilas; fig. 24-85).

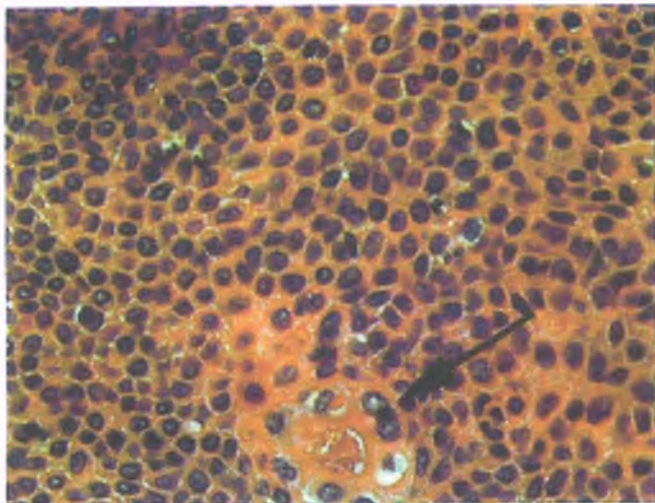


Figura 24-84. Poroma. El poroma cuenta con células uniformes con lúmenes de conductos estrechos (flecha).

Los tumores fibrohistiocíticos de la piel cuentan con un espectro variado de diferenciación

Dermatofibroma

El dermatofibroma es un tumor benigno frecuente, formado por fibroblastos y macrófagos. Los primeros son las células neoplásicas. Se desarrolla en las extremidades como un nódulo de consistencia angulada y firme, con forma de domo, bordes mal definidos y pigmentación que varía desde los tonos rosados hasta el pardo oscuro. Rara vez tienen más de 3 a 5 mm de diámetro. En la microscopía se encuentra la dermis

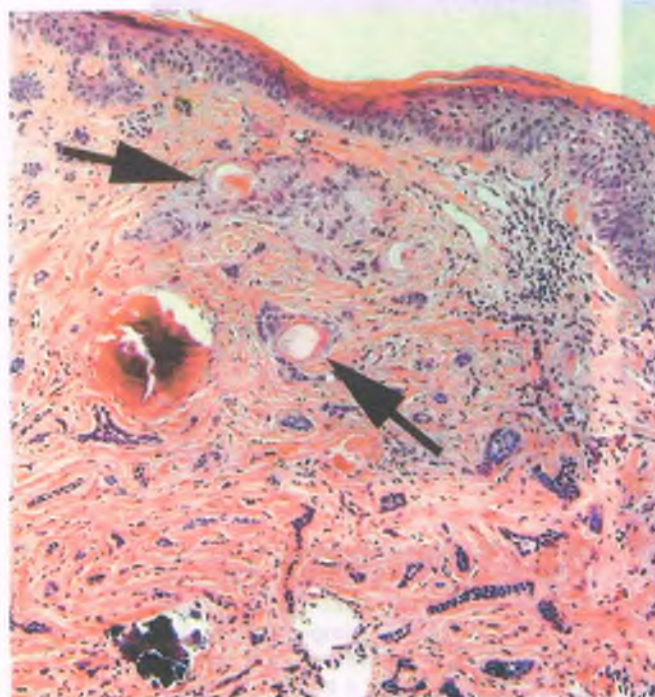


Figura 24-85. Trichoepitelioma. El tumor se compone de centros queratinizados a los que circundan células epiteliales basófilas ("quistes córneos"; flechas).



Figura 24-86. Dermatofibroma. El tejido fibroso sustituye a la dermis y forma ruedas de carreta mal definidas.

papilar y reticular sustituida por tejido fibroso, que constituye ruedas de carreta pequeñas mal definidas, con espacios vasculares centrales reducidos (fig. 24-86). Los tumores no se encuentran bien delimitados y se mezclan con la dermis circundante. La epidermis suprayacente muestra hiperplasia y, con frecuencia, hiperpigmentación.

Dermatofibrosarcoma protuberante

El dermatofibrosarcoma protuberante, un tumor con potencial maligno intermedio, es un nódulo de crecimiento lento o una placa indurada que aparece con más frecuencia en el tronco de adultos jóvenes. La recurrencia local tras una escisión completa aparente es común, no obstante las metástasis son raras. El patrón histológico más frecuente corresponde a una población monótona y mal circunscrita de células en huso que se disponen "en rehilete" (fig. 24-87). El tumor se extiende hacia el tejido subcutáneo siguiendo los tabiques y los intersticios adiposos, lo que crea un patrón infiltrativo en panal. Las células tumorales muestran CD34, un marcador de las células endoteliales y de algunas células tumorales de origen neural, así como células dendríticas dérmicas similares a fibroblastos, a partir de las cuales quizá se constituyan. La reacción positiva a CD34 puede ayudar a distinguir a este tumor de un dermatofibroma, que no expresa este antígeno.

Fibroxioma atípico

El fibroxioma atípico es una neoplasia maligna de bajo grado que aparece como un nódulo en forma de domo sobre la piel dañada por el sol en individuos ancianos. En la microscopía se aprecian células en huso atípicas y otras epitelioides que infiltran y destruyen la dermis. Pudieran ser prominentes las células multinucleadas, algunas de las cuales cuentan con citoplasma con vacuolas finas. Las mitosis son

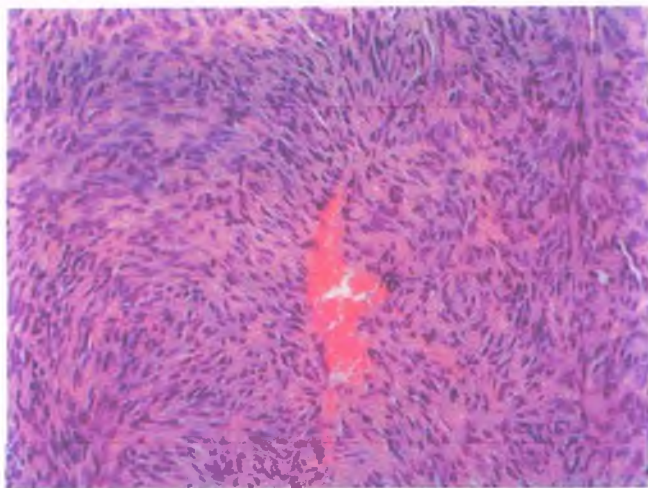


Figura 24-87. Dermatofibrosarcoma protuberans. Las células tumorales constituyen ruedas de carreta pequeñas, con espacios vasculares centrales.

numerosas. Es negativo a las citoqueratinas y a la proteína S-100, lo que lo diferencia del carcinoma de células escamosas con células en huso, y del melanoma de células en huso, respectivamente. El tratamiento se basa en su escisión, no obstante la recurrencia local es común.

La micosis fungoides es una variante del linfoma cutáneo de células T

La etiología de la micosis fungoides se desconoce, no obstante se piensa que la cualidad maligna de las células T cooperadoras (CD4⁺) pudiera ser una respuesta patológica a la exposición crónica a un antígeno.



PATOLOGÍA: En las fases tempranas de la enfermedad aparecen placas eritematosas delicadas, con frecuencia en la región de los glúteos. El estudio microscópico de estas placas revela cambios psoriasiformes en la epidermis. Los infiltrados tempranos de células inflamatorias en la dermis son polimórficos y en muchos casos no son diagnósticos de micosis fungoides.

La afectación cutánea se vuelve más prominente de forma progresiva, y se desarrolla infiltración (fig. 24-88). La característica histológica más importante de la micosis fungoides es la presencia de linfocitos en la epidermis ("epidermotropismo"). En las fases tardías, el infiltrado dérmico se vuelve denso hasta el punto de formar nódulos tumorales. En la dermis papilar y en la epidermis se observan números crecientes de linfocitos atípicos que muestran núcleos hipercrómicos convolutos ("cerebriformes"). Nidos circunscritos de estos linfocitos atípicos ("microabscesos de

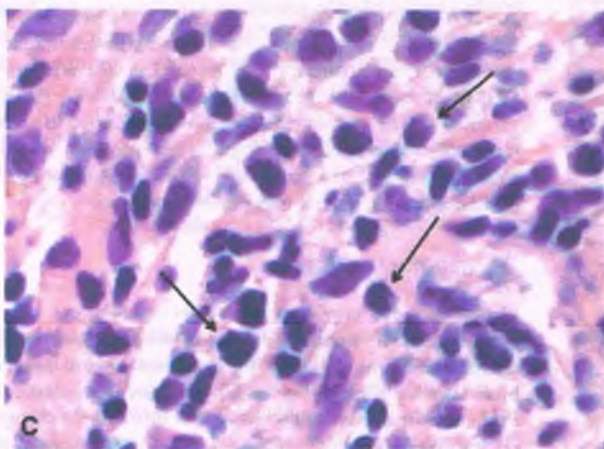
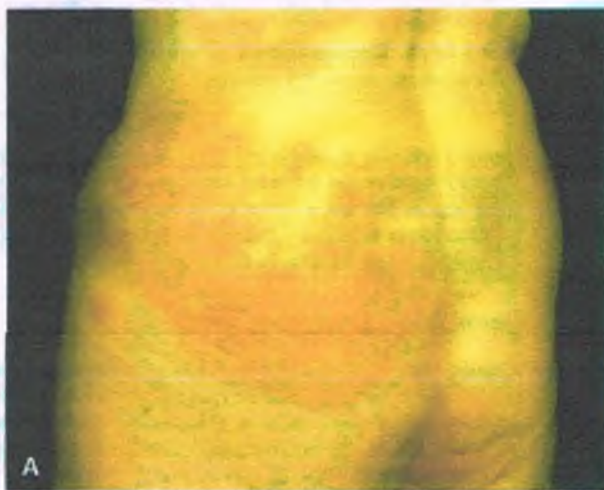


Figura 24-88. Micosis fungoides. A. Una mujer de 66 años acudió con un padecimiento de 30 años de evolución con formación de parches y placas descamativos eritematosos con telangiectasias, atrofia y pigmentación. B. Un infiltrado atípico de linfocitos expande la dermis papilar y se extiende hacia la epidermis ("epidermotropismo"). C. Algunos linfocitos muestran núcleos hipercrómicos convolutos ("cerebriformes"; flechas).

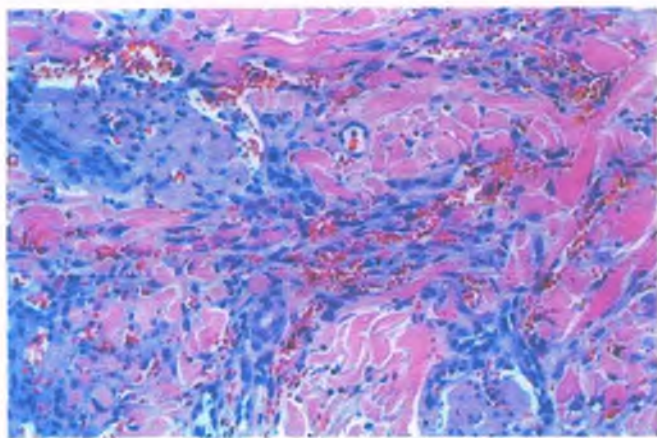


Figura 24-89. Sarcoma de Kaposi, estadio de placa. A lo largo de las arcadas vasculares y entre el colágeno de la dermis reticular se extiende una proliferación de células endoteliales. Constituyen canales vasculares delicados que están llenos de eritrocitos. Algunas células endoteliales no se relacionan con la canalización (no han formado lúmenes).

Pautrier”) aparecen de manera eventual en la epidermis. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa y de hibridación Southern pueden revelar un reacomodo en el gen del receptor de las células T, lo que revela la existencia de una población celular de origen clonal.

El **síndrome de Sézary** hace referencia a la diseminación sistémica de la micosis fungoides. La característica específica de este trastorno es la presencia de linfocitos cerebriformes en la circulación periférica.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La micosis fungoides afecta a grupos de edad avanzada, muestra un predominio discreto en el varón y afecta en forma preferencial a la población negra respecto de la blanca. De forma clásica se clasifica en tres estadios: parche, placa y tumor. En el estadio de parche, que persiste varios meses, las erupciones se caracterizan por máculas eritematosas descamativas, que pueden desarrollar induración discreta. Suelen identificarse en el hipogastrio, los glúteos y la región proximal de los muslos, así como en los senos en la mujer, y puede imitar a otras dermatitis,

como la psoriasis o el eccema (fig. 24-88 A). Las lesiones en el estadio de placa muestran infiltración y circunscripción mayores. Al tiempo que coalescen, la afectación se extiende. Es posible que se formen nódulos tumorales grandes de configuración variable sobre las placas induradas existentes o sobre la piel en apariencia normal. Su diseminación hacia los ganglios linfáticos o la afectación visceral anuncia una reducción de la supervivencia. La terapia incluye la aplicación de luz ultravioleta, el uso tópico de mostaza nitrogenada y la terapia con rayo de electrones.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se vincula con distintos trastornos cutáneos

Sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi es un tumor maligno de las células endoteliales vasculares. Esta neoplasia en alguna época se identificaba sólo en individuos de mayor edad de ascendencia mediterránea o africanos. A partir del advenimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el sarcoma de Kaposi se detecta con más frecuencia en individuos con SIDA. **El agente etiológico del sarcoma de Kaposi es el virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8).**



PATOLOGÍA: Todos los casos de sarcoma de Kaposi, se relacionen o no con el VIH, evolucionan a través de tres estadios: parche, placa y nódulo. En el estadio de parche, una proliferación sutil de canales vasculares irregulares, cubiertos por una sola capa de células endoteliales con atipia discreta, irradia a partir de los vasos sanguíneos preexistentes y se extiende casi de manera imperceptible hacia la dermis reticular circundante. Es frecuente observar eritrocitos extravasados, depósitos de hemosiderina, y un infiltrado inflamatorio escaso constituido por linfocitos y células plasmáticas.

En el estadio de placa (fig. 24-89), toda la dermis reticular se afecta, con extensión frecuente hacia el tejido subcutáneo y formación de haces de células en huso. En el estadio nodular (fig. 24-90), se identifican nódulos dérmicos bien circunscritos compuestos de fascículos anastomóticos de células en huso que circundan espacios numerosos en forma de rendijas.

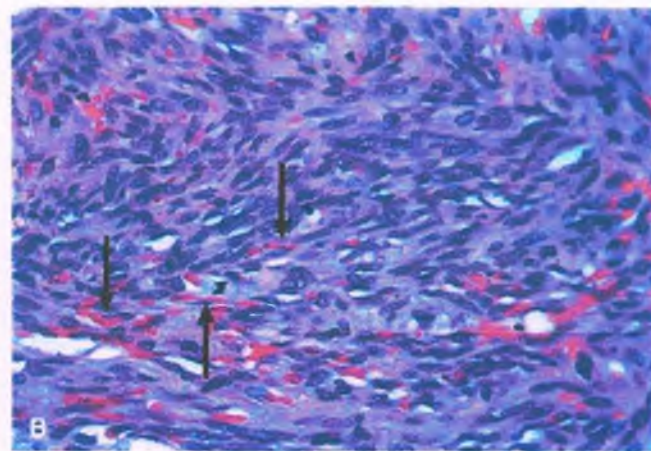
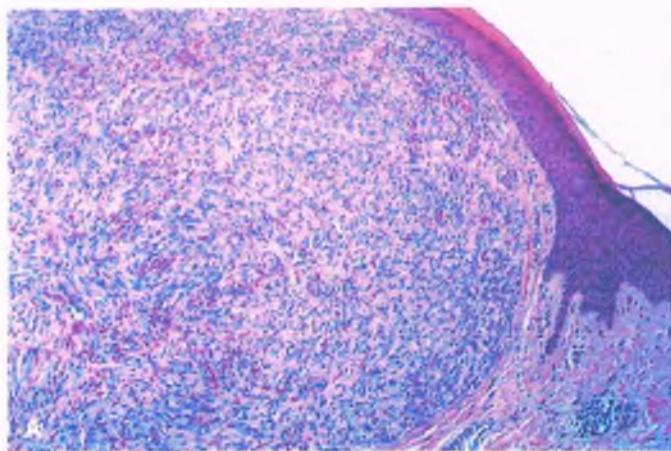


Figura 24-90. Sarcoma de Kaposi, estadio de nódulo. A. Un nódulo grande se compone de células endoteliales en proliferación que constituyen fascículos y espacios vasculares. B. Una microfotografía de alta resolución revela la atipia citológica de las células en huso. Los eritrocitos se observan aglutinados (flechas). Las células endoteliales, junto a las que se encuentran los eritrocitos aglutinados, forman espacios similares a hendiduras.

Angiomatosis basilar

La angiomatosis basilar es una proliferación pseudoneoplásica de capilares que se genera en respuesta a la infección por especies de *Bartonella*. Los pacientes con SIDA en fases avanzadas se encuentran en mayor riesgo de infección por estos microorganismos. Las lesiones proliferativas se aprecian como pápulas eritematosas o pardas, muchas veces en gran número, y pudieran tomarse por sarcoma de Kaposi. Las tinciones de impregnación argéntica revelan masas densas de bacilos dentro de los depósitos basófilos. Las lesiones desaparecen con el tratamiento antibiótico.

Foliculitis eosinófila

La foliculitis eosinófila es una erupción pruriginosa crónica constituida por pápulas que se encuentran centradas en los folículos pilosos. Los pacientes con infección por VIH son una población específica en que se manifiesta la foliculitis eosinófila, no obstante en otros grupos se aprecian variantes que no guardan relación con esa infección. Las lesiones se identifican con más frecuencia sobre el tronco y la región proximal de las extremidades. En las áreas intrafolicular y perifolicular, a la vez que en torno a los vasos sanguíneos de la dermis, se identifica un infiltrado compuesto por numerosos linfocitos, macrófagos y eosinófilos.

[Faded text, likely bleed-through from the reverse side of the page]



[Faded text, likely bleed-through from the reverse side of the page]



[Faded caption text]

[Faded caption text]

CAVIDAD ORAL**Anomalías del desarrollo****Infecciones de la cavidad oral**

Infecciones bacterianas y micóticas

Infecciones virales

Tumores benignos**Lesiones epiteliales premalignas****Carcinoma de células escamosas****Neoplasias malignas de las glándulas salivales secundarias****Enfermedades benignas de los labios****Enfermedades benignas de la lengua****Caries (descomposición de las piezas dentales)****Enfermedades de la pulpa y los tejidos periapicales****Enfermedad periodontal****Quistes y tumores odontógenos****CAVIDAD NASAL Y SENOS PARANASALES****Enfermedades no neoplásicas de la pirámide nasal y el vestíbulo****Enfermedades no neoplásicas de la cavidad nasal y los senos paranasales**

Rinitis

Pólipos nasales

Sinusitis

Sífilis

Lepra

Rinoscleroma

Infecciones micóticas

Leishmaniosis

Granulomatosis de Wegener

Neoplasias benignas de la cavidad nasal y los senos paranasales**Neoplasias malignas de la cavidad nasal y los senos paranasales**

Carcinoma de células escamosas

Neuroblastoma olfatorio

Linfoma de células T/ linfocitos citolíticos

naturales asesinas naturales

NASOFARINGE Y ORO BUCOFARINGE**Hipoplasia e hiperplasia del tejido linfoide faríngeo****Infecciones****Neoplasias**

Angiofibroma nasofaríngeo

Carcinoma de células escamosas

Carcinoma nasofaríngeo

Linfomas del anillo de Waldeyer

Plasmacitoma

Cordoma

Otros tumores malignos

LARINGE E HPOFARINGE**Infecciones****Nódulos y pólipos de las cuerdas vocales****Neoplasias de la laringe****GLÁNDULAS SALIVALES****Síndrome de Sjögren****Tumores benignos de las glándulas salivales**

Adenoma pleomórfico (tumor mixto)

Adenoma monomórfico

Tumores malignos de las glándulas salivales

Carcinoma mucoepidermoide

Carcinoma adenoideo quístico

Carcinoma de células acinares

OÍDO**Oído externo****Oído medio**

Otitis media

Paraganglioma yugulotimpánico

Oído interno

Otosclerosis

Enfermedad de Menière

Toxicidad laberíntica

Laberintitis

Traumatismo acústico

Neoplasias del oído interno

CAVIDAD ORAL

La cavidad oral se extiende desde los labios hasta la faringe. Sus bordes anatómicos incluyen:

- El borde bermellón de los labios (anterior)
- Una que parte de la unión del paladar duro y el blando, y se dirige a las papilas circunvaladas de la lengua (posterior)
- El paladar duro hasta su punto de unión con el paladar blando (superior)
- Los dos tercios anteriores de la lengua hasta la línea de las papilas circunvaladas (inferior)
- La mucosa de los carrillos (lateral)

La mucosa oral está constituida por los tejidos queratinizados de las encías, la mucosa del paladar duro y la mucosa gustativa queratinizada especializada del dorso de la lengua. También incluye las superficies mucosas no queratinizadas de la cara interna de los labios y los carrillos, y la porción libre y desplazable de las encías, que se extiende hacia el surco maxilar y mandibular, la porción ventral de la lengua, el piso de la boca, el paladar blando y los pilares amigdalinos. El epitelio tiene entre tres y cuatro veces el grosor de la epidermis. Bajo el epitelio se ubica la lámina propia de tejido fibroso y los vasos sanguíneos, bajo los cuales se encuentra el periostio fibroso denso del paladar duro o los alvéolos del maxilar y la mandíbula. El término **submucosa** se aplica en ocasiones de forma imprecisa al tejido conjuntivo profundo que se ubica justo sobre la capa muscular, en la que en muchas ocasiones se encuentran incluidas las glándulas salivales secundarias.

Las **glándulas salivales secundarias** son lóbulos pequeños carentes de cápsula, que se encuentran diseminados en la mucosa y la submucosa de toda la cavidad oral. Existen glándulas mucosas en la lámina propia, en particular en la región posterior de la mucosa del paladar duro. Las glándulas salivales secundarias de tipo mucoso puro se ubican en la porción ventral de la lengua (y se denominan glándulas de Blandin o Nunn). Las glándulas salivales serosas se ubican cerca de las papilas circunvaladas en las regiones posterior y lateral de la lengua (glándulas de Von Ebner). Las glándulas mucoserosas mixtas y otras con predominio mucoso son más abundantes en el resto de la cavidad oral. Las glándulas salivales secundarias pueden identificarse en el pliegue retromolar de la mandíbula, no obstante de manera característica el paladar duro y las encías carecen de forma característica de glándulas salivales secundarias.

Los dos tercios anteriores del dorso de la lengua se encuentran cubiertos por epitelio plano estratificado queratinizado que se especializa para la constitución de **papilas filiformes** (proyecciones puntiagudas de queratina). Entre ellas se distribuyen las **papilas fungiformes**, elevaciones de la mucosa con forma de hongo que contienen las yemas gustativas. Las **papilas circunvaladas** separan los dos tercios anteriores del tercio posterior y contienen papilas gustativas en su base. El último grupo de papilas corresponde a las **papilas foliáceas**, que se ubican en la cara lateral posterior de la lengua, en una serie de rebordes. Cada papila gustativa es un cúmulo de células epiteliales modificadas con configuración de barril que se extienden en sentido vertical a partir de la lámina basal hasta la superficie del epitelio, y se abren a través de un poro gustativo.

Anomalías del desarrollo

HENDIDURAS FACIALES: Si las estructuras faciales no se fusionan durante la séptima semana de la vida embrionaria, se forman hendiduras faciales. La más frecuente se ubica en el labio superior (**labio hendido** o **leporino**). Puede ser unilateral o bilateral, y en muchas ocasiones se produce asociado al paladar hendido (v. cap. 6).

El **síndrome de Crouzon** (disostosis craneofacial) y el **síndrome de Apert** (acrocefalosindactilia) son trastornos autosómicos dominantes vinculados con la craneosinostosis (fusión prematura de las suturas

craneales). Esto puede conducir al desarrollo de **braquicefalia** (aplamiento cefálico), **escafocefalia** o **dolicocefalia** (alargamiento y estrechamiento desproporcionado de la cabeza, o configuración en "lancha") y **trigonocefalia** (configuración en triángulo). La craneosinostosis grave puede desencadenar una **deformidad en kleeblattschadel** ('cráneo en forma de trébol'). Los dos síndromes derivan de mutaciones en el receptor tipo 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2), en el brazo largo del cromosoma 10.

HAMARTOMAS Y CORISTOMAS: Son lesiones comunes en la cavidad oral. Los **gránulos de Fordyce** son cúmulos de glándulas sebáceas ubicados dentro de la cavidad oral (coristoma). Se desarrollan en la mucosa oral, la superficie de la lengua y los labios en el 70 al 95% de la población adulta; en raras ocasiones coalescen para constituir lesiones tumorales.

El descenso anómalo de la tiroides durante el desarrollo puede traer consigo la presencia de focos submucosos de **tejido tiroideo ectópico**, que se ubican entre la lengua y la escotadura supraesternal. La base de la lengua que se encuentra entre el agujero ciego y la epiglotis es la ubicación más común del tejido tiroideo ectópico (**tiroides lingual**). Más del 75% de los individuos con tiroides lingual carecen de tiroides en la ubicación cervical normal ("falla migratoria total"). Así, la extirpación quirúrgica de una tiroides lingual pudiera conducir al hipotiroidismo. La ausencia de una tiroides con descenso normal también pudiera comprometer el desarrollo de las glándulas paratiroides y su localización. El 70% de los individuos con tiroides lingual sintomática cursan con hipotiroidismo, en tanto que el 10% sufre cretinismo. Las neoplasias son raras, pero por lo general corresponden a carcinomas capilares de la tiroides.

Los **quistes del conducto tirogloso** son resultado de la persistencia y la dilatación quística del conducto tirogloso, en la línea media del cuello. La anomalía suele presentarse por encima del istmo de la tiroides, pero por debajo del hueso hioides. Los pacientes por lo general

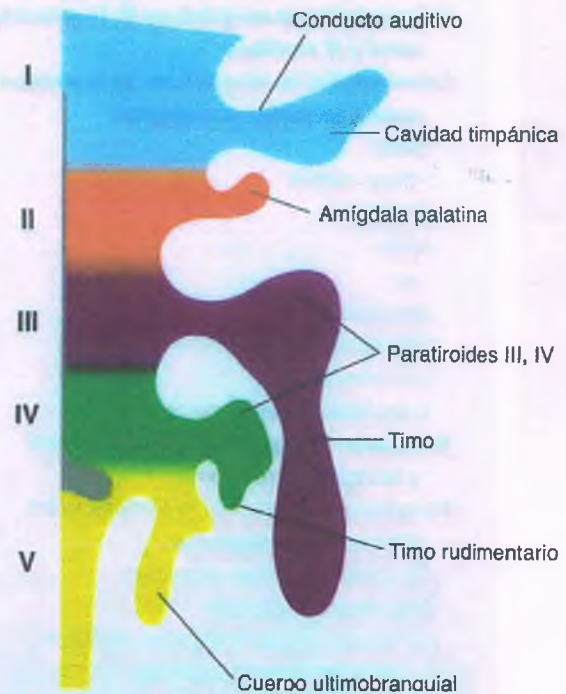


Figura 25-1. Aparato branquial en el ser humano. Diagrama esquemático de las bolsas faríngeas (*mitad izquierda, vista anterior*) de un embrión humano de 6 semanas. Cinco pares de bolsas dan origen a muchas estructuras importantes de la cabeza, el cuello y el tórax. De las anomalías del aparato branquial deriva un espectro amplio de malformaciones congénitas.



Figura 25-1. Quiste de la hendidura branquial. La mayor parte de estos quistes deriva de la segunda hendidura branquial, y tienen ubicación lateral en el cuello. Los quistes cuentan con una pared delgada, contienen líquido turbio, y se encuentran cubiertos por epitelio plano estratificado o de tipo respiratorio.

desarrollan sintomatología antes de los 40 años. La cirugía es el tratamiento de elección.

QUISTE DE LA HENDIDURA BRANQUIAL: Los quistes de la hendidura branquial se originan a partir de los remanentes de los arcos branquiales (fig. 25-1). Se presentan en la región anterolateral del cuello o la glándula parótida, en su mayoría en adultos jóvenes, y contienen un fluido acuoso, a la vez que material mucoso o gelatinoso (fig. 25-2). Estos quistes suelen estar cubiertos por epitelio plano, con focos ocasionales de epitelio ciliado respiratorio o cilíndrico pseudoestratificado.

Infecciones de la cavidad oral

De ordinario en la cavidad oral habitan bacterias, espiroquetas, virus y hongos, y suelen ser inocuos. Si la mucosa se lesiona o se altera la inmunidad, esta flora normal en otros sentidos puede adquirir cualidades patógenas (v. cap. 9 para un análisis más detallado en el tubo).

Para describir la inflamación localizada de la cavidad oral se utilizan los términos siguientes:

- **Queilitis** (labios)
- **Gingivitis** (encías)
- **Glositis** (lengua)
- **Estomatitis** (mucosa oral)

Las infecciones bacterianas y micóticas afectan con frecuencia la cavidad oral

ESCARLATINA: Una enfermedad que predomina en los niños, la escarlatina, se debe a varias cepas de estreptococos B-hemolíticos (*Streptococcus pyogenes*). El daño al endotelio vascular que genera la toxina eritrógena desencadena exantema y enantema en la cavidad oral. La lengua adquiere un recubrimiento blanquecino, a través del cual las papilas fungiformes hiperémicas se proyectan como protuberancias rojas pequeñas ("lengua en fresa"). Si no recibe tratamiento pudiera inducir glomerulonefritis y cardiopatía (fiebre reumática aguda; v. caps. 11 y 16).

ESTOMATITIS AFTOSA (ÚLCERAS AFTOSAS): La estomatitis aftosa es un trastorno frecuente que se caracteriza por el desarrollo de úlceras pequeñas dolorosas, únicas o múltiples, en la mucosa oral. Su etiología se desconoce. Se ha implicado a bacterias, micoplasmas y virus, así como a reacciones autoinmunitarias y de hipersensibilidad,

pero su participación no se ha comprobado. La lesión consiste en una úlcera superficial cubierta por un exudado fibrinopurulento. El infiltrado inflamatorio subyacente se compone de leucocitos mononucleares y polimorfonucleares. Las lesiones se resuelven sin dejar cicatriz.

GINGIVITIS NECROSANTE Y ÚLCERATIVA AGUDA (ANGINA DE VINCENT): La angina de Vincent es una gingivitis necrosante y ulcerativa aguda que producen dos microorganismos simbióticos, un bacilo fusiforme y una espiroqueta (*Borrelia vincentii*). El término **fusoespiroquetosis** se utiliza para designar esta infección. Estos microorganismos habitan en la boca de muchas personas saludables, lo que sugiere que participan otros factores, en particular la disminución de la resistencia a la infección secundaria a una nutrición inadecuada, la inmunodeficiencia o la higiene oral deficiente. La angina de Vincent se caracteriza por la presencia de erosiones en sacabocado de las papilas interdentes. El proceso tiende a extenderse y de manera eventual afecta a todos los bordes gingivales, que quedan cubiertos por una pseudomembrana necrótica.

El **noma (chancro oral)** es una infección grave por fusoespiroquetas que afecta a individuos desnutridos o debilitados por infecciones o discrasias sanguíneas. Se caracteriza por una gangrena de diseminación rápida que afecta a los tejidos orales y faciales. Se esclerizan porciones grandes de tejido y dejan expuestos los huesos, en particular en niños (v. cap. 9).

ANGINA DE LUDWIG: La angina de Ludwig es una celulitis de diseminación rápida, que se origina en el espacio submaxilar o sublingual, pero que se extiende hasta afectar ambos. Las bacterias responsables se originan a partir de la flora oral; se implica a diversos agentes aerobios y anaerobios. Este proceso inflamatorio, que tiene potencial de poner en riesgo la vida, es infrecuente en los países desarrollados, excepto en los individuos con padecimientos crónicos que cursan con inmunodepresión.

La angina de Ludwig se relaciona la mayoría de las veces con la extracción dental o el traumatismo al piso de la boca. Tras una extracción dental, pueden presentarse fisuras en la corteza lingual de la mandíbula, lo que permite el fácil acceso hacia el espacio submaxilar. La infección puede generar la disección hacia el espacio parafaríngeo al seguir los planos de la fascia, y a partir de ahí hacia el interior del manguito carotídeo. Pudiera formarse un aneurisma infeccioso (micótico) de la carótida interna, cuya erosión podría producir una hemorragia masiva. La inflamación también es capaz de disecar los tejidos hasta el mediastino superior, y afectar al espacio pleural y al pericardio.

DIFTERIA: La infección por *Corynebacterium diphtheriae* se caracteriza por una pseudomembrana distribuida en parches, que en muchas ocasiones se origina sobre las amígdalas y la faringe, pero también puede involucrar al paladar blando, las encías o la mucosa oral (v. cap. 9).

TUBERCULOSIS: La tuberculosis primaria de la mucosa oral es infrecuente. La mayor parte de las lesiones derivan de la enfermedad pulmonar. Los bacilos se transportan en el esputo e ingresan a través de defectos pequeños de la mucosa, sitio en que forman úlceras dolorosas e irregulares, en particular sobre la lengua. La biopsia revela la inflamación granulomatosa caseosa típica de los granulomas tuberculosos.

SÍFILIS: Es posible que se forme un chancro sífilítico primario en los labios, la lengua o la mucosa bucofaringea tras el contacto con una lesión de sífilis primaria o secundaria (v. cap. 9). Le sigue una linfadenitis regional, que se resuelve de manera espontánea en algunas semanas. Si no se administra tratamiento, se desarrolla la erupción mucocutánea difusa de la sífilis secundaria. Las lesiones sífilíticas de la mucosa oral se observan como parches grisáceos o blanquecinos múltiples que se disponen sobre superficies ulceradas. Pueden remitir de forma espontánea, pero también pudieran recurrir. Los **gomos** en el paladar y la lengua pueden aparecer años después de la infección inicial. Son masas nodulares de consistencia firme que de forma eventual se ulceran, y pueden determinar la perforación del paladar.

ACTINOMICOSIS: Los actinomicetos son habitantes frecuentes de la cavidad oral en personas saludables, de tal manera que el cultivo de estas

bacterias anaerobias no implica de manera necesaria la existencia de infección. La actinomicosis invasiva se debe la mayoría de las veces a *Actinomyces bovis*, no obstante *Actinomyces israelii* se identifica en algunas ocasiones. Los microorganismos inducen inflamación granulomatosa crónica y abscesos, que drenan mediante la formación de fistulas, con una infección supurativa que se evidencia por la detección de "gránulos de azufre" amarillos característicos. De manera tradicional se distinguen las variantes de actinomicosis cervicofacial (la más frecuente), pulmonar y abdominal en función del sitio en que se ubica la infección. En la variante cervicofacial, la infección de los tejidos blandos pudiera extenderse hasta alcanzar los huesos adyacentes, con más frecuencia la mandíbula.

CANDIDIASIS: También conocida como muguet o moniliasis, la candidiasis oral se debe a *Candida albicans* (v. cap. 9), que es común en las superficies de la cavidad oral, el tubo digestivo y la vagina. Para la producir enfermedad debe penetrar los tejidos, aunque de forma superficial. La candidiasis oral se detecta con más frecuencia en individuos con compromiso del sistema inmunitario y en diabéticos. Su incidencia en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es del 40 al 90%. Las lesiones son parches blandos de color blanco, con elevación discreta, que están constituidos en particular por hifas micóticas.

Las infecciones virales se manifiestan como lesiones vesiculares o ulcerativas

VIRUS DEL HERPES SIMPLE TIPO 1: El herpes labial (fuegos) y la estomatitis herpética se deben al virus del herpes simple (VHS) tipo 1, y se encuentran entre las infecciones virales más frecuentes en los labios y la mucosa oral, tanto en niños como en adultos jóvenes. La transmisión se produce mediante gotas minúsculas, y el virus puede recuperarse partir de la saliva de los individuos infectados. La enfermedad se inicia con una inflamación dolorosa de la mucosa afectada, a la que poco después sigue la formación de vesículas. Las vesículas se rompen y forman úlceras superficiales dolorosas, que van desde las puntiformes hasta las de 1 cm de diámetro. Las vesículas herpéticas se generan como resultado de la "degeneración hidrópica" de las células epiteliales, algunas de las cuales cuentan con inclusiones intranucleares (fig. 25-3). Las úlceras se resuelven de forma espontánea sin dejar cicatriz.

Una vez que el VHS ingresa al organismo, sobrevive en estado silente dentro del ganglio trigémino. Las condiciones que producen

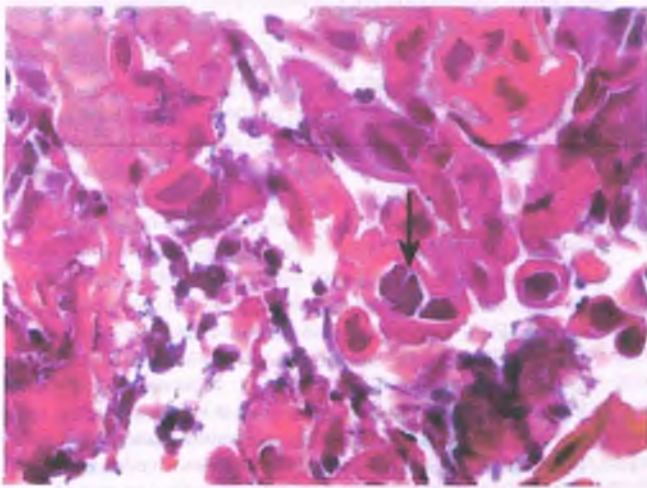


Figura 25-3. Virus del herpes simple tipo 1. Una biopsia de una úlcera persistente en la lengua revela la presencia de inclusiones virales intranucleares (flecha) dentro de las células planas infectadas por el virus.

tensión, como el traumatismo, la alergia, la menstruación, el embarazo, la exposición a la luz ultravioleta y otras infecciones virales, pueden reactivarlo e inducir la enfermedad recurrente. Las vesículas recurrentes en la cavidad oral se desarrollan casi de manera invariable sobre una porción de la mucosa en unión estrecha al periostio, como por ejemplo la del paladar duro.

TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: La familia del virus del papiloma humano (VPH; v. cap. 9) da origen a proliferaciones epiteliales entre las que se encuentra el papiloma (p. ej., senonasal, de Schneider y otros que se distribuyen en las mucosas proximales de las vías respiratoria y digestiva). Los VPH de "alto riesgo", entre los que predominan los tipos 16 y 18, al igual que 31, 33 y 35, tienen un vínculo estrecho con el desarrollo del carcinoma de células escamosas bucofaringeo (v. a continuación).

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR: El virus de Epstein-Barr (VEB; virus del herpes humano tipo 4, VHH-4) es la etiología de la mononucleosis infecciosa, la leucoplaquia pilosa oral y las neoplasias linfoides (p. ej., linfoma de células T/linfocitos citotóxicos naturales de tipo nasal, linfoma de Hodgkin; v. cap. 20) y las de tipo epitelial (p. ej., carcinomas diferenciados e indiferenciados de tipo nasofaríngeo, carcinoma indiferenciado de glándulas salivales).

VIRUS DEL HERPES HUMANO TIPO 8: El VHH-8, también conocido como virus del herpes relacionado con el sarcoma de Kaposi [SK]), se vincula con el sarcoma de Kaposi. Esta neoplasia se desarrolla con más frecuencia en la piel (v. cap. 24), no obstante también puede afectar a los ganglios linfáticos y las vísceras y, con menos frecuencia, estructuras como la lengua y la cavidad oral. Estos tumores muestran proliferación de las células del endotelio vascular, que constituyen canales vasculares similares a hendiduras, a través de los cuales se produce la extravasación (o el "derrame") de eritrocitos. Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se encuentran en un riesgo muy alto de padecer esta enfermedad. También se identifica en varones ancianos de ascendencia mediterránea o europea del Este, y en adultos de mediana edad y niños que carecen de infección por VIH en África ecuatorial. El SK también se observa en pacientes trasplantados que reciben fármacos inmunodepresores en dosis altas.

El VHH-8 es el agente causal de la enfermedad multicéntrica de Castleman y los linfomas primario de cavidades (v. cap. 20).

OTRAS INFECCIONES VIRALES: El virus coxsackie causa herpangina, una bucofaringitis aguda de tipo vesicular. Una infección breve confiere inmunidad duradera. La infección por citomegalovirus (CMV) de forma característica se presenta con ulceración superficial. Otras infecciones virales que pueden afectar a la mucosa oral incluyen el sarampión, la rubéola, la varicela y el herpes zóster.

Tumores benignos

Los tumores benignos que se encuentran en otros sitios del organismo también aparecen en la cavidad oral. Incluyen nevos pigmentados, fibromas, hemangiomas, linfangiomas y papilomas escamosos. El traumatismo puede inducir la ulceración de estas lesiones, en cuyo caso pueden sangrar o infectarse.

PAPILOMA: El papiloma escamoso es un tumor epitelial exofítico constituido por frondas de epitelio plano con núcleos fibrovasculares. Se trata de las tumoraciones benignas más frecuentes de la cavidad oral, y se relacionan con los VPH de los tipos 6 y 11, que son serotipos de riesgo bajo que no se relacionan con la enfermedad maligna. Pueden desarrollarse ante todo entre la tercera y la quinta décadas de la vida. Las estructuras que se afectan con más frecuencia son la lengua, el paladar, la mucosa oral, las amígdalas y la úvula.

TUMORES BENIGNOS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES SECUNDARIAS: El adenoma pleomórfico (tumor mixto benigno) es la tumoración más común de las glándulas salivales de la cavidad oral

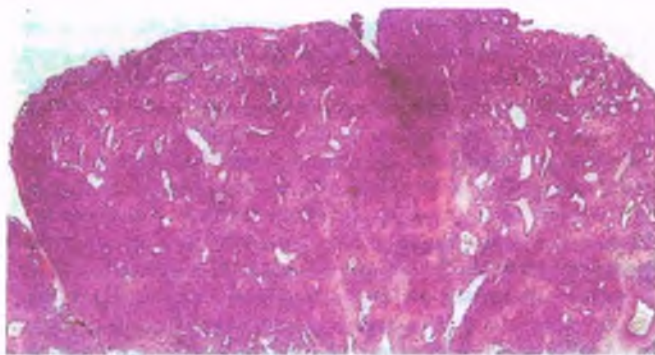


Figura 25-4. Hemangioma capilar lobular (granuloma piógeno). Lesión submucosa que se caracteriza por la presencia de lóbulos celulares compuestos por espacios vasculares dilatados de configuración irregular, y circundados por tejido de granulación con un infiltrado celular inflamatorio crónico.

(v. a continuación). Los adenomas monomórficos, como el mioepitelioma y el oncocitoma, son menos frecuentes. Los tumores benignos del mesénquima pueden presentarse en la cavidad oral, y entre otros corresponden a hemangiomas, leiomiomas y lipomas.

HEMANGIOMA CAPILAR LOBULAR (GRANULOMA PIÓGENO; TUMOR DEL EMBARAZO): Los hemangiomas capilares lobulares son hemangiomas capilares polipoides benignos que se desarrollan de forma primordial en la piel y las membranas mucosas y, las más de las veces, en las encías. El término granuloma piógeno es erróneo: no se trata de una infección ni de un granuloma. En la cavidad oral, las lesiones tienen entre pocos milímetros y 1 cm, son elevadas y blandas, de color rojo o violeta, y con superficies ulceradas lisas lobuladas. Muestran proliferación vascular submucosa que se dispone en lóbulos o cúmulos con capilares centrales y ramificaciones tributarias menores (fig. 25-4). Al transcurrir el tiempo las lesiones pueden perder vascularidad y asemejarse a un fibroma.

En la mujer embarazada, en particular cerca del final del primer trimestre, es posible el desarrollo de una lesión gingival idéntica, desde las perspectivas macroscópica y microscópica, al hemangioma capilar lobular. Se denomina **tumor del embarazo**, y puede o no involucionar después del parto.

Lesiones epiteliales premalignas

Las lesiones premalignas de la porción superior de las vías respiratoria y digestiva incluyen la leucoplaquia, la eritroplaquia y la leucoplaquia moteada, términos que revelan la presencia de una lesión blanquecina, eritematosa o mixta, respectivamente. **La leucoplaquia** (del griego *leukos*, 'blanco' y *plax*, 'placa') es una lesión blanquecina asintomática que aparece en la superficie de una membrana mucosa y afecta por igual a ambos sexos, en particular después de la tercera década de la vida. Algunas de estas lesiones pudieran transformarse en carcinomas de células escamosas (CCE). Existen distintos trastornos cuya manifestación clínica es la leucoplaquia, entre los que se encuentran distintas queratosis, la hiperqueratosis y el carcinoma escamoso *in situ*. **De esta manera, la leucoplaquia no es un diagnóstico histológico sino más bien un término clínico descriptivo.** Otras entidades clínicas también pueden relacionarse con placas blanquecinas en la mucosa oral (p. ej., candidiasis, liquen plano, psoriasis, sífilis).

Las causas de la leucoplaquia son diversas, e incluyen el consumo de productos de tabaco, el alcoholismo y la irritación local. Los mismos factores también parecen ser relevantes en la etiología del carcinoma oral.

La eritroplaquia es el equivalente eritematoso de la leucoplaquia. Se produce con menos frecuencia que la leucoplaquia. Las áreas eritematosas relacionadas con las lesiones de leucoplaquia se denominan **leucoplaquia moteada (eritroleucoplaquia; mucosa moteada)**. La eritroplaquia puede representar una displasia moderada o grave, o un carcinoma. No todas las lesiones de eritroplaquia corresponden a una displasia o un carcinoma, puesto que muchas lesiones eritematosas de la mucosa oral pueden ser de naturaleza inflamatoria.



PATOLOGÍA: La leucoplaquia (fig. 25-5) afecta en particular a la mucosa oral, a la lengua y al piso de la boca. Las placas pueden ser únicas o múltiples, y variar en tamaño desde las pequeñas hasta los parches grandes. La eritroplaquia se relaciona en muchas ocasiones con anomalías histopatológicas ominosas, entre otras la displasia grave, el carcinoma *in situ* o el carcinoma invasivo. En contraste, las lesiones de la leucoplaquia no siempre son premalignas; pueden relacionarse con un espectro amplio de cambios histopatológicos, que varían desde la queratinización superficial sin displasia hasta el carcinoma escamoso queratinizante invasivo. Las lesiones de la leucoplaquia, a diferencia de las de la eritroplaquia, tienden a ser bien definidas y contar con bordes bien delimitados. El riesgo de transformación maligna en la leucoplaquia es del 10 al 12%. La leucoplaquia moteada muestra un riesgo intermedio de transformación maligna entre las lesiones "puras" de leucoplaquia y las "puras" de eritroplaquia, no obstante la leucoplaquia moteada debe considerarse una variedad de eritroplaquia.

La **leucoplaquia pilosa oral** se caracteriza por la paraqueratosis deshinchada y el edema, y puede o no relacionarse con un infiltrado inflamatorio. Se observa de manera primordial en individuos con infección por VIH, y más de la mitad de las lesiones se vincula con candidiasis. Las células epiteliales infectadas por el VEB muestran un citoplasma vacuolado y su ubicación es superficial, justo bajo la queratina. Los núcleos cuentan con inclusiones eosinófilas centrales densas. La leucoplaquia pilosa oral y la candidiasis son marcadores importantes de la condición inmunitaria relacionada con el VIH; **juntas revelan la existencia de conteos bajos de células CD4⁺ y una carga viral elevada.**

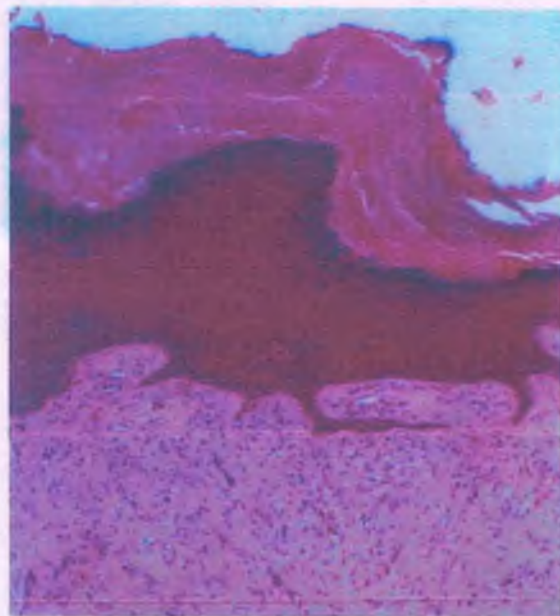


Figura 25-5. Leucoplaquia. La lesión se observaba como un parche blanco ubicado en la mucosa bucal de un individuo con tabaquismo intenso. En el análisis histológico se evidencian la hiperplasia y la hiperqueratosis del epitelio.

Carcinoma de células escamosas

El CCE es el tumor maligno más frecuente de la mucosa oral y puede desarrollarse en cualquier ubicación. En Estados Unidos se presentan más de 35 000 casos cada año, y afectan la mayoría de las veces la lengua, además de, en orden descendente de frecuencia, el piso de la boca, la mucosa alveolar, el paladar y la mucosa oral. La proporción de casos entre varones y mujeres es de 2:1 en el caso de las encías, pero de 10:1 para los labios. Existen variaciones sustanciales en cuanto a la distribución geográfica del cáncer oral; por ejemplo, es el cáncer aislado más frecuente en varones en la India, donde se relaciona con el mascado de una nuez de areca, que también se conoce como *pan*.



PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:

Los factores predisponentes en la patogenia del cáncer oral incluyen el consumo de derivados de tabaco, el alcoholismo, la deficiencia de hierro (síndrome de Plummer-Vinson), la anemia de Fanconi, el contacto con irritantes físicos y químicos, el mascado de nuez de areca, la radiación ultravioleta sobre los labios y la higiene oral deficiente (piezas dentales irregulares y dentaduras con ajuste deficiente). No resulta sorprendente que varios de estos factores también se relacionen con la leucoplaquia. Es posible encontrar carcinomas de células escamosas múltiples en distintos puntos, en

un mismo momento (sincrónicos) o a intervalos (metacrónicos) en la mucosa oral ("malignización del campo"). A nivel mundial, hasta un 25% de los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello se relaciona con un VPH de riesgo elevado, en particular del tipo 16.

Los carcinomas de la línea media de la región superior de las vías respiratoria y digestiva que muestran reacomodo en el gen de la *proteína nuclear del testículo (NUT)*, a los que se denomina carcinomas NUT de la línea media, suelen presentarse en niños, no obstante también se identifican en adultos. Estos tumores cuentan con una translocación balanceada (t15;19), que da origen al oncogén *BRD4-NUT*. Tienden a desarrollarse en las estructuras de la línea media de la región (p. ej., estructuras senosales) y en otras independientes de la cabeza y el cuello (p. ej., mediastino), no obstante pueden surgir lejos de la línea media (p. ej., glándula parótida). Los carcinomas NUT de la línea media son neoplasias indiferenciadas o poco diferenciadas, no obstante pudiera identificarse diferenciación de células planas.



PATOLOGÍA: El CCE invasivo de la cavidad oral es similar al tumor del mismo tipo que se identifica en otros sitios y suele ir precedido por un carcinoma in situ.

El CCE varía desde el bien diferenciado hasta el poco diferenciado, lo que incluye variantes indiferenciadas y sarcomatoides. Los tumores bien diferenciados, o de grado I, suelen ser queratinizantes (fig. 25-6). En el otro extremo del espectro se encuentran los tumores tan poco diferenciados que es difícil determinar su origen.

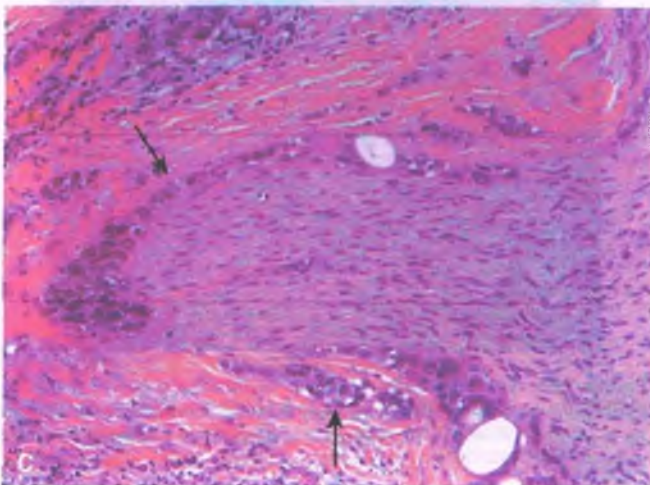
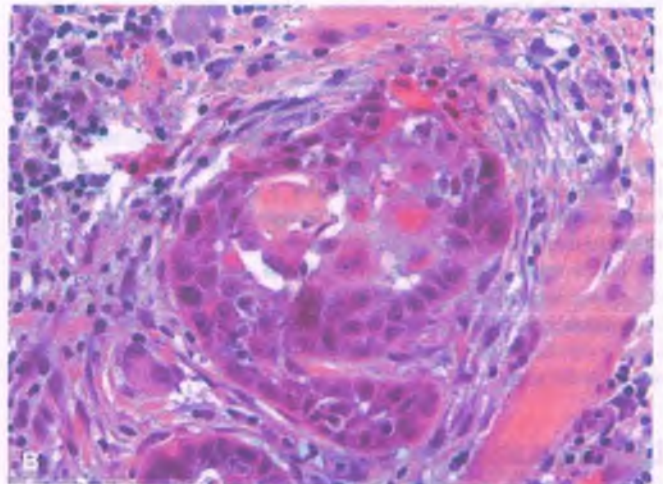
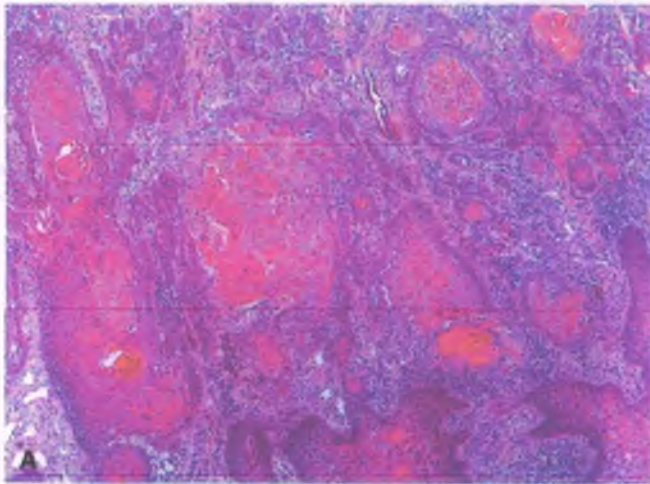


Figura 25-6. Carcinoma de células escamosas. **A.** Una neoplasia infiltrativa se compone de nidos tumorales cohesivos. **B.** Un tumor menos diferenciado muestra células con núcleos pleomórficos, nucléolos prominentes, citoplasma eosinófilo brillante, que revela la queratinización, y puentes intercelulares que interconectan células adyacentes. **C.** Invasión perineural por un carcinoma de células escamosas. El tumor circunda al nervio (flechas).

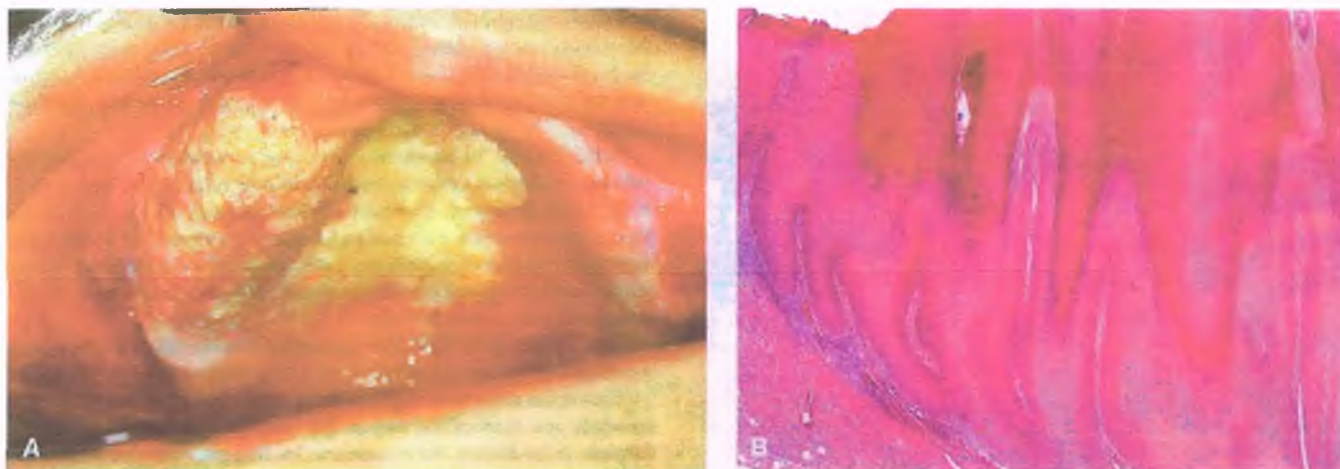


Figura 25-7. Carcinoma verrugoso. **A.** El tumor es blanco, con aspecto exofítico, y afecta el borde alveolar. Obsérvese el aspecto confluyente plano y blanquecino (leucopláquico) de la lesión en el paladar. **B.** En el análisis microscópico se aprecia queratinización prominente de la superficie (queratosis en "torres de iglesia"), que se compone de células planas uniformes con aspecto irrelevante que carecen de displasia, y clavav reticulares anchas o bulbosas con un margen "agresivo" orientado hacia la submucosa.

El CCE de la cavidad oral produce sobre todo metástasis hacia los ganglios linfáticos submandibulares, y los cervicales superficiales y profundos. Más de la mitad de las personas que mueren por CCE de cabeza y cuello cuenta con metástasis hemáticas a distancia, en particular a los pulmones, el hígado y los huesos. Los estudios de autopsia revelan que casi el 20% de estos pacientes tiene metástasis axilares.

La recurrencia varía según el patrón de infiltración tumoral; la infiltración de células únicas es más desfavorable que la relacionada con un borde amplio "agresivo". Otros factores pronóstico incluyen la profundidad de la invasión tumoral, la invasión perineural y la formación de émbolos tumorales linfovasculares. Como pudiera esperarse, los bordes negativos constituyen otro factor clave para el mantenimiento del control local y regional del tumor.

El **carcinoma verrugoso** es una variedad de carcinoma de células escamosas con diferenciación intensa, que causa destrucción local pero no forma metástasis. Por lo general se presenta durante la sexta y la séptima décadas de la vida. El carcinoma verrugoso puede originarse en cualquier punto de esta región, no obstante es más frecuente en la mucosa oral, las encías y la laringe. Los vcarcinomas verrugosos suelen ser blancos, con superficie de verrugosa a fungoide, exofíticos, y casi siempre cuentan con una base de unión ancha (fig. 25-7 A). Muestran un epitelio plano de aspecto benigno (sin displasia o atipia), queratinización intensa de superficie y un borde "agresivo" de clavav reticulares bulbosas (fig. 25-7 B). El tumor se vincula con un pronóstico bueno si se extirpa en su totalidad.

Neoplasias malignas de las glándulas salivales secundarias

Alrededor del 50% de los tumores de la cavidad oral que derivan de las glándulas salivales secundarias es maligno. Entre estas lesiones se encuentran el carcinoma mucoepidermoide, el carcinoma adenoiideo quístico y el adenocarcinoma polimorfo de bajo grado (v. a continuación). Algunos de los tumores malignos más frecuentes de las glándulas salivales principales son infrecuentes en las glándulas salivales secundarias (p. ej., adenocarcinoma de células acinares), en tanto el adenocarcinoma polimorfo de bajo grado y el carcinoma de células claras son más comunes en el paladar que en las glándulas salivales principales.

Enfermedades benignas de los labios

A los labios los afectan diferentes procesos degenerativos, inflamatorios y proliferativos. Algunos de ellos, en particular los que se expresan en la piel y las membranas mucosas, son sistémicos; otros corresponden a un trastorno localizado. El **mucocele** es una lesión quística cargada de moco que se relaciona con las glándulas salivales menores y que quizá derive de algún traumatismo (fig. 25-8).

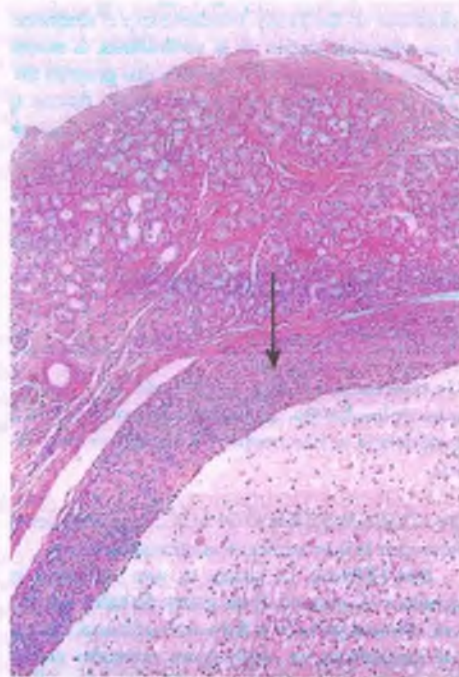


Figura 25-8. Mucocele del labio inferior. Esta lesión quística se relaciona con las glándulas salivales secundarias, y quizá deriven de un traumatismo que permitió la fuga del moco. El quiste cuenta con una pared fibrosa y se encuentra cubierto por tejido de granulación (flecha). El lumen está ocupado por moco y contiene macrófagos numerosos.

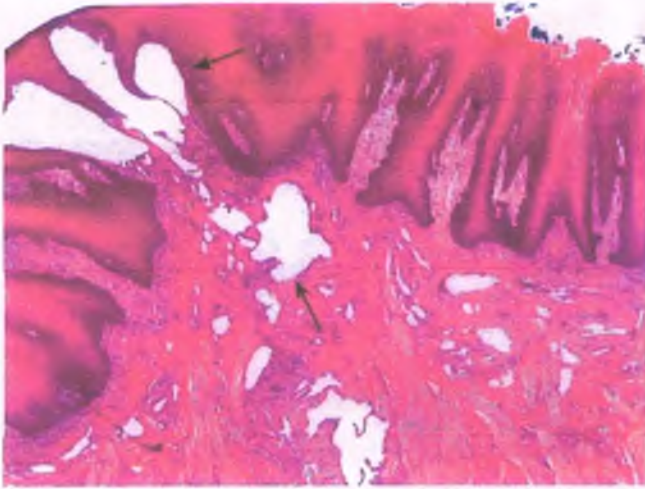


Figura 25-9. Linfangioma lingual. Los linfáticos dilatados de la submucosa (flechas) separan las fibras de músculo esquelético.

Trastornos benignos de la lengua

MACROGLOSIA: Todos los componentes de la lengua pueden afectarse en distintos trastornos localizados o sistémicos, algunos de los cuales pueden inducir el agrandamiento de esa estructura. Si se identifica en el momento del nacimiento, la macroglosia suele deberse a la existencia de un linfangioma difuso (fig. 25-9) o algún hemangioma, no obstante en ocasiones aisladas puede derivar de la neurofibromatosis congénita o de una hipertrofia verdadera del músculo. La macroglosia con protrusión lingual se observa en el hipotiroidismo congénito, el síndrome de Hurler, la enfermedad por atesoramiento del glucógeno tipo II (enfermedad de Pompe), el síndrome de Beckwith-Wiedemann y el síndrome de Down. La macroglosia adquirida deriva de la amiloidosis, la acromegalia y la infiltración, o bien de la obstrucción linfática que generan los tumores.

GLOSITIS: Distintos microorganismos, efectos físicos, agentes químicos o enfermedades sistémicas pueden causar inflamación de la lengua. Algunas variantes de glositis se asocian a deficiencias vitamínicas, como la anemia perniciosa, la deficiencia de riboflavina, la pelagra y la deficiencia de piridoxina.

Caries (descomposición de las piezas dentales)

La caries es la enfermedad crónica con prevalencia más alta de los tejidos calcificados de los dientes, que afecta a ambos sexos y a todo grupo de edad. Su incidencia se incrementó de forma intensa con la civilización moderna.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Las caries dentales se producen por la interacción de distintos factores:

BACTERIAS: La caries es una infección crónica del esmalte, la dentina y el cemento de las piezas dentales, cuyos microorganismos causales forman parte de la flora oral ordinaria. Las superficies de los dientes se encuentran en condiciones normales colonizadas por muchos microorganismos y, a menos que la superficie se limpie en profundidad y con frecuencia, las colonias bacterianas coalescen para constituir una masa blanda que se conoce como **placa bacteriana**.

Las lesiones de caries se producen más que nada por el desgaste de los tejidos dentales que causan los ácidos que sintetizan los microorganismos a partir de los residuos de alimentos sobre las superficies de los dientes. Estreptococos, lactobacilos y actinomicetos numerosos de la

flora oral cuentan con estas características. Existe evidencia indirecta que señala con intensidad a *Streptococcus mutans* como el agente etiológico principal en el inicio de la caries. Los microorganismos distintos de *S. mutans* pudieran ser más capaces de mantener el proceso destructivo en un sitio profundo del esmalte y la dentina.

SALIVA: La saliva cuenta con una capacidad amortiguadora intensa, que ayuda a neutralizar los ácidos de origen microbiano en la boca. También contiene factores bacteriostáticos, como lisozima, lactoferrina, lactoperoxidasa e inmunoglobulinas secretorias. La **xerostomía** (sequedad crónica de la boca por carencia de saliva), que puede ser de origen yatrógeno, por ejemplo tras una cirugía o la radioterapia, desencadena cuadros graves de caries.

FACTORES DIETÉTICOS: Uno de los factores más importantes en la patogenia de la caries es el consumo de una dieta rica en carbohidratos. La fibra de los alimentos crudos y no refinados limpia los dientes y hace necesaria una masticación mayor, que contribuye en mayor grado a la limpieza de los dientes. Por el contrario, los alimentos blandos y refinados tienden a adherirse a los dientes y también necesitan menos masticación.

FLÚOR: El flúor protege contra la caries. Se incorpora a la estructura de cristales laminares del esmalte, donde forma fluorapatita, que es menos soluble en ácido que la apatita del esmalte. La fluoración del agua potable en muchas comunidades condujo a una reducción importante de la caries en niños cuyos dientes se formaron mientras consumían agua enriquecida con flúor.



PATOLOGÍA: La caries comienza con la desintegración de los prismas del esmalte tras la descalcificación de la sustancia interprismática, hechos que conducen a la acumulación de detritos y microorganismos (fig. 25-10). Estos cambios originan una cavidad pequeña o una fisura en el esmalte. Cuando el proceso alcanza la unión del esmalte con la dentina, se extiende en sentido lateral y también penetra la dentina a lo largo de sus túbulos estructurales. Se forma entonces una cavidad sustancial en la dentina, que da lugar a una lesión con forma de botella con boca estrecha. La descalcificación de la dentina conduce a la coalescencia local de los túbulos destruidos de dentina. Sólo una vez que el proceso invade la pulpa vascular del diente se desarrolla una reacción inflamatoria (**pulpitis**), a la que acompaña por vez primera el dolor.

Enfermedades de la pulpa y los tejidos periapicales

La pulpa dental es un tejido conjuntivo delicado circundado por paredes calcificadas de dentina. La cámara pulpar se encuentra recubierta por odontoblastos y cuenta con un agujero apical diminuto a través del cual penetran vasos sanguíneos, linfáticos y nervios pequeños.

- La **pulpitis** deriva de la invasión por bacterias orales involucradas en la caries dental. El dolor en la pulpitis aguda refleja el incremento de la presión que determinan el edema y el exudado dentro de la cámara pulpar.
- El **granuloma apical** (o **periapical**), la complicación más frecuente de la pulpitis, corresponde a la formación de tejido de granulación periapical con inflamación crónica. La inflamación queda circundada de manera gradual por una cápsula fibrosa, que en el momento de la extracción pudiera encontrarse adherida a la raíz del diente.
- El **quiste radicular** (**quiste apical periodontal**) se presenta cuando el epitelio plano de un granuloma apical prolifera, para constituir una cavidad o quiste.
- El **absceso periapical** puede formarse tras un cuadro de pulpitis.
- La **osteomielitis** pudiera ser una complicación de un absceso periapical, y suele deberse a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, distintos estreptococos o una mezcla de microorganismos. La infección tiene la capacidad de atravesar el hueso cortical y disemi-

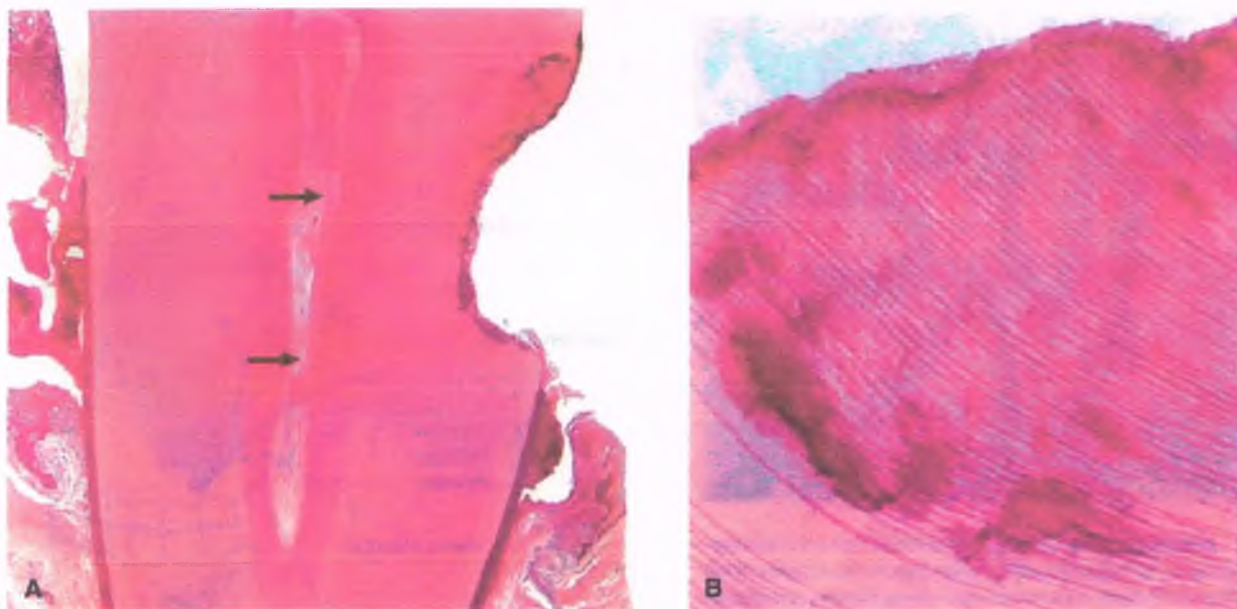


Figura 25-10. Caries. **A.** Se muestra una cavidad grande cerca del borde gingival. Las flechas señalan una banda de dentina secundaria que recubre la cámara pulpar. Esta dentina de síntesis reciente se ubica en un punto opuesto a la destrucción del diente, y fue producida por los odontoblastos estimulados. **B.** Depósitos de detritos que cubren la superficie. Las colonias bacterianas (violeta oscura) se extienden hacia el interior de los canales de dentina.

narse hacia los espacios tisulares de la cabeza y el cuello y, en ocasiones infrecuentes, el mediastino.

Enfermedad periodontal

La encía es la estructura de la mucosa oral que circunda al diente. Termina en un borde delgado (borde gingival libre), que se adhiere de forma estrecha a la pieza dental. Un ligamento periodontal de fibras de colágeno sostiene a la pieza dental en posición dentro del alvéolo de la mandíbula. Estas estructuras constituyen el tejido periodontal.

La enfermedad periodontal hace referencia a trastornos agudos y crónicos de los tejidos blandos que circundan al diente, que conducen a la pérdida eventual del hueso de soporte. La enfermedad periodontal crónica de forma característica afecta a adultos con higiene oral deficiente, pero pudiera desarrollarse incluso en individuos con hábitos de apariencia impecables que cuentan con un antecedente familiar intenso de enfermedad periodontal. La periodontitis crónica induce la pérdida de un número mayor de dientes en adultos que cualquier otra afección, incluida la caries.

La enfermedad periodontal se debe a la acumulación de bacterias bajo la encía, en la bolsa periodontal. La masa de bacterias que se adhiere a la superficie del diente (placa bacteriana) envejece y se mineraliza para constituir un cálculo. La periodontitis del adulto se relaciona en la mayor parte de los casos con *Bacteroides gingivalis*. También pudieran participar *Bacteroides intermedium*, especies de *Actinomyces* o de *Haemophilus* y otros microorganismos.

La inflamación suele comenzar como una gingivitis marginal. Si no recibe tratamiento, se transforma en una periodontitis crónica, que sigue avanzando en ausencia de tratamiento. La inflamación crónica debilita y destruye al tejido periodontal, y genera el aflojamiento y la pérdida eventual de las piezas dentales.

Los trastornos hematológicos pueden afectar los tejidos orales. La agranulocitosis induce la formación de úlceras necrosantes en cualquier sitio de la mucosa oral y faríngea, no obstante tiene predilección por las encías. La mononucleosis infecciosa desencadena con frecuencia gingi-

vitis y estomatitis, con formación de exudado y úlceras. Las leucemias agudas y crónicas de todos los tipos producen lesiones orales. En la leucemia monocítica aguda, el 80% de los pacientes cursa con gingivitis, hiperplasia gingival, petequias y hemorragias. La necrosis y la ulceración de las encías conducen al desarrollo de una infección superpuesta grave, que pudiera desencadenar la pérdida de la pieza dental y del hueso alveolar. Una diátesis hemorrágica puede manifestarse por una hemorragia gingival.

El escorbuto leve (deficiencia de vitamina C; v. cap. 8) todavía se presenta en la actualidad, en particular en individuos de condición socioeconómica baja o abandonados. Afecta a la encía marginal e interdental, que desarrolla edema y eritema intenso, al tiempo que sangra y se ulcera con facilidad. Una hemorragia que tiene lugar hacia el interior de la membrana periodontal induce el aflojamiento y la pérdida de los dientes.

Quistes y tumores odontógenos

Los quistes odontógenos pueden ser de origen inflamatorio o embrionario. Los más frecuentes son los quistes periodontales radiculares o apicales, que afectan el ápice de un diente tras la erupción, por lo general tras sufrir una infección de la pulpa dental. Los quistes odontógenos se relacionan con las coronas de dientes impactados, incluidos o sin erupción, y la mayor parte de los casos afecta a los terceros molares de la mandíbula y el maxilar. Se forman una vez que se desarrolla en su totalidad la corona: el líquido se acumula entre la corona y el epitelio suprayacente del esmalte. Los quistes odontógenos pueden complicarse por el desarrollo de un ameloblastoma o un CCE.

Los ameloblastomas son tumores del epitelio odontógeno y son el tumor odontógeno con relevancia clínica más frecuente. Son tumores de crecimiento lento que producen invasión local después de, por lo general, seguir un curso clínico benigno, no obstante pudieran generar destrucción local. La mayor parte de ellos se ubica en la rama de la mandíbula o el área molar, el maxilar o el piso de la cavidad nasal. El tumor tiende a crecer con lentitud como una lesión central

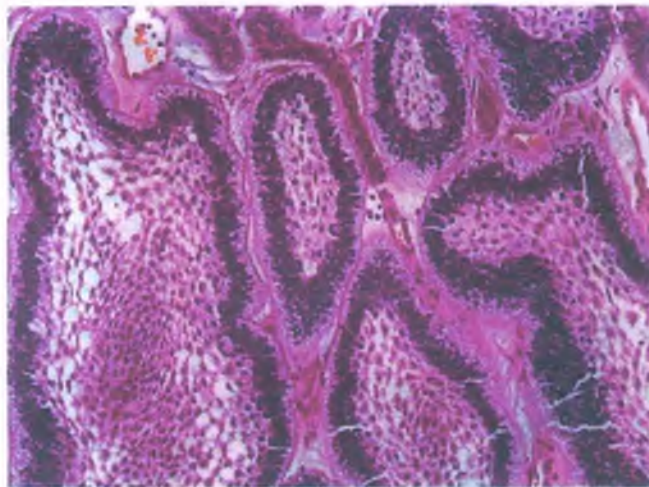


Figura 25-11. Ameloblastoma. Un patrón histológico frecuente se caracteriza por la presencia de islas de epitelio odontógeno con un área central estrellada similar a un retículo, y circundada por células basales con aspecto en "valla", que depende de la existencia de vacuoladas subnucleares.

del hueso. Es frecuente que cuenten con un aspecto radiográfico de "burbuja de jabón". Estos tumores se asemejan al órgano del esmalte en sus distintas fases de diferenciación, y un solo tumor pudiera presentar varios patrones histológicos. Así, las células tumorales se asemejan a los ameloblastos de los bordes de los nidos o los cordones epiteliales, donde existen células cilíndricas orientadas en sentido perpendicular a la membrana basal (fig. 25-11). El pronóstico es favorable. Los tumores con escisión incompleta reinciden. Algunos pueden generar metástasis pero conservar su histología benigna (**ameloblastoma metastásico**). Los **carcinomas ameloblásticos** son lesiones malignas que muestran atipia, necrosis, pleomorfismo nuclear y mitosis abundantes. Los núcleos de los ameloblastomas pudieran mostrar expresión aberrante de catenina- β , y la mutación de sentido erróneo APC (adenomatous polyposis coli), que participa en el cáncer del colon, pudiera tener alguna participación en la patogenia de los tumores odontógenos.

CAVIDAD NASAL Y SENOS PARANASALES

Las narinas (aberturas nasales) conducen al **vestíbulo nasal**, un espacio cubierto por piel, que contiene vibrisas y glándulas sebáceas. Más allá de la narina, el tabique medio divide la cavidad nasal en dos cámaras simétricas, las **fosas nasales**. Cada fosa nasal cuenta con una **región olfatoria**, que está formada por la concha superior y la porción opuesta del tabique, a la vez que una **región respiratoria** que constituye el resto de la cavidad. En la región lateral, los **cornetes inferior, medio y superior** limitan por arriba los meatos nasales correspondientes.

Los senos paranasales son espacios aéreos en número par que comunican con la cavidad nasal. La membrana mucosa que cubre la porción respiratoria en la cavidad nasal cuenta con epitelio cilíndrico ciliado con células caliciformes dispersas.

Estas interrelaciones anatómicas determinan vías para la diseminación de la enfermedad (fig. 25-12). Las infecciones pueden diseminarse hacia los senos paranasales maxilares, etmoidales, frontales y esfenoidales, y producir enfermedad orbitaria e intracraneal. La vena de Vesalio, en posición medial al agujero oval, coloca en riesgo al seno cavernoso.

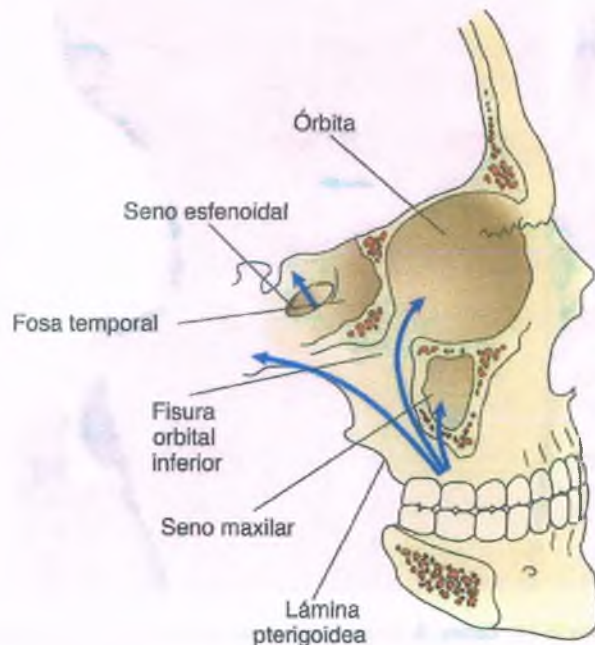


Figura 25-12. Vías para la infección de la cavidad craneal. Vías óseas de diseminación para la infección a partir de la mandíbula. Las flechas indican la dirección de la diseminación a partir de los dientes hacia el seno maxilar, y a través de la fisura orbitaria inferior hacia la órbita. Una ruta más profunda se identifica a lo largo de la lámina pterigoidea lateral hasta la base del cráneo, donde en un punto medial al foramenagujero oval se ubica una abertura pequeña que permite el ingreso de la vena de Vesalio. A través de esta vena pequeña el plexo pterigoideo se comunica con el seno cavernoso.

Enfermedades no neoplásicas de la pirámide nasal y el vestíbulo

Casi todas las enfermedades de la piel pueden afectar a la de la pirámide nasal, lo que incluye lesiones por daño solar (p. ej., queratosis actínica, carcinoma de células basales, CCE, melanoma maligno). El acné vulgar afecta con frecuencia a las glándulas sebáceas abundantes de la nariz.

La **rosácea** es un trastorno cutáneo crónico que afecta la región de las mejillas, la nariz, el mentón y la zona central de la frente, y se caracteriza por el desarrollo de telangiectasias, vasodilatación, eritema, pápulas, pústulas, rinofima y manifestaciones oftálmicas. La etiología de la rosácea se desconoce. La **rinofima** consiste en el desarrollo de una masa bulbosa protuberante a partir de la nariz, que se genera por la hiperplasia intensa de las glándulas sebáceas y la inflamación crónica de la piel en el acné rosácea.

La **epistaxis (hemorragia nasal)** se debe la mayoría de las veces a traumatismos, no obstante puede derivar de la hipertensión, anomalías hematológicas diversas, condiciones inflamatorias y tumores de la mucosa nasal. La epistaxis se origina con frecuencia en una región triangular del tabique nasal anterior, que se denomina "área de Little", donde el epitelio es delgado y las arterias etmoidal anterior, palatina mayor, esfenopalatina y labial superior se anastomosan para constituir el **plexo de Kiesselbach**. Es frecuente que puedan apreciarse vasos sanguíneos dilatados numerosos o telangiectasias. En el área de Little también se ubican úlceras y perforaciones, que pudieran derivar de distintos trastornos o de un traumatismo al tabique nasal (Tabla 25-1).

TABLA 25-1

Causas de perforación del tabique nasal

Traumatismo
Infecciones específicas (tuberculosis, sífilis, lepra)
Granulomatosis de Wegener
Lupus eritematoso
Exposición crónica al polvo (que contiene arsénico, cromo, cobre, otros)
Consumo de cocaína
Tumores malignos

Enfermedades no neoplásicas de la cavidad nasal y los senos paranasales

La rinitis suele ser viral o alérgica

La rinitis es la inflamación de las membranas mucosas de la cavidad y los senos paranasales. Su etiología varía desde el resfriado común hasta las infecciones inusuales como la difteria, el ántrax y el muermo. Este último puede ser transmitido de animales a humanos, y lo produce una bacteria, *Burkholderia mallei*.

RINITIS VIRAL: La causa más frecuente de rinitis aguda es la infección viral, en particular el resfriado común (gripe). El virus se multiplica dentro de las células epiteliales, e induce su desprendimiento. La mucosa se edematiza e ingurgita, y desarrolla un infiltrado de neutrófilos y células mononucleares. En la clínica, el edema de la mucosa se manifiesta por la congestión nasal. La secreción de moco abundante y el incremento de la permeabilidad vascular desencadenan rinorrea (flujo libre de moco nasal acuoso).

Algunos días después de un cuadro de rinitis viral puede presentarse una infección secundaria debida a la flora nasal y faríngea normal. La descarga serosa abundante se convierte entonces en purulenta, después de lo cual se desprende el epitelio superficial. Las células epiteliales se regeneran con rapidez una vez que la inflamación cede.

RINITIS ALÉRGICA: Existen alérgenos numerosos que se encuentran de forma constante en el ambiente, y la sensibilidad a alguno de ellos puede inducir rinitis alérgica. Denominada en muchas ocasiones **fiebre del heno**, la rinitis alérgica puede ser de tipo agudo y estacional, o crónica y perenne.

PATOGENIA MOLECULAR: En esta condición, los alérgenos transportados en el aire (p. ej., pólenes, mohos, caspa de animales) se depositan en la mucosa nasal. Las células plasmáticas escasas que se encuentran en la mucosa nasal de ordinario sintetizan IgE. Las células cebadas de la mucosa nasal o que se encuentran libres en las secreciones locales también pueden producir una IgE específica, que se dirige contra los alérgenos. Al entrar en contacto con un alérgeno, las células cebadas liberan gránulos citoplasmáticos ("desgranulación") que contienen distintos mediadores químicos y enzimas. Algunos mediadores se encuentran preformados y actúan así con rapidez (p. ej., histamina); otros se liberan con lentitud a partir de la matriz del gránulo (p. ej., heparina o tripsina); otros más (p. ej., leucotrienos) tienen que sintetizarse. Así, una respuesta en apariencia rápida e inmediata puede dar lugar a una reacción inflamatoria prolongada al tiempo que los distintos

mediadores ejercen sus efectos específicos. Los mediadores liberados desencadenan los signos y los síntomas de la rinitis alérgica, y muchas de las respuestas pueden atribuirse a la histamina, que actúa a través de su receptor H_1 .



PATOLOGÍA: El incremento de la permeabilidad capilar que median las sustancias vasodilatadoras induce un edema de la mucosa nasal, en particular en los cornetes inferiores. Es posible observar eosinófilos abundantes en las secreciones nasales o la mucosa. La fase tardía de las reacciones mediadas por las células cebadas se relaciona con persistencia del edema mucoso, y se manifiesta por obstrucción nasal.

RINITIS CRÓNICA: Los cuadros repetidos de rinitis aguda pudieran desencadenar una rinitis crónica. La desviación del tabique nasal es en muchas ocasiones un factor contribuyente. En la rinitis crónica la mucosa nasal se engrosa ante la hiperemia persistente, la hiperplasia de las glándulas mucosas y la infiltración por células linfocíticas y plasmáticas.

Los pólipos nasales son abultamientos inflamatorios focales

Los pólipos inflamatorios son lesiones no neoplásicas de la mucosa de la nariz y los senos paranasales (fig. 25-13). La mayor parte de ellos se origina a partir de la pared lateral de las fosas nasales o el receso etmoidal. Pueden ser unilaterales o bilaterales, únicos o múltiples. Su sintomatología incluye obstrucción nasal, rinorrea y cefalea. Su etiología implica la participación de factores múltiples, entre otros la alergia, la fibrosis quística, las infecciones, la diabetes mellitus y la intolerancia al ácido acetilsalicílico. Estos pólipos se encuentran recubiertos por epitelio respiratorio y cuentan con glándulas mucosas ubicadas en el interior de un estroma mucoide laxo que presenta infiltración por células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos abundantes.

La sinusitis es una infección de origen bacteriano, viral o alérgico

La sinusitis es la inflamación de las membranas mucosas de los senos paranasales.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Cualquier trastorno (inflamación, neoplasia, cuerpo extraño) que interfiera con el drenaje o la aireación de los senos paranasales los vuelve susceptibles a la infección. Si se bloquea el ostium de un seno para nasal, las secreciones o el exudado se acumulan detrás del punto de obstrucción.



Figura 25-13. Pólipos nasales. Estas masas lisas, pálidas y polipoides se extirparon de un paciente con rinitis crónica.

La sinusitis aguda corresponde a un cuadro de menos de tres semanas de evolución, producido en gran medida por la extensión de la infección a partir de la mucosa nasal. *Haemophilus influenzae* y *Branhamella catarrhalis* son los microorganismos más frecuentes. La sinusitis maxilar también puede derivar de infecciones odontológicas, caso en el cual las bacterias de las raíces del primer y el segundo molar penetran la placa ósea delgada que las separa del piso del seno maxilar. La resolución incompleta de la infección o la sinusitis aguda recurrente pueden desencadenar sinusitis crónica, en la cual el exudado purulento casi siempre aloja bacterias anaerobias.



PATOLOGÍA: La sinusitis aguda o la crónica pueden ir seguidas por complicaciones diversas:

- **Mucocele:** Un mucocele es una acumulación de secreciones mucosas dentro de un seno para nasal. Si se infecta, un mucocele puede hacer que el seno paranasal se llene de exudado purulento, situación a la que se denomina **piocele**. El exudado purulento dentro de un seno para nasal constituye un **empiema** (fig. 25-14). Los mucoceles se forman con más frecuencia en los compartimentos ("células") anteriores de los senos frontales y etmoidales. Se desarrollan con lentitud e inducen la reabsorción ósea por la presión que ejercen. Los mucoceles de los senos etmoidales anteriores o frontales pueden crecer en grado suficiente para desplazar el contenido de la órbita y, en ocasiones, erosionarla hasta ingresar al sistema nervioso central.
- **Osteomielitis:** La infección ósea se desarrolla cuando la infección supurativa del seno frontal alcanza el hueso. La infección de las paredes del seno paranasal puede diseminarse a través de los canales de Volkmann hacia el periostio, y producir periostitis y abscesos subperiósticos. Si éstos se forman en el lado orbitario del hueso, se genera una celulitis orbitaria o un absceso orbitario. La piel suprayacente a la infección muestra en muchas ocasiones edema intenso, y también pueden desarrollarse celulitis o abscesos subcutáneos. La osteomielitis también pudiera diseminarse con rapidez entre las tablas externa e interna del cráneo.
- **Tromboflebitis séptica:** La infección de los senos paranasales puede penetrar al hueso y diseminarse hacia los sistemas venosos frontal y del díploe. La diseminación de la tromboflebitis séptica hacia el seno cavernoso a través de las venas oftálmicas superiores constituye una complicación que pone en riesgo la vida.

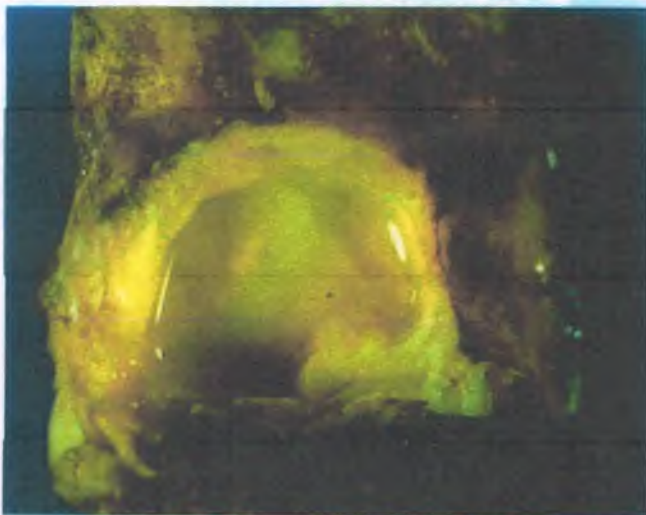


Figura 25-14. Empiema en el seno maxilar (corte sagital). La infección ocurrióse produjo tras la obstrucción crónica del orificio por un adenocarcinoma de la mucosa nasal.

- **Infecciones intracraueales:** La sinusitis también puede desencadenar la diseminación de la infección hacia la cavidad craneal. Entre las lesiones que se observan en estos casos se encuentran los abscesos epidurales, subdurales y cerebrales, y la leptomeningitis purulenta. La diseminación puede producirse a través de los linfáticos y las venas, y no es necesaria una destrucción amplia del hueso.

La sífilis es capaz de destruir el puente nasal

Los chancros primarios son infrecuentes en la nariz, no obstante son comunes en las lesiones mucosas de la sífilis secundaria en esa estructura y la nasofaringe. En la sífilis terciaria la inflamación puede afectar porciones grandes de la mucosa nasal, el cartilago subyacente y el hueso. Los gomas pericondras y los periósticos pudieran destruir el cartilago nasal y el hueso, y traer consigo el colapso del puente nasal, para generar una "nariz en silla de montar". La destrucción de las paredes óseas de la nariz también puede conducir a la perforación del tabique nasal, el paladar duro, la pared de la órbita o el seno maxilar.

La lepra se disemina por medio de secreciones nasales

Mycobacterium leprae se multiplica mejor a temperaturas bajas, de manera que prefiere los sitios más frescos del organismo, como las narinas y la porción anterior de la mucosa nasal. La afectación nasal es muchas veces la primera manifestación de la lepra. La mayor parte de los casos corresponde a las variantes tuberculoide e intermedia de la lepra (v. cap. 9). La piel en torno a las narinas y la mucosa nasal anterior muestran nódulos, ulceración o perforaciones. La afectación nasal es importante, puesto que la lepra se disemina por medio de secreciones nasales en que abundan los bacilos.

El rinoescleroma es una infección bacteriana crónica de la nariz

El rinoescleroma (escleroma) es un proceso inflamatorio crónico que produce un diplobacilo gramnegativo, *Klebsiella rhinoscleromatis*. Suele iniciarse en la nariz y permanecer localizado, pero pudiera extenderse con lentitud hacia la nasofaringe, la laringe y la tráquea. En casos raros el rinoescleroma se identifica en otros sitios, como los senos paranasales, los tejidos orbitarios, la piel, los labios, la mucosa oral, los ganglios linfáticos cervicales y el tubo digestivo. Es endémico en ciertos países del Mediterráneo y algunas regiones de Asia, África y América Latina. También se presentan casos de origen local en Estados Unidos. Afecta a ambos sexos, y a individuos de cualquier edad. Casi todas las personas afectadas tienen una higiene doméstica y personal deficiente.



PATOLOGÍA: Los tejidos infectados se aprecian firmes, muy engrosados, con nodulación irregular y ulceración frecuente. El tejido de granulación llama la atención por su riqueza en células plasmáticas, linfocitos y macrófagos espumosos (fig. 25-15). Los macrófagos grandes característicos, o células de Mikulicz, contienen masas de bacilos fagocitados. La inmunohistoquímica puede identificar en la actualidad a los microorganismos, que pueden ser intracelulares o extracelulares. Las pruebas serológicas, entre las que se encuentran la inmunofluorescencia indirecta realizada en suero, son valiosas para establecer el diagnóstico del rinoescleroma, puesto que en muchos pacientes existen anticuerpos específicos. La enfermedad se trata con éxito utilizando antibióticos.

Las infecciones micóticas de la nariz y los senos paranasales suelen ser oportunistas

Los hongos patógenos pueden afectar a la nariz y a los senos paranasales como parte de una infección cutánea o mucocutánea, en particular cuando existe inmunodeficiencia (v. cap. 9).

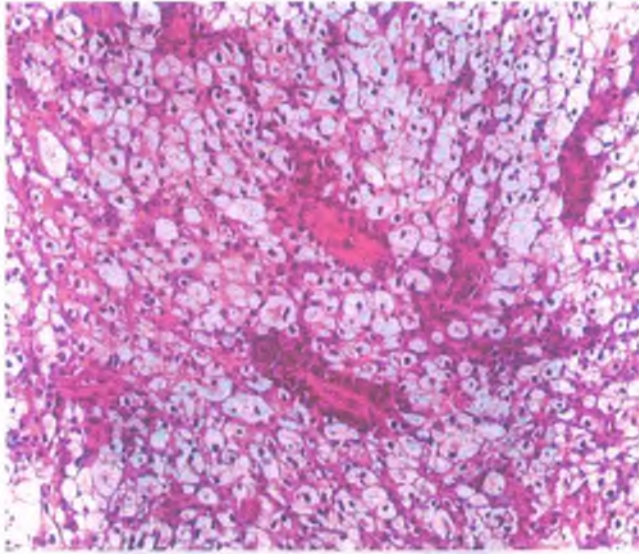


Figura 21-15. Rinoscleroma. Tejido de granulación que contiene macrófagos espumosos abundantes (células de Mikulicz).

La candidiasis es la infección micótica más frecuente de la mucosa nasal, que por lo general acompaña a los cuadros orales y faríngeos (muguet). La aspergilosis es rara, y cuando se produce suele afectar un seno para nasal. Los hongos pueden diseminarse hacia los senos venosos, las meninges y el cerebro. La aspergilosis de las estructuras senonasaes puede ser o no invasiva, lo que incluye la variante angioinvasiva. Los tipos no invasivos de sinusitis por *Aspergillus* incluyen la sinusitis micótica alérgica y el micetoma sinusal (las denominadas bolas micóticas).

La sinusitis micótica alérgica es una reacción de hipersensibilidad a los antígenos micóticos, al igual que la aspergilosis broncopulmonar alérgica (v. cap. 12), y afecta a pacientes con atopía o con "hipercompetencia" inmunitaria. La enfermedad se desarrolla a cualquier edad, no obstante es más frecuente en niños o en adultos jóvenes. Cualquier seno paranasal puede afectarse, aunque los senos maxilar y etmoidal son los que se involucran con más frecuencia.

Las **bolas micóticas** o **aspergilomas** se desarrollan en individuos con competencia inmunitaria, por lo general con enfermedad sinusal crónica relacionada con un drenaje deficiente. En estos casos, los hongos proliferan y constituyen una masa densa de hifas que desencadena una obstrucción nasal. Pudieran existir evidencia de destrucción ósea y síntomas oftálmicos.

La sinusitis micótica invasiva suele observarse en pacientes con inmunodepresión (fig. 25-16). En los casos aislados de **aspergilosis rinocerebral**, los microorganismos se diseminan hacia los senos venosos, las meninges y el cerebro, y pocos pacientes sobreviven.

La **mucormicosis** es una infección micótica que tiene potencial de poner en riesgo la vida, en particular en individuos diabéticos. De manera característica afecta la nasofaringe, a pesar de lo cual pudiera invadir la piel, el hueso, la órbita y el cerebro.

La **rinosporidiasis** nasal la causa *Rhinosporidium seberi*, un microorganismo que se clasifica como hongo pero que no se ha podido aislar mediante cultivo o transmitir por vía experimental. La enfermedad es endémica en Sri Lanka y en algunas regiones de la India, así como en Centroamérica y Sudamérica. La mucosa nasal afectada contiene masas polipoides vasculares. En la microscopia, los pólipos muestran inflamación crónica intensa y esporangios esféricos característicos de 50 a 350 μm .

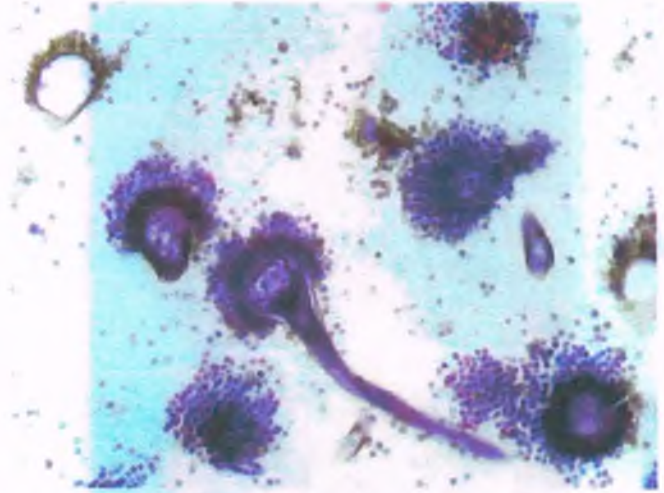


Figura 21-16. Aspergillus. Masa nasal de tono verde obtenida de un paciente con linfoma, que demostró contener abundantes esterigmas cuerpos fructíferos abundantes.

Leishmaniosis (también conocida como kala-azar)

La nariz es una estructura que se afecta con frecuencia en la leishmaniosis cutánea, que causa *Leishmania brasiliensis* (v. cap. 9). La enfermedad nasal, que también se conoce como **espundia**, tiene lugar en Centroamérica y Sudamérica. Las lesiones iniciales son úlceras cutáneas que se resuelven en unos cuantos meses. En algunos individuos se desarrollan lesiones mucocutáneas en la nariz o en el labio superior después de un intervalo de meses o años. Es probable que la infección se disemine mediante contacto de los dedos contaminados con el tejido nasal. La mucosa infectada muestra lesiones polipoides inflamatorias y úlceras superficiales. En una fase temprana de la infección, muchos macrófagos contienen parásitos. Más adelante se desarrolla una respuesta granulomatosa de tipo tuberculoide. Estas lesiones contienen escasos parásitos reconocibles. Pudiera producirse una sobreinfección bacteriana, que condujera a la destrucción del tejido blando y al colapso de la porción cartilaginosa anterior del tabique nasal.

La granulomatosis de Wegener puede presentarse en la nariz

La granulomatosis de Wegener afecta las vías aéreas inferiores (v. cap. 12).



PATOLOGÍA: Si presenta desarrollo completo, la granulomatosis de Wegener afecta a los pulmones, los riñones y las arterias pequeñas de todo el organismo. Las estructuras senonasaes pueden dañarse como parte del cuadro sistémico, o bien el proceso pudiera localizarse a esta región. La perforación del tabique y la ulceración de la mucosa pueden ir seguidas de una destrucción progresiva lenta de la nariz y los senos paranasales, que conduzca al desarrollo de la deformidad nasal en silla de montar (fig. 25-17). Es posible que ciertos síntomas constitucionales, como fiebre, malestar general y pérdida ponderal, acompañen al cuadro local, que se caracteriza por hemorragia nasal, sinusitis y rinorrea. Las lesiones nasales muestran necrosis de tipo isquémico, vasculitis, inflamación crónica mixta, células gigantes multinucleadas diseminadas y microabscesos. No se identifican granulomas bien estructurados. La enfermedad activa sea asocia a la elevación sérica de los anticuerpos citoplasmáticos contra neutrófilos y de proteinasa tipo 3 (PR3).

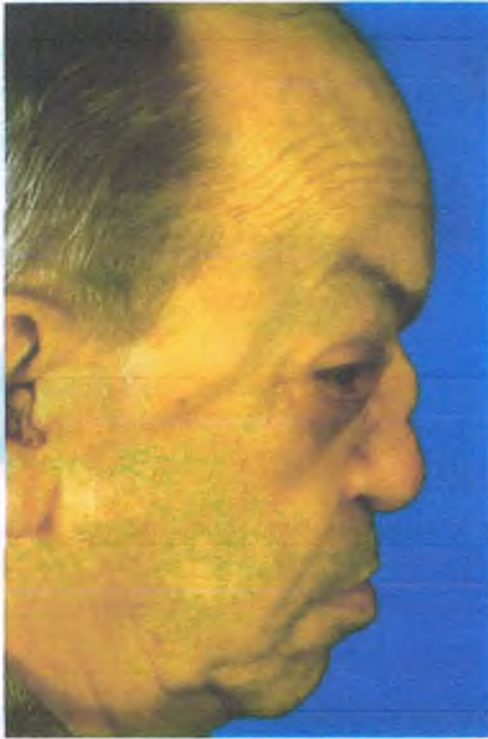


Figura 25-17. Nariz en silla de montar en la granulomatosis de Wegener.

Neoplasias benignas de la cavidad nasal y los senos paranasales

PAPILOMA ESCAMOSO: El tumor benigno más frecuente de la cavidad nasal es el papiloma escamoso, que casi siempre afecta al vestibulo nasal. La lesión suele ser indistinguible de una verruga (verruga vulgar).

PAPILOMAS DE SCHNEIDER: Los papilomas de Schneider son un grupo de neoplasias benignas compuestas por una proliferación de epitelio plano o cilíndrico con células mucosas asociadas, que deriva de la mucosa senonasal (de Schneider). El recubrimiento de las estructuras senonasales, que proviene del ectodermo, la membrana de Schneider, puede dar origen a tres tipos benignos del papiloma que se denominan de manera colectiva papilomas de Schneider o papilomas de tipo senonasal: **invertido**, **oncocítico** (células cilíndricas) y **fungiforme** (exofítico, septal). En total, los papilomas de Schneider representan menos del 5% de todos los tumores de las estructuras senonasales.

PAPILOMA INVERTIDO: Este tumor afecta la pared nasal lateral y puede diseminarse hacia los senos paranasales. Los papilomas invertidos se producen sobre todo en personas de edad media. Como su nombre indica, muestran inversión del epitelio superficial hacia el interior del estroma subyacente (fig. 25-18). Los VPH de los tipos 6 y 11, y en ocasiones menos frecuentes de otros tipos (16, 18, 33, 40, 57), se han identificado en los papilomas invertidos, pero no se ha comprobado alguna relación causa-efecto. Si bien son benignos, estos tumores pueden erosionar el hueso por presión. La resección quirúrgica debe extenderse más allá de los límites macroscópicos aparentes de la lesión, pues de lo contrario pudiera reincidir. En el 5% de los casos los papilomas invertidos dan origen a un CCE.

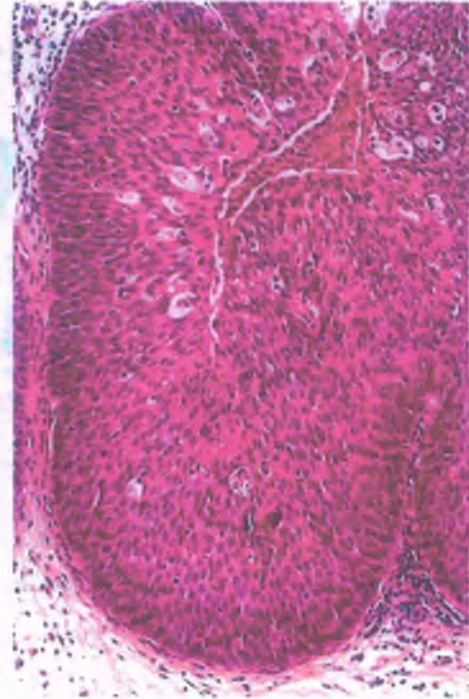


Figura 25-18. Papiloma sinosenonasal invertido. Nidos epiteliales que crecen (en inversión) hacia el interior de la mucosa. Se componen de una proliferación celular uniforme, que muestra un infiltrado de células inflamatorias y microquistes diseminados.

Neoplasias malignas de la cavidad nasal y los senos paranasales

El carcinoma de células escamosas se relaciona con frecuencia con factores de riesgo laboral

Más de la mitad de los carcinomas de la cavidad nasal y los senos paranasales se origina en el antro del seno maxilar, una tercera parte dentro de la cavidad nasal, el 10% en los senos etmoidales, y el 1% en los senos esfenoidal y frontal (fig. 25-19). La mayor parte de estos cánceres son tumores de células escamosas (ya sea queratinizantes o no queratinizantes; tabla 25-2). Alrededor del 15% corresponde a adenocarcinomas o bien a carcinomas indiferenciados.

TABLA 25 2

Variantes del carcinoma de células escamosas

Carcinoma de células escamosas de tipo acantolítico

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma de células escamosas basaloides

Carcinoma cuniculado

Carcinoma de células escamosas de tipo papilar

Carcinoma de células escamosas en huso

Carcinoma verrugoso

Carcinoma linfopitelial (no nasofaríngeo)



Figura 25-19. Carcinoma de células escamosas del seno maxilar que causa una deformidad facial visible, por efecto de la invasión fuera de los límites del seno. La afectación de la órbita y el nervio facial son evidentes. Esta última se define por la caída de la comisura labial hacia el lado de la parálisis del nervio facial.



PATOGENIA MOLECULAR: Varios químicos industriales pueden inducir cáncer nasal y de los senos paranasales, como el níquel, el cromo y los hidrocarburos aromáticos. Los ámbitos laborales en lo que se refiere un riesgo incrementado de cáncer de nariz y senos paranasales (pero en los cuales no se ha identificado un agente químico específico) son la carpintería en la industria del mueble, el uso de aceites para corte y las industrias textiles que trabajan el cuero.

Los trabajadores del níquel tienden a desarrollar CCE, en su mayoría a partir del cornete medio, con latencias que van de 2 hasta 32 años. La mayor parte de las otras exposiciones ocupacionales pueden generar el desarrollo de adenocarcinomas, y afectan de manera primordial a los senos maxilares y etmoidales. Puesto que se trata de factores de riesgo laborales, los cánceres de la nariz y los senos paranasales son mucho más comunes en varones y se producen después de los 50 años.

Los cánceres de la cavidad nasal y los senos paranasales crecen de forma persistente e invaden estructuras adyacentes, pero de manera característica no producen metástasis a distancia. La supervivencia suele ser de pocos años.

El neuroblastoma olfatorio, o estesioneuroblastoma, se origina a partir de la cresta neural

Este tumor es una neoplasia inusual de la nariz. Muestra un predominio discreto en el varón, y afecta a personas que pertenecen a un rango de edad amplio, desde los 3 años hasta la novena década de la vida.



PATOLOGÍA: Este cáncer se origina a partir de la mucosa olfatoria que cubre el tercio superior del tabique nasal, la placa cribiforme (fig. 25-20 A) y el cornete superior. El tumor suele ser polipoide y muy vascularizado, y muestra distintos patrones histológicos, que dependen de la cantidad de material neurofibrilar intercelular. Las células tumorales son un poco mayores que los linfocitos, con núcleos redondos y una distribución regular de la cromatina, con un citoplasma sin características peculiares (fig. 25-20 B). Las células tumorales pueden constituirseudorosetas (rosetas de Homer Wright) o rosetas neurales verdaderas (rosetas de Flexner Wintersteiner). La Organización Mundial de la Salud (2005) adoptó un sistema de determinación del grado con cuatro niveles, basado en la arquitectura lobular, el número de mitosis, la necrosis, el pleomorfismo nuclear, la matriz fibrilar y las rosetas. La inmunohistoquímica es útil para el diag-

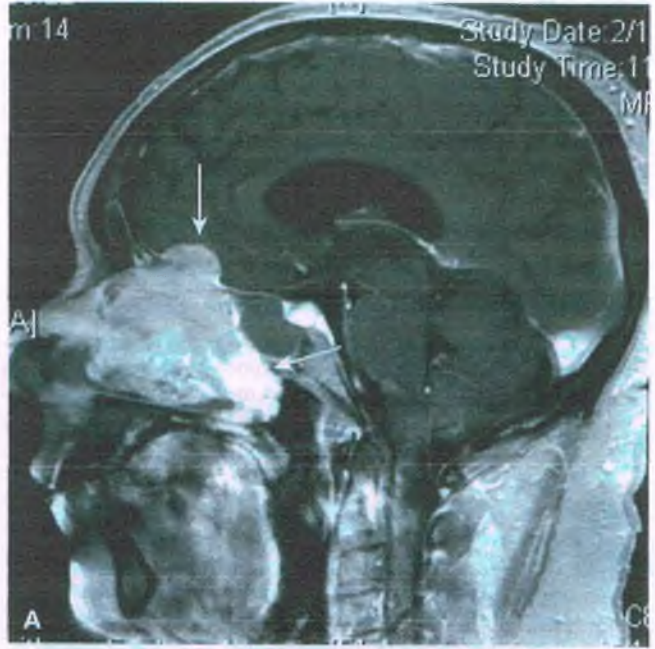


Figura 25-20. Neuroblastoma olfatorio. A. Corte sagital obtenido mediante resonancia magnética en modalidad T1 tras la administración de contraste, que revela la existencia de una masa hiperintensa (flechas) que surge a partir de la placa cribiforme y llena la cavidad nasal. B. El tumor se compone de células redondas pequeñas con núcleos hipercrómicos y un estroma eosinófilo que representa a la matriz neurofibrilar. Recuadro. Una micrografía electrónica revela la existencia de gránulos intracitoplásmicos de tipo secretor limitados por membrana, con núcleos densos.

nóstico de los neuroblastomas olfatorios, que captan con intensidad las tinciones para sinaptofisina y enolasa neuronal específica, pero no para citoqueratina y antígeno de membrana epitelial. Es frecuente que la proteína S-100 circunde los nidos o los lóbulos (células sustentaculares), en particular en los tumores de bajo grado. Mediante microscopía electrónica se identifican gránulos secretorios intracitoplasmáticos en las células del neuroblastoma olfatorio, similares a los que existen en los neuroblastomas de otras ubicaciones.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los neuroblastomas olfatorios invaden y destruyen las estructuras óseas con lentitud, y se diseminan con facilidad a través de los linfáticos hacia los ganglios linfáticos regionales y los distantes. La diseminación hematogena es menos frecuente. Las diferencias en relación a la supervivencia, lo que incluye la supervivencia libre de enfermedad, suelen corresponder al grado del tumor. En el pasado, la estadificación clínica basada en el confinamiento del tumor a la cavidad nasal, en su extensión hacia uno o más de los senos paranasales, o su extensión más allá de las cavidades senonasales, ha permitido establecer el pronóstico. Sin embargo, la extirpación completa de la lesión es crítica. En general, la resección craneofacial aunada a la quimioterapia, la radioterapia o ambas, puede permitir una supervivencia a 5 años del 85%.

El linfoma angiocéntrico de tipo nasal de células T y linfocitos citolíticos naturales es un padecimiento agresivo muy letal

El linfoma angiocéntrico de tipo nasal de células T/linfocitos citolíticos naturales se denominó en alguna época **granuloma letal de la línea media**, reticulosis maligna de la línea media y reticulosis polimórfica. Este linfoma agresivo se manifiesta por lesiones necrosantes y ulcerativas de la mucosa de la vía respiratoria superior.



PATOLOGÍA: El polimorfismo del infiltrado linfocítico atípico es una cualidad característica que distingue al linfoma de células T/linfocitos citolíticos naturales de tipo nasal de muchos otros linfomas. Es posible que se desarrollen infiltrados necrosante similares en las vías aéreas superiores, los pulmones y el tubo digestivo, pero pudiera afectarse cualquier órgano. El infiltrado maligno de manera característica circunda a los vasos sanguíneos de mediano calibre (angiocéntrico), infiltra las paredes vasculares (angioinvasivo), ocluye con frecuencia los lúmenes vasculares como lo hace un trombo,

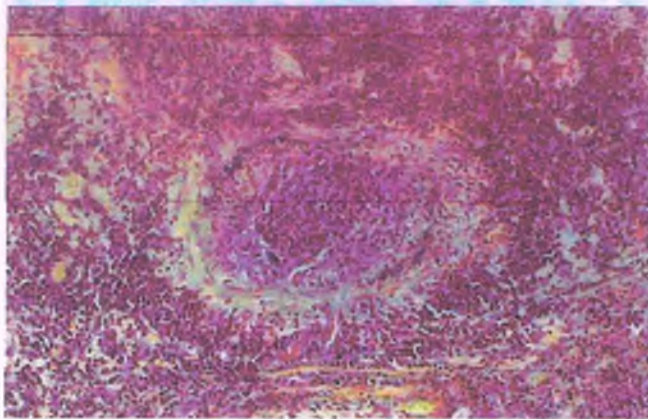


Figura 25-21. Linfoma angiocéntrico de células T/linfocitos citolíticos naturales asesinas naturales. Infiltrado celular maligno que crece en torno y hacia el interior de un vaso sanguíneo de mediano calibre, con destrucción de la membrana elástica externa y oclusión del lumen vascular.

y desencadena necrosis de los tejidos adyacentes (tipo isquémico; fig. 25-21). *La infección por VEB se relaciona con este tipo de linfoma.*



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El linfoma de células T/linfocitos citolíticos naturales de tipo nasal suele tener inicio progresivo, y se manifiesta por una rinitis o sinusitis inespecífica. De manera gradual, la mucosa nasal desarrolla edema e induración y ulceración eventual. Las úlceras se encuentran cubiertas por una costra negra, bajo la cual se aprecia la erosión del cartílago y el hueso, lo que produce defectos del tabique nasal, el paladar duro y la nasofaringe, con consecuencias funcionales graves. La piel de la porción media de la cara suele afectarse. La enfermedad se mantiene localizada en la mitad de los pacientes, pero muestra diseminación amplia en una proporción idéntica. La muerte es secundaria a la infección bacteriana, la neumonía por aspiración o la hemorragia a partir de los vasos sanguíneos grandes erosionados.

Los infiltrados de linfoma de células T/linfocitos citolíticos naturales de tipo nasal son, por lo menos al inicio, radiosensibles, y también se refiere su remisión tras el uso de fármacos citotóxicos.

NASOFARINGE Y ORO BUCOFARINGE

La nasofaringe tiene continuidad en su región anterior con las cavidades nasales; su techo está constituido por el cuerpo del hueso esfenoides, y su pared posterior por las vértebras cervicales. Las aberturas de la trompa de Eustaquio se ubican en las paredes laterales de la nasofaringe. En los neonatos, se encuentra cubierta por epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado. Al avanzar la edad, áreas amplias (80%) de este son sustituidas por epitelio plano estratificado. La mucosa aloja glándulas mucosas numerosas y tejido linfoide abundante.

El anillo de Waldeyer es una banda circular de tejido linfoide que se ubica en la región en que la bucofaringe se abre hacia las vías respiratoria y digestiva. El tejido linfoide que se localiza en la región superior de la pared posterior integra las amígdalas nasofaríngeas, que de mostrar hiperplasia se denominan **adenoides**. Las amígdalas palatinas tienen una ubicación lateral, en el punto en que la faringe se conecta con la cavidad oral, y se encuentran cubiertas por epitelio plano estratificado, que recubre sus pliegues (criptas amigdalinas) hacia el interior del tejido linfoide. Las criptas de ordinario contienen epitelio descamado, linfocitos, algunos neutrófilos y microorganismos saprófitos, como bacterias, *Candida* y actinomicetos. También es posible identificar patógenos (p. ej., *Corynebacterium diphtheriae*, meningococo) en la faringe de personas sanas.

El anillo de Waldeyer se encuentra bien desarrollado en niños, y contiene folículos con centros germinales. De hecho, las amígdalas contienen el cúmulo más abundante de linfocitos B en un niño normal. El tejido linfoide faríngeo muestra disminución considerable al llegar a la edad adulta. Presenta involución gradual al avanzar la edad, pero no desaparece en su totalidad. La amigdalectomía y la adenoidecomía son menos frecuentes en la actualidad que antes, y desencadenan la disminución de la IgA secretora en la nasofaringe, no obstante no reducen las concentraciones séricas de anticuerpos ni modifican las respuestas de anticuerpos contra varios virus respiratorios humanos.

Hipoplasia e hiperplasia del tejido linfoide faríngeo

La agammaglobulinemia de Bruton ligada al sexo (v. cap. 4) sólo afecta a varones, quienes cuentan con una cantidad mínima o nula de tejido linfoide en sus amígdalas, la faringe y el intestino (placas de Peyer y apéndice). Muestran un timo con desarrollo normal.

La atrofia del tejido linfoide de la faringe es común en pacientes con inmunodepresión crónica. La radioterapia local también puede determinar una pérdida importante del tejido linfoide del anillo de Waldeyer.

La hiperplasia del tejido linfóide de la nasofaringe se observa tras las infecciones o la irritación crónica secundaria a polvo, humo y emanaciones. En algunas inmunodeficiencias primarias (disgammaglobulinemia tipo I o hiperplasia linfóide nodular) puede observarse el aumento de volumen de las amígdalas, lo que se presume refleja una respuesta adaptativa del sistema inmunitario.

Infecciones

La faringitis y la adenoiditis se encuentran entre los trastornos más frecuentes de la cabeza y el cuello. La inflamación nasofaríngea se produce ante todo en niños, no obstante también es frecuente en adolescentes y adultos jóvenes. Las infecciones virales o bacterianas pueden limitarse a las amígdalas palatinas, pero también pudieran afectar a las amígdalas nasofaríngeas o a la mucosa adyacente de la faringe, muchas veces como parte de una infección generalizada de la vía respiratoria superior. En este último caso, los agentes infecciosos primarios son en su mayoría virus que se diseminan mediante gotas minúsculas o por contacto directo: las más de las veces gripe, virus paragripal, adenovirus, virus sincicial respiratorio y rinovirus.

Streptococcus pyogenes es el agente etiológico más relevante en la faringitis y la amigdalitis, como consecuencia de su capacidad para inducir secuelas supurativas y no supurativas graves. La difteria sigue siendo una causa importante de faringitis en algunos países. Estas infecciones se caracterizan por un exudado, o en el caso de la difteria una pseudomembrana, sobre las amígdalas y la faringe.

La amigdalitis aguda es una infección bacteriana, por lo general por *S. pyogenes* (estreptococos beta hemolíticos del grupo A). En la amigdalitis folicular pueden protruir de las criptas exudados puntiformes.

En la amigdalitis pseudomembranosa, la mucosa necrótica queda cubierta por una capa de exudado, como tiene lugar en la difteria o en la angina de Vincent. Esta última la causan bacilos fusiformes y espirquetas, presentes en la flora bacteriana normal de la boca. Estos microorganismos se vuelven patógenos cuando la resistencia local o sistémica es baja (p. ej., después de una lesión de la mucosa o en caso de desnutrición).

La amigdalitis recurrente o crónica no es tan frecuente como se consideró en alguna época, y la hipertrofia amigdalina en los niños no implica la existencia de amigdalitis crónica. Sin embargo, las infecciones repetidas pueden inducir el aumento de volumen de las amígdalas y las adenoides, y generar obstrucción en los pasajes respiratorios. La amigdalitis estreptocócica de repetición puede desencadenar fiebre reumática o glomerulonefritis en niños, que pudieran beneficiarse de una amigdalectomía.

El absceso periamigdalino es una acumulación de material purulento que se aloja por detrás de la cápsula posterior de la amígdala, casi siempre producida por estreptococos alfa hemolíticos y beta hemolíticos. Alrededor de una tercera parte de los pacientes cuenta con el antecedente de amigdalitis. Si no reciben tratamiento, estos abscesos pueden desencadenar situaciones que ponen en riesgo la vida: 1) con la ayuda de la gravedad, tienen capacidad para disecar en dirección inferior hacia el seno piriforme, y obstruir la vía aérea o drenar en ella; 2) pueden extenderse en sentido lateral hacia el espacio parafaríngeo (absceso parafaríngeo) y debilitar la pared de la arteria carótida, o 3) pueden penetrar y diseminarse en sentido caudal siguiendo el manguito carotídeo hasta el mediastino o, en dirección cefálica, hasta la base del cráneo o la cavidad craneal, con consecuencias desastrosas.

La mononucleosis infecciosa (que se relaciona con la infección por VEB) suele presentarse por una amigdalitis exudativa con faringitis, con frecuencia aunada a una linfadenopatía cervical posterior. La adenoiditis representa la hiperplasia inflamatoria crónica del tejido linfóide faríngeo. Este trastorno suele acompañarse de amigdalitis crónica o rinitis, casi siempre en niños. El aumento de volumen de las adenoides

puede generar obstrucción parcial o completa de la trompa de Eustaquio, y desencadenar otitis media.

Neoplasias

El angiofibroma nasofaríngeo es un tumor propio de varones adolescentes

El tumor es una neoplasia rara y muy vascularizada de la nasofaringe. Su histología es benigna, no obstante muestra agresividad local. También denominados "angiofibromas nasofaríngeos juveniles", estos tumores se forman con más frecuencia en varones adolescentes. Sin embargo, puesto que no se restringen a este grupo de edad, la designación "juvenil" ya no se recomienda.



PATOLOGÍA: Estos tumores son masas multinodulares, lobuladas o lisas, de tono rosa-blanquecino, que pueden mostrar ulceración superficial y vasos sanguíneos visibles (fig. 25-22 A). De manera característica, surgen a partir de la pared posterolateral de la nariz, en un punto posterior al agujero esfenopalatino, y tienden a expandirse hacia estructuras adyacentes, para producir efectos locales de masa. Los angiofibromas pueden crecer a través de las fisuras y los agujeros del cráneo, o destruir el hueso y diseminarse hacia estructuras adyacentes, como la cavidad nasal, los senos paranasales, la órbita, la fosa media del cráneo o la fosa pterigomaxilar. El diagnóstico suele establecerse mediante la exploración física y estudios de imagen.

Los angiofibromas cuentan con componentes vasculares y del estroma (fig. 25-22 B). Los vasos sanguíneos varían en tamaño y configuración; sus paredes carecen de una capa de músculo liso y lo contienen en disposición irregular. Los fibroblastos del estroma expresan una catenina- β nuclear aberrante (fig. 25-22 C).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Muchos angiofibromas involucionan de manera espontánea tras la pubertad. Responden a la terapia con estrógenos, de manera que se piensa que tienen regulación hormonal y dependen de andrógenos. Los defectos de la pared vascular impiden la vasoconstricción, lo que desencadena una hemorragia intensa si se traumatizan. Las biopsias pueden ser de este modo peligrosas, y se encuentran contraindicadas. La radioterapia también es efectiva. Puede recurrirse a la embolización preoperatoria con el objetivo de reducir la vascularidad antes del procedimiento. Existe una tendencia familiar al desarrollo de estos tumores; son 25 veces más frecuentes en individuos con el síndrome de poliposis adenomatosa familiar.

Los carcinomas de células escamosas bucofaríngeos suelen asociarse a la infección por el virus del papiloma humano

En Estados Unidos, alrededor del 80% de los carcinomas de células escamosas bucofaríngeos se relaciona con tipos de alto riesgo de VPH. Estos carcinomas, que se denominan carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello relacionados con VPH (CCECC-VPH), se originan en particular a partir de las amígdalas palatinas y linguales, y son carcinomas no queratinizantes de células basaloideas. Este tipo de carcinomas pueden ser pequeños y difíciles de detectar, y muchas veces se manifiestan como un cáncer metastásico que afecta un ganglio linfático cervical. Los linfáticos primarios drenan hacia los ganglios linfáticos yugulares profundos superiores y submandibulares, y en grado menor, hacia los retrofaríngeos.

En contraste con los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello que no se relacionan con el VPH, los CCECC-VPH suelen afectar a pacientes sin factores de riesgo conocidos para CCECC (es decir, no fumadores, no bebedores), afectan a pacientes más jóvenes, son radiosensibles y tienen una evolución más propicia.

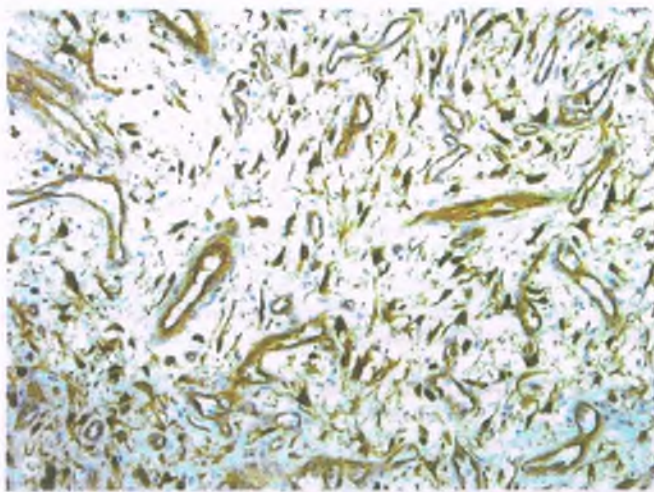
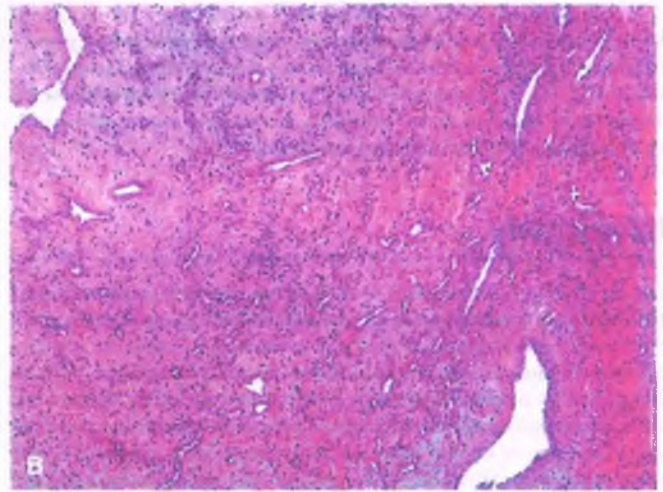
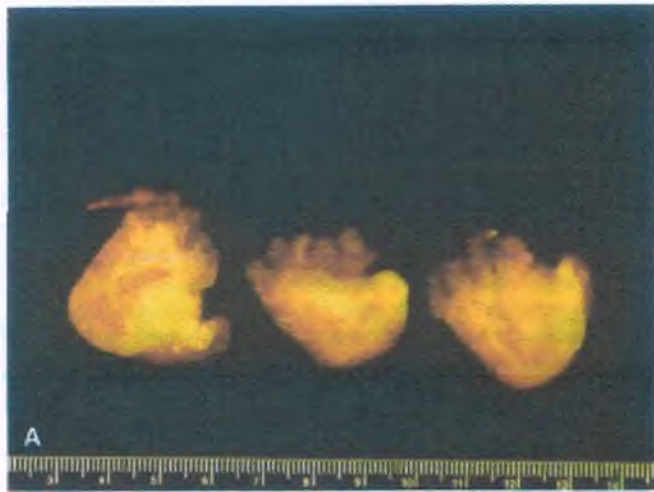


Figura 25-22. Angiofibroma nasofaríngeo. **A.** La superficie de corte del tumor tiene un aspecto denso y esponjoso. **B.** En la microscopía se aprecia que está compuesto por estructuras vasculares similares a hendiduras, contenidas en un estroma colágeno. **C.** Inmunohistoquímica para la identificación de catenina- β , que revela un marcado nuclear aberrante.

PATOGENIA MOLECULAR: Al igual que en el cuello uterino, las oncoproteínas E6 y E7 del VPH de alto riesgo transforman las células del epitelio plano. Estas proteínas se unen a p53 y Rb, respectivamente, e interfieren con sus funciones de supresión tumoral, lo que conduce a anomalías de la regulación del ciclo celular y a la inestabilidad genética. Desde la perspectiva diagnóstica, el diagnóstico de estos carcinomas lo facilita la detección inmunohistoquímica de p16, un marcador sustituto del VPH 16, con o sin una reacción en cadena de la polimerasa o hibridación *in situ* para VPH. Además, la presencia de p16 (en el material obtenido mediante aspiración con aguja fina o muestreo tisular) en un carcinoma metastásico ubicado en un ganglio linfático cervical proveniente de un primario desconocido constituye una prueba presuntiva de que este último se origina a partir de la bucofaringe (p. ej., la base de la lengua o las amígdalas). Se espera que el advenimiento de la vacuna contra el VPH reduzca la incidencia de CCECC-VPH.

El carcinoma nasofaríngeo se relaciona con el virus de Epstein-Barr

El carcinoma nasofaríngeo (CNF) es una neoplasia nasofaríngea que se clasifica en los tipos queratinizante y no queratinizante. Este último se relaciona con una infección por VEB, y pudiera ser diferenciado o indiferenciado.



EPIDEMIOLOGÍA: Los carcinomas no queratinizantes indiferenciados son en particular frecuentes en el sureste de Asia y algunas regiones de África. Por mucho el cáncer más común de la nasofaringe, el CNF es el más frecuente entre todos los tumores malignos en China. En Hong Kong, representa el 18% de todos los cánceres, en comparación con el 0.25% en el resto del mundo. Los individuos de ascendencia china que nacen en Estados Unidos cuentan con una tasa de mortalidad 20 veces mayor por carcinoma nasofaríngeo que las personas de otras razas.



PATOGENIA MOLECULAR: A pesar de haber realizado un esfuerzo considerable, los factores de riesgo ambientales para el CNF no se han identificado de forma precisa, aun cuando algunos estudios recientes sugieren papeles potenciales de los factores ambientales y genéticos combinados. Existe una asociación con el perfil A2/sin HLA en individuos chinos, lo que sugiere cierta susceptibilidad genética. Los estudios de pérdida de heterocigosis demostraron la existencia de deleciones en distintos cromosomas, en particular en las regiones 3p, 9p y 14q, con frecuencia elevada en el carcinoma nasofaríngeo, lo que quizá refleje su relación con los genes supresores tumorales que se ubican en esos *loci*.

Los anticuerpos contra VEB pueden detectarse en el 85% de los pacientes con CNF. El genoma del VEB se identifica en el 75 al 100% de los CNF de tipo no queratinizante e indiferenciado. En el CNF queratinizado, el VEB es más variable. Consúltense un análisis más detallado en los capítulos 5 y 9.



PATOLOGÍA: El CNF puede ser un tumor queratinizante o no queratinizante, diferenciado o indiferenciado (plano). El primero tiende a producirse en personas mayores y no guarda la misma relación con el VEB que los tipos no queratinizantes. Los CNF no queratinizantes diferenciados tienen un aspecto estratificado y bordes celulares bien definidos. En contraste, en los tumores indiferenciados se aprecian cúmulos de células mal delimitadas o de tipo sincicial, con núcleos ovalados grandes y citoplasma eosinófilo escaso (fig. 25-23 A). Es posible que sea prominente un infiltrado linfoide en la variedad indiferenciada, lo que explica la utilización del término obsoleto (y desorientador) "linfopitelioma". Los dos subtipos muestran inmunoreactividad a la citoqueratina (fig. 25-23 B). Las células tumorales expresan citoqueratina, pero carecen de marcadores hematológicos o linfoides. La hibridación *in situ* suele revelar la existencia de ADN del virus de Epstein-Barr (fig. 25-23 C).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Por efecto de su localización, la mayor parte de los CNF se mantienen asintomáticos durante períodos prolongados. El primer signo de enfermedad en alrededor de la mitad de los casos corresponde a las metástasis palpables a los ganglios linfáticos cervicales, e incluso entonces, muchos pacientes no presentan molestias atribuibles a la nasofaringe. Los tumores invaden las regiones cercanas, como el espacio parafaríngeo, la órbita y la cavidad craneal, y provocan síntomas neurológicos y trastornos auditivos. La invasión de la base del cráneo con-

duce a la afectación de los pares craneales. Los tumores ubicados en la foseta de Rosenmüller y la pared lateral en la nasofaringe desencadenan síntomas atribuibles al oído medio. La obstrucción de la trompa de Eustaquio es común. La red linfática local abundante permite la formación frecuente y temprana de metástasis hacia los ganglios linfáticos cervicales.

El carcinoma indiferenciado de la nasofaringe es radiosensible, y casi todos los pacientes con tumores limitados a esta estructura sobreviven 5 años o más. Las metástasis a los ganglios linfáticos cervicales oscurecen en gran medida el pronóstico, y cuando existe afectación de los nervios craneales o existen metástasis a distancia la supervivencia es muy baja.

Los linfomas del anillo de Waldeyer son en su mayoría tumores difusos de células B

Los linfomas constituyen hasta un 5% de los cánceres de cabeza y cuello. El anillo de Waldeyer es por mucho el sitio de origen más frecuente del linfoma en esta región: las amígdalas palatinas ocupan el primer lugar, seguidas por la nasofaringe y la base de la lengua. El aumento de volumen de una sola amígdala en cualquier grupo de edad, o el crecimiento indoloro de ambas amígdalas en los adultos, debe sugerir la posibilidad de un linfoma. En estos casos, los ganglios linfáticos cervicales son los que se afectan con más frecuencia. Los linfomas nasofaríngeos mues-

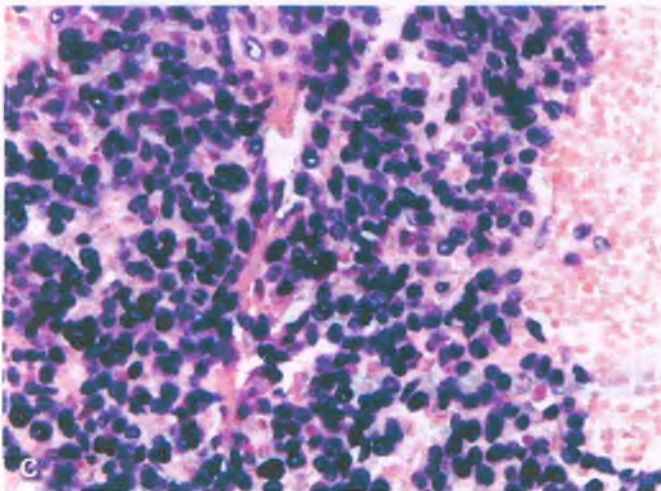
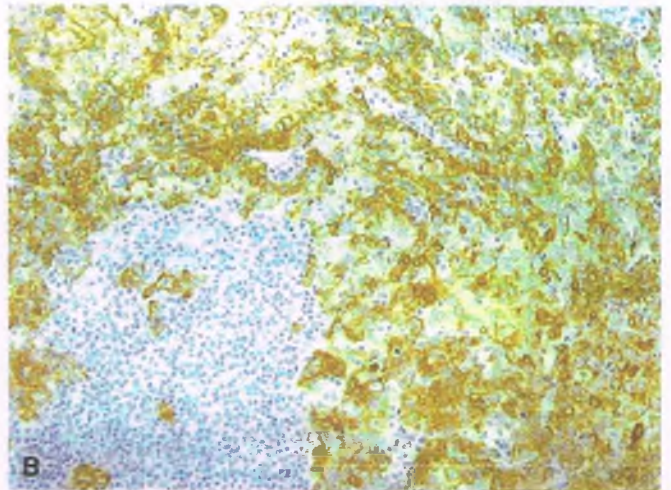
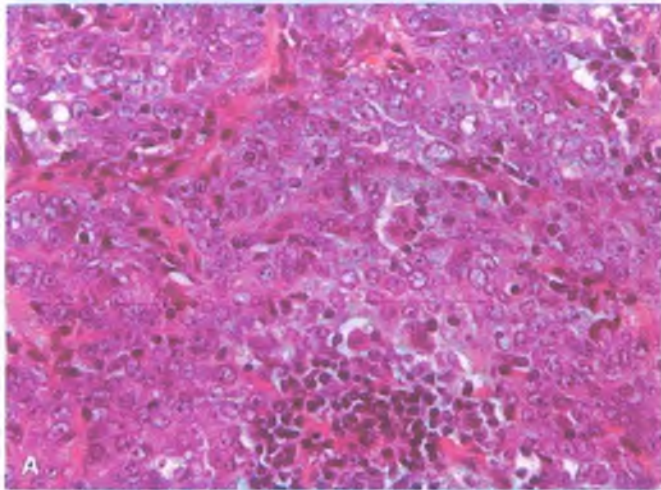


Figura 25-23. Carcinoma nasofaríngeo no queratinizante de tipo indiferenciado. A. Las células cuentan con núcleos grandes y nucléolos eosinófilos prominentes. B. Las células son positivas a citoqueratina (mediante inmunohistoquímica), lo que indica que se trata de una proliferación de células epiteliales. C. Hibridación *in situ* para la detección del virus de Epstein-Barr (EBER-ISH).

tran una histología difusa (90%), y más de la mitad corresponde a linfomas de células grandes. En Estados Unidos y Asia, la vasta mayoría de los linfomas del anillo de Waldeyer es de células B.

Tres cuartas partes de los plasmacitomas extramedulares se identifican en la cabeza y el cuello

Estos tumores muestran gran predilección por la nasofaringe, la cavidad nasal y los senos paranasales. Se comportan como otros plasmacitomas extramedulares, y permanecen localizados o se transforman en un mieloma sistémico de células plasmáticas (v. cap. 20).

Los cordomas son neoplasias que derivan de los remanentes del notocordio embrionario

Estos tumores son raros en individuos menores de 40 años. En una tercera parte de los casos, los cordomas se extienden hacia la nasofaringe. En la región craneal, se originan a partir del área de la sincondrosis esfenoccipital y del área del clivus. Se caracterizan por células vacuoladas grandes (fisalíferas) circundadas por matriz intercelular abundante (fig. 25-24). Los cordomas suelen crecer con lentitud, no obstante infiltran el hueso y de ordinario son imposibles de extirpar por completo mediante cirugía. Pocos pacientes con cordomas en la región del cráneo sobreviven más de 5 años.

En la nasofaringe son raros otros tumores malignos

Estos tipos de neoplasia pudieran derivar de distintos componentes de la mucosa o de los tejidos blandos de soporte y del esqueleto. El **rabdomiosarcoma embrionario** (fig. 25-25) se origina a partir de los tejidos faríngeos en niños pequeños. Este tumor de gran malignidad invade las estructuras contiguas y forma metástasis tanto por vía hemática como linfática. El **sarcoma de Kaposi** se refiere en la mucosa nasofaríngea en individuos con SIDA, en relación con la infección por VHH-8.

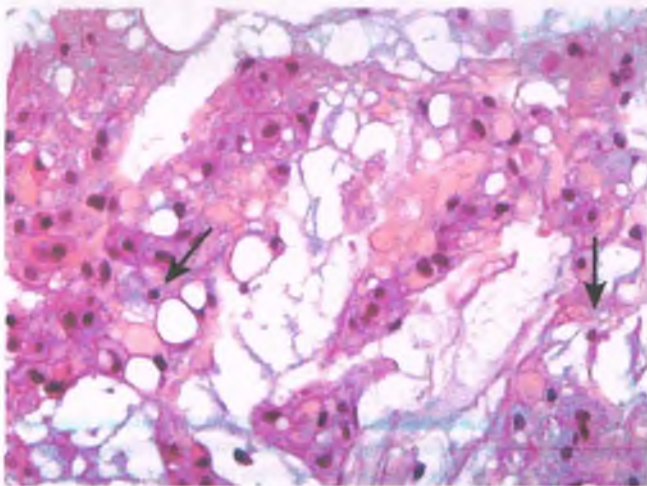


Figura 25-24. Cordoma. Pueden observarse células tumorales con vacuolas grandes (fisalíferas; flechas).

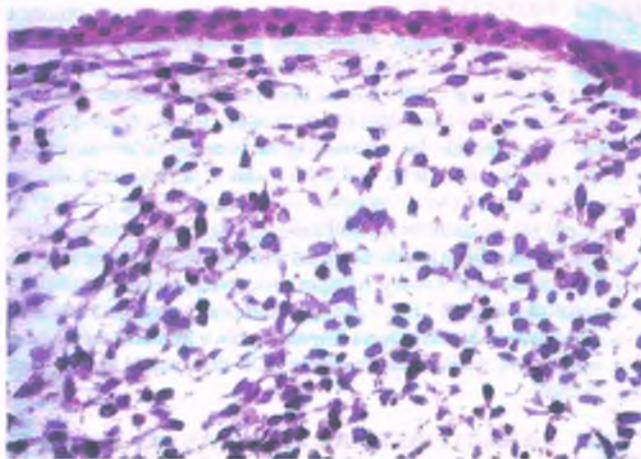


Figura 25-25. Rabdomiosarcoma embrionario en una niña de 3 años. Este tumor de gran malignidad se originó a partir del espacio parafaríngeo e invadió las estructuras adyacentes. Las células tumorales con forma ovoide o de renacuajo que se ubican bajo el epitelio cuentan con núcleos hiperocrómicos excéntricos, a la vez que características inmunohistoquímicas y ultraestructurales propias de rhabdomyoblastos.

LARINGE E HIPOFARINGE

Infecciones

EPIGLOTITIS: La inflamación de la epiglotis se debe la mayoría de las veces a *Haemophilus influenzae* tipo B. Observada en lactantes y niños pequeños, puede constituir una emergencia que ponga en riesgo la vida. La tumefacción de la epiglotis con inflamación aguda pudiera obstruir el flujo del aire. Se desarrolla estridor inspiratorio (un sonido sibilante intenso durante la inspiración), y la aparición de cianosis pudiera revelar una obstrucción tan intensa en las vías respiratorias que se requiriera una traqueostomía.

CRUP: El crup es una laringotraqueobronquitis de niños pequeños, cuya sintomatología consiste en estridor inspiratorio, tos y enronquecimiento, secundaria a distintos grados de obstrucción laríngea. Se trata de una complicación de una infección de las vías respiratorias superiores, y se caracteriza por el edema de la laringe.

Nódulo y pólipo de las cuerdas vocales

El nódulo y el pólipo de las cuerdas vocales (también denominados nódulos del predicador) constituyen un proceso reactivo del estroma que guarda relación con la inflamación, el traumatismo o ambos procesos. Pueden observarse a cualquier edad, pero son más comunes entre la tercera y la sexta décadas de la vida (fig. 25-26). Los síntomas que se relacionan con los pólipos y los nódulos de las cuerdas vocales son semejantes entre sí, e incluyen enronquecimiento o cambios de la voz ("quebramiento"). Las lesiones se producen después de abusar de la voz, de una infección (laringitis), del consumo de alcohol o tabaco, o tras una disfunción endocrina (p. ej., hipotiroidismo). Su aspecto histológico varía desde la presencia de un estroma mixoide, edematoso y fibroblástico en las fases tempranas, hasta un estroma hialinizado y con fibrosis densa en las fases posteriores.

Neoplasias de la laringe

PAPILOMA ESCAMOSO Y PAPILOMATOSIS: Los papilomas escamosos de la laringe son proliferaciones papilares únicas o múltiples de células escamosas maduras que cubren la superficie de núcleos fibrovas-



Figura 25-26. Pólipo de las cuerdas vocales. Lesión polipoide única con aspecto brillante que se origina a partir de la cuerda vocal verdadera

culares. Pueden ser múltiples en niños o adolescentes (papilomatosis laríngea juvenil), y pudieran extenderse hacia el interior de la tráquea y los bronquios. El VPH, en particular de los tipos 6 y 11, es la etiología principal. La lesión pudiera producir obstrucción respiratoria que pusiera en riesgo la vida y, en casos infrecuentes, transformarse en CCE, en particular en fumadores o tras la radioterapia. La escisión quirúrgica pudiera no tener efecto curativo, puesto que la infección viral de la mucosa es en muchas ocasiones diseminada, y los tumores tienden a recurrir durante muchos años. El papiloma escamoso laríngeo se observa como lesión única en adultos, tiene predominio en varones, y su escisión quirúrgica suele permitir la curación.

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS: Casi todos los cánceres de la laringe son CCE. Prácticamente todos los pacientes son varones, en su mayoría fumadores.

- El **carcinoma glótico** se limita a una o a ambas cuerdas vocales, y genera casi dos terceras partes de los cánceres laríngeos. Produce metástasis con lentitud hacia los ganglios linfáticos, y tiene buen pronóstico.
- Los **carcinomas supraglóticos** se originan en el ventrículo, las cuerdas falsas o la epiglotis y, por definición, no afectan a las cuerdas verdaderas. Hasta una tercera parte de los carcinomas laríngeos se origina en estos sitios. Las metástasis ganglionares son más frecuentes que en los tumores glóticos.
- El **carcinoma transglótico** afecta por definición tanto a las cuerdas verdaderas como a las falsas (fig. 25-27). Este tumor infrecuente forma metástasis hacia los ganglios linfáticos y con frecuencia hace necesaria la laringectomía total.
- El **carcinoma subglótico** es un tumor infrecuente que se localiza por debajo de las cuerdas verdaderas o que las afecta, con extensión subglótica considerable y frecuente hacia la tráquea. Las metástasis ganglionares son comunes, y suele requerirse una laringectomía total.

CONDROSARCOMA: El condrosarcoma, un tumor maligno raro del cartilago, causa el 75% de las neoplasias laríngeas no epiteliales. En la laringe suele crecer como una masa exofítica polipoide, que pudiera generar obstrucción de la vía aérea. Casi todos los pacientes son varones y se encuentran en la octava década de la vida. También deriva de la mandíbula, el maxilar, la nariz, los senos paranasales y la nasofaringe. Los pacientes se presentan con enronquecimiento, obstrucción de la vía aérea y disnea.

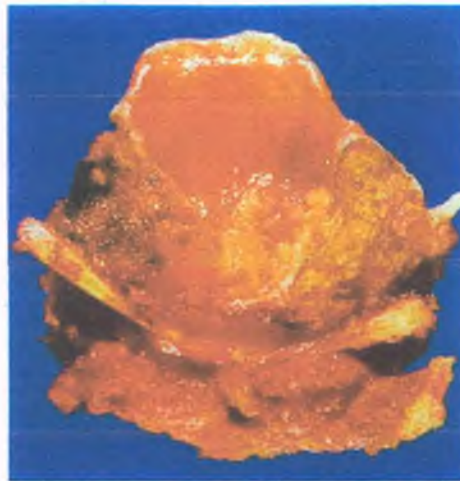


Figura 25-27. Especimen de laringectomía supraglótica en que se observa un carcinoma de células escamosas. El carcinoma se aprecia como un área elevada de aspecto granular irregular en la región supraglótica derecha de la laringe.

GLÁNDULAS SALIVALES

Las glándulas salivales se desarrollan como gemaciones del ectodermo oral. Son estructuras tubuloalveolares que secretan saliva. Todas las glándulas salivales principales son órganos pareados. Las glándulas parótidas secretan saliva serosa, en tanto que las glándulas submandibulares y sublinguales producen saliva de tipo mixto, serosa y mucosa. Las glándulas salivales secundarias se encuentran diseminadas bajo la mucosa de los labios, los carrillos, el paladar y la lengua. Los ganglios linfáticos, que de ordinario se encuentran incluidos en la glándula parótida, pueden ser afectados por distintos procesos inflamatorios, reactivos o proliferativos, entre otros el linfoma maligno.

XEROSTOMÍA: La xerostomía, que es la sequedad crónica de la boca por carencia de saliva, tiene etiologías numerosas. Los trastornos que afectan a las glándulas salivales principales e inducen xerostomía incluyen la parotiditis, el síndrome de Sjögren, la sarcoidosis, la atrofia inducida por radiación (fig. 25-28) y el uso de ciertos fármacos (antihistamínicos, antidepressivos tricíclicos, fármacos hipotensores, fenotiazinas).

SIALORREA: El incremento del flujo salival se relaciona con muchas condiciones, como la inflamación aguda de la cavidad oral que se identifica en la estomatitis aftosa, la enfermedad de Parkinson, la rabia, el retraso mental, la náusea y el embarazo.

CRECIMIENTO: El aumento de volumen unilateral de las glándulas salivales principales suele deberse a quistes, inflamación o neoplasias. El crecimiento bilateral puede ser secundario a inflamación (parotiditis, síndrome de Sjögren; v. a continuación), enfermedad granulomatosa (sarcoidosis) o afectación neoplásica difusa (leucemia o linfoma).

SIALOLITIASIS: Los cálculos de calcio se desarrollan en los conductos de las glándulas salivales, en particular de la submandibular. La consecuencia más importante de la formación de cálculos es la obstrucción de los conductos, a la que con frecuencia sigue la inflamación distal a la oclusión.

PAROTIDITIS: Las bacterias (por lo general, *Staphylococcus aureus*) que ascienden a partir de la cavidad oral cuando el flujo salival se reduce, pueden producir una parotiditis supurativa aguda. Se observa con más frecuencia en pacientes debilitados o después de una operación. La estenosis o la obstrucción del conducto salival por cálculos pudieran inducir parotiditis aguda o crónica. Las secreciones estancadas sirven como medio para la invasión bacteriana retrógrada.

La **parotiditis epidémica** (paperas) es una enfermedad viral aguda de las glándulas parótidas que se transmite por medio de saliva infectada. Las glándulas salivales submandibulares y sublinguales también

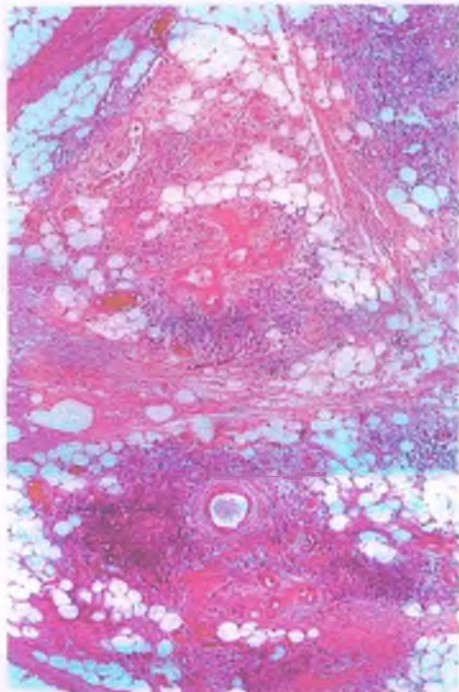


Figura 25-28. Sialoadenitis crónica. Inflamación crónica intensa y atrofia marcada de la glándula submandibular tras la radiación por un cáncer oral adyacente. Los ácinos atróficos fueron sustituidos por grasa.

pueden afectarse. La infección por el virus de la parotiditis también puede desencadenar pancreatitis y orquitis. En el análisis microscópico, las glándulas salivales contienen infiltrados linfocitarios y macrofágicos densos, y muestran degeneración y necrosis epitelial.

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es un trastorno inflamatorio crónico autoinmunitario de las glándulas salivales y lagrimales; puede limitarse a estas estructuras, o relacionarse con un trastorno autoinmunitario sistémico. La afectación de las glándulas salivales desencadena xerostomía, y la de las glándulas lagrimales genera xeroftalmía (queratoconjuntivitis seca). La patogenia y las características clínicas del síndrome de Sjögren se analizan en el capítulo 4.



PATOLOGÍA: En el síndrome de Sjögren las glándulas parótidas, y en ocasiones las submandibulares, muestran aumento del volumen unilateral o bilateral, no obstante se conserva su estructura lobular. La inflamación crónica periductal inicial se extiende de manera gradual hacia los ácinos, hasta que las glándulas quedan sustituidas por completo por linfocitos policlonales, inmunoblastos, centros germinales y células plasmáticas. Las células mioepiteliales en proliferación circundan los remanentes de los conductos dañados y forman las denominadas islas epimioepiteliales (sialoadenitis linfoepitelial; fig. 25-29). Es posible observar cambios similares en las glándulas lagrimales y en las glándulas salivales secundarias. La sialoadenitis linfocítica también se identifica en las glándulas salivales secundarias, de las que se toma muestra mediante biopsia labial en casi todos los pacientes con síndrome de Sjögren. En una fase tardía del curso de la enfermedad, las glándulas afectadas desarrollan atrofia, con fibrosis e infiltración grasa del parénquima. Los infiltrados linfoides en el síndrome de Sjögren pueden contener muchas células monotípicas

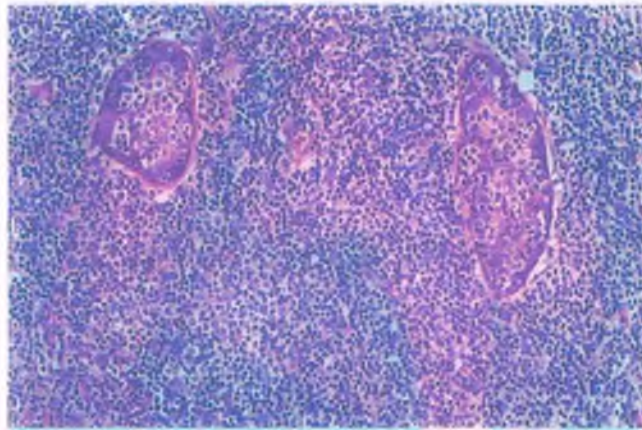


Figura 25-29. Síndrome de Sjögren. La glándula salival afectada muestra un infiltrado mixto de células de inflamación crónica. La extensión del infiltrado hacia las estructuras epiteliales (ductales) tiene como consecuencia la metaplasia y la formación de islas epimioepiteliales características.

que muestran patrones restringidos de inmunoglobulinas, y pudieran no ser invasivos y permanecer localizados.

Tumores benignos de las glándulas salivales

El adenoma pleomórfico es el tumor más frecuente de las glándulas salivales

Estas neoplasias, que también se denominan tumores mixtos, son proliferaciones benignas que se caracterizan por contar con una mezcla de elementos epiteliales y del estroma. Dos terceras partes de los tumores de las glándulas salivales principales, y casi la mitad de aquellos de las glándulas salivales secundarias, son adenomas pleomórficos. Estos tumores se producen con una frecuencia nueve veces mayor en la parótida que en la glándula submandibular, y suelen originarse a partir del lóbulo superficial de la glándula. En las personas de edad media y las mujeres se identifica la incidencia más alta.



PATOGENIA MOLECULAR: En los adenomas pleomórficos se han encontrado pérdidas del estado de heterocigosis del cromosoma 8q17p, y reacomodos en las regiones 3p21 y 12q13-15. El gen tipo 1 del adenoma pleomórfico (*PLAG1*), que codifica una proteína de la digitación de cinc, muestran regulación relacionada con el desarrollo y en ella se identifican reacomodos en casi todos estos tumores. Se activa a partir de translocaciones cromosómicas recíprocas, que afectan a la región 8q12 en un subgrupo de estos tumores. El desarrollo de carcinomas a partir de los adenomas pleomórficos implica reacomodos de la región 8q12, anomalías de la región 12q13-15 y mutaciones de los genes *HMGIC* y *MDM2*.



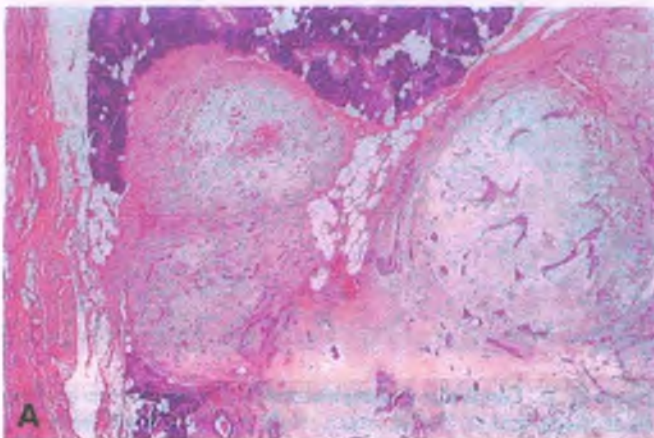
PATOLOGÍA: Los adenomas pleomórficos son masas de crecimiento lento, indoloras, móviles y firmes, con superficies lisas (fig. 25-30). Los tumores que surgen del tejido profundo de la parótida pueden desarrollarse entre la rama de la mandíbula, la apófisis estiloides y el ligamento estilomandibular hasta alcanzar el espacio parafaríngeo, donde se identifican como lesiones tumefactas en las regiones parafaríngea lateral y las amigdalinas. Los adenomas pleomórficos muestran tejido epitelial entremezclado con áreas mixoides,



Figura 25-30. Adenoma pleomórfico de la parótida. Masa tumoral evidente en el ángulo de la mandíbula.

mucoides o condroides (fig. 25-31 B), de donde deriva su denominación antigua **tumor mixto**. Sin embargo, la neoplasia se considera en la actualidad de origen epitelial.

El componente epitelial de los adenomas pleomórficos consiste en células de los conductos y mioepiteliales. Las células que recubren los conductos forman túbulos o estructuras quísticas pequeñas, y alojan líquido claro o material eosinófilo positivo a la tinción de ácido periódico de Schiff (PAS). En torno a las células epiteliales del conducto se ubican células mioepiteliales más pequeñas, que son el componente celular predominante. Estas células constituyen manguitos bien definidos, cordones o nidos, y en muchas ocasiones se encuentran separadas por una sustancia de matriz intercelular que se asemejan al material cartilaginoso, mixoide o mucoso.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los adenomas pleomórficos cuentan con cápsulas fibrosas. Al tiempo que crecen, el tejido fibroso circundante se condensa en torno a ellos. Los tumores se expanden y tienden a mostrar protrusión focal hacia los tejidos adyacentes, y se vuelven nodulares (fig. 25-31 A). Estas proyecciones tumorales pueden pasarse por alto si un tumor no se extirpa de forma cuidadosa con su cápsula intacta, a la vez que con un margen adecuado de parénquima glandular circundante. El tumor que se implanta durante la cirugía o los nódulos tumorales que no se extirpan siguen creciendo a manera de recurrencias en las cicatrices de las cirugías previas. La recurrencia representa un crecimiento local nuevo, no la transformación maligna, y una cirugía adicional pudiera requerir el sacrificio del nervio facial.

En ocasiones infrecuentes se generan carcinomas a partir de los adenomas pleomórficos, que se conocen como **carcinomas ex adenomas pleomórficos**. Las más de las veces el tumor ha estado presente durante muchos años, y comienza de pronto a crecer con rapidez o se vuelve doloroso. En el análisis histológico, el carcinoma, que suele corresponder a una neoplasia de alto grado como el adenocarcinoma poco diferenciado o indiferenciado, se identifica dentro de un adenoma pleomórfico benigno en otros sentidos. Sin embargo, casi cualquier tipo de neoplasia de las glándulas salivales puede generarse en esta situación, lo que incluye los carcinomas mucoepidermoides o los adenoideos quísticos. Si el carcinoma se encuentra limitado por completo a la cápsula tumoral y no invade el parénquima glandular adyacente, se considera un **carcinoma ex adenoma pleomórfico in situ** o **no invasivo**. Si existe una invasión de 1.5 mm o menos más allá de la cápsula tumoral, se considera de **invasión mínima**. Estos dos trastornos tienen pronóstico excelente, no obstante la invasión que rebasa los 1:5 mm (es decir, un **tumor de invasión amplia**) se comporta de forma agresiva, recurre con frecuencia, forma metástasis y tiene pronóstico malo.

Los adenomas monomórficos constituyen entre el 5 y el 10% de los tumores benignos de las glándulas salivales

En estos tumores, el epitelio se dispone en un patrón regular que suele ser de tipo glandular y carece de componentes que recuerden al mesénquima. Entre los adenomas monomórficos se encuentran 1) el tumor de Warthin (cistoadenoma papilar linfomatoso); 2) adenoma de células basales; 3) adenoma oxífilo u oncocitoma; 4) adenoma canalicular; 5) mioepitelioma, y 6) adenoma de células claras.

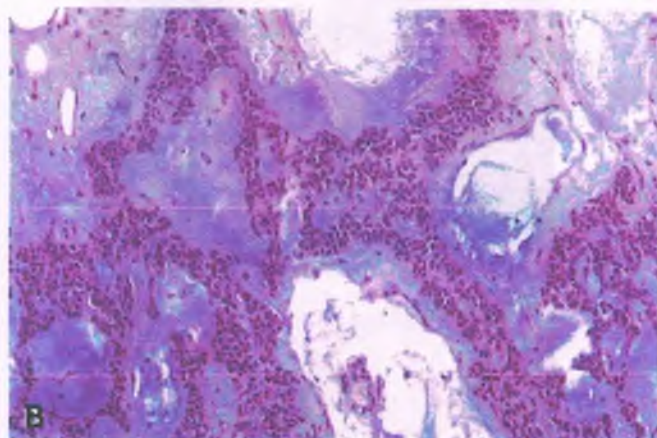


Figura 25-31. Adenoma pleomórfico de la glándula parótida. A. El tumor contiene porciones mixoides y condroides características. Muestra encapsulación parcial, no obstante un nódulo que protruye hacia la glándula parótida carece de cápsula. Si estos nódulos no se incluyen en la resección se presenta recurrencia tumoral. B. Entre los componentes celulares del adenoma pleomórfico se encuentra una mezcla de células glandulares y mioepiteliales, contenidas en un estroma condromixoide.

Tumor de Warthin

Los tumores de Warthin son tumores benignos de la glándula parótida que se componen de espacios glandulares quísticos con tejido linfoide denso. Se trata del adenoma monomórfico más frecuente. Si bien es sin duda benigno, puede ser bilateral (15% de los casos) o multifocal y limitado a una glándula. Es el único tumor de la glándula salival que se muestra más frecuencia en varones que en mujeres. Por lo general, se desarrolla después de los 30 años y en su mayoría surge después de los 50 años.



PATOLOGÍA: Los tumores de Warthin se componen de espacios glandulares que tienden a transformarse en quísticos y muestran proyecciones papilares. Los quistes se encuentran cubiertos por células epiteliales eosinófilas características (oncocitos) y están incluidos en un tejido linfoide denso que cuenta con centros germinales (fig. 25-32).

La histogénesis de este tumor es incierta. De ordinario se identifican ganglios linfáticos dentro de la parótida y en su vecindad inmediata, y suelen contener conductos escasos o islas pequeñas de tejido propio de las glándulas salivales. Los tumores de Warthin pueden originarse a partir de la proliferación de estas inclusiones de glándula salival.

Oncocitoma (adenoma oxífilo)

Los oncocitos son células epiteliales benignas cuyo volumen aumenta por su contenido de mitocondrias, que le proporcionan un aspecto granulado al citoplasma. De ordinario se encuentran diseminados o en cúmulos pequeños entre las células epiteliales de distintos órganos (p. ej., tiroides, paratiroides). Aparecen por vez primera en los primeros años de la edad adulta, y su número se incrementa al avanzar la edad. Su función se desconoce. En las glándulas parótidas de los individuos ancianos se desarrollan tumores benignos infrecuentes compuestos por nidos o cordones de estas células.

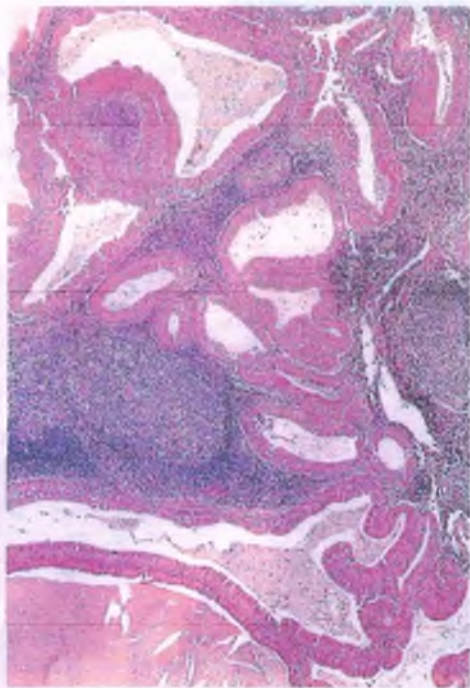


Figura 25-32. Tumor de Warthin. Los espacios quísticos y las estructuras similares a conductos se encuentran recubiertos por oncocitos. Puede observarse tejido linfoide folicular.

Tumores malignos de las glándulas salivales

Los tumores de la glándula salival constituyen casi el 5% de todas las neoplasias de la cabeza y el cuello. La mayor parte de ellos (75%) se origina a partir de las glándulas parótidas, el 10% de las glándulas submandibulares y el 15% de las glándulas salivales secundarias (glándulas mucoserosas) de la región superior de las vías respiratoria y digestiva. Las neoplasias de las glándulas sublinguales son infrecuentes.

Los carcinomas mucoepidermoides muestran células epidermoides neoplásicas, secretoras de moco e intermedias

Estos tumores derivan del epitelio de los conductos, que tiene un potencial considerable de metaplasia. Generan entre el 5% y el 10% de los tumores de las glándulas salivales principales y el 10% de las secundarias. Más de la mitad de los carcinomas mucoepidermoides de las glándulas principales se origina en la parótida. Cuando derivan de las glándulas salivales secundarias, se desarrollan casi todos en el paladar. El tumor puede producirse en adolescentes, no obstante casi siempre surge en adultos. Son más frecuentes en mujeres.



PATOLOGÍA: Los carcinomas mucoepidermoides crecen con lentitud y se manifiestan por masas firmes e indoloras. En el análisis microscópico los tumores de bajo grado (bien diferenciados) constituyen espacios irregulares sólidos similares a conductos y quísticos, que incluyen células escamosas, células secretoras de moco y células intermedias (fig. 25-33). Los tumores de grado intermedio tienden a 1) tener una estructura más sólida; 2) contener un porcentaje más alto de células epidermoides e intermedias, y 3) poseen un número más bajo de células secretoras de moco. Los carcinomas de alto grado (poco diferenciados) muestran pleomorfismo intenso, sin evidencia de diferenciación, excepto quizá por la presencia de células secretoras de moco diseminadas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Incluso los carcinomas mucoepidermoides de bajo grado (bien diferenciados) pueden generar metástasis, pero más del 90% de los pacientes sobrevive 5 años, de manera independiente a cuál sea el sitio primario.

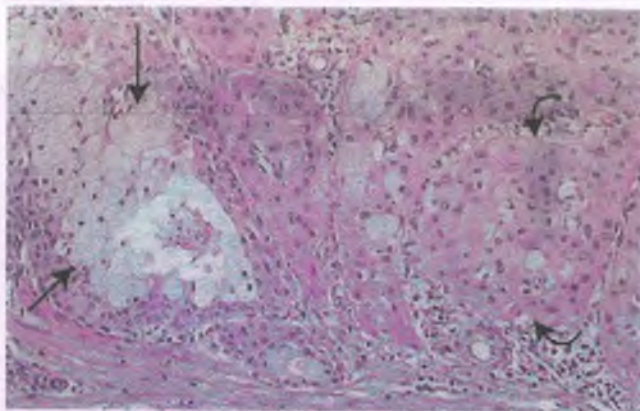


Figura 25-33. Carcinoma mucoepidermoide. Se caracteriza por una mezcla de células mucosas (*flechas rectas*), células epidermoides (*flechas curvas*) y células intermedias. Las células mucosas se encuentran en cúmulos y cuentan con un citoplasma claro con núcleo excéntrico. Las células epidermoides son similares a las planas, pero carecen de queratinización y puentes intercelulares. Las células intermedias (más visibles en la región inferior izquierda) son más pequeñas que las células epidermoides.

La supervivencia entre los pacientes con tumores de grado alto (mal diferenciados) es mucho menor (20 al 40%).

Los carcinomas adenoideos quísticos producen invasión local y su recurrencia tras la resección es frecuente

Los carcinomas adenoideos quísticos son neoplasias de crecimiento lento de las glándulas salivales. Representan el 5% de los tumores de las glándulas salivales principales y el 20% de los de las glándulas secundarias. Una tercera parte se origina en las glándulas principales y dos terceras partes en las secundarias. No sólo se desarrollan en la cavidad oral, sino también a partir de las glándulas lagrimales, la nasofaringe, la cavidad nasal, los senos paranasales y las vías respiratorias inferiores. Son más comunes en individuos de 40 a 60 años.



PATOLOGÍA: Los carcinomas adenoideos quísticos muestran histología variable. Las células tumorales son pequeñas, cuentan con citoplasma escaso y crecen para formar láminas sólidas, o en grupos pequeños, tiras o columnas. En el interior de estas estructuras las células tumorales se interconectan para circundar espacios quísticos, lo que da origen a una disposición sólida, tubular o cribriforme (en cedazo; fig. 25-34). Es posible determinar el grado de estos tumores mediante el cálculo de la proporción entre los patrones tubulares y los cribriformes, y la existencia de una estructura sólida mayor del 30% define a un tumor como de "grado alto". Las células tumorales sintetizan un material de membrana basal homogéneo que les confiere un aspecto "cilindromatoso" característico.

Es probable que los tumores deriven de células que se encuentran en diferenciación para constituir conductos intercalados y mioepitelio. Los carcinomas adenoideos quísticos tienden a infiltrar los espacios perineurales y son en muchas ocasiones dolorosos. Si bien en su mayoría no generan metástasis durante muchos años, suelen diagnosticarse de forma tardía, son difíciles de eliminar en su totalidad y tienen un pronóstico malo a largo plazo.

Los adenocarcinomas de células acinares derivan de células secretorias epiteliales

Se trata de tumores infrecuentes de la parótida (10% de todos los tumores de las glándulas salivales). En ocasiones se originan a partir de otras glándulas salivales y se producen más que nada en varones jóvenes, de

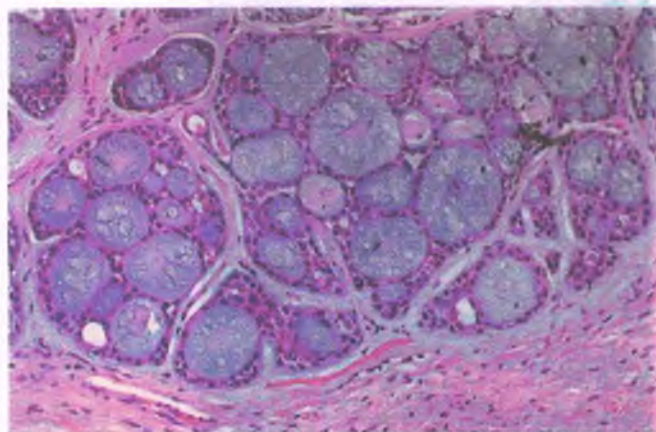


Figura 25-34. Carcinoma adenoideo quístico que muestra un desarrollo cribriforme, en el que existen espacios similares a quistes ocupados por material basófilo. Los espacios quísticos son en realidad pseudoquistes circundados por células mioepiteliales.

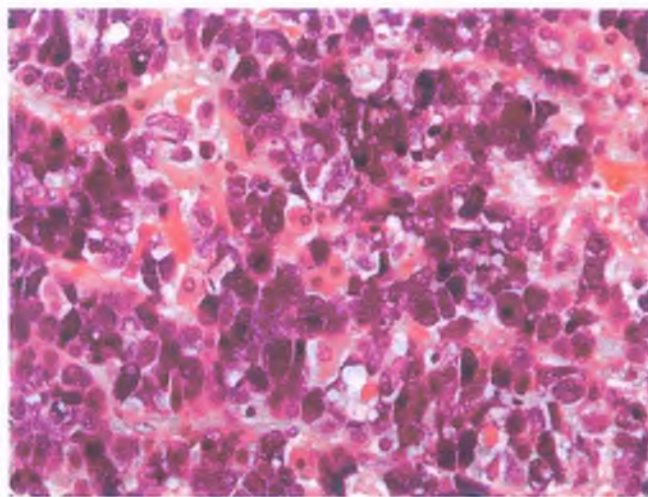


Figura 25-35. Adenocarcinoma de células acinares. Este tumor muestra un patrón de crecimiento sólido que se compone de células basófilas con citoplasma abundante ocupado por gránulos de zimógeno.

entre 20 y 30 años de edad. Son masas encapsuladas redondas, que suelen tener menos de 3 cm, y pueden ser quísticas. Los carcinomas de células acinares se componen de células uniformes con un núcleo central pequeño y citoplasma basófilo abundante, que se asemejan a las células secretoras (acinares) de las glándulas salivales normales (fig. 25-35). Pueden diseminarse hacia los ganglios linfáticos regionales. Después de la cirugía, la mayor parte de los pacientes (90%) sobrevive durante 5 años, no obstante es posible esperar que se presente recurrencia local en una tercera parte de los individuos. Sólo la mitad de ellos sobrevive 20 años.

OÍDO

Oído externo

La porción exterior del oído externo incluye al pabellón auricular o la oreja, que conduce hacia el canal auditivo externo. El canal auditivo o meato externo se extiende a partir de la concha hasta su límite medial, que corresponde a la superficie externa de la membrana timpánica. La porción lateral de su pared está conformada por cartilago y tejido conjuntivo, en tanto la parte medial es ósea. La membrana timpánica (tímpano) se sitúa con orientación oblicua al final del conducto auditivo externo, y muestra una inclinación en dirección medial de arriba hacia abajo y de atrás hacia adelante. Separa al oído externo del oído medio.

El pabellón auricular está compuesto por epitelio plano estratificado queratinizado, con anexos que incluyen folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas ecrinas. El tercio externo del canal auditivo externo también contiene glándulas ceruminosas, glándulas apocrinas modificadas que sustituyen a las glándulas ecrinas de la dermis auricular. Estas glándulas sintetizan cerumen y cuenta con cúmulos de células cúbicas con citoplasma eosinófilo, que contienen con frecuencia un pigmento granular amarillo dorado y gotas minúsculas secretoras a lo largo de su borde luminal. En ubicación periférica a las células secretoras se encuentran células mioepiteliales aplanadas. Los conductos de la glándula ceruminosa terminan en los folículos pilosos o en la piel.

La porción interna del conducto auditivo externo carece de estructuras anexas. La superficie externa de esta membrana hermética está cubierta por epitelio plano que muestra continuidad con la piel del conducto auditivo

externo. Su superficie interna está cubierta por el epitelio cúbico propio del oído medio. Entre estas dos cubiertas epiteliales de la membrana timpánica se ubica una capa intermedia de tejido fibroso denso.

QUELOIDES: Los queloides son en especial frecuentes en los lóbulos auriculares tras la perforación para la colocación de pendientes u otro tipo de traumatismos (v. cap. 3). Se forman con una frecuencia mucho más alta en personas de raza negra y asiáticos que en blancos. Los queloides pueden alcanzar un tamaño considerable y tienden a reincidir. Están compuestos de haces mielinizados de colágeno ubicados en la región profunda de la dermis (v. cap. 3).

OREJA DE COLIFLOR: Estas deformidades son en particular frecuentes en luchadores y boxeadores, y derivan del traumatismo mecánico repetido al pabellón auricular. Los golpes sobre los oídos producen hematomas subpericondrales, que se organizan y deforman los pabellones.

POLICONDRIITIS RECURRENTE: Este trastorno crónico raro de origen desconocido se caracteriza por la inflamación intermitente que destruye el cartílago de los oídos, la nariz, la laringe, el árbol traqueobronquial, las costillas y las articulaciones. Puede afectar al cartílago hialino, al elástico o al fibroso.



PATOGENIA MOLECULAR: La etiología de la policondritis recurrente se desconoce, no obstante se sospecha la participación de mecanismos autoinmunitarios. En los pacientes se han identificado anticuerpos séricos contra el cartílago, el colágeno tipo II y el sulfato de condroitina durante las crisis agudas. Es posible detectar complejos inmunitarios en el cartílago afectado. La policondritis recurrente puede producirse de forma aislada o coincidir con alguna de las enfermedades del tejido conjuntivo. También pudieran afectarse tejidos que no son cartilaginosos, como la esclerótica y las válvulas cardíacas. La afectación aórtica puede traer consigo una rotura aórtica letal.



PATOLOGÍA: El pericondrio queda infiltrado por linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos, que también se extienden hacia el cartílago adyacente (fig. 25-36). Los con-

drocitos mueren, y la matriz cartilaginosa se degenera y fragmenta. Por último, el cartílago se destruye, y lo sustituyen tejido de granulación y fibrosis.

OTITIS EXTERNA "MALIGNA": Esta infección del conducto auditivo externo se debe a *Pseudomonas aeruginosa*. La infección puede diseminarse a través de la piel y el cartílago, para inducir mastoiditis u osteomielitis craneal, trombosis del seno venoso, meningitis e incluso la muerte. La otitis externa maligna se observa sobre todo en diabéticos ancianos, no obstante también se refiere en pacientes con discrasias sanguíneas (p. ej., leucemia, granulocitopenia).

PÓLIPOS AURICULARES: Estas lesiones inflamatorias benignas derivan del conducto auditivo externo o protruyen hacia éste a partir del oído medio. Los pólipos auriculares se componen de tejido de granulación ulcerado o inflamado, que sangra con facilidad. Los que se originan a partir del oído medio son resultado de una otitis media crónica.

TUMORES: Entre los tumores benignos y malignos del oído externo se encuentra una gama amplia de neoplasias relacionadas con la piel: papilomas escamosos, queratosis seborreica, carcinoma de células basales, CCE y tumores benignos y malignos de los anexos.

Los tumores de la glándula ceruminosa son específicos de esta región. Los tumores benignos que se forman a partir de las glándulas ceruminosas incluyen el ceruminoma (adenoma de la glándula ceruminosa) y los tumores del tipo de las glándulas salivales (p. ej., adenomas pleomórfico y monomórfico). Entre los tumores malignos pueden mencionarse el adenocarcinoma y los tumores malignos del tipo de las glándulas salivales (p. ej., carcinomas adenoideo quístico y mucopidermoide).

Oído medio

El oído medio, o caja timpánica, es un espacio oblongo ubicado dentro del hueso temporal y cubierto por una membrana mucosa. Junto con la mastoides constituye un compartimento mucoso cerrado, que tam-

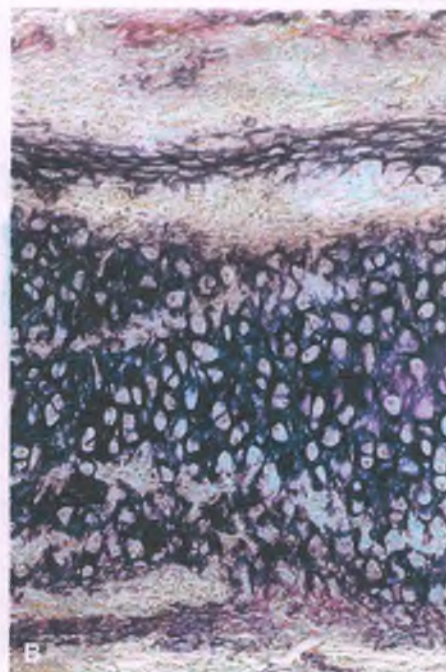


Figura 25-36. Policondritis recurrente. A. El pabellón auricular tiene un aspecto rojo carnosos. B. El pericondrio y el cartílago elástico se encuentran infiltrados y destruidos en parte por células inflamatorias, a la vez que reemplazados por fibrosis.

bién se conoce como **cavidad del oído medio**. La mayor parte de la pared lateral la constituye la membrana timpánica. En dirección anterior, la trompa de Eustaquio conecta el oído medio con la nasofaringe. Se trata de un pasaje aéreo que permite el equilibrio de la presión del aire a ambos lados de la membrana timpánica. Los tres osículos auditivos, el martillo, el yunque y el estribo, constituyen una cadena que conecta la membrana timpánica con la ventana oval (en la pared medial de la cavidad timpánica). Conducen el sonido de un lado al otro del oído medio. La libertad de movimiento de la cadena osicular, en particular del estribo en la ventana oval, es más importante para la audición que la integridad de la membrana timpánica. El oído medio se abre en dirección posterior hacia el antro mastoideo, un panel de compartimentos óseos pequeños aireados (celdas aéreas) cubiertas por una membrana mucosa delgada que se encuentra en continuidad con la del oído medio.

La otitis media deriva con frecuencia de la obstrucción de la trompa de Eustaquio

La otitis media es la inflamación del oído medio. Suele ser resultado de una infección de las vías respiratorias superiores que se extiende a partir de la nasofaringe.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La infección casi de manera invariable penetra a través del antro mastoideo hasta alcanzar las celdas mastoideas. En el curso de una infección de la nasofaringe, los microorganismos ascienden a través de la trompa de Eustaquio para llegar al oído medio. La otitis media aguda puede ser secundaria a una infección viral o bacteriana, o a la obstrucción estéril de la trompa de Eustaquio. La otitis media viral puede resolverse sin que se forme supuración o dar paso a una invasión secundaria por bacterias piógenas.

La obstrucción de la trompa de Eustaquio es importante para la formación de los derrames del oído medio. Cuando se edematiza el extremo faríngeo de la trompa de Eustaquio, el aire no puede ingresar por el conducto. El aire dentro del oído medio se absorbe a través de la mucosa, y la presión negativa genera el trasudado del plasma y, en ocasiones, una hemorragia. Los antibióticos suelen aliviar o resolver la situación.

OTITIS MEDIA SEROSA AGUDA: La obstrucción de la trompa de Eustaquio puede derivar de cambios súbitos de la presión atmosférica (p. ej., durante un vuelo en avión o el buceo a profundidad). Este efecto es en particular intenso si existe una infección de las vías respiratorias superiores, una reacción alérgica aguda, o una infección viral o bacteriana en torno al orificio de la trompa de Eustaquio. La inflamación también puede presentarse sin que exista invasión bacteriana del oído medio. Más de la mitad de los niños en Estados Unidos padece por lo menos un episodio de otitis media serosa antes de llegar a su tercer cumpleaños. Los cuadros repetidos de otitis media durante la niñez temprana suelen contribuir a la pérdida auditiva insospechada, que se debe a la presencia de líquido residual (por lo general, estéril) en el oído medio.

OTITIS MEDIA SEROSA CRÓNICA: La formación de un derrame seroso recurrente o crónico en el oído medio deriva de las mismas condiciones que inducen obstrucción aguda de la trompa de Eustaquio. El carcinoma de la nasofaringe puede inducir otitis media serosa crónica en adultos y siempre debe sospecharse cuando en este grupo de edad se identifica un derrame unilateral en el oído medio.

PATOLOGÍA: En la otitis media serosa crónica, es posible identificar la metaplasia de las células productoras de moco (caliciformes) en el recubrimiento mucoso del oído medio. Si la obstrucción es aguda, pudiera existir una hemorragia concomitante, por ejemplo hacia el interior de las celdas mastoideas. La extravasación de la sangre y la degradación de los eritrocitos liberan colesterol. Los cristales de colesterol estimulan una respuesta contra cuerpo extraño y del tejido de granulación, que constituye lo que se denomina **granuloma**



Figura 25-37. Mastoiditis aguda. Una complicación inusual de la otitis media, la mastoiditis aguda puede identificarse por la presencia de lesiones grandes que protruyen por encima del pabellón auricular del niño.

de colesterol. Los granulomas de colesterol grandes pueden destruir el tejido dentro de la apófisis mastoides o el antro. Si se permite que los granulomas de colesterol persistan varios meses, el tejido de granulación puede volverse fibrótico, lo que de manera eventual conduce a una obliteración completa por tejido fibroso del oído medio y la mastoides.

OTITIS MEDIA SUPURATIVA AGUDA: Una de las infecciones más frecuentes durante la niñez, la otitis media supurativa aguda se debe a bacterias piógenas que invaden el oído medio, por lo general a través de la trompa de Eustaquio. *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es el agente causal más frecuente en todos los grupos de edad (30 al 40%). *Haemophilus influenzae* causa alrededor del 20% de los cuadros, no obstante se hace menos frecuente al avanzar la edad. Si se acumula un exudado purulento en el oído medio, el tímpano sufre rotura y el material purulento fluye. En la mayor parte de los casos la infección es autolimitada y pudiera solucionarse incluso sin recibir tratamiento.

MASTOIDITIS AGUDA: La infección de la mastoides era una complicación frecuente de la otitis media antes del advenimiento de los antibióticos. Aún se observa, en casos aislados, cuando la otitis media no recibe un tratamiento adecuado. Las celdas aéreas mastoideas se llenan de pus, y sus paredes intermedias óseas delgadas se destruyen. La extensión de la infección hacia las estructuras contiguas genera complicaciones (fig. 25-37).

OTITIS MEDIA SUPURATIVA Y MASTOIDITIS CRÓNICAS: La falta de tratamiento o la recurrencia de la infección del oído medio y el proceso mastoideo puede, de manera eventual, inducir la inflamación crónica de la mucosa o la destrucción del periestio que cubre los osículos (fig. 25-38). La otitis media crónica es mucho más común en individuos que cursaron con enfermedad ótica en una fase temprana de la niñez, que pudiera haber detenido el desarrollo normal de las celdas aéreas de la mastoides.



PATOLOGÍA: La inflamación tiende a ser gradual, persistente y destructiva. Por definición, el tímpano siempre se perfora en la otitis media crónica. La secreción indolora (otorra) y grados diversos de pérdida auditiva son síntomas constantes. El tejido de granulación exuberante puede constituir pólipos, capaces de extenderse a través del tímpano perforado hasta alcanzar el canal auditivo externo.

Un **colesteatoma** es una masa de queratina y mucosa plana, acumulada por efecto del crecimiento del epitelio plano a partir del conducto auditivo externo a través del tímpano perforado y hacia el oído medio. En ese sitio sigue produciendo queratina. En la microscopia, los colesteatomas son idénticos a los quistes epidérmicos de inclu-

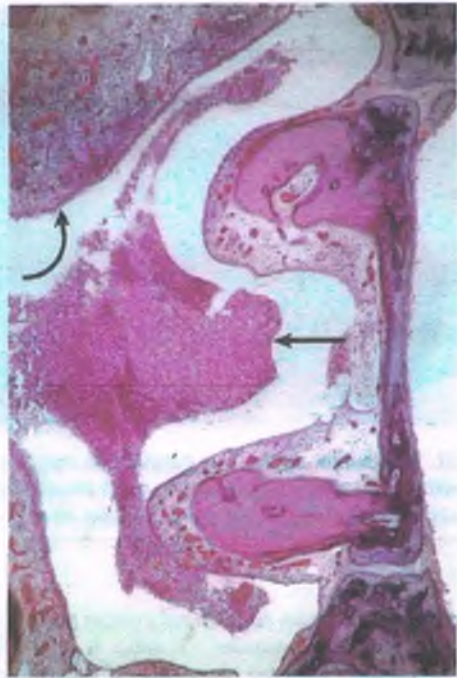


Figura 25-38. Otitis media supurativa crónica. Exudado purulento (flecha recta) contenido en la cavidad del oído medio. Toda la mucosa (flecha curva) se aprecia engrosada por la presencia de inflamación crónica y tejido de granulación. La platina y las ramas del estribo se aprecian a la derecha.

sión, y se observan circundados por tejido de granulación y fibrosis. La masa de queratina muchas veces se infecta y aísla a las bacterias de los antibióticos. Los riesgos principales del colesteatoma derivan de la erosión del hueso, proceso que pudiera generar la destrucción de estructuras contiguas importantes (p. ej., cadena osicular, nervio facial, laberinto).

COMPLICACIONES DE LAS OTITIS AGUDAS Y CRÓNICAS:

Gracias a la terapia con antibióticos son ahora infrecuentes las complicaciones de la otitis media. Sin embargo, a las infecciones supurativas del oído medio aún pueden seguir las siguientes complicaciones graves o incluso fatales:

- Destrucción del nervio facial
- Absceso cervical profundo o subperióstico, si el hueso cortical del proceso mastoideo se erosiona
- Petrositis, cuando la infección se disemina hacia el proceso petroso del temporal a través de la cadena de celdas aéreas
- Laberintitis supurativa, secundaria a la infección del oído interno
- Absceso epidural, subdural o cerebral, cuando la infección se extiende a través de la tabla interna del hueso mastoideo
- Meningitis, cuando la infección alcanza las meninges
- Tromboflebitis del seno sigmoideo, si la infección atraviesa la duramadre y alcanza la fosa craneal posterior

Los paragangliomas yugulotimpánicos se originan a partir de los cuerpos cromafines del oído medio

Los paragangliomas yugulotimpánicos son los tumores benignos más frecuentes del oído medio. Crecen con lentitud, pero al pasar varios años pueden destruir el oído medio, y extenderse hasta el oído interno y la cavidad craneal. Las metástasis son raras.

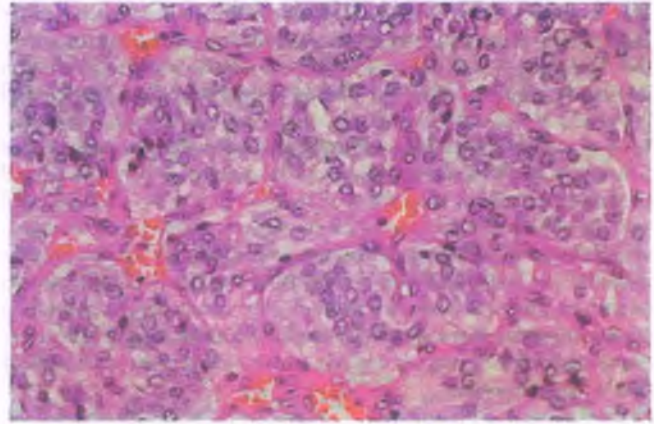


Figura 25-39. Paraganglioma yugulotimpánico. Nidos tumorales que se componen de células con bordes mal definidos y citoplasma eosinófilo prominente (células principales).

Los paragangliomas del oído medio se asemejan a los que surgen en otras ubicaciones, con lóbulos característicos de células contenidas en un tejido conjuntivo muy vascularizado (fig. 25-39). Las células cromafines se originan a partir de la cresta neural y contienen distintas cantidades de catecolaminas, en particular adrenalina y noradrenalina.

Oído interno

La porción petrosa del temporal aloja el laberinto, que protege los órganos terminales de la audición (cóclea) y el equilibrio (laberinto vestibular). Las cavidades complejas del laberinto óseo contienen el laberinto membranoso, una serie de sacos y conductos membranosos comunicantes. El laberinto óseo está ocupado por un líquido claro, la perilinfa, que alcanza el espacio subaracnoideo y se mezcla con el líquido cefalorraquídeo a través del acueducto coclear, que permite el intercambio directo con el primero. El laberinto membranoso contiene un líquido distinto, la endolinfa, que circula dentro de un sistema cerrado. Ante la carencia de barreras entre los laberintos coclear y vestibular, la lesión o la enfermedad del oído interno afecta en muchas ocasiones tanto la audición como el equilibrio.

La cóclea se encuentra enrollada en torno a sí misma, como una concha de caracol que hace dos giros y medio. Tiene tres compartimentos: dos que contienen perilinfa y un tercero (el conducto coclear) que contiene endolinfa. El conducto coclear está constituido por el órgano terminal de la audición, el órgano de Corti, que reposa sobre la membrana basal y se dispone en una espiral, con tres filas de células pilosas externas y una fila de células pilosas internas. Cuando las vellosidades de estas células neuroepiteliales se flexionan o distorsionan por la vibración, la fuerza mecánica se convierte en impulsos electroquímicos, y es interpretada en el lóbulo temporal como sonido. La porción vestibular del laberinto membranoso está conformada por el utrículo, el sáculo y los canales semicirculares, cada uno con un neuroepitelio especializado que determina el equilibrio.

La otoesclerosis consiste en la neoformación de hueso esponjoso en torno al estribo y la membrana oval

La otoesclerosis provoca sordera progresiva. Se trata de un defecto hereditario autosómico dominante, y es la causa más frecuente de pérdida auditiva de tipo conductivo en adultos jóvenes y de edad media en Estados Unidos, donde afecta al 10% de la población blanca y al 1% de los estadounidenses adultos de raza negra, aunque los afec-

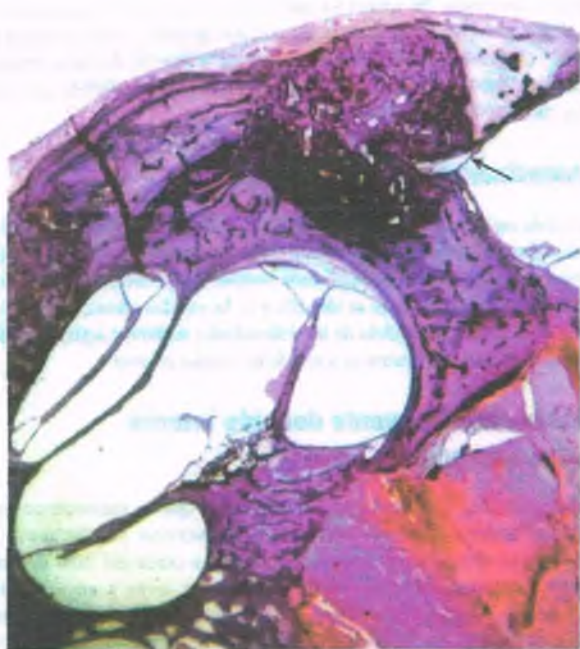


Figura 25-40. Oteoesclerosis. Los focos de oteoesclerosis aparecen como zonas de color violeta oscuro en el laberinto óseo. En el borde anterior de la ventana oval (*flecha*), la oteoesclerosis inmovilizó la platina del estribo por efecto de la anquilosis ósea.

tados permanecen asintomáticos en el 90% de las ocasiones. La proporción entre mujeres y varones afectados es de 2:1. Suelen afectarse ambos oídos. La patogenia de la oteoesclerosis se desconoce.



PATOLOGÍA: Si bien es posible que se afecte cualquier porción del hueso petroso, el hueso oteoesclerótico tiende a formarse en puntos específicos. El sitio en que se produce con más frecuencia (80 al 90%) es la región inmediata anterior a la ventana oval. El foco de hueso oteoesclerótico se extiende en dirección posterior, y pudiera infiltrar y sustituir al estribo, e inmovilizar de manera progresiva la platina de ese hueso. La anquilosis ósea que se desarrolla (fig. 25-40) se manifiesta en términos funcionales como una pérdida auditiva conductiva de evolución lenta.

La lesión inicial de la oteoesclerosis es la resorción del hueso y la formación de un tejido fibroso con gran celularidad, que contiene espacios vasculares amplios y osteoclastos. El foco de hueso sujeto a resorción queda sustituido después por hueso inmaduro, el cual se convierte en hueso maduro tras la remodelación repetida (fig. 25-41).

La oteoesclerosis puede tratarse con éxito por medio de la liberación quirúrgica de la cadena osicular.

La enfermedad de Menière está constituida por la tríada de vértigo, pérdida auditiva neurosensorial y acúfenos

Se sugiere que en su etiología participan varios factores, no obstante la causa de la **enfermedad de Menière** es incierta. Su correlación patológica es la distensión hidrópica del sistema endolinfático de la cóclea. La enfermedad de Menière es más frecuente durante la cuarta y la quinta décadas de la vida, y es bilateral en el 15% de los individuos.

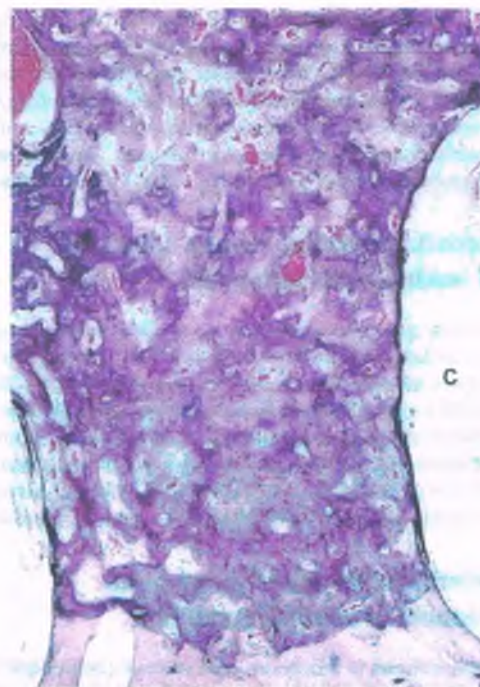


Figura 25-41. Oteoesclerosis. En la pared lateral de la cóclea se encuentra bien delimitado el hueso basófilo y con vascularidad mayor. C, órgano de Corti.



PATOLOGÍA: El cambio más temprano consiste en la dilatación del conducto coclear y el sáculo. Al tiempo que la enfermedad avanza (**hidropesía**), el sistema endolinfático en su totalidad se dilata y la pared membranosa puede desgarrarse (fig. 25-42). Estas roturas pudieran ir seguidas del colapso del laberinto membranoso, pero la atrofia de las estructuras sensitivas y neurales es rara. Los síntomas de la enfermedad de Menière se perciben cuando la hidropesía endolinfática desencadena una rotura y la endolinfa escapa, para mezclarse con la perilinfa.

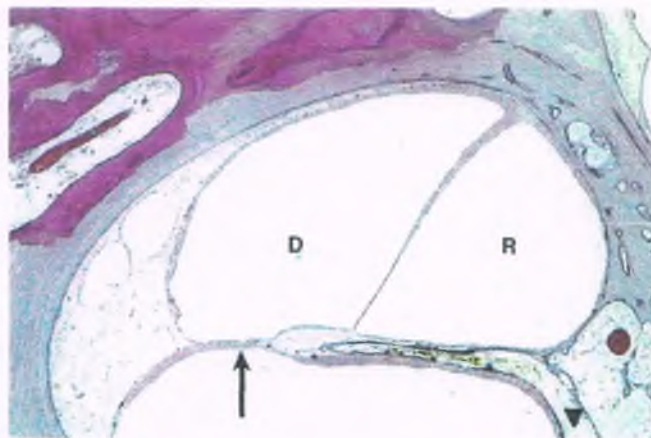


Figura 25-42. Enfermedad de Menière. El conducto coclear (D) muestra distensión intensa, al tiempo que la hidropesía endolinfática desplaza a la membrana de Reissner (R). Ni el órgano de Corti (*flecha*) ni el ganglio espiral (*cabeza de flecha*) se encuentran en su ubicación usual.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las crisis de vértigo, acompañadas por náusea muchas veces incapacitante y vómito, duran menos de 24 h. Pueden transcurrir semanas o meses antes de que se presente otro episodio y, al transcurrir el tiempo, las remisiones se prolongan. La audición se recupera entre las crisis, aunque más tarde la pérdida auditiva se vuelve permanente. La enfermedad de Menière parece mejorar con una dieta baja en sal y el uso de diuréticos.

La toxicidad laberíntica es una causa de sordera inducida por fármacos

Los antibióticos aminoglucósidos son los medicamentos más comunes con efectos ototóxicos secundarios. Inducen daño irreversible a las células sensitivas vestibulares o cocleares. Otros antibióticos, los diuréticos, los antipalúdicos y los salicilatos también pueden causar pérdida auditiva neurosensorial transitoria o permanente. Entre los agentes antineoplásicos, el cisplatino induce pérdida auditiva temporal o permanente.

El laberinto en el embrión es en particular sensible a ciertos medicamentos (sordera congénita por talidomida, quinina y cloroquina).

La laberintitis viral puede tener como consecuencia la sordera congénita

Las infecciones virales se reconocen cada vez con más frecuencia como causa de trastornos del oído interno, en particular sordera, en su mayoría secundaria a la invasión viral del laberinto. El CMV y el virus de la rubéola causan las infecciones virales prenatales mejor conocidas asociadas a sordera congénita secundaria a la transmisión materno-fetal. El antígeno del CMV ha podido demostrarse en las células del órgano de Corti y en las neuronas del ganglio espiral.

La parotiditis es la causa viral posnatal más frecuente de sordera. Puede inducir una pérdida rápida de la audición, unilateral en el 80% de los casos. En contraste, la infección prenatal de laberinto por el virus de la rubéola suele ser bilateral, con pérdida permanente de las funciones

coclear y vestibular. Se sospecha que varios virus más inducen laberintitis, entre otros los virus de la gripe y el paragripal, el VEB, el virus del herpes y el adenovirus. En esos casos, los especímenes de hueso temporal revelan daño intenso al órgano de Corti, con una pérdida casi total de las células pilosas internas y externas.

Traumatismo acústico

La pérdida auditiva inducida por ruido es un problema significativo en los países industrializados. La exposición laboral o recreativa a tonos o ruidos intensos es capaz de inducir la pérdida temporal o permanente de la audición. El daño más temprano se identifica en las células pilosas externas del órgano de Corti. A la pérdida de las vellosidades auditivas siguen la deformación, el edema y la desintegración de las células pilosas.

El tumor más frecuente del oído interno es el schwanoma

SCHWANOMA: Casi todos los schwanomomas que se encuentran en el conducto auditivo interno derivan de los nervios vestibulares. Los schwanomomas vestibulares, que corresponden a cerca del 10% de todos los tumores intracraneales, son de crecimiento lento y encapsulados. Los tumores mayores protruyen a partir del meato auditivo interno hacia el ángulo pontocerebeloso, y pudieran deformar el tallo cerebral y el tejido cerebeloso adyacente (v. cap. 28). Los schwanomomas inducen síntomas vestibulares y auditivos progresivos de evolución lenta. En la neurofibromatosis tipo 2 se identifican con frecuencia schwanomomas vestibulares bilaterales. Estos schwanomomas son indistinguibles de los de otra etiología (cap 28).

MENINGIOMA: Los meningiomas del ángulo pontocerebeloso se originan a partir de las células meningoteliales de las vellosidades aracnoideas. Las ubicaciones preferidas de estos tumores son el borde esfenoide y la pirámide petrosa. Los meningiomas pueden extenderse hacia el hueso temporal adyacente o los senos de la duramadre (v.cap. 28).

HUESOS**Anatomía**

- Médula ósea
- Riego sanguíneo
- Periostio
- Matriz ósea
- Osteocitos
- Estructura microscópica del tejido óseo
- Cartilago

Formación y crecimiento del hueso

- Osificación primaria
- Osificación secundaria
- Formación de metáfisis
- Obstrucción de las placas de crecimiento

Trastornos de la placa de crecimiento

- Cretinismo
- Síndrome de Morquio
- Acondroplasia
- Escorbuto
- Crecimiento asimétrico del cartilago

Anomalías del modelado

- Osteopetrosis (enfermedad ósea marmórea)
- Displasia diafisaria progresiva

Retraso en la maduración ósea

- Osteogénesis imperfecta
- Encondromatosis

Fracturas

- Cicatrización de fracturas
- Fracturas por esfuerzo

Osteonecrosis (necrosis avascular, necrosis aséptica)**Formación de hueso reactiva**

- Osificación heterotópica
- Calcificación heterotópica
- Miositis osificante

Infecciones

- Osteomielitis
- Tuberculosis
- Sífilis

Histiocitosis de células de Langerhans

- Granuloma eosinofílico
- Enfermedad de Hand-Schüller-Christian
- Enfermedad de Letterer-Siwe

ENFERMEDADES ÓSEAS METABÓLICAS**Osteoporosis**

- Osteoporosis primaria
- Osteoporosis secundaria

Osteomalacia y raquitismo

- Metabolismo de la vitamina D
- Deficiencia de vitamina D en la dieta
- Malabsorción intestinal
- Trastornos del metabolismo de la vitamina D
- Alteración renal del metabolismo de los fosfatos

Hiperparatiroidismo primario**Osteodistrofia renal****Enfermedad ósea de Paget****Enfermedad de Gaucher****Displasia fibrosa****Tumores del hueso benignos**

- Osteoma
- Fibroma no osificante
- Quiste óseo solitario
- Quiste óseo aneurismático
- Osteoma osteoide
- Osteoblastoma
- Condroma solitario
- Condrioblastoma

Tumores óseos malignos

- Osteosarcoma
- Condrosarcoma
- Tumor de células gigantes
- Sarcoma de Ewing
- Mieloma múltiple
- Metástasis óseas

ARTICULACIONES**Clasificación de las articulaciones sinoviales****Estructuras de la articulación sinovial****Artrosis****Enfermedad articular neuropática (articulación de Charcot)****Artritis reumatoide**

- Espondiloartropatía
- Artritis juvenil

Enfermedad de Lyme

Gota

- Gota primaria
- Gota secundaria a enfermedades congénitas del metabolismo
- Gota secundaria

Enfermedad por depósito de dihidropirofosfato de calcio (condrocalcinosis y pseudogota)**Enfermedad por depósito de hidroxapatita cálcica****Hemofilia, hemocromatosis y ocronosis****Tumores y lesiones similares de la articulaciones de aspecto tumoral**

- Quiste sinovial o ganglión
- Condromatosis sinovial
- Tumor tenosinovial de célula gigante

TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS**Tumores y otras enfermedades similares de origen fibroso**

- Fascitis nodular
- Fibromatosis
- Fibrosarcoma
- Sarcoma pleomórfico (histiocitoma fibroso maligno)

Tumores de tejido adiposo

- Lipoma
- Liposarcoma

Rabdomiosarcoma**Tumores de músculo liso****Tumores vasculares****Sarcoma sinovial****HUESOS**

Las funciones del hueso son mecánica, de almacenamiento mineral y hematopoyética. Las funciones mecánicas de los huesos incluyen la protección del tejido cerebral, la médula espinal y los órganos torácicos; son la estructura de soporte interno que da rigidez a las extremidades, y actúan como brazo de palanca en el músculo esquelético. Los huesos son la principal reserva de calcio y el lugar de almacenamiento de otros iones, como el fosfato, el sodio y el magnesio. Los huesos también albergan el tejido hematopoyético en la médula ósea.

Las propiedades mecánicas del hueso se deben a la manera en que está construido y a su arquitectura interna. Aunque es extremadamente delgado, tiene una gran fuerza de tensión. Esta combinación de fuerza y ligereza da como resultado la forma tubular hueca, la formación de capas de tejido óseo y la yuxtaposición interna de la matriz.

El término **hueso** se refiere tanto a un órgano como a un tejido. El "órgano" está formado por tejido óseo, cartílago, grasa, componentes de la médula, vasos sanguíneos, nervios y tejido fibroso. El hueso como "tejido" se describe en términos microscópicos y se define por la relación entre colágeno y estructura mineral de las células óseas.

Anatomía

Desde el punto de vista macroscópico, hay dos tipos de hueso:

- El **hueso cortical**, que es denso, compacto, y cuya capa externa le da la forma característica de hueso. Constituye el 80% del esqueleto. Por su densidad, tiene una función principalmente biomecánica.
- El **hueso grueso esponjoso** (también denominado **esponjoso, trabecular o hueso medular**), que está presente en los extremos de los huesos largos dentro del canal medular. El hueso esponjoso tiene una relación de la superficie con respecto al volumen elevada, y contiene muchas células óseas por unidad de volumen en comparación con el hueso cortical. Los cambios en la velocidad de recambio óseo se manifiestan principalmente en el hueso esponjoso.

Todos los huesos contienen tanto tejido esponjoso como cortical (fig. 26-1), pero la proporción de cada uno difiere. El cuerpo o tallo de los huesos largos tubulares, tales como el fémur, están compuestos de hueso cortical y su médula es principalmente grasa. En los extremos del fémur, la corteza se adelgaza y el hueso esponjoso es la estructura predominante. Por el contrario, en el cráneo está formado por las tablas externa e interna de hueso compacto, con sólo una pequeña cantidad de hueso esponjoso dentro del espacio medular, denominado **díplex**.

La anatomía del hueso se define en relación a la placa de cartílago transversal, la cual está presente en el niño durante el crecimiento. Esta estructura es denominada **placa de crecimiento, placa de cartílago epifisario o fisis** (fig. 26-2). El término **epífisis, metáfisis y diáfisis** se definen en relación con la placa de crecimiento.

- La **epífisis** es la región del hueso que se extiende desde la placa ósea subarticular hasta la base de la placa de crecimiento.
- La **metáfisis** contiene hueso esponjoso y es la región situada a un lado de la placa de crecimiento contraria a la región de la articulación, en donde el hueso se desarrolla con forma tubular o de embudo. La diáfisis corresponde al cuerpo o tallo del hueso, y es la zona situada entre dos metáfisis en un hueso largo tubular.

La **metáfisis** se mezcla dentro de la diáfisis, y es la región en donde el hueso esponjoso desaparece. Esta zona ósea es particularmente importante en infecciones hematógenas, tumores y malformaciones esqueléticas.

Hay otros dos términos esenciales para comprender la organización ósea:

- La **osificación endocondral** es el proceso por el cual el tejido óseo reemplaza al cartílago.
- La **osificación intramembranosa** se refiere al mecanismo por el cual el tejido óseo sustituye al tejido fibroso o membranoso con periostio.

Todos los huesos se forman al menos en parte mediante osificación intramembranosa. Algunos huesos (p. ej., la bóveda craneana) están constituidos exclusivamente por osificación intramembranosa. Desde el punto de vista microscópico, no se puede determinar cuándo un hueso ha sido resultado del reemplazo de cartílago o tejido fibroso. Debido a que los tumores óseos se desarrollan en función de su origen embriológico, no es sorprendente la ausencia de tumores cartilaginosos de los huesos frontales, ya que la bóveda craneana no se origina a partir de cartílago.

La médula ósea se encuentra en el espacio o canal medular

El espacio medular se encuentra dentro de los huesos corticales. Está sostenido por una delgada red de tejido conjuntivo que protege a las células y vasos sanguíneos de la médula ósea. Hay tres tipos de médula evidentes a la inspección macroscópica:

- **Médula ósea roja**, que corresponde a tejido hematopoyético y se encuentra en prácticamente todos los huesos después del naci-

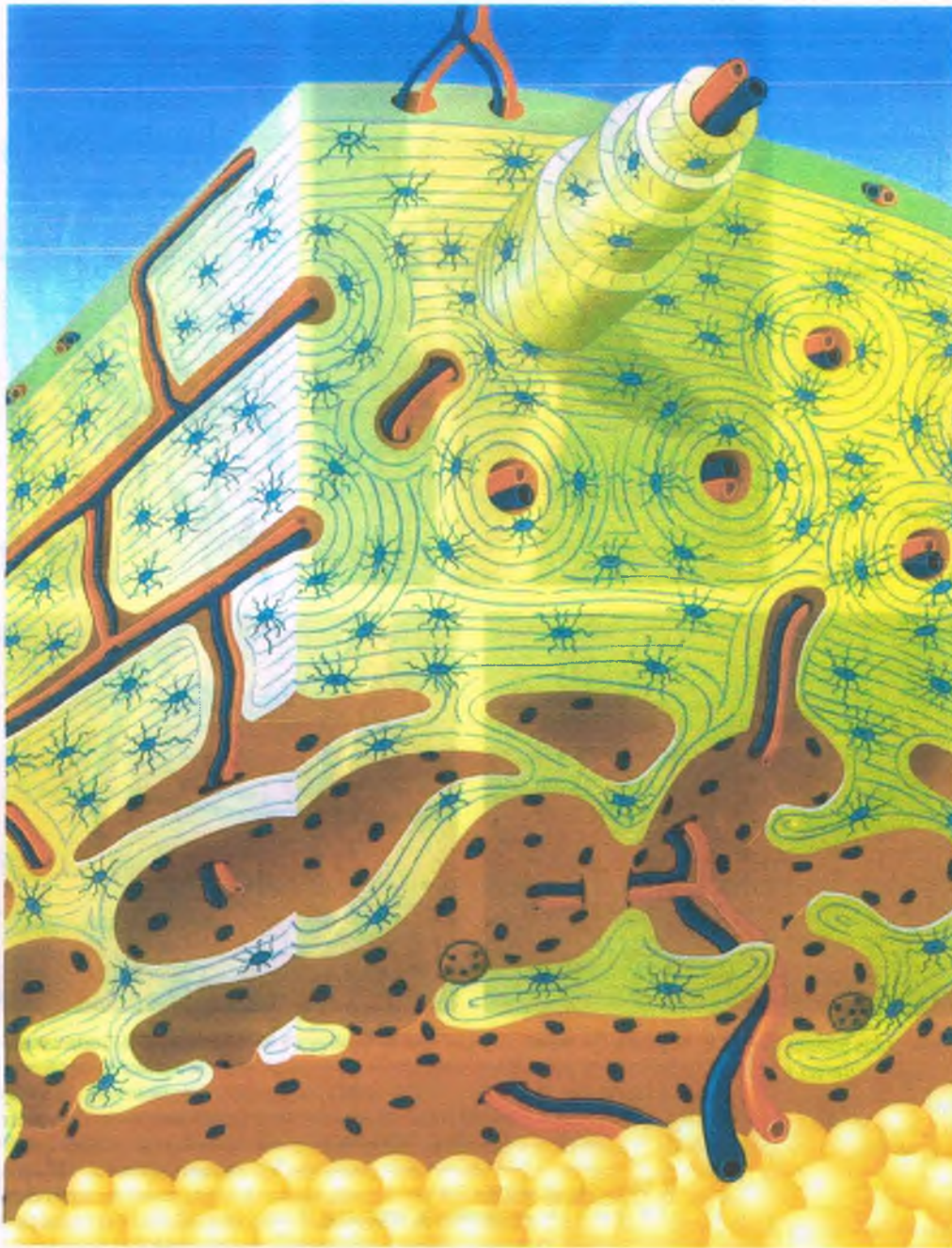


Figura 26-1. Anatomía del hueso. Representación esquemática del hueso cortical y trabecular. Al corte longitudinal (*a la izquierda*) se observan los vasos sanguíneos penetrar el periostio a través de las arterias perforantes periósticas que llegan al hueso perpendicular al eje longitudinal de los canales de Volkmann. Los vasos que transcurren en dirección longitudinal, o paralelo a lo largo de este eje, se localizan en los canales haversianos. Cada arteria se encuentra acompañada por una vena. Dentro de la corteza, los osteocitos se distribuyen en lagunas, y sus procesos celulares se extienden dentro del canaliculo. En el corte transversal (*a la derecha*) se pueden observar los diversos tipos de hueso laminar cortical. El hueso laminar circunferencial está localizado junto al periostio y los bordes del espacio medular. El hueso cortical concéntrico rodea los conductos de Havers para formar la osteona. Cada capa de hueso laminar concéntrico contiene fibras de colágeno de una orientación diferente, de manera que ésta se distribuye de manera también distinta en cada una. El hueso laminar intersticial ocupa el espacio entre dos **osteonas**. El espacio medular se encuentra ocupado con grasa, y el hueso trabecular es contiguo a la corteza. Hay presencia de osteoclastos multinucleados, y osteoblastos en empalizada que rodea las superficies óseas. Las arterias perforantes provenientes del periostio y la arteria nutricia proveniente del espacio medular se comunican dentro de la corteza mediante los conductos de Havers y Volkmann.

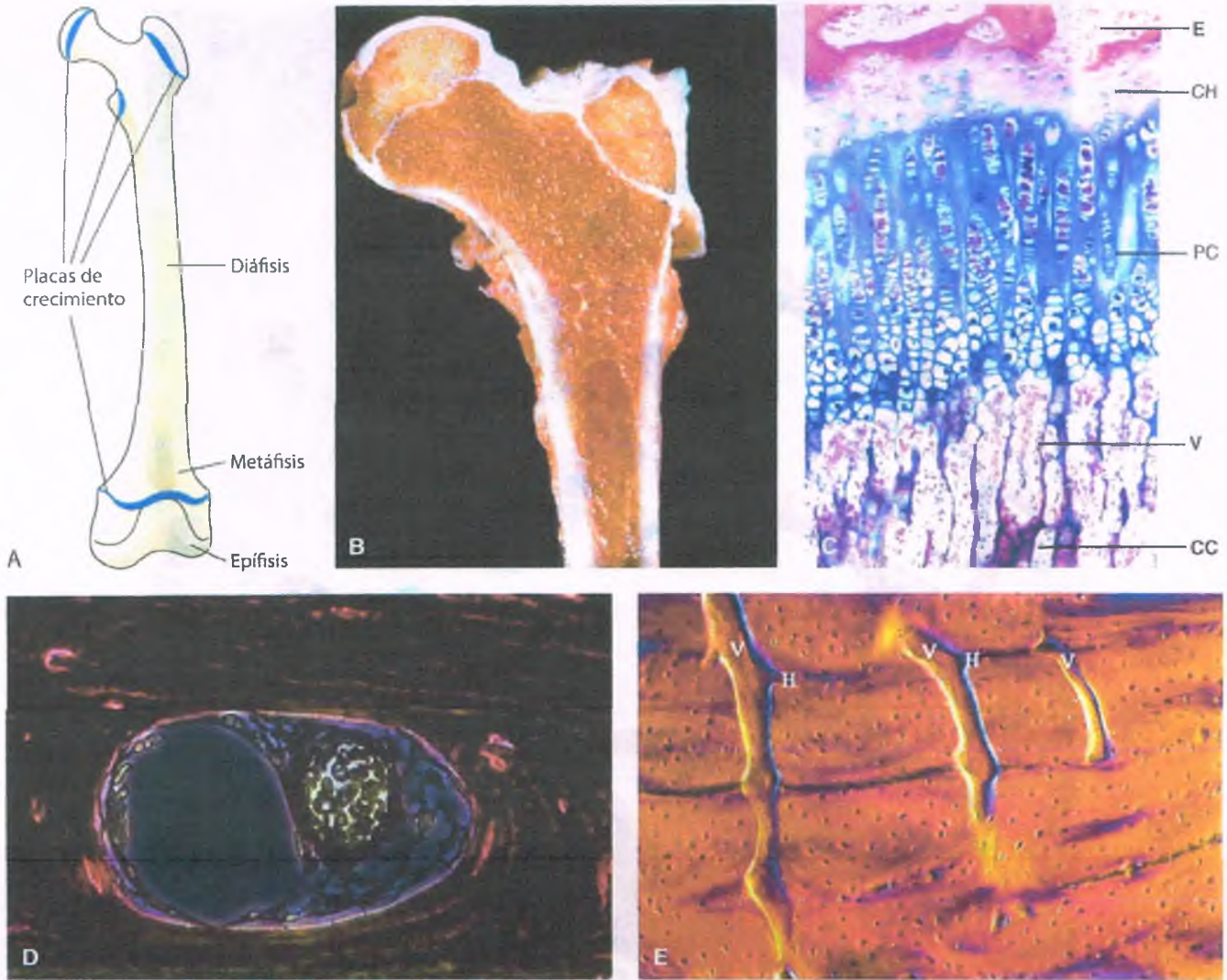


Figura 26-2. Anatomía de los huesos largos. A. Esquema del fémur en que se ilustran sus diversos compartimentos. B. Corte coronal del fémur proximal en el que se ilustran las diferentes estructuras anatómicas del hueso largo. La epífisis de la cabeza femoral y la apófisis del trocánter mayor se encuentran separados por la metáfisis por sus respectivas placas de crecimiento. La corteza y cavidad medular se observan adecuadamente. La cavidad medular contiene hueso esponjoso hasta que la metáfisis se estrecha dentro de la diáfisis (tallo) del hueso, en donde el hueso desaparece casi por completo y es ocupado por la médula. C. Corte de la epífisis con una zona de células de cartilago en proliferación. Debajo de esta zona, las células de cartilago hipertrófico se encuentran distribuidas en columna. En la parte inferior, la matriz de calcificación es invadida por vasos sanguíneos. CC, cartilago calcificado; CH, cartilago hipertrófico; CP, cartilago proliferativo; E, epífisis; V, invasión vascular. D. Conducto de Havers que contiene una vénula (vaso más ancho con pared delgada a la izquierda) y una arteriola (vaso más estrecho con pared más gruesa a la derecha). E. Conductos de Volkmann. En esta fotografía, los tres canales de Volkmann tienen un trayecto paralelo uno respecto al otro (V) y perpendicular a la corteza. Se pueden observar las aberturas de los dos conductos de Havers (H).

miento. Durante la adolescencia, se encuentra limitado al esqueleto axial, que incluye al cráneo, la columna vertebral, el esternón, las costillas, la escápula, las clavículas, la pelvis y la porción proximal del húmero y el fémur. Su presencia también puede ser patológica, dependiendo de la edad del paciente y el sitio en donde se localice. Por ejemplo, la médula ósea roja en la diáfisis femoral de un hombre de 55 años de edad es anormal y puede ser debida a alguna enfermedad subyacente, como leucemia.

- La **médula ósea amarilla** corresponde a tejido graso y se encuentra en los huesos de las extremidades. En una región hematopoyética en condiciones normales, como los cuerpos vertebrales, la presencia de médula ósea amarilla es anormal a cualquier edad.
- La **médula ósea gris o blanca** es deficiente en elementos hematopoyéticos y con frecuencia fibrótica. Siempre es tejido patológico en el

hueso del adulto que ya no está en crecimiento o en regiones distantes a las placas de crecimiento en los niños.

El hueso recibe riego sanguíneo a través de conductos especiales

Los huesos largos tubulares reciben riego sanguíneo a través de fuentes, y contienen conductos que llegan a los tejidos.

- Las **arterias nutricias** penetran el hueso a través del foramen nutricional e irrigan el espacio medular y el tercio interno de una de las mitades de la corteza.

- Las **arterias perforantes** son pequeños vasos rectos que se extienden hacia el interior provenientes de las arterias periólicas en la superficie externa del periostio (la cápsula fibrosa que recubre al hueso). Las arterias perforantes se anastomosan en la corteza con las ramas de las arterias nutricias provenientes del espacio medular.
- Los **conductos de Havers** son espacios del hueso cortical que corren paralelos a lo largo del eje del hueso por una distancia corta para después ramificarse y comunicarse con otros conductos similares. Cada uno contiene uno o dos vasos sanguíneos, linfáticos y algunas fibras nerviosas.
- Los **canales de Volkmann** son espacios situados dentro de la corteza que corren en dirección perpendicular respecto al eje de la corteza que conecta con los conductos de Havers adyacentes. Los conductos de Volkmann también contienen vasos sanguíneos.

Cada arteria tiene una vena correspondiente y, quizá, terminales nerviosas libres. El drenaje venoso proviene de la corteza hacia el exterior por las venas periólicas, o hacia el interior del espacio medular y hacia el exterior por las venas nutricias.

El periostio es la capa que recubre todos los huesos y puede dar lugar a la formación ósea

La capa interna de periostio, la **cambium**, se encuentra unida a la superficie ósea y está constituida por haces de colágeno de distribución laxa con células de tejido conjuntivo en forma de husos y una red de delgadas fibras elásticas. La **capa fibrosa** externa es contigua, con tejido blando y fascia. Está compuesta por tejido conjuntivo denso que contiene vasos sanguíneos.

La matriz ósea es orgánica y altamente mineralizada

El tejido óseo está compuesto por células (10% de su peso), una fase mineralizada (cristales de hidroxiapatita, que representan el 60% del total del tejido) y una matriz orgánica (30%). *De esta manera, excepto por las células que contiene, el hueso es una estructura bifásica formada por una matriz orgánica y otra inorgánica.*

La **matriz mineralizada** está constituida por estructuras de hidroxiapatita poco cristalizada, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Debido a su carga negativa, puede neutralizar gran parte del ácido. Otros iones importantes en el hueso son el carbonato, el citrato, el fluoruro, el cloruro, el sodio, el magnesio, el potasio y el estroncio.

La **matriz orgánica** está constituida por un 88% de colágeno tipo I, un 10% de otras proteínas y un 1% a un 2% de lípidos y glucosaminoglucanos. *Así, el colágeno tipo I constituye en primera instancia la matriz orgánica.* Otras proteínas que incluye son:

- La **osteocalcina** producida por los osteoblastos. La concentración en sangre de esta proteína es un marcador útil de la formación ósea.
- La **osteopontina** y **sialoproteína**, que son proteínas de la matriz ósea que contienen la secuencia de aminoácidos *Arg-Gly-Asp*, la cual es identificada por las **integrinas**. De esta manera, la osteopontina y la sialoproteína ósea quizás ayuden al anclaje de las células a la matriz ósea.

Las células óseas son responsables de mantener la estructura del tejido

Hay cuatro tipos de células en el tejido óseo, cada una de las cuales tiene funciones específicas relacionadas con la formación, reabsorción y modelado del hueso:

CÉLULAS PROGENITORAS ÓSEAS: La célula progenitora ósea, que se diferencia finalmente hacia osteoblastos y osteocitos, se deriva de la célula troncal primitiva. Las células troncales evolucionan hacia adipocitos, mioblastos, fibroblastos u osteoblastos. Las células progeni-

toras óseas se encuentran en la médula, el periostio y todas las estructuras de sostén dentro de la cavidad medular. No pueden ser identificadas más que por microscopía óptica por su tamaño pequeño y forma inespecífica, estrellada o en huso. En respuesta a una señal adecuada, estas células dan lugar a la formación de osteoblastos.

OSTEOBLASTO: Los osteoblastos son células que sintetizan proteínas que producen y mineralizan el tejido óseo. Proviene de sus progenitores mesenquimatosos, que también dan lugar a los condrocitos, los miocitos, los adipocitos y los fibroblastos. Estas grandes células mononucleares y poligonales se encuentran distribuidas de forma lineal a lo largo de la superficie ósea (fig. 26-3 A). Debajo de la capa de osteoblastos se encuentra otra más delgada, eosinofílica, constituida por la matriz orgánica del hueso que aún no ha sido mineralizado, denominada **osteoides**. El tiempo necesario para que se produzca el depósito de osteoides y su posterior mineralización se conoce como **tiempo de mineralización** (aproximadamente 12 días). Su elevada capacidad de síntesis de proteínas se refleja en la abundancia de retículo endoplasmático que contiene, prominencia del aparato de Golgi y de mitocondrias con gránulos ricos en calcio. Los procesos citoplasmáticos que se extienden dentro del osteoides entran en contacto con células inmersas en la matriz denominadas **osteocitos**. El sincicio de osteocitos y osteoblastos quizás tiene como función el evitar el equilibrio entre el calcio óseo (99% del calcio corporal) y el que existe en el espacio extracelular general. Cuando un osteoblasto está inactivo, adquiere una forma aplanada en la superficie del tejido óseo. Contiene fosfatasa alcalina, produce osteocalcina y posee receptores para la hormona paratiroidea (PTH). La colagenasa secretada por los osteoblastos también facilita la actividad osteoclástica. Finalmente, los osteoblastos producen diversos factores de crecimiento incluyendo el factor de transformación del crecimiento- β , el factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I), el IGF-2, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, la interleucina-1 (IL-1), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), que son importantes para la regulación del crecimiento y diferenciación del hueso. Además, los osteoblastos poseen receptores de superficie para diversas hormonas (p. ej., PTH, vitamina D, estrógenos, glucocorticoides, etc.) así como para citocinas y factores de crecimiento. *El osteoblasto tiene un papel determinante en el control de la activación, maduración y diferenciación de los osteocitos.*

OSTEOCITOS: El osteocito es un osteoblasto que se encuentra completamente inmerso en la matriz ósea y aislado en una laguna (fig. 26-3 B). Los osteocitos depositan pequeñas cantidades de hueso alrededor de la laguna, pero con el tiempo pierden la capacidad para sintetizar proteínas. Tienen un pequeño núcleo hiperromático y numerosos procesos que se extienden a través de los conductos óseos denominados **canaliculos** que comunican con aquellos de otros osteocitos y osteoblastos (fig. 26-3 C). *Los osteocitos son quizá las células óseas que reconocen y responden a la fuerza mecánica, por lo que son importantes para la regulación del proceso de modelado del hueso.*

OSTEOCLASTO: Los osteoclastos son las únicas células de reabsorción del hueso. Son de origen hematopoyético y pertenecen a la familia de los monocitos/macrófagos. Hay tres factores principales involucrados en la osteoclastogénesis: 1) el receptor relacionado con TNF RANK (activador del receptor para el factor nuclear- κB [NF- κB]), 2) el ligando RANK (RANKL) y 3) el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). El RANK es expresado por los precursores de osteoclastos. El RANKL y el M-CSF son producidos por los osteoblastos y células del estroma. La unión al RANKL al RANK activa el proceso de señalización de NF- κB , que produce un aumento de la osteoclastogénesis. El M-CSF es necesario para la supervivencia de las células de linaje macrófago/osteoclasto. La **osteoprotegerina**, otra proteína producida por los osteoblastos y también miembro de la familia de los TNF, suprime la interacción entre RANK y RANKL y, en consecuencia, inhibe la osteoclastogénesis.

Los osteoclastos son células multinucleadas que contienen múltiples lisosomas y son ricos en enzimas hidrolíticas. Se encuentran en

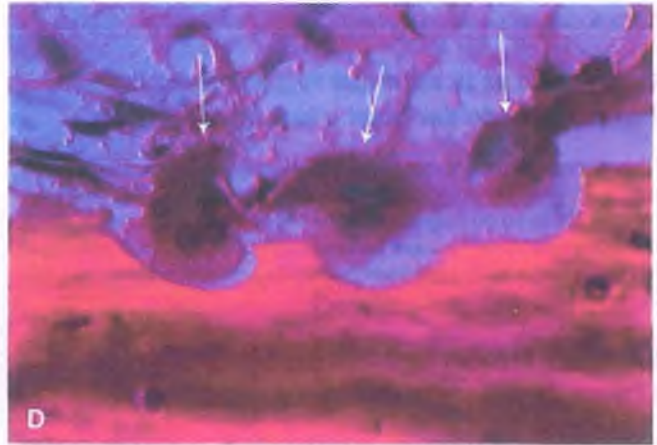
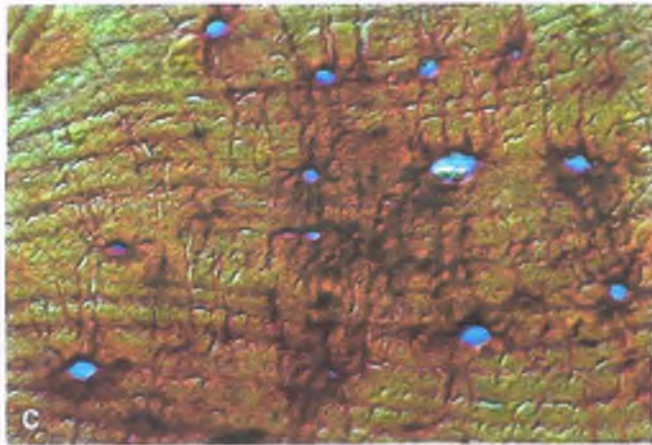
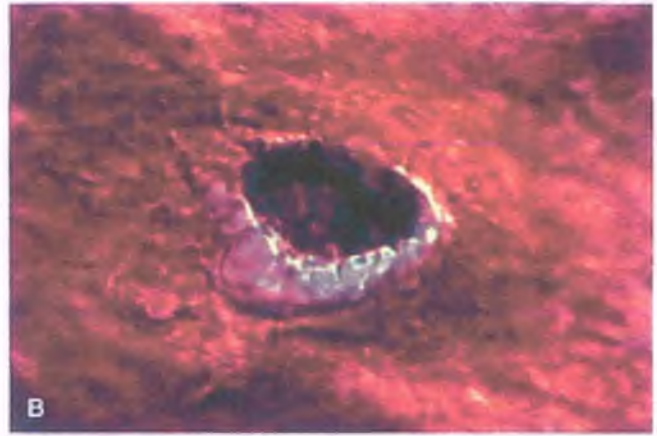
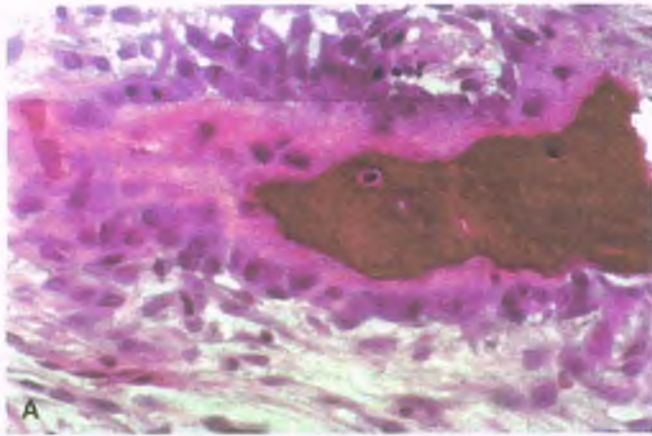


Figura 26-3. **Las células óseas.** **A.** En esta espícula de hueso en desarrollo se observa una capa prominente de osteoblastos redondos distribuidos alrededor de la zona de osteoide de color rosa. La capa de color morado oscuro debajo del osteoide es hueso mineralizado. **B. Osteocitos.** Los osteocitos representan osteoblastos atrapados dentro de la matriz ósea. El espacio que rodea a las células se denomina laguna. Con este grado de aumento, se observan algunas extensiones citoplasmáticas de la célula hacia los estrechos canales del hueso, denominados canaliculos. **C.** La abundancia de procesos osteocíticos intercomunicados a través de la red de canaliculos en el hueso cortical es evidente en este corte. **D. Osteoclastos.** Se observan células gigantes multinucleadas (flechas) en las superficies óseas dentro de pequeñas fosas de reabsorción cóncavas denominadas lagunas de Howship.

pequeñas depresiones, denominadas lagunas de Howship, en la superficie ósea (fig. 26-3 D). Mediante microscopía electrónica, la membrana plasmática adquiere un aspecto rizado polarizado (fig. 26-4) cuando las células entran en contacto y están realizando el proceso de degradación ósea. La reabsorción osteoclástica es un proceso que incluye varias fases que involucran la unión de la célula al hueso mediante integrinas. Se forma una unión hermética que aísla el compartimento extracelular del hueso y la membrana rizada del osteoclasto. Mediante la acción de una bomba de protones, este compartimento se acidifica hasta un pH de 4.5, lo que produce un lisosoma extracelular gigante. Este medio ambiente rico en protones desplaza el mineral óseo, y con ello expone a la matriz ósea orgánica a la degradación por las enzimas lisosomales. Los fragmentos degradados del hueso son transportados al lado opuesto de los osteoclastos para ser liberados en el espacio extracelular.

Aunque los osteoclastos están bien preparados para la reabsorción ósea, solamente funcionan cuando la matriz está mineralizada. *De hecho, cualquier hueso que esté recubierto por osteoide o cartílago sin mineralizar, está protegido contra la actividad osteoclástica.* En el raquitismo (v. a continuación), la placa de crecimiento no se calcifica en condiciones normales; por lo tanto, crece sin reabsorción osteoclástica y se vuelve muy gruesa.

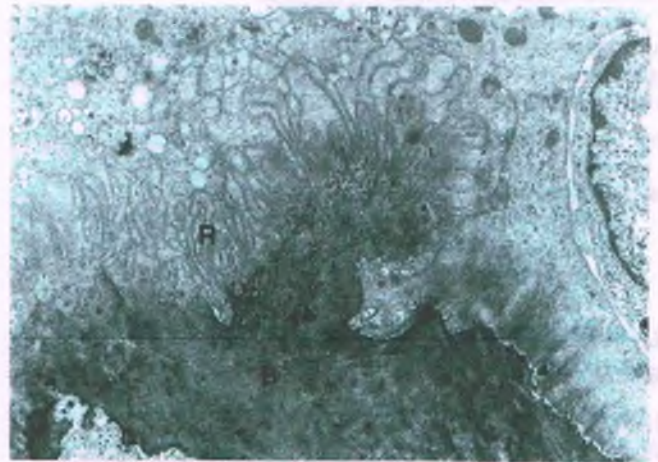


Figura 26-4. **Osteoclasto.** Microfotografía electrónica en la que se observa la membrana rizada (R), que está formada por complejos pliegues internos de la membrana plasmática yuxtapuestos con el hueso (H).

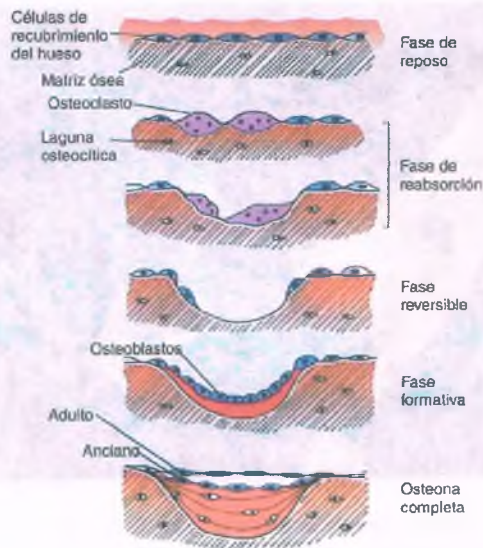


Figura 26-5. Secuencia de modelado óseo. El modelado óseo se inicia con la aparición de osteoclastos en la superficie del hueso previamente cubierto por células fusiformes. Posterior al desarrollo de la bahía de reabsorción, los osteoclastos son reemplazados por osteoblastos, los cuales depositan nuevo hueso. La pérdida ósea que tiene lugar con el envejecimiento (osteoporosis senil) se debe a un llenado incompleto de las bahías de reabsorción.

El modelado constante del hueso es parte normal del mantenimiento esquelético (fig. 26-5). Se inicia por la activación del receptor RANK para citosinas en los osteoclastos. Los factores solubles liberados durante la reabsorción y la PTH ayudan al reclutamiento de osteoblastos hacia el sitio y su posterior activación para formar nuevo hueso. Los osteoclastos poseen receptores para calcitonina, la cual inhibe la actividad osteoclastica. *De esta manera, el modelado óseo incluye el reemplazo de hueso anterior con el recientemente formado mediante el acoplamiento funcional de los osteoclastos y los osteoblastos, término que se conoce como unidad de modelado óseo.* Este proceso permite al hueso adaptarse al estrés mecánico, mantener su dureza y la homeostasis del calcio.

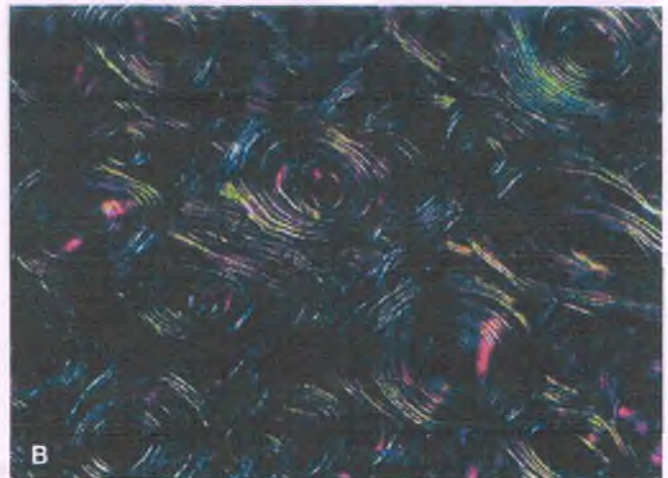
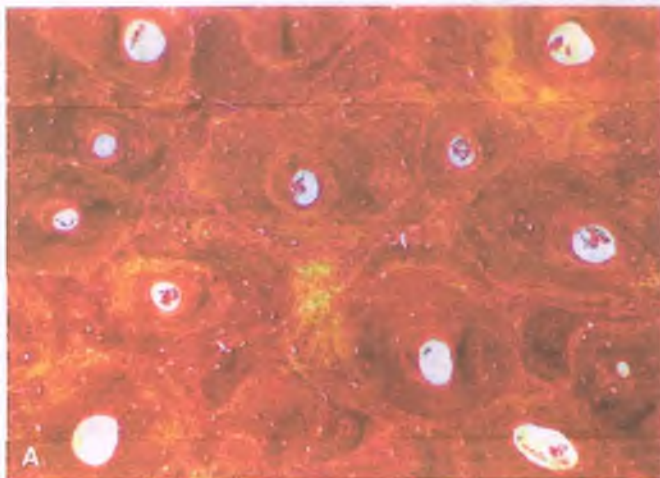


Figura 26-6. Hueso laminar cortical. A. Lámina compacta (corteza) distribuida en forma concéntrica alrededor de los canales de Havers. B. Mismo campo con luz polarizada en el que se observan intercaladas las zonas de luz y oscuridad que corresponden a las fibras de colágeno (continúa).

Hay dos tipos de tejido óseo: hueso laminar y hueso trabecular

Ambos pueden estar mineralizados o sin mineralizar. El hueso sin mineralizar también se denomina osteoide.

Hueso laminar

El hueso laminar se desarrolla de forma lenta y se encuentra altamente organizado. Dado que constituye el tejido óseo más fuerte, forma el esqueleto del adulto. *Cualquier otra variedad de hueso distinta a la laminar en el esqueleto del adulto es anormal.* El hueso laminar se define por 1) fibras de colágeno tipo I distribuidas en forma paralela; 2) escasos osteocitos en la matriz, y 3) osteocitos uniformes en lagunas paralelas al eje principal de las fibras de colágeno. Hay cuatro tipos de hueso laminar (fig. 26-6):

- El **hueso circunferencial** forma la capa perióstica externa y la capa laminar endóstica interna que cubre a la corteza.
- El **hueso laminar concéntrico** se encuentra distribuido alrededor de los conductos de Havers. En dos dimensiones, el hueso laminar concéntrico y sus correspondientes arteria y vena haversiana constituyen la **osteona** (fig. 26-1). En tres dimensiones, la osteona incluye el **sistema de Havers**. Estos cilindros de hueso alrededor de los conductos de Havers corren en dirección paralela al eje principal de la corteza y son el hueso de mayor dureza que existe. Las osteonas sólo se forman si hay una fuerza apropiada. De esta manera, una extremidad con parálisis está constituida en forma exclusiva de corteza mal formada con sistemas de Havers mal formados y hueso laminar circunferencial.
- **Hueso laminar intersticial**, que representa el remanente de hueso laminar circunferencial o concéntrico que ha sido remodelado y que se encuentra incrustado entre las osteonas.
- El **hueso laminar trabecular** que forma el hueso esponjoso de la cavidad medular. Presenta placas de hueso laminar perforado por los espacios medulares.

Hueso trabecular

El hueso trabecular se caracteriza por 1) la distribución irregular de fibras de colágeno tipo I; 2) numerosos osteocitos en la matriz, y 3) una variación en el tamaño y la forma de los osteocitos (fig. 26.7 A, B).

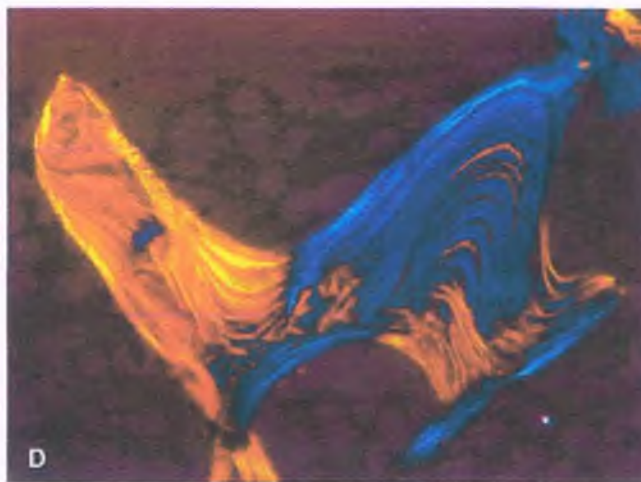
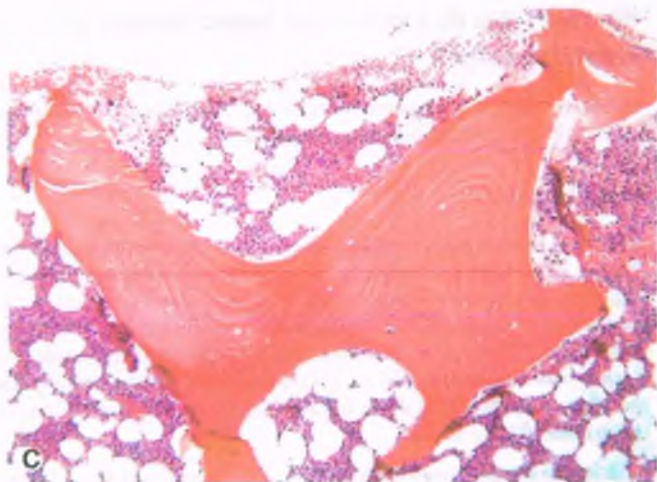


Figura 26-6. (Cont.) **C. Lámina de la esponjosa** en una sola trabécula madura en una vista en campo brillante. **D.** Con luz polarizada se observan las láminas distribuidas en capas con luz y oscuridad, pero éstas son más alargadas que aquéllas en la distribución concéntrica.

El hueso trabecular se deposita con mayor rapidez que el laminar. Se encuentran distribuidas de manera anárquica y poseen una baja fuerza tensil, por lo que sirven como estructura de sostén temporal. No es sorprendente que el hueso trabecular se encuentre durante la etapa fetal, en regiones que rodean tumores e infecciones y como parte del proceso de cicatrización de fracturas. *Su presencia en el esqueleto del adulto es siempre anormal, e indica que se ha producido tejido reactivo en respuesta a algún factor de estrés en el hueso.*

El cartílago, a diferencia del hueso, no contiene vasos sanguíneos, nervios o vasos linfáticos

El cartílago puede calcificarse de manera localizada para lograr mayor resistencia interna en ciertas áreas.

Matriz de cartílago

Al igual que el hueso, el cartílago puede ser considerado un material bifásico, orgánico e inorgánico. En la fase inorgánica, está constituido por cristales de hidroxapatita cálcica, equivalente a aquél presente en la matriz ósea. Sin embargo, la matriz orgánica es muy diferente de la del hueso. En esencia, el cartílago es una estructura hiperhidratada, constituida en un 80% de su peso por agua. El restante 20% está compuesto principalmente por dos tipos de macromoléculas, colágeno tipo II y proteoglicanos. El contenido de agua es extremadamente importante para la función del cartílago articular, ya que garantiza la resiliencia y la capacidad de lubricación de la articulación. Los proteoglicanos son moléculas complejas, compuestas por una proteína central lineal en el centro y estructuras laterales alargadas de polisacáridos denominadas glucosaminoglicanos.

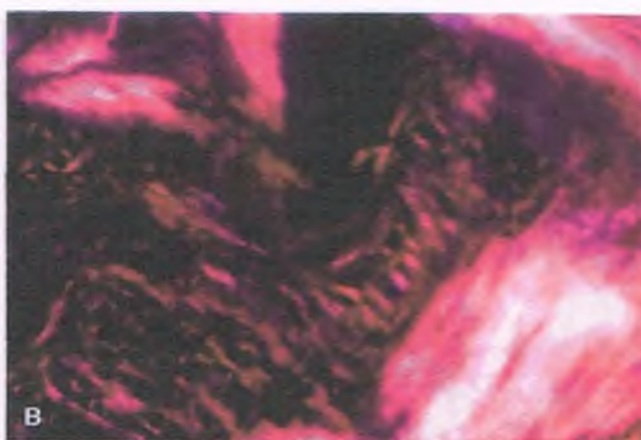
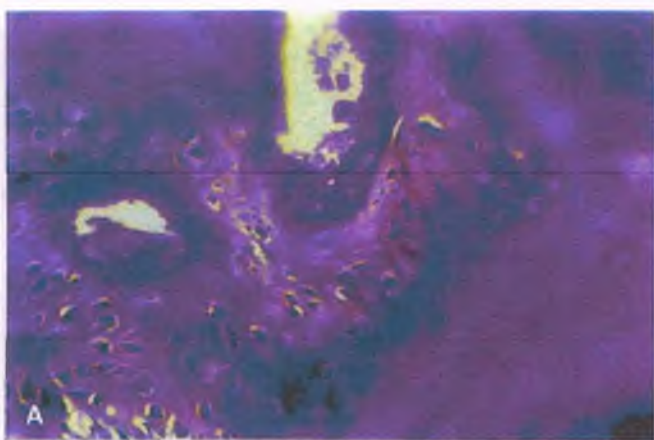


Figura 26-7. Hueso trabecular. **A.** En este corte, el hueso trabecular es parte del proceso de reparación temprano de una fractura. Obsérvese que en el área de formación de hueso nuevo, hay muchos osteocitos que varían en su tamaño, pero son principalmente grandes con lagunas prominentes (comparar con el área de hueso maduro *abajo a la derecha*). **B.** Este mismo corte visto con luz polarizada. Obsérvese que las fibras de colágeno están distribuidas en un patrón que semeja el patrón de fibras de un tejido de arpillera.

Estas moléculas son polianiónicas debido a la presencia regular de grupos carboxilo y sulfatos a lo largo de ellas. Los glucosaminoglucanos del cartilago están constituidos por tres cadenas largas, no ramificadas, que se repiten, formadas por sacáridos polidiméricos: sulfato de condroitina 4, sulfato de coindritina 6 y queratán sulfato. Los sulfatos de condroitina son los más abundantes, y constituyen del 55 al 90% de la matriz del cartilago, dependiendo de la edad del tejido.

Tipos de cartilago

Hay tres tipos de cartilago:

- **Cartilago hialino:** Es el prototipo del cartilago, constituye el cartilago de las articulaciones; el cartilago de los huesos en desarrollo; las placas de crecimiento; el cartilago costochondral; los cartilagos de la tráquea, los bronquios y la laringe, y los cartilagos de la nariz. El cartilago hialino es más común en los tumores, en el callo de la fractura en recuperación y en zonas con relativa escasez de vasos sanguíneos.
- **Fibrocartilago:** Este tejido es en esencia cartilago hialino que contiene numerosas fibras de colágeno tipo I que le confieren resistencia y estructura. Se encuentran en el anillo fibroso de los discos intervertebrales, tendones y ligamentos, meniscos, la sínfisis del pubis y los sitios de inserción de la cápsula articular. El fibrocartilago también se presenta en el callo de la fractura.
- El **cartilago elástico** se encuentra en la epiglotis, los cartilagos aritenoides de la laringe y en el pabellón auricular externo.

Condrocitos

Los condrocitos derivan de las células mesenquimatosas primitivas, que son similares a los precursores de las células óseas. Los condroblastos dan lugar a los condrocitos. La activación del factor de transcripción SOX9 es fundamental para la formación de condrocitos, y el SOX9 se expresa en las neoplasias cartilaginosa. Al igual que en el hueso, la célula que destruye el cartilago calcificado es el osteoclasto.

Formación y crecimiento del hueso

El tejido óseo se desarrolla solamente mediante crecimiento por aposición, definido como el depósito de nueva matriz en la superficie preexistente de una superficie adyacente de osteoblastos. Por el contrario, prácticamente todos los demás tejidos, en especial el cartilago, aumentan mediante proliferación de células intersticiales dentro de una matriz, así como por crecimiento aposicional.

El desarrollo óseo en el feto sigue una secuencia estereotipada. La mayor parte del esqueleto (excepto el cráneo y la clavícula), se desarrollan a partir de cartilago inmaduro presente durante el desarrollo fetal. Este cartilago es posteriormente reabsorbido y reemplazado por hueso, un proceso denominado **osificación endocondral**. El desarrollo del hueso puede ser ilustrado utilizando una extremidad como ejemplo.

El proceso de osificación primaria sucede de acuerdo a una secuencia temporal definida

1. **Cartilago inmaduro:** A la quinta semana de gestación, se forma una delgada capa de células mesenquimatosas entre el ectodermo y el endodermo del primordio de la extremidad y se condensa dentro de un centro de cartilago hialino. Este lecho de cartilago embrionario es el precursor de los futuros huesos largos de las extremidades. La cápsula fibrosa del cartilago se denomina **pericondrio**. El ancho del cartilago embrionario está aumentado por el crecimiento por aposición de los condroblastos, los cuales depositan matriz cartilaginosa en la superficie interna del pericondrio. Al mismo tiempo, el lecho cartilaginoso aumenta su longitud por crecimiento aposicional e intersticial de los condrocitos. En esta etapa, el "hueso" largo está formado principalmente por cartilago.
2. **El centro primario de osificación:** El lecho vascular aumenta, y el pericondrio presenta depósitos de hueso trabecular en la superficie del centro cartilaginoso. Este cilindro de hueso trabecular es el centro primario de osificación, debido a que es el primer tejido óseo en formarse. El pericondrio se denomina, a partir de ese momento, **periostio** (fig. 26-8 A).
3. **Cilindrización:** Dentro del lecho cartilaginoso, los condrocitos forman columnas proliferativas, las cuales eventualmente pueden pre-

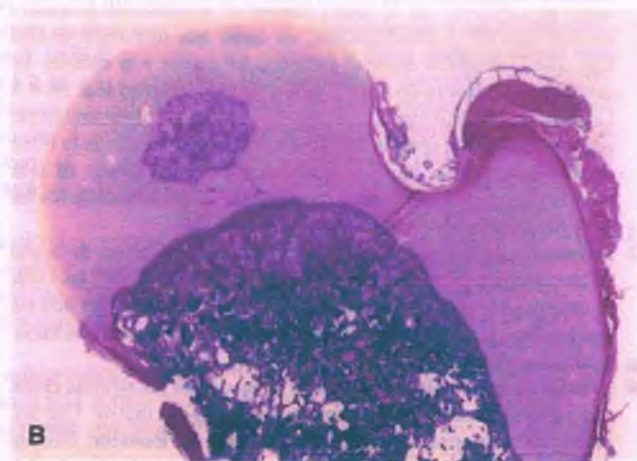


Figura 26-8. Osificación primaria. A. Corte de hueso tubular corto en el que se muestra el primer depósito de tejido óseo verdadero en la porción externa de la mitad del tallo del cartilago a lo largo del cual se forma una zona hueca en el centro para dar lugar a las espículas mixtas de cartilago y hueso (esponjosa primaria). B. Corte de la cabeza femoral en el que se observa el **centro de osificación secundaria**.

sentar calcificación focal. La calcificación es la señal para la reabsorción osteoclástica y la invasión por vasos dentro de la masa cartilaginosa. De esta manera, la osificación endocondral temprana tiene lugar después de que el cartilago ha desarrollado una zona hueca en el centro del lecho cartilaginoso. Esta "cavitación" del centro cartilaginoso formará el futuro espacio medular. El ahuecamiento progresivo de la diáfisis se denomina **cilindrización**.

4. **Primario esponjoso:** Los condrocitos aumentados de volumen, e hipertróficos, situados en la porción central del cartilago comienzan a morir. Aumenta la invasión de capilares. Las superficies de los centros de cartilago calcificado son envueltas por hueso trabecular y por acción de los osteoblastos, los cuales llegan a través del tejido mesenquimatoso pluripotencial que entra con los capilares. Este centro cartilaginoso, rodeado por hueso trabecular, se denomina **esponjoso primario o trabéculas primarias**. Es el primer hueso formado después de la sustitución del cartilago.

La cavitación continúa a lo largo de la futura diáfisis a través de cada uno de los extremos del hueso. Entretanto, el hueso aumenta en anchura mediante crecimiento óseo por aposición por el crecimiento circunferencial perióstico, lo cual hace que haya mayor cantidad de hueso trabecular para formar la futura corteza.

En la osificación secundaria, el cartilago es estimulado y transformado para convertirse en hueso

Al igual que sucede en el cartilago, hay un conjunto de acontecimientos programados similares al esponjoso primario que determinan la formación del futuro hueso. El cartilago en reposo (reserva) es estimulado para formar columnas de cartilago proliferativo, que posteriormente evolucionan a condrocitos hipertrofiados y, eventualmente, a cartilago calcificado.

1. **El centro secundario de osificación** (fig. 26-8 B): También denominado **centro de osificación epifisario**, esta estructura se forma en los extremos del hueso cuando el cartilago es reabsorbido. El crecimiento centrífugo de la osificación secundaria se denomina **hemisferización** y se produce en forma simultánea al desarrollo longitudinal de la cavidad medular de la diáfisis.
2. **Formación de la placa de crecimiento:** Conforme los extremos óseos se expanden en la futura diáfisis se produce un proceso de hemisferización y cilindrización, en tanto que una zona de cartilago queda atrapada entre el extremo del hueso y la diáfisis. Este cartilago está destinado a ser la **placa de crecimiento** (fig. 26-9 A). La placa de crecimiento es una capa de cartilago modificado situado entre la diáfisis y la epífisis. Su estructura es prácticamente la misma desde la etapa fetal hasta la maduración del esqueleto. *El crecimiento de la placa controla el crecimiento longitudinal de los huesos y finalmente determina la talla del adulto.*
3. **Estructura de la placa de crecimiento:** Los condrocitos de la placa de crecimiento están distribuidos en columnas verticales, las cuales, en tres dimensiones, corresponden en realidad a hélices. En una vista longitudinal, la placa de crecimiento, procedente de la epífisis hacia la metáfisis, se divide en zonas (figs. 26-2 B y 26-9).
 - La **zona de reserva (reposo)** que es irrigada por las arterias epifisarias y que tiene condrocitos pequeños y muy poca matriz. Una zona periférica adicional, conocida como **zona de Ranvier**, descansa directamente sobre el pericondrio.
 - La **zona proliferativa** es la siguiente zona en profundidad, en la que hay proliferación activa de condrocitos, tanto en sentido longitudinal como transversal, aunque la dirección predominante de crecimiento es longitudinal. En una placa de crecimiento muy activa, las zonas proliferativas abarcan la mitad del grosor de la placa.

- La **zona hipertrófica** es la siguiente, en ella se observa un aumento significativo en el tamaño de los condrocitos. La matriz intercelular es prominente, y una zona densa, la **matriz territorial**, rodea a los condrocitos.
- La **zona de calcificación** es una zona cartilaginosa cercana a la metáfisis, en donde la matriz se encuentra mineralizada.
- La **zona de osificación** es la región en donde el hueso es recubierto por una superficie de cartilago calcificado. Los capilares crecen dentro del cartilago calcificado y dan acceso a los osteoclastos, los cuales reabsorben mucho de la matriz calcificada. Las paredes verticales residuales de cartilago calcificado actúan como la estructura de sostén para el depósito de hueso.

Los mecanismos moleculares que regulan el crecimiento endocondral están comenzando a ser definidos. La proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), secretada por las células pericondriales y los condrocitos, favorece la proliferación de estos últimos. La deficiencia de PTHrP conlleva un retraso importante del crecimiento y la deformación de las placas de crecimiento. El regulador del desarrollo "hedgehog" de la India (Ihh) también está involucrado en la maduración de la placa de crecimiento al actuar en conjunto con la PTHrP. Un tercer factor de importancia involucrado en la regulación de la placa de crecimiento es el factor de crecimiento de fibroblasto (FGF). El receptor-3 de FGF (FGFR3) se expresa en los condrocitos que se encuentran en fase de proliferación y su activación produce la inhibición de la proliferación de la placa de crecimiento. Las mutaciones del FGFR3 producen la interrupción del crecimiento (p. ej., acondroplasia u otras formas de enanismo) o aceleran el crecimiento.

La formación de la metáfisis se denomina canalización

Tiene lugar en el anillo de Delacroix, un manguito perióstico de hueso que rodea el cartilago epifisario. Una capa de osteoclastos periósticos reabsorbe la corteza, de manera que adopta una forma de embudo o flauta. Al mismo tiempo, el hueso osteoblástico endóstico se deposita para mantener y contener la reabsorción osteoclástica. El resultado final es la formación de un hueso con forma de embudo o flauta.

La placa de crecimiento está normalmente obstruida a una edad específica para cada hueso

El cierre de la placa de crecimiento (fig. 26-9 B) es inducido por las hormonas sexuales y se produce en etapa más temprana en las niñas en comparación con los niños. La renovación de los condrocitos se retrasa y finalmente se interrumpe. Toda la placa es eventualmente reemplazada por hueso. En algunas personas, la placa ósea transversa representa el sitio de cierre que puede ser observada en la radiografía.

Trastornos de la placa de crecimiento

El cretinismo produce un defecto de la maduración del cartilago

El cretinismo se debe a **deficiencia materna de yodo** (v. cap. 21) y tiene un efecto muy importante en el esqueleto. La hormona tiroidea tiene un papel en la regulación de los condrocitos, los osteoblastos y los osteoclastos mediante la producción de citosinas y otros factores involucrados en el desarrollo y crecimiento del hueso. El crecimiento lineal está severamente afectado, lo que produce enanismo, con extremidades desproporcionadamente cortas en relación con el tronco. El retraso en el cierre de las fontanelas produce un tamaño anormalmente grande de la cabeza. Hay retraso en el cierre de la epífisis, que se manifiesta en las radiografías como un efecto punteado de estas regiones. Presentan caída de los dientes deciduales y retraso en la erupción de las piezas dentales permanentes.

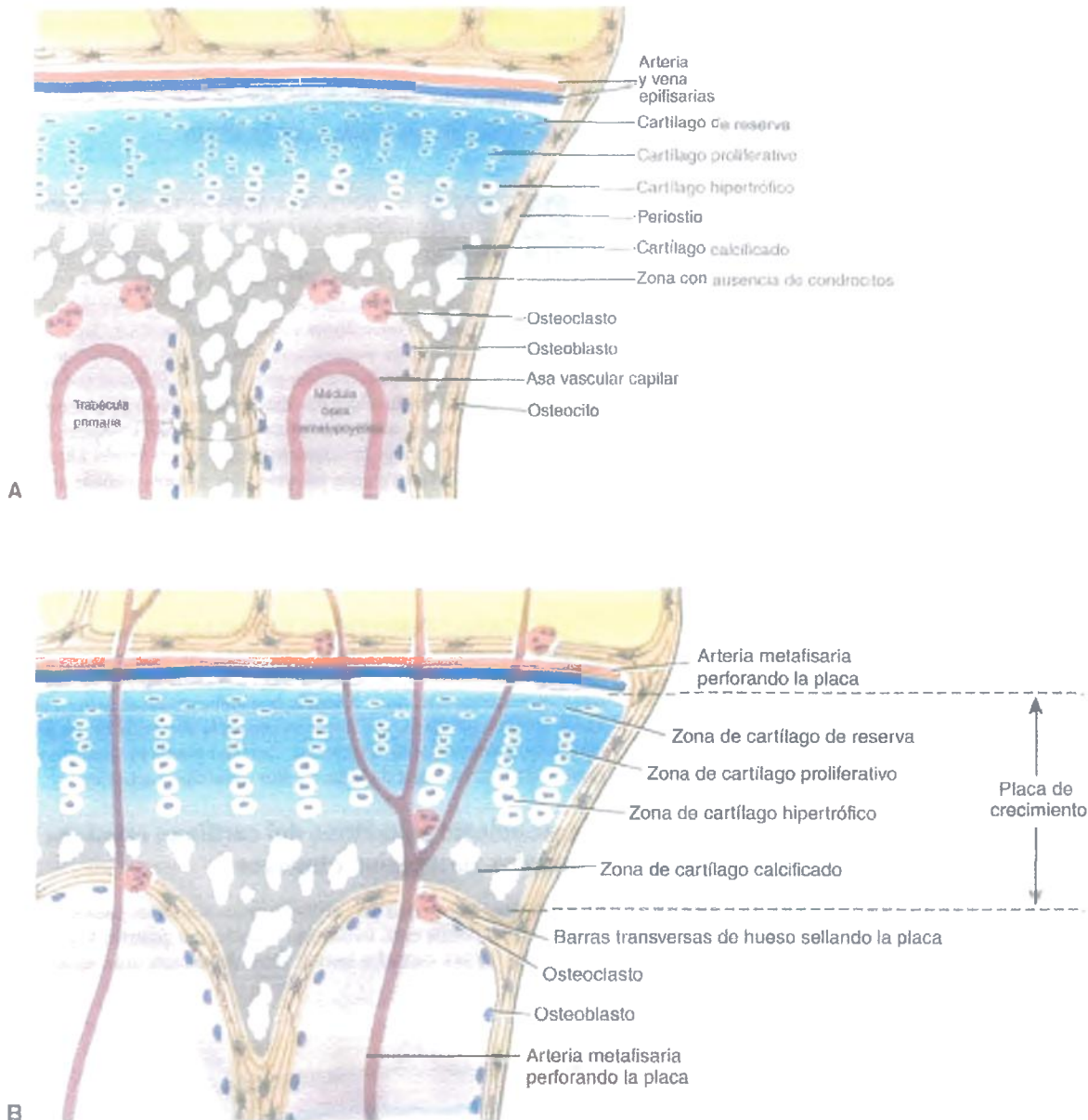


Figura 26-9. Anatomía de la placa de crecimiento epifisaria. A. Placa de crecimiento epifisaria normal. La epífisis está separada de la placa epifisaria mediante placas transversales de hueso, que sellan la placa, de manera que solamente crece hacia la metáfisis. Se ilustran las diferentes zonas del cartilago. Conforme el cartilago calcificado migra hacia la metáfisis, los condrocitos mueren y las lagunas quedan vacías. En la interfase de la placa epifisaria y la metáfisis, los osteoclastos se convierten en cartilago calcificado, acompañando el vaso capilar desde los vasos metafisarios. Los osteoblastos siguen a los osteoclastos y se ubican debajo del osteoide en el centro del cartilago, formando entonces el esponjoso primario o trabeculado primario. **B. Cierre normal.** El cartilago epifisario termina de crecer, y los vasos metafisarios penetran la placa cartilaginosa. Las barras transversales de hueso separan la placa de la metáfisis.



PATOLOGÍA: En el cretinismo, los condrocitos no siguen la secuencia endocondral en orden. En lugar de ello, la maduración de las zonas hipertrofiadas está retrasada y la zona de cartilago proliferativo es estrecha. Por lo tanto, la osificación endocondral no se produce de manera apropiada, y las barras transversales de hueso en la unión metafisaria no sellan la placa de crecimiento. Aunque la placa de crecimiento se mantiene abierta, el fallo en la osificación endocondral produce enanismo grave. La deformación epifisaria presente en la radiografía se debe a la penetración incompleta de los centros secundarios de osificación de la epífisis.

El síndrome de Morquio se caracteriza por el depósito de mucopolisacáridos en los condrocitos

Muchas de las mucopolisacaridosis (cap. 6) producen deformidad esquelética, atribuible al depósito de mucopolisacáridos (glucosaminoglucano) en los huesos en desarrollo. Un ejemplo es el síndrome de Morquio (mucopolisacaridosis tipo IV), que produce una forma particularmente grave de enanismo, en la que hay además defectos dentarios,

retraso mental, opacidades corneales y aumento de la excreción urinaria de queratán sulfato.

La acondroplasia es una forma de enanismo hereditario causada por falta de desarrollo de la placa de crecimiento

La acondroplasia se refiere a un síndrome de enanismo con extremidades cortas y macrocefalia que se debe a una incapacidad para la formación de cartilago epifisario normal. Es la forma más común de enanismo genético (1:15,000 nacidos vivos) y se hereda como un rasgo autosómico dominante. Casi todos los casos se deben a nuevas mutaciones. La talla promedio del adulto en la acondroplasia es de 131 cm en el hombre y 125 cm en la mujer. El enanismo acondroplásico tiene un desarrollo mental normal y una expectativa de vida promedio normal. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan cifoescoliosis severa y sus complicaciones.

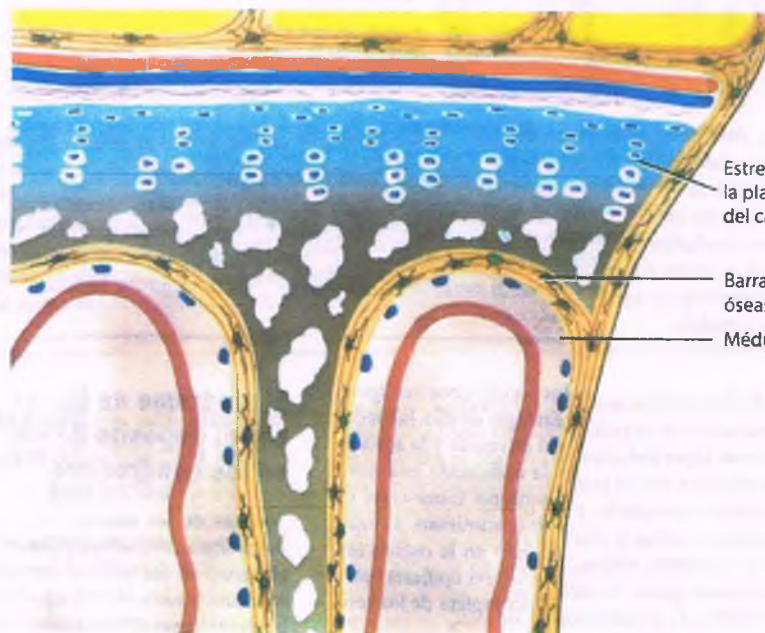


PATOGENIA MOLECULAR: La acondroplasia es causada por la mutación activadora de FGFR3 codificada en el cromosoma 4 (p16.3). Esta mutación inhibe la diferenciación y proliferación de los condrocitos, la cual retrasa el desarrollo de la placa de crecimiento.



PATOLOGÍA: La placa de crecimiento en la acondroplasia está muy adelgazada, y la zona de cartilago proliferativo está ausente o muy disminuida (fig. 26-10). La zona de calcificación provisional, cuando está presente, sufre osificación endocondral, pero a una velocidad muy baja. La barra transversa de hueso con frecuencia sella la placa de crecimiento, evitando mayor formación de hueso y favoreciendo el enanismo. Es interesante destacar que los centros secundarios de osificación y cartilago articular son normales. Debido a que la osificación intramembranosa no está afectada, el periostio funciona de manera normal y los huesos se vuelven muy cortos y gruesos. Por las mismas razones, la cabeza de estos individuos parece anormalmente grande, en comparación con los huesos formados

Figura 26-10. Placa de crecimiento epifisario en el enanismo acondroplásico. En la acondroplasia, la placa epifisaria tiene muy disminuido su grosor y las zonas de cartilago proliferativo están prácticamente ausentes. La actividad osteoclástica es mínima y la interfaz entre la placa y la metáfisis con frecuencia está sellada por barras transversales de hueso que evitan mayor osificación endocondral. Como resultado, los huesos se acortan.



por los cartilagos de la cara. La columna vertebral tiene una longitud normal, pero las extremidades son anormalmente cortas.

El escorbuto es ocasionado por la deficiencia de vitamina C en la dieta



PATOGENIA MOLECULAR Y PATOLOGÍA: La hidroxiprolina y la hidroxilisina son importantes para estabilizar la estructura en hélice del colágeno y los puentes cruzados de las fibras de tropocolágeno dentro de la estructura molecular característica del colágeno. La vitamina C es un cofactor para la hidroxilación de la prolina y la lisina. Los cambios esqueléticos presentes en el escorbuto se deben a una deficiencia en la función osteoblástica. El hueso trabecular no se forma debido a que los osteoblastos no lo producen ni tampoco producen el entrecruzamiento normal del colágeno. Los condrocitos en la placa de crecimiento continúan creciendo. La zona de cartilago calcificado puede volverse muy notable, debido a que presenta importante calcificación. Los osteoclastos reabsorben esta zona, pero el esponjoso primario no se forma apropiadamente, y por lo tanto hay perforación vascular irregular de la placa de cartilago.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En la actualidad, el escorbuto es una enfermedad rara (v. cap. 8). En los pacientes con escorbuto hay alteraciones en la cicatrización de las heridas y en el crecimiento óseo. Además, la membrana basal de los capilares se encuentra dañada, por lo que es común la presencia de sangrado capilar en diversas partes del cuerpo. También puede presentarse sangrado subperióstico, que da lugar a dolor muscular y articular.

El crecimiento asimétrico del cartilago ocasiona trastornos vertebrales y tumores

El crecimiento asimétrico del cartilago, como ocurre en pacientes con rodilla valga y rodilla vara, tiene lugar cuando una parte de la placa de crecimiento, ya sea medial o lateral, crece de manera más rápida con

respecto a la otra. La mayoría de los casos son hereditarios, pero las fuerzas mecánicas, tales como traumatismo cerca de la placa de crecimiento, pueden estimular un lado, de manera que crece más rápido o de modo asimétrico. Además del efecto estético, esta situación puede requerir corrección para evitar mayor asimetría y, en algunos casos, pérdida del cartilago articular y destrucción de la articulación.

Escoliosis y cifosis

La escoliosis es una curvatura lateral anormal de la columna vertebral, más común en adolescentes de sexo femenino. La cifosis se refiere a una curvatura anormal en el plano anteroposterior. Cuando ambas situaciones están presentes, se utiliza el término cifoescoliosis.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Los cuerpos vertebrales crecen en longitud (altura) a partir de las placas terminales de las vértebras, las cuales corresponden a las placas de crecimiento de los huesos tubulares largos. Al igual que en los huesos tubulares, los cuerpos vertebrales aumentan de ancho mediante crecimiento óseo por aposición a partir del periostio. En la escoliosis, por razones desconocidas, una parte de la placa terminal crece más rápido que la otra, lo que produce una curvatura lateral de la columna vertebral.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El tratamiento es la aplicación de una fuerza apropiada en el cuerpo vertebral mediante tirantes correctores o fijación interna para enderezar la columna vertebral. Si la cifoescoliosis es grave, los pacientes pueden desarrollar enfermedad pulmonar crónica, corazón pulmonar y problemas articulares, principalmente en la cadera.

Osteocondroma

El osteocondroma es un defecto en el desarrollo del esqueleto, que se origina por un defecto en el anillo de Ranvier de la placa de crecimiento. El osteocondroma solitario es la forma más común de esta lesión. El tumor puede ser extirpado si se desea por razones estéticas o porque comprima una arteria o un nervio. Algunos casos de tumores de gran tamaño se relacionan con el embarazo y la lactancia.

FACTORES ETIOLÓGICOS: El anillo de Ranvier es la guía para el crecimiento del cartilago de la placa a través de la metafisis. Si el anillo de Ranvier está ausente o es deficiente, el crecimiento de la placa cartilaginosa se desplaza hacia la porción lateral de los tejidos blandos. Los vasos que se originan en la médula ósea del hueso se extienden dentro de la masa cartilaginosa. La continuación de este proceso da como resultado un osteocondroma cubierto con cartilago y presencia de tejido óseo (fig. 26-11), el cual tiene una continuidad directa con la cavidad medular ósea del hueso original.

PATOGENIA MOLECULAR: Se han identificado alteraciones citogénéticas en osteocondromas esporádicos y hereditarios, incluyendo los cromosomas 8q24, 11p11-p13 y 19p, en donde los genes supresores tumorales *EXT1*, *EXT2* y *EXT3* están localizados respectivamente. Los genes *EXT* quizá estén involucrados en la proliferación y diferenciación de condrocitos al afectar la vía del hedgehog de la India-proteína relacionada con PTH (Ihh-PTHrp), la cual es vital para el desarrollo apropiado de los huesos endocondrales. Las mutaciones *EXT* inducen aumento de la proliferación de condrocitos y afectan al proceso de diferenciación, lo cual puede alterar la dirección de crecimiento de los condrocitos y dar lugar al desarrollo de osteocondromas.

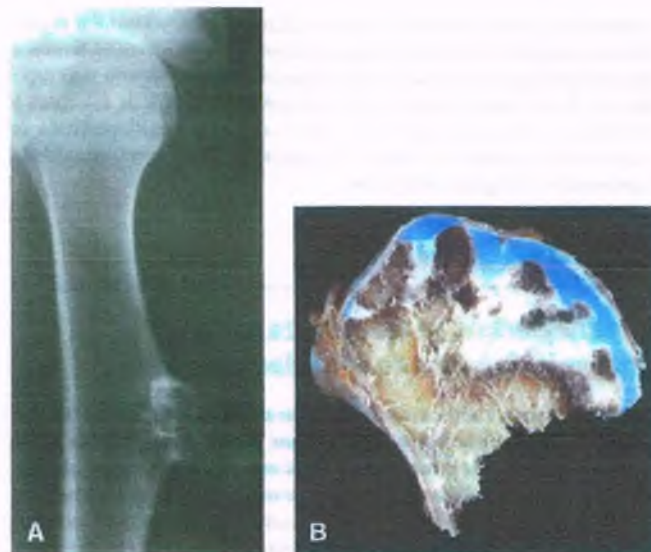


Figura 26-11. Osteocondroma. A. Radiografía de un osteocondroma del húmero en la que se observa una lesión en contigüidad directa con el espacio medular óseo. B. Al corte transversal del osteocondroma, se observa una capa de cartilago calcificado que recubre a tejido óseo esponjoso mal organizado.

PATOLOGÍA: Los osteocondromas tienden a crecer fuera de la articulación. En las radiografías, las masas cartilaginosas se encuentran en continuidad directa con el hueso del cual se originan y carecen de la corteza subyacente. Desde el punto de vista histológico, se trata de una masa ósea cubierta por cartilago rodeada por una superficie de membrana fibrosa, que es el pericondrio. La osificación endocondral activa profunda de la capa de cartilago produce la protuberancia ósea observable.

OSTEOCONDROMATOSIS MÚLTIPLE HEREDITARIA: Esta enfermedad autosómica dominante se caracteriza por la presencia de numerosos osteocondromas. La osteocondromatosis múltiple hereditaria es una de las enfermedades musculoesqueléticas hereditarias más comunes y es causada por la pérdida de la función de los genes *EXT1* o *EXT2*. Aunque no es tan común como el osteocondroma solitario, la variedad hereditaria no es rara, con una incidencia de alrededor de 1 cada 50,000. Se presenta principalmente en hombres, pero debido a su expresión variable, las mujeres al parecer sanas de una familia afectada pueden transmitir la enfermedad.

PATOLOGÍA: Cada lesión individual en la osteocondromatosis múltiple es idéntica al osteocondroma solitario. En casos graves de osteocondromatosis hereditaria, puede producirse enanismo debido al desplazamiento lateral de la placa de crecimiento longitudinal por el osteocondroma. Los metacarpos pueden estar acortados y por lo que se desarrolla pronación o supinación fija si las lesiones se presentan en el antebrazo e interfieren con la función de la articulación de la muñeca. Otras alteraciones pueden ser causadas por la asimetría en la longitud de las piernas y alteraciones en la función articular por la presencia de estas estructuras. El condrosarcoma es una complicación rara.

Hemihipertrofia

La hemihipertrofia se refiere a diversas enfermedades en las que las placas de crecimiento de las extremidades son estimuladas para crecer de manera rápida y cursar con osificación endocondral prolongada. La extremidad correspondiente se torna más larga que la del lado

contrario. La infección de la región metafisaria puede estimular el crecimiento rápido de la placa. Una malformación arteriovenosa también puede causar que una placa de crecimiento se desarrolle con más rapidez que la del lado contrario, al igual que la presencia de fracturas y tumores cercanos a la placa. En algunos casos, la hemihipertrofia es parte de un síndrome hereditario. Los niños con hemihipertrofia aislada tienen mayor riesgo de neoplasias.

Anomalías del modelado

La osteopetrosis se caracteriza por la presencia de hueso de densidad anormal

La osteopetrosis, también conocida como enfermedad ósea marmórea o enfermedad de Albers-Schönberg, es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias raras, en las que la masa esquelética está aumentada como resultado de una densidad ósea anormal. La forma autosómica recesiva más común es grave, en ocasiones conduce a la muerte de lactantes y niños. La muerte de los niños con esta variante grave se debe a una importante anemia, el atrapamiento de pares craneales, hidrocefalia e infección. Hay una forma más benigna, que se transmite como un rasgo autosómico dominante y que se observa en adultos y adolescentes, asociada con anemia leve o ausencia de síntomas.

PATOGENIA MOLECULAR: El hueso esclerótico de la osteopetrosis es resultado de un fallo en la reabsorción del hueso por los osteoclastos. La enfermedad es causada por mutaciones en los genes que regulan la formación o la función de los osteoclastos. Las mutaciones más comunes causan defectos en la acidificación ósea, la cual es necesaria para su reabsorción. Entre estas mutaciones se encuentran la del gen *TCIRG1* (bomba de protones de los osteoclastos; autosómica dominante), del gen *CLCN7* (canal del cloro de los osteoclastos; autosómico recesivo) y el gen de la anhidrasa carbónica II (autosómica recesiva). Otras mutaciones que causan osteopetrosis incluyen las relacionadas con factores de transcripción o citosinas necesarias para la diferenciación de los osteoclastos.



PATOLOGÍA: Debido a que la función de los osteoclastos está interrumpida, la osteopetrosis se caracteriza por 1) la retención de esponjoso primario con sus centros de cartílago; 2) la falta de tunelización de la metafisis, y 3) el engrosamiento de la corteza. Esto da como resultado la formación de huesos cortos, en forma de bloque, radiodensos, por lo que se denomina *enfermedad ósea marmórea* (fig. 26-12). Estos huesos son extremadamente radioopacos y pesan de 2 a 3 veces más de lo normal. Sin embargo, en realidad son débiles debido a que su estructura está intrínsecamente desorganizada y no pueden resistir las líneas de fuerza. El cartílago mineralizado también es débil y frágil, por lo que los huesos osteopetróticos tienden a fracturarse. A la inspección macroscópica, los huesos con osteopetrosis presentan un ensanchamiento de la metafisis y la diáfisis, lo que les da un aspecto característico en "matraz de Erlenmeyer". Desde el punto de vista histológico, el tejido óseo es extremadamente irregular, y casi todas las zonas contienen un centro cartilaginoso. Dependiendo de la mutación, los osteoclastos pueden estar ausentes, presentes en un número normal e incluso ser abundantes. En caso de osteopetrosis caracterizada por un número normal o aumentado de osteoclastos, el defecto molecular se debe a un gen involucrado en la función de los osteoclastos, más que a su formación.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La supresión de la hematopoyesis en la osteopetrosis se debe al reemplazo de la médula ósea por hojas de osteoclastos anormales o una

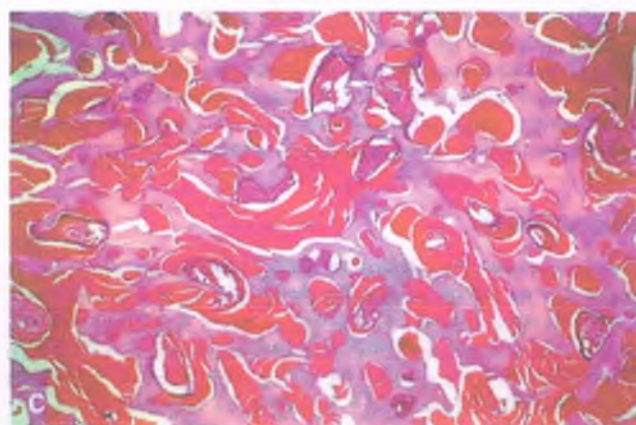
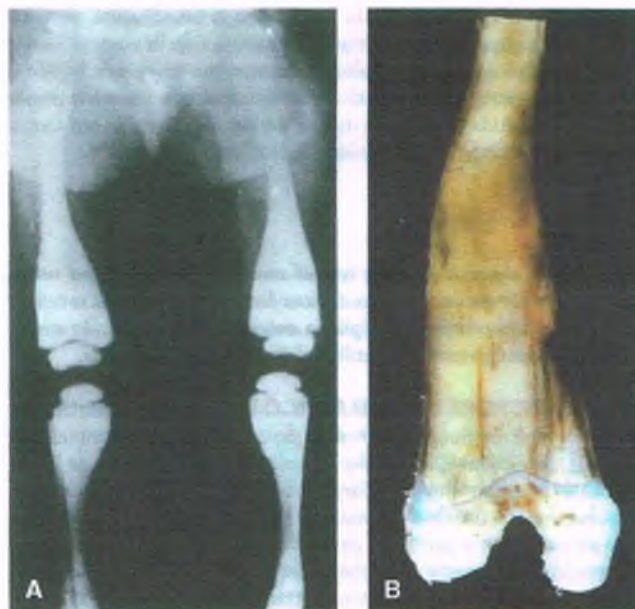


Figura 26-12. Osteopetrosis. A. Radiografía de un niño en el que se observa una importante deformación y aumento de la densidad ósea de las extremidades inferiores, característica de la "enfermedad ósea marmórea". B. La inspección macroscópica de la muestra de fémur muestra la obstrucción del espacio medular por hueso muy denso. C. Microfotografía del hueso de un niño con osteopetrosis autosómica recesiva en el que se observa una desorganización de las trabéculas óseas por retención de la esponjosa primaria (espículas mixtas) y la posterior obstrucción del espacio medular óseo por esponjosa secundaria. El resultado es la completa desorganización de las trabéculas y la ausencia de médula ósea.

importante fibrosis. La supresión de la médula ósea en pacientes con la forma maligna de osteopetrosis puede ser suficientemente grave para producir anemia o pancitopenia graves. Para compensar la pérdida de la hematopoyesis de la médula ósea, se produce hematopoyesis extramedular en lugares como el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos, por lo que estas estructuras aumentan de tamaño. El estrechamiento del foramen neural ocasiona el atrapamiento de pares craneales y posteriormente el estrangulamiento de los nervios, que puede ocasionar ceguera y sordera. La osteopetrosis puede ser tratada mediante trasplante de médula ósea, que permite la formación de nuevos clones de osteoclastos funcionales.

La displasia diafisaria progresiva se caracteriza por un engrosamiento de los huesos largos

La displasia diafisaria progresiva (enfermedad de Camurati-Engelmann) es una enfermedad autosómica dominante en niños en la que el proceso de cilindrización no se lleva a cabo de forma apropiada, lo que da como resultado un engrosamiento simétrico y un aumento del diámetro de las diáfisis de los huesos largos. Se debe al aumento de la formación de hueso relacionada con una mutación en el péptido del factor de transformación del crecimiento- β . La enfermedad afecta principalmente al fémur, la tibia, el peroné, el radio y el cúbito. Los pacientes presentan dolor en las regiones afectadas, fatiga, atrofia muscular y alteraciones en la marcha.

Retraso en la maduración ósea

La osteogénesis imperfecta se caracteriza por la presencia de colágeno tipo I anómalo

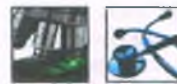
La osteogénesis imperfecta (OI) se refiere a un grupo de enfermedades autosómicas dominantes en su mayoría, hereditarias del tejido conjuntivo, causadas por mutaciones en el gen que codifica para la síntesis del colágeno tipo I, que afecta al esqueleto, las articulaciones, los oídos, los ligamentos, los dientes, las escleróticas y la piel (v. cap. 6). Hay cuatro tipos bien identificados de OI, cada uno con diferente estructura genética y cuadro clínico.

PATOGENIA MOLECULAR: La patogenia de la OI se debe a diferentes mutaciones del *COL1A1* y el *COL1A2*, que codifican para las cadenas α_1 y α_2 del procolágeno tipo I, la principal proteína estructural del hueso. Estos genes se encuentran en los cromosomas 17 (17q21.3-q22) y 7 (7q21.3-q22), respectivamente. Una mutación puntual que afecta el residuo de glicina tanto en el *COL1A1* como en el *COL1A2* es la anomalía más común en la OI. En tanto que las mutaciones del

gen *COL1A1* se presentan en todos los tipos de OI, las mutaciones del gen *COL1A2* se presentan en los tipos II, III y IV de OI. Las mutaciones del gen *COL1A1* afectan a tres cuartas partes de la molécula de colágeno tipo I, con lo que la mitad de las moléculas contiene una cadena anormal pro- α_1 y una cuarta parte contiene dos cadenas anormales pro- α_1 . Por el contrario, las mutaciones en el gen *COL1A2* afectan sólo a la mitad de las moléculas de colágeno sintetizadas. El fenotipo resultante varía desde un cuadro leve hasta uno mortal, dependiendo de cuál gen esté afectado, la localización en la triple hélice del colágeno en la que se produce la sustitución y qué aminoácido es sustituido por glicina.

Osteogénesis imperfecta tipo I

La OI tipo I es el fenotipo más leve. Se hereda de forma autosómica dominante, y se caracteriza por múltiples fracturas después del nacimiento, una esclerótica de color azul y anomalías en la audición. En algunos pacientes hay anomalías en la dentición también muy evidentes (dentinogénesis imperfecta).



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Las primeras fracturas se presentan después de que el niño comienza a sentarse y caminar. Pueden presentar cientos de fracturas al año de edad con el menor movimiento o traumatismo. En las radiografías, los huesos se observan extremadamente adelgazados, de aspecto delicado y curvatura anormal (fig. 26-13 A). El colágeno tiene una menor fuerza de tensión y la mineralización ósea es anormal. La combinación de estas alteraciones explica la tendencia a la fractura de los huesos en la OI. En la enfermedad, hay insuficiente formación de hueso, lo que ocasiona la disminución del grosor de la cortical y la menor cantidad de hueso trabecular. Cuando se presentan fracturas, el callo puede ser tan extenso que semeje un tumor (fig. 26-13 B). Conforme el niño crece, las fracturas tienden a disminuir en gravedad y frecuencia, y la estatura en general es normal.

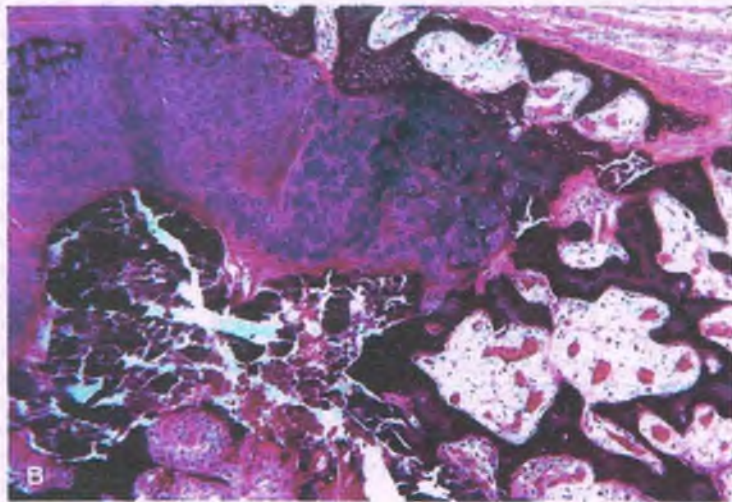


Figura 26-13. Osteogénesis imperfecta. A. Radiografía en la que se observa el aspecto de notable delgadez del húmero y los huesos del antebrazo. Se observa un callo por una fractura en la porción proximal del cúbito. B. En la microfotografía del callo de la fractura se observa gran cantidad de cartílago (arriba a la izquierda). La corteza es delgada y está formada por hueso trabecular hipercelular.

Las escleróticas están muy adelgazadas, con un color azulado atribuible a la coroides subyacente. Hay pérdida progresiva de la audición, que puede ocasionar sordera total en la edad adulta, debido a la fusión de la cadena oscicular del oído. La laxitud articular que acompaña a la enfermedad puede propiciar cifoescoliosis y pie plano. Debido a la hipoplasia de la dentina y la pulpa, los dientes suelen estar deformados y adquieren un color azul amarillento.

Osteogénesis imperfecta tipo II

La OI tipo II es una enfermedad perinatal, mortal, con un patrón de herencia autosómico dominante. Los recién nacidos afectados pueden presentarse como mortinatos o morir a los pocos días después de nacer, debido a las múltiples fracturas que sufren en esta etapa. Tienen una estatura notablemente corta, con importante deformidad de las extremidades. Casi todos los huesos presentan fracturas durante el proceso del parto o durante las contracciones uterinas previas. Al igual que en la OI tipo I, presentan escleróticas de color azulado.

Osteogénesis imperfecta tipo III

La OI tipo III es una variante progresiva, altamente deformante de la enfermedad, que se caracteriza por muchas fracturas óseas, retraso del crecimiento y deformidad grave del esqueleto. El patrón de herencia es por lo general autosómico dominante, aunque (en casos raros) se han reportado formas autosómicas recesivas. Las fracturas se presentan al nacimiento, pero los huesos son menos frágiles que en la variante tipo II. Estos pacientes pueden presentar acortamiento grave de la estatura debido a fracturas óseas progresivas y cifoescoliosis grave. Aunque las escleróticas pueden tener color azulado al nacimiento, se tornan blancas poco tiempo después. Son comunes las anomalías dentarias.

Osteogénesis imperfecta tipo IV

La OI tipo IV es similar a la tipo I, excepto porque las escleróticas son normales. Esta enfermedad tiene una presentación heterogénea y pueden haber o no alteraciones dentarias. En esta variante, la presencia de puentes cruzados anormales en el colágeno da como resultado unas fibrillas delgadas, delicadas y débiles de la proteína. Este colágeno anormal no permite la maduración de la corteza ósea, de manera que al nacimiento la corteza del hueso es similar a la del feto. La corteza está constituida por hueso trabecular y pequeñas zonas de hueso laminar. Con el paso de los años, la corteza madura, pero esto no se produce sino hasta la adolescencia, o inclusive más tarde. En cualquier caso, la frecuencia de las fracturas tiende a disminuir después de un largo período. Estos pacientes son tratados de forma vigorosa con dispositivos ortopédicos, incluyendo bastones insertados en la cavidad medular ósea para evitar el efecto de acortamiento por múltiples fracturas.

Otros tipos de OI (tipos V, VI, VII y VIII) han sido identificados en fecha reciente a partir de un grupo heterogéneo tipo IV basado en características clínicas, genéticas e histológicas óseas.

No hay un tratamiento único para las OI. El trasplante de médula ósea con células precursoras óseas, los factores de crecimiento, los bisfosfonatos y la terapia genética pueden mejorar la síntesis de colágeno, pero se están realizando estudios clínicos con el fin de modificar la evolución y gravedad de la enfermedad. Debido a la presencia de callos por fractura muy notables, no es sorprendente que casos raros de OI hayan sido confundidos con osteosarcoma.

La encondromatosis se caracteriza por múltiples tumores cartilagosos

La encondromatosis, también conocida como enfermedad de Ollier, se caracteriza por el desarrollo de numerosas masas cartilagosas que



Figura 26-14. Encondromatosis múltiple (enfermedad de Ollier). Radiografía de la mano en donde se observan crecimientos bulbosos que representan masas nodulares formadas por cartilago hialino, que en ocasiones está mezclado con cartilago mixoide más primitivo.

pueden ocasionar deformidades óseas. Esta enfermedad no es estrictamente un trastorno por retraso en la maduración del hueso, sino por la presencia de cartilago hialino residual, cartilago embrionario o cartilago de las placas de crecimiento que no presenta osificación endocondral y permanece en los huesos. En consecuencia, los huesos muestran múltiples masas de tipo tumoral con cartilago hialino de distribución anormal (encondromas), con zonas de cartilago proliferativo e hipertrofico (fig. 26-14). Estos tumores tienden a localizarse en las metáfisis. Conforme continúa el crecimiento, los encondromas se ubican en la diáfisis de adolescentes y adultos.

La encondromatosis es asimétrica y puede causar deformidades óseas. Hasta qué punto los encondromas representan verdaderas neoplasias es motivo de debate, pero presentan una fuerte tendencia a cambios malignos hacia condrosarcomas en la etapa adulta. Por lo tanto, un paciente con encondromatosis que padece un dolor en aumento o mayores anomalías en algún sitio, debe ser evaluado para descartar un sarcoma subyacente.

El encondroma solitario tiene características histológicas similares a la enfermedad de Ollier y afecta principalmente a los huesos tubulares de las manos y pies. Rara vez se maligniza.

El síndrome de Maffucci se caracteriza por múltiples encondromas y hemangiomas cavernosos o de células en huso. Por lo general, se manifiesta en la infancia temprana y puede ocasionar una importante deformidad esquelética. El condrosarcoma se desarrolla hasta en la mitad de todos los pacientes con síndrome de Maffucci. La incidencia de tumores malignos en otros órganos también es mayor en pacientes con este síndrome.

PATOGENIA MOLECULAR: La mayoría de los casos de encondromatosis son esporádicos pero se han descrito formas familiares con probable patrón de heren-

cia autosómico dominante. Estudios recientes han evidenciado mutaciones en el gen *PTHRI*, que codifica para el receptor de PTH y la proteína relacionada con PTH, en algunos casos de endochondromatosis. La mutación produce una sustitución en el dominio extracelular del receptor, que aumenta la señal de adenosina monofosfato 3',5'-cíclica (AMPC). El receptor mutante puede retrasar la diferenciación de los condrocitos al activar el proceso de señalización "hedgehog", lo cual da como resultado la formación de múltiples masas cartilaginosas características de la enfermedad.

Fracturas

La lesión ósea más común es la fractura, la cual puede definirse como una pérdida de la continuidad del hueso. Una fuerza perpendicular al eje longitudinal del hueso da como resultado una fractura transversa. Una fuerza aplicada a lo largo del eje longitudinal del hueso produce una fractura por compresión. Una fuerza de torsión da como resultado una fractura en espiral, y la combinación de fuerzas y compresión puede causar angulación y desplazamiento de los extremos fracturados.

Una fuerza suficientemente fuerte para fracturar el hueso también puede dañar los tejidos blandos adyacentes. En esta situación, con frecuencia hay 1) importante necrosis muscular; 2) hemorragia debida a desgarramiento de los lechos capilares y de los grandes vasos en los tejidos blandos; 3) desgarramiento de los sitios de inserción tendinosos y sitios de fijación de los ligamentos, y 4) inclusive daño nervioso, causado por estiramiento o desgarramiento directo de los nervios.

La curación de las fracturas se divide en las fases inflamatoria, de reparación y modelado

La duración de cada fase (fig. 26-15) depende de la edad del paciente, el sitio de la fractura, el estado general de salud del paciente y su estado nutricional, así como la magnitud de daño a los tejidos blandos. Los factores locales, tales como el riego vascular y las fuerzas mecánicas en el sitio, también tienen un papel en la reparación de la fractura. En la curación de la fractura ósea, cualquier otra formación de tejido óseo en el sitio de la fractura representa una curación incompleta.



PATOLOGÍA:

Fase inflamatoria

En los primeros 1 a 2 días después de la fractura, hay rotura de vasos sanguíneos del periostio y de los músculos y tejidos blandos adyacentes, que producen una notable hemorragia. Se presenta una importante necrosis ósea en el sitio de la fractura, debido a la rotura de los grandes vasos en el hueso y la interrupción de la continuidad de los vasos corticales (es decir, los conductos de Volkmann y Havers). *El hueso muerto se caracteriza por la ausencia de osteocitos y lagunas osteocíticas vacías.*

En 2 a 5 días, la hemorragia forma un coágulo de gran tamaño, que debe ser reabsorbido para que la fractura pueda curarse. La formación de nuevos vasos se produce en la periferia de este coágulo. Al final de la primera semana, casi todo el coágulo se ha organizado por la invasión de los vasos sanguíneos y el desarrollo temprano de fibrosis. El hueso inicial, que es en todos los casos trabecular, se forma después de 7 días. *Éste corresponde a hueso "cicatricial".* Dado que la formación de hueso requiere de un adecuado riego sanguíneo, empiezan a aparecer espículas de hueso trabecular en la periferia del coágulo. Las células mesenquimatosas pluripotenciales de los tejidos blandos y dentro de la médula ósea dan lugar a los osteoblastos, que

sintetizan hueso trabecular. En casi todas las fracturas se forma cartílago, y en ocasiones se reabsorbe mediante osificación endocondral. El tejido de granulación que contiene hueso o cartílago se denomina **callo**. El hueso trabecular también se forma dentro de la cavidad de la médula ósea en el borde del coágulo sanguíneo debido a que hay presencia de tejido vascular.

Fase de reparación

La fase de reparación se presenta en la primera semana después de la fractura y puede durar meses, dependiendo del grado de movimiento y fijación de la fractura. En esta etapa, la inflamación aguda desaparece. Las células pluripotenciales se diferencian hacia fibroblastos y osteoblastos. La reparación se origina en la periferia hacia el centro de la fractura y tiene dos objetivos: 1) organizar y reabsorber el coágulo sanguíneo y, lo más importante; 2) la formación de nuevos vasos sanguíneos para la formación del callo, el cual es el puente para la reparación de la fractura. Los acontecimientos que conllevan a la reparación son los siguientes:

1. Conjuntos de osteoclastos dentro de los conductos de Havers que forman los llamados **conos de corte**, que perforan la corteza a través del sitio de la fractura. Los nuevos vasos sanguíneos que acompañan al cono de corte, suministran nutrientes a estas células y proporcionan más células pluripotenciales para la renovación celular.
2. Al mismo tiempo, el callo externo, el cual se encuentra en la superficie del hueso y está formado por periostio y células mesenquimatosas del tejido blando, continúa creciendo hasta llegar al sitio de la fractura.
3. De manera simultánea, el callo interno o endóstico se forma dentro de la cavidad medular ósea y crece hacia afuera del sitio de la fractura.
4. Los conos de corte corticales alcanzan el sitio de la fractura y en los extremos de los huesos fracturados comienzan a aparecer más romos y lisos por la acción de modelado de los osteoclastos.
5. Lo mismo sucede en la cara endóstica de la corteza, conforme el callo interno adopta su respectiva forma en el sitio de la fractura.
6. En las grandes zonas de cartílago, los vasos sanguíneos de reciente formación invaden el cartílago calcificado, después de lo cual la secuencia endocondral duplica la formación normal del hueso en la placa de crecimiento.

Fase de remodelado

Varias semanas después de la fractura, el crecimiento interno del callo ha sellado los extremos óseos e iniciado el proceso de modelado. En esta fase, el hueso es reorganizado hasta recuperar la corteza original. En ocasiones, el hueso es suficientemente fuerte para ser caracterizado como una fractura clínicamente curada, pero desde el punto de vista biológico, la fractura aún no ha sido reparada y el proceso de modelado continúa incluso años. Por ejemplo, el callo de las fracturas costales puede persistir durante toda la vida debido al continuo movimiento ocasionado por la respiración que tracciona los vasos sanguíneos y mantiene el callo cartilaginoso. En los niños, en quienes las placas de crecimiento están todavía abiertas, el modelado normal del hueso en crecimiento puede no implicar la formación de callo, por lo que la fractura puede no ser identificable en una etapa más tardía de la vida. De manera similar, el modelado normal en un niño puede permitir el corregir la angulación del hueso en el sitio de la fractura. Si la fractura es cercana a la placa de crecimiento, la diferencia en la velocidad de crecimiento de la placa, también puede corregir la angulación. Sin embargo, en el adulto, debido a que las placas ya han cerrado, la angulación con frecuencia requiere de dispositivos externos o internos.

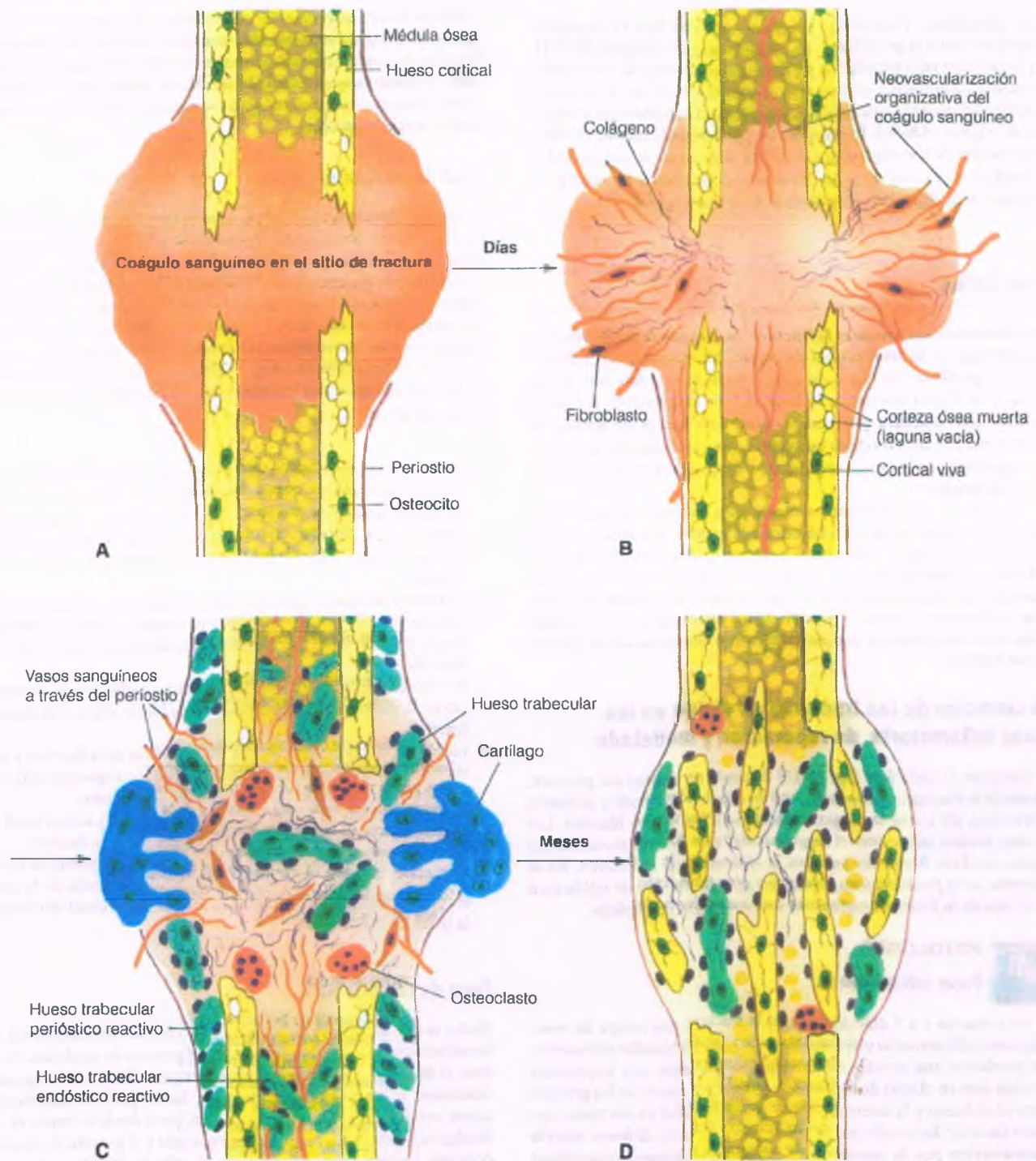


Figura 26-15. Cicatrización de una fractura. **A.** Poco después de ocurrida la fractura, se forma un extenso coágulo de sangre en el subperiostio y el tejido blando, así como en la cavidad de la médula ósea. El hueso en el sitio de la fractura tiene un borde dentado. **B.** En la **fase inflamatoria** de curación de la fractura se produce la neoformación de vasos sanguíneos y se inicia el proceso de organización del coágulo sanguíneo. Debido a que los osteocitos en el sitio de la fractura están necróticos, la laguna está vacía. Los osteocitos de la corteza también están necróticos en el sitio de la fractura, lo que origina una interrupción traumática del riego sanguíneo de las arterias perforantes hacia el periostio. **C.** La **fase de reparación** de la curación de la fractura se caracteriza por la formación de un callo de cartilago y hueso trabecular cerca del sitio fracturado. Los bordes dentados de la corteza original han sido remodelados y erosionados por los osteoclastos. El espacio medular ha sido revascularizado y contiene hueso trabecular reactivo, así como la región perióstica. **D.** En la **fase de remodelación**, durante la cual la corteza es revitalizada, el hueso reactivo puede ser laminar o trabecular. El nuevo hueso se organiza a lo largo de las líneas de fuerza mecánica. Se mantiene una importante actividad celular, tanto de osteoclastos como de osteoblastos.

Consideraciones especiales

Hay algunos aspectos poco habituales sobre la cicatrización de las fracturas que merecen una mención especial.

CICATRIZACIÓN PRIMARIA: Una fractura no necesariamente da como resultado el desplazamiento óseo y la lesión de los tejidos blandos. Por ejemplo, una perforación con taladro en la cortical ósea o una fractura controlada, como es el caso de la osteotomía realizada con una sierra fina durante la cirugía ortopédica, no produce desplazamiento óseo. En este caso, prácticamente no hay reacción de tejidos blandos ni formación de calo debido a que el hueso está fijado de manera rígida. El calo de la fractura crece directamente en el sitio fracturado mediante un proceso denominado **cicatrización primaria**. Esto da como resultado una rápida reconstitución de la cortical, incluyendo la restauración de los sistemas haversianos. De manera similar, si el sitio de fractura se encuentra alineado en un espacio rígido mediante tornillos y placas metálicas, hay mínima formación de calo externo. Los conos de corte corticales se vuelven prominentes y el sitio de fractura cicatriza con rapidez.

FALTA DE UNIÓN: Si el sitio de la fractura no se cura, la situación que se produce se denomina **ausencia de unión**. Las causas de ausencia de unión incluyen la interposición de tejidos blandos en el sitio de la fractura, una movilidad excesiva, una infección un riego sanguíneo escaso y otros factores mencionados con anterioridad. El movimiento continuo del sitio de la fractura aún no cicatrizado también puede ocasionar una **seudoartrosis**, una situación en la que se forma un tejido que actúa como una articulación en el sitio de fractura. Las células pluripotenciales se transforman en células que no pueden distinguirse histológicamente de aquellas de tipo sinovial, secretan líquido sinovial y forman una estructura de tipo articular. En estos casos, la fractura nunca cicatriza y el tejido anormal debe ser retirado quirúrgicamente para que la fractura se repare de forma apropiada.

Las fracturas por estrés se deben al efecto acumulado de microfracturas inducidas por esfuerzo

En estas fracturas, también conocidas como fracturas por fatiga o asociadas a la marcha, la presencia de microfracturas repetidas puede dar como resultado una fractura verdadera a través de la cortical del hueso.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La fractura por esfuerzo se presenta en los huesos, cuya cortical tiene escasas osteonas y sólo se forma cuando se aplica fuerza sobre la cortical. Si la corteza se encuentra dañada por alguna enfermedad (p. ej., en el quinto metatarsiano) sometido a estrés mecánico repetido (p. ej., por correr, esquiar o en bailarines de ballet), el hueso produce conos de corte en un intento de implantar osteonas. Si la fuerza continúa y hay una acumulación de microfracturas, se desarrolla un calo perióstico y endóstico que fortalece al hueso mientras se lleva a cabo la remodelación activa. Puede producirse una fractura si el último acontecimiento de fuerza es aplicado de forma continua durante el proceso de remodelado.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las fracturas por esfuerzo producen dolor e inflamación en el hueso afectado. *En el sitio de una futura fractura por estrés, se forma un calo antes de que ocurra la lesión.* Cuando la fractura tiene lugar, aparece un dolor muy intenso. En la etapa temprana de esta situación, antes de que ocurra la fractura, el aspecto radiológico puede semejar al de un tumor. En la biopsia se suele observar que la cortical está repleta de conos de corte para remodelado, que también se observan en el hueso reactivo en el borde de un tumor invasivo.

Osteonecrosis (necrosis avascular, necrosis aséptica)

La osteonecrosis se refiere a la muerte del hueso y la médula ósea en ausencia de infección (fig. 26-16). Las causas de osteonecrosis se men-



Figura 26-16. Osteonecrosis de la cabeza del fémur. Corte coronal en el que se observa un área delimitada de infarto subcondral con desprendimiento parcial del cartilago articular que lo recubre y del hueso subarticular.

cionan en la tabla 26-1. El hueso necrótico se repara de manera diferente en la cortical y en el hueso trabecular esponjoso subyacente.



PATOLOGÍA: El hueso esponjoso trabecular necrótico se repara mediante **sustitución progresiva**, en la que la médula ósea necrótica es reemplazada por invasión o tejido vascular

Tabla 26-1

Causas de Osteonecrosis

Traumatismo, incluidas fractura y cirugía

Émbolos, que producen infartos óseos localizados

Enfermedades sistémicas, tales como policitemia, lupus eritematoso, enfermedad de Gaucher, anemia de células falciformes y gota

Radiación, sea interna o externa

Administración de corticoesteroides

Necrosis ósea local específica en diversos sitios, por ejemplo, en la cabeza del fémur (enfermedad de Legg-Calvé-Perthes) o en el hueso navicular (enfermedad de Köhler)

Trasplante de órganos, en particular de riñón, en pacientes con hiperparatiroidismo persistente

Osteocondritis disecante, una enfermedad de etiología desconocida en la que una parte del cartilago articular y del hueso subcondral se rompe dentro de la articulación. Se piensa que se produce necrosis ósea en una zona localizada que posteriormente se desprende

Autoinjertos y aloinjertos

Trombosis de vasos sanguíneos locales secundaria a compresión por un tumor adyacente o alguna otra masa que ocupa

Trombosis de vasos locales secundario a la presión ejercida por tumores o lesiones con efecto de masa ocupativa

Factores idiopáticos, como en la alta incidencia de osteonecrosis de la cabeza del fémur en los alcohólicos. El hueso necrótico cicatriza de manera diferente en la cortical y en el hueso esponjoso subyacente.

de nueva formación, el cual proporciona las células pluripotenciales necesarias para remodelado óseo. Aunque el tejido trabecular necrótico puede ser reabsorbido directamente por la actividad de los osteoclastos, es más común que estén rodeadas por nuevo hueso esponjoso o laminar generado por la actividad osteoblástica del tejido de granulación. En algunos casos, el emparedado formado por el tejido necrótico en el centro y el tejido viable alrededor, es remodelado por la actividad osteoclástica, y el nuevo hueso permanece por debajo a través de la formación de hueso intramembranoso.

El hueso cortical necrótico se cicatriza mediante conos de corte. El cono de corte, como se mencionó antes, se forma en los canales vasculares previamente existentes en la corteza. Las señales apropiadas llegan al canal vascular y estimulan la neovascularización mediante el tejido mesenquimatoso pluripotencial circundante. Los osteoclastos actúan dentro del hueso cortical compacto necrótico, seguido por los osteoblastos. Como resultado, se forman túneles dentro de la corteza necrótica, lo cual da lugar a formación de hueso nuevo. Éste es un proceso lento, y el hueso con frecuencia da lugar a nuevo hueso laminar.

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es la osteonecrosis de la cabeza del fémur en niños; la osteonecrosis idiopática tiene lugar en la misma localización en los adultos. En ambas situaciones, el colapso de la cabeza femoral puede ocasionar discrepancia articular y, en algunos casos, artrosis grave. El colapso del hueso subcondral es resultado de diversos mecanismos:

- El hueso necrótico puede sostener las fracturas por esfuerzo y compactación por un largo período.
- La porción periférica del hueso necrótico puede presentar neovascularización. Al examen radiológico, se observa un área radiotransparente, rodeando a la zona necrótica.
- El cartílago articular rígido y el hueso subcondral pueden quebrarse conforme la zona necrótica subcondral se colapsa, produciendo una fractura.

En la radiografía de la necrosis avascular, con frecuencia se observa una zona necrótica radiodensa, debido a 1) una osteoporosis relativa en el hueso viable circundante, en comparación con el hueso necrótico sin cambios; 2) la adición de hueso de nueva formación, a través de la sustitución progresiva; 3) los derivados de saponificación cálcica, que se originan como resultado de la necrosis de la grasa medular ósea, y 4) la compactación del hueso necrótico previo. Puede presentarse insuficiencia vascular focal arterial terminal previa a estos acontecimientos, en tanto que la zona necrótica tiende a adoptar una forma de cuña.

Formación de hueso reactivo

El hueso reactivo es hueso intramembranoso formado en respuesta al estrés en un hueso o en tejido blando. Situaciones tales como tumores, infecciones, traumatismos o enfermedades generalizadas o locales pueden estimular la formación de hueso.



PATOLOGÍA: El periostio puede responder con un patrón conocido como **destello de sol** (fig. 26-17), como se presenta en ciertos tumores, o en la formación progresiva de capas de periostio, la cual da lugar al **patrón en capas de cebolla** de la cortical. La cara endóstica o medular puede formar nuevo hueso, de manera que en las radiografías, la cortical aparece engrosada, y se observa hueso esponjoso grueso de mayor densidad.

El hueso reactivo puede ser trabecular o laminar, dependiendo de la velocidad de depósito del hueso reactivo. Alrededor de una infección



Figura 26-17. Formación de hueso reactivo. Radiografía de un osteosarcoma del fémur en el que se observa el patrón en destello de sol en el hueso nuevo hiperdenso en la diáfisis distal y la metáfisis. Esta zona radiodensa se debe a tejido óseo producido por el sarcoma y la reacción perióstica del hueso hospedero. La placa epifisaria se observa como una línea transversa radiotransparente entre la metáfisis y la epífisis. El hueso radioopaco distribuido en forma radial se extiende más allá del periostio hasta los tejidos blandos, ocultando la arquitectura ósea subyacente.

de evolución lenta, como sucede en la osteomielitis crónica, el hueso reactivo puede depositarse como hueso laminar nuevo a partir del periostio. En este caso, el hueso tiene tiempo de responder a la aplicación de fuerza permanente. En forma similar, un tumor benigno puede causar reacción ósea laminar. Por el contrario, un tumor de crecimiento rápido es más probable que favorezca la formación de hueso esponjoso. De manera invariable, el hueso reactivo es de tipo intramembranoso, debido a que se deriva del periostio o del tejido endóstico de la médula ósea.

La osificación heterotópica es la formación de hueso fuera del sistema esquelético

La **osificación heterotópica (OH)** es la formación de tejido óseo reactivo (trabecular y/o laminar) en sitios fuera del sistema esquelético, tales como la piel, tejido subcutáneo, músculo esquelético y tejido conjuntivo fibroso alrededor de las articulaciones. La OH no está relacionada con ninguna enfermedad metabólica, lo cual se demuestra por el hecho de

que los pacientes poseen nivel normal de calcio y fósforo en suero. La OH se presenta en cinco cuadros clínicos principales: genética, postraumática, neurogénica, posquirúrgica y una variante con lesiones reactivas características como miositis osificante. Un trastorno genético conocido como **fibrodisplasia osificante progresiva** se caracteriza por el depósito masivo de hueso alrededor de múltiples articulaciones. La OH puede formarse en hematomas o en el músculo esquelético después de traumatismos. La OH neurogénica se presenta en el músculo de tejido fibroso periarticular en múltiples sitios de pacientes con traumatismo craneoencefálico, lesión medular espinal o coma prolongado. La OH puede formarse en tejido blando periarticular después de una cirugía de la articulación.

La calcificación heterotópica es resultado del depósito de sales de calcio en los tejidos blandos

Desde el punto de vista radiológico, la osificación heterotópica y la calcificación heterotópica son dos trastornos distintos. La formación de hueso se caracteriza por un patrón en espículas o trabéculas, en tanto que la calcificación heterotópica tiene un aspecto irregular, en manchas, y amorfo. La calcificación heterotópica tiende a presentarse en los tejidos blandos necróticos o en el cartílago y por lo general es más densa que el hueso en la radiografía. La calcificación heterotópica se presenta en dos formas:

- La **calcificación metastásica** se presenta cuando hay un aumento en la cantidad de calcio-fósforo. De esta manera, en las situaciones caracterizadas por hipercalcemia o hiperfosfatemia, predisponen a la calcificación de los tejidos blandos normales.
- La **calcificación distrófica** se presenta en tejidos blandos anormales o dañados, tales como tumores, enfermedades degenerativas, así como en arterioesclerosis y regiones sometidas a traumatismo. Además, la pérdida de la función neurológica como sucede en la cuádruplejía y hemiplejía predispone a las partes afectadas de los tejidos blandos a la calcificación.

La miositis osificante es la formación de hueso reactivo en el músculo después de una lesión

La miositis osificante es una forma característica de osificación heterotópica que afecta a personas jóvenes y, aunque es completamente benigna, con frecuencia semeja neoplasias malignas. Es un proceso autolimitado y tiene un excelente pronóstico. La regresión espontánea es común. No se requiere tratamiento una vez que se ha hecho el diagnóstico.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Las lesiones características son el resultado de un traumatismo romo del músculo y los tejidos blandos, por lo general en las extremidades inferiores. Sin embargo, en algunos casos puede producirse de forma espontánea. La neovascularización periférica y la fibrosis en el sitio del tejido dañado con hemorragia asociada pueden producir en corto tiempo la formación de espículas óseas. Estos cambios son similares a los que se producen en el hematoma inicial durante la cicatrización de una fractura. Debido a que la miositis osificante se presenta con frecuencia cerca de los huesos, tales como el fémur o la tibia, puede ser mal diagnosticado en la radiografía como un tumor maligno de origen óseo.

PATOLOGÍA: Desde el punto de vista histológico, se forma hueso trabecular dentro del tejido de granulación y el tejido fibroso reactivo (fig. 26-18 B). El centro de la lesión inicial en la miositis osificante se caracteriza por la proliferación de fibroblastos y células osteoblásticas en la periferia, que comienzan a formar hueso trabecular. Los fibroblastos con frecuencia son atípicos desde el punto de vista citológico y presentan abundantes mitosis, un aspecto histológico que también semeja al de un tumor maligno. **La característica clave para diferenciar la miositis osificante de una neoplasia es que el hueso madura desde la periferia, en tanto que se observa inmaduro o aún sin formar en el centro de la lesión.** El fenómeno de maduración periférica con inmadurez central, el efecto de **zonificación**, indica con claridad un proceso reactivo. En una lesión bien desarrollada, este fenómeno puede apreciarse en la radiografía (fig. 26-18 A). La neoplasia

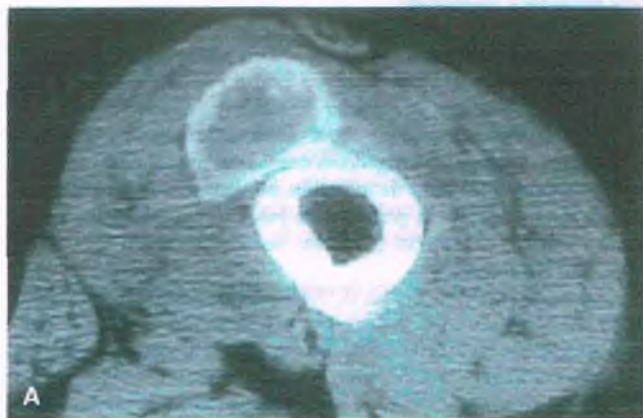


Figura 26-18. Miositis osificante circunscrita. A. Tomografía computarizada del muslo en la que se observa una masa intramuscular, ovoide, en el corte axial adyacente a la cortical femoral, con un centro radiotransparente y osificación, que es más densa en la periferia. **B.** La masa con un aumento menor muestra hueso trabecular en la periferia y tejido fibroso en el centro.

tiene un patrón de distribución opuesto: el tejido más maduro se encuentra en el centro del tumor.

El patrón de crecimiento de la miositis osificante es reflejo del crecimiento interno del tejido neovascular desde la periferia hacia el centro de la región dañada. En etapas tardías, la lesión puede contener cartilago e incluso hueso laminar. De esta manera, en una lesión bien desarrollada, puede tener semejanza con los huesos sesamoideos en los tejidos blandos.

Infecciones

La osteomielitis es la inflamación, por lo general causada por una infección bacteriana del hueso y la médula ósea

Puede ser ocasionada por cualquier agente infeccioso, pero los patógenos más comunes son *Staphylococcus* sp. Puede también ser ocasionada por otros microorganismos, tales como *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* y género *Salmonella*. Los microorganismos pueden entrar a través del torrente sanguíneo o mediante acceso directo hacia el hueso.

Penetración directa

La infección puede deberse a penetración directa o extensión de las bacterias, que en la actualidad es la causa más común de osteomielitis en los Estados Unidos. Las bacterias pueden entrar directamente hacia el hueso, mediante heridas penetrantes, fracturas abiertas o cirugía. Se piensa que los agentes más comunes son estafilococos y estreptococos, pero en el 25% de las infecciones postoperatorias, se detectan microorganismos anaerobios. Rara vez hay siembra de microorganismos gram-negativos en la cadera después de una cirugía urológica o procedimientos de cirugía gastrointestinal.

Osteomielitis hematogena

Los microorganismos infecciosos pueden llegar al hueso a partir de un foco situado en otra parte del cuerpo a través del torrente sanguíneo. Con frecuencia, el foco por sí mismo (p. ej., una pústula cutánea o una infección dentaria o de las encías) conlleva poco riesgo. Aun el simple cepillado de los dientes puede producir bacteriemia temporal, que permite que los microorganismos lleguen al hueso.

Los sitios más comúnmente afectados por la osteomielitis hematogena son las metáfisis de los huesos largos, tales como la rodilla, los tobillos y la cadera. La infección afecta principalmente a niños de 5 a 15 años de edad, pero en ocasiones puede observarse en personas de mayor edad. Los adictos a drogas también pueden desarrollar osteomielitis hematogena a partir de los sitios de inyección infectados.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:

La osteomielitis hematogena afecta principalmente a las metáfisis debido a que tienen una sola fuente de riego sanguíneo (fig. 26-19). En condiciones normales, las arteriolas entran a la porción calcificada de la placa de crecimiento, y forman una asa para drenar dentro de la cavidad medular sin establecer un lecho capilar. Este sistema de asa permite que el flujo sanguíneo sea más lento, permitiendo que las bacterias cuenten con suficiente tiempo para penetrar las paredes de los vasos sanguíneos y establecer un foco infeccioso dentro de la médula ósea. Si el microorganismo es virulento y continúa proliferando, puede aumentar la presión en las delgadas paredes adyacentes de los vasos debido a que se encuentra en un espacio cerrado, la cavidad de la médula ósea. Este aumento de presión puede afectar el riego sanguíneo en esta región y

producir necrosis ósea. Las regiones necróticas pueden confluir en una zona avascular, lo cual da lugar a una mayor proliferación bacteriana.

Si la infección no es controlada, el pus y las bacterias pueden extenderse a los canales vasculares endósticos que irrigan la corteza y diseminarse hacia los conductos de Volkmann y Havers situados en la corteza. En algunos casos, se forma pus debajo del periostio, lo cual puede arrancar las arterias perforantes del periostio, desvitalizando la cortical. El pus fluye entre el periostio y la cortical, aislando más hueso de su riego sanguíneo, pudiendo llegar a afectar las articulaciones. En ciertas circunstancias, el material purulento puede penetrar el periostio y la piel para formar una fistula de drenaje (fig. 26-20). El conducto sinusal que se extiende desde la cloaca (v. a continuación) hasta la piel, puede epitelizarse por epidermis, que crece en todo el trayecto del seno. Cuando esto se produce, el seno invariablemente se mantiene abierto, por lo que drena en forma continua pus, hueso necrótico y bacterias.

La formación de nuevo hueso perióstico y la formación de hueso reactivo en la médula ósea tienden a controlar la infección. Al mismo tiempo, la actividad osteoclástica sirve para reabsorber el hueso. Si la infección es virulenta, el intento de controlarlo es superado y hay daño al hueso, de manera que no se produce su formación y se desarrolla una extensa necrosis ósea. Con mayor frecuencia, las células pluripotenciales modulan a los osteoblastos en un intento de contener la infección. Pueden desarrollarse diferentes tipos de lesiones:

- La cloaca es el orificio formado en el hueso durante el desarrollo de la fistula de drenaje.
- El secuestro, que es un fragmento de hueso necrótico rodeado de pus.
- El absceso de Brodie, que está formado por hueso reactivo a partir del periostio y el endostio, el cual rodea y contiene a la zona de infección.
- El involucro, que se refiere a la lesión en la que hay formación de nuevo hueso perióstico, que constituye una capa alrededor del secuestro necrótico. Un involucro que afecta a todo el hueso puede durar varios años antes de que el paciente solicite atención médica.

En niños muy pequeños (de 1 año de edad o menores) con osteomielitis, las articulaciones adyacentes con frecuencia están involucradas debido a que el periostio está débilmente adherido a la cortical. A partir de la edad de 1 año y hasta la pubertad, es común la presencia de abscesos subperiósticos. La diseminación a las articulaciones adyacentes también puede presentarse en adultos.

Osteomielitis vertebral

En los adultos, la osteomielitis con frecuencia afecta a los cuerpos vertebrales (fig. 26-21). El disco intervertebral no es una barrera para la osteomielitis bacteriana, en especial cuando hay infección por estafilococo. Las infecciones atraviesan en forma directa el disco y cada una de las vértebras. Algunos investigadores consideran que el disco intervertebral es la principal fuente de infección, por lo que la llaman "discitis". El disco se expande por la presencia de pus y en algunos casos es destruido conforme el material purulento se derrama hacia los cuerpos vertebrales adyacentes.

La mitad o más de los casos de osteomielitis vertebral son ocasionados por *Staphylococcus aureus*. Un 20% es producido por *E. coli* y otros microorganismos entéricos, con frecuencia originados en el aparato urinario. El género *Salmonella* también se observa en los cuerpos vertebrales, así como género *Brusella*. Entre los factores predisponentes se encuentran el uso de drogas intravenosas, las infecciones de vías urinarias altas, los procedimientos urológicos y la diseminación hematogena de microorganismos desde otros sitios. Puede presentarse dolor lumbar, con un punto doloroso en la región infectada, acompañado de febrícula y un aumento de la velocidad de sedimentación globular.

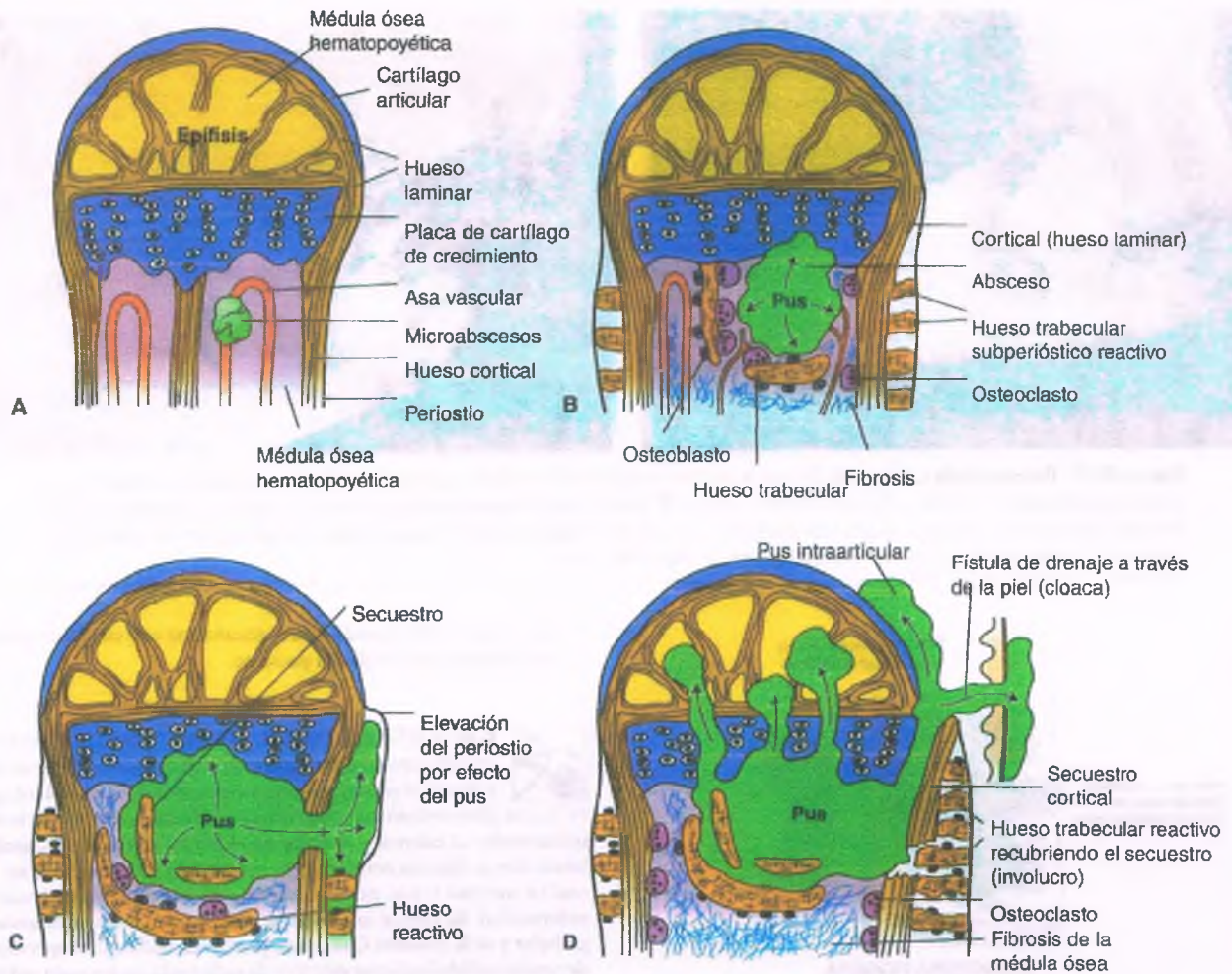


Figura 26-19. Patogenia de la osteomielitis hematogena. **A.** La epífisis, la metáfisis y la placa de crecimiento son normales. En el asa capilar se está formando un microabsceso séptico. **B.** La expansión del foco séptico estimula la reabsorción del hueso trabecular adyacente. El **hueso trabecular** comienza a rodear este foco. El absceso se expande dentro del cartilago y estimula la formación de hueso reactivo por el periostio. **C.** El **absceso**, que continúa expandiéndose hasta la corteza dentro del tejido subperióstico, desprende las arterias perforantes que irrigan la cortical, de manera que producen su necrosis. **D.** La extensión de este proceso hasta el espacio articular, la epífisis y la piel produce una **fístula de drenaje**. El hueso necrótico se denomina **secuestro**. El hueso viable que rodea al secuestro se denomina **involucro**.

En ocasiones, los abscesos paravertebrales que drenan hacia el hueso pueden “apuntar” y emerger en la ingle u otro sitio. La osteomielitis vertebral puede ocasionar 1) colapso vertebral con formación de abscesos paravertebrales; 2) abscesos epidurales de la columna vertebral, con compresión medular o por fragmentos desplazados de hueso infectado, y 3) fracturas por compresión de cuerpos vertebrales, que originan déficits neurológicos.

Complicaciones

Entre las complicaciones de la osteomielitis están:

- **Septicemia:** La diseminación de microorganismos a través de la circulación puede ser resultado de una infección del hueso. Es muy raro que se origine osteomielitis a partir de una septicemia.
- **Artritis bacteriana aguda:** La infección articular secundaria a osteomielitis se presenta a cualquier edad, y es considerada una urgencia médica. El cartilago es destruido por digestión directa por células

inflamatorias originando artrosis. Es obligada la intervención oportuna para prevenir esta complicación.

- **Fracturas patológicas:** La osteomielitis puede originar fracturas, que no cicatrizan adecuadamente y pueden requerir drenaje quirúrgico.
- **Carcinoma de células escamosas:** Este cáncer se desarrolla en el hueso o en el trayecto fistuloso de larga evolución después de una infección inicial. En estos casos, el tejido escamoso se origina por epitelización del conducto fistuloso que en algunos casos se maligniza (fig. 26-20).
- **Amiloidosis:** La amiloidosis era una complicación común de la osteomielitis crónica, pero en la actualidad es rara en países industrializados.
- **Osteomielitis crónica:** La osteomielitis crónica puede presentarse después de una osteomielitis aguda. Es de tratamiento difícil, en especial cuando afecta a todo el hueso, debido a que el hueso necrótico o el secuestro actúan como cuerpos extraños en zonas avasculares, y los antibióticos no pueden alcanzar a las bacterias. La osteomielitis cró-



Figura 20-20. Osteomielitis crónica. **A.** En este paciente con osteomielitis crónica, la piel que cubre el hueso infectado está ulcerada y presenta una fistula (*región obscura*) evidente sobre el tobillo. **B.** Después de la amputación del pie, en el corte sagital se observa el trayecto fistuloso (*línea recta*) que conecta el hueso infectado con la úlcera superficial en la piel. El tejido de color blanquecino (*flecha curva*) corresponde a carcinoma invasivo de células escamosas, que se originó en la piel.

nica es, por tanto, tratada sintomáticamente con cirugía o antibióticos durante toda la vida del paciente.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

La osteomielitis hematogena en niños se presenta de manera súbita, con fiebre y ataque al estado general, o como una enfermedad subaguda en la que predominan las manifestaciones locales. Es característica la inflamación, el eritema y el dolor en el hueso afectado. La cuenta de leucocitos se observa notablemente aumentada, aunque puede ser normal en muchos casos, pero la ausencia de leucocitosis no descarta la enfermedad. Es común la elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva, pero es un hallazgo inespecífico. Es de mucha utilidad solicitar estudios de radiología, incluyendo radiografía, tomografía computarizada, resonancia magnética y gammagrafía ósea. La biopsia de hueso es indispensable para el diagnóstico definitivo, ya que permite obtener material para el estudio histológico, los cultivos microbiológicos y las pruebas de sensibilidad a antibióticos.

El tratamiento depende de la etapa de la infección. La osteomielitis temprana se trata con antibióticos intravenosos por 6 semanas o más. La cirugía es útil para drenar y descomprimir de la infección dentro del hueso o para drenar un absceso que no responde a tratamiento con antibióticos. En el largo plazo, la osteomielitis crónica, la administración de antibióticos en forma aislada no es curativa, por lo que se requiere desbridación quirúrgica extensa del hueso necrótico.

La tuberculosis ósea es resultado de la diseminación desde un foco primario en otro sitio

La tuberculosis ósea suele originarse en los pulmones o ganglios linfáticos (v. cap. 9). Cuando la infección ósea es ocasionada por el tipo raro bovino de bacilo tuberculoso, el foco inicial suele ser intestinal o en las amígdalas. Las micobacterias se diseminan hacia el hueso por vía hematogena y rara vez se diseminan de forma directa a partir de los pulmones o ganglios linfáticos.

Espondilitis tuberculosa (enfermedad de Pott)

La espondilitis tuberculosa (es decir, la infección de la columna vertebral) es una complicación temida de la tuberculosis en niños. La enfermedad afecta los cuerpos vertebrales, y en menor medida, la lámina y

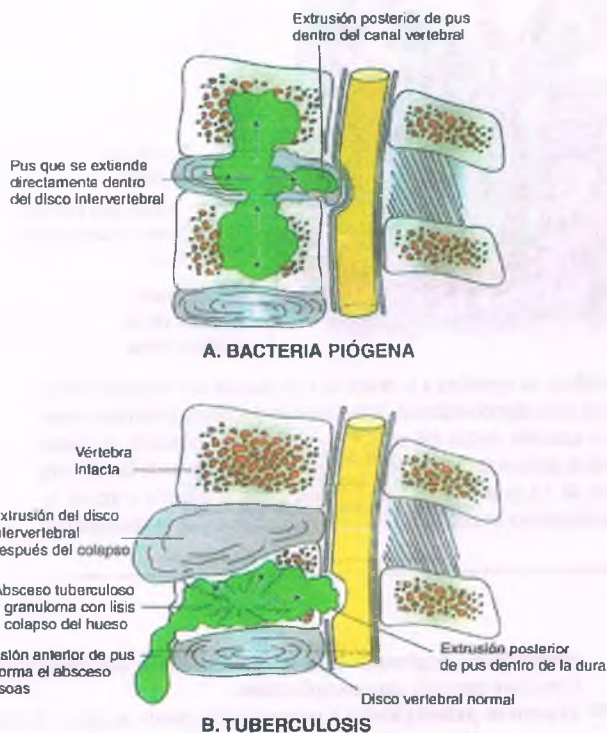


Figura 26-21. Osteomielitis del cuerpo vertebral. **A.** La osteomielitis bacteriana se expande de un cuerpo vertebral al siguiente por invasión directa del disco intervertebral, puede incluso empujarlo en dirección posterior hacia el canal vertebral. La secuencia de acontecimientos en la cavidad medular es similar a la que se produce en los huesos largos. **B.** En la osteomielitis tuberculosa, el hueso es destruido por reabsorción de trabéculas óseas, lo cual da como resultado colapso mecánico de la vértebra y extrusión del disco intervertebral. Las bacterias tuberculosas no pueden penetrar el disco intervertebral de forma directa; más bien tienden a extenderse de un cuerpo vertebral al siguiente después de la destrucción por alguna fuerza mecánica y la extrusión del disco intervertebral.



Figura 26-22. Espondilitis tuberculosa (enfermedad de Pott). Cuerpo vertebral reemplazado casi por completo por tejido tuberculoso. Obsérvese cómo el disco intervertebral se encuentra conservado.

espinas, así como las vértebras adyacentes (figs. 26-21 y 26-22). Por lo general, afecta los cuerpos vertebrales torácicos, en especial la vértebra dorsal 11. Las vértebras lumbares y cervicales son afectadas con menor frecuencia. Como resultado del tratamiento antibiótico efectivo, disponible en la actualidad, la enfermedad de Pott es en estos días rara.



PATOLOGÍA: La patología en la espondilitis tuberculosa es similar a la tuberculosis en otros sitios. Los granulomas producen en primera instancia necrosis caseosa de la médula ósea, la cual conlleva a la reabsorción lenta del hueso trabecular y, en ocasiones, la producción de espacios quísticos dentro del hueso. Debido a que la formación de hueso reactivo es mínima o ausente, los cuerpos vertebrales infectados por lo general se colapsan, lo que produce cifosis y escoliosis. El disco intervertebral es aplastado y destruido mediante fractura por compresión, más que por invasión por microorganismos. La imagen del jorobado de la antigüedad con frecuencia era debida a la presencia de enfermedad de Pott.

Si la infección destruye el tejido blando situado en el espacio anterior, el pus y los restos necróticos drenan dentro de los ligamentos espinales y forman un **absceso frío** (es decir, un absceso que carece de signos de inflamación aguda). Una de las primeras manifestaciones de la espondilitis tuberculosa es la presencia de un **absceso del psoas**, el cual se forma cerca de las vértebras lumbares inferiores y diseca a lo largo de la pelvis, para emerger a través de la piel de la región inguinal como una fístula. Puede ocasionar paraplejía debido a la insuficiencia vascular de los nervios espinales, más que a la compresión directa.

Artritis tuberculosa

La diseminación hematogena de la tuberculosis puede llevar microorganismos hasta la cápsula articular, la sinovial o la porción intracapsular del hueso. La tuberculosis induce granulomas en el tejido sinovial, que después pueden presentar edema y estructura papilar, para ocupar todo el espacio articular. La destrucción masiva de cartilago articular se debe a la presencia de tejido de granulación dentro del hueso. La articulación destruida es reemplazada por hueso, un efecto que conlleva a su inmovilidad (**anquilosis ósea**).

Osteomielitis tuberculosa de huesos largos

La infección de los huesos largos es la manifestación ósea menos común de tuberculosis. La tuberculosis de huesos largos se presenta cerca de la articulación, en donde produce artritis. Por razones desconocidas, el trocánter mayor del fémur es el sitio más común de esta enfermedad.

La sífilis ósea es rara en la actualidad

La sífilis causa una enfermedad de evolución lenta, crónica, inflamatoria del hueso, caracterizada por granulomas, necrosis e importante formación de hueso reactivo. Puede ser adquirida por contacto sexual o transmitida a través de la placenta de la madre al feto (v. cap. 9). Los cambios óseos en la sífilis dependen de la edad del paciente, las alteraciones endósticas y periósticas y la presencia o ausencia de gomas tuberculosas.

Sífilis congénita



PATOLOGÍA: La lesión ósea en la sífilis congénita puede presentarse en etapa tan temprana como el quinto mes de la gestación y estar completamente desarrollada al nacimiento. Las espiroquetas son ubicuas en la epífisis y el periostio, en donde producen osteocondritis (epifisitis) y periostitis, respectivamente (fig. 26-23). En casos graves, la epífisis puede presentar luxación, lo cual conlleva que el niño desarrolle una limitación en la función de la extremidad (**seudoparálisis de Parrot**).

En la sífilis congénita es más común el daño a la rodilla. La placa de crecimiento se encuentra ensanchada de forma irregular y presenta una decoloración amarillenta. La zona de cartilago calcificado está destruida y un cúmulo abundante de linfocitos, células plasmáticas y espiroquetas, ocupan el espacio de la médula ósea. Debido a que el periostio es estimulado para producir nuevo hueso reactivo, el grosor de la corteza puede incluso duplicarse. El infiltrado inflamatorio permea la cortical a través de los conductos de Volkmann y Havers y se deposita en el periostio elevado. En último caso, conforme los huesos infectados crecen, se tornan más cortos y deformados.

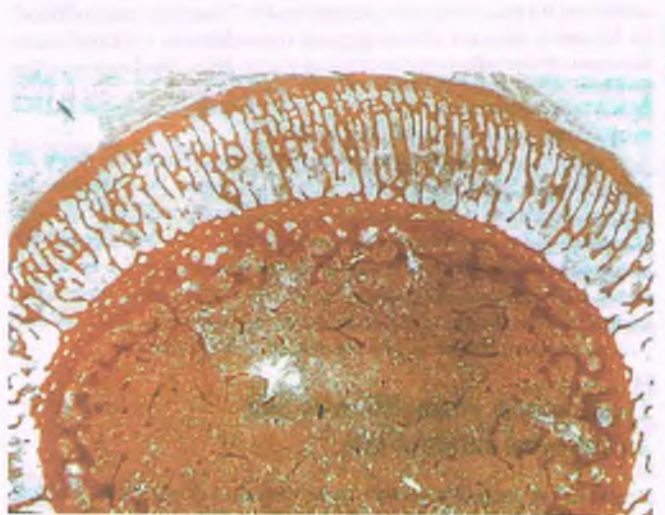


Figura 26-23. Sífilis congénita ósea. Corte transversal de un hueso tubular infectado por sífilis, en el cual se observa una importante formación de hueso perióstico. La cavidad medular ósea está ocupada por un infiltrado linfoplasmático que sustituye a la grasa presente en condiciones normales. La cortical está destruida en forma irregular por la resorción osteoclástica, un proceso que estimula la formación de nuevo hueso perióstico.

Sífilis adquirida

La sífilis adquirida en los adultos produce lesiones en los huesos al inicio de la etapa terciaria, 2 a 5 años después de la inoculación por los microorganismos. La periostitis es predominante debido a que las placas de crecimiento ya han cerrado. Los huesos afectados con mayor frecuencia son la tibia, la nariz, el paladar y el cráneo. Las lesiones de la tibia se caracterizan por la periostitis, con depósito de hueso de reciente formación en la cara medial y anterior del tallo, lo cual ocasiona la **deformidad de piernas en sable**. El grosor del cráneo también aumenta debido a la estimulación del periostio.

La formación de gomias es más frecuente en la sífilis terciaria. El hueso adyacente a las gomias es reemplazado de forma lenta por una médula fibrosa. En última instancia, aparecen perforaciones a través de la cortical. La cara perióstica engrosada y muy irregular, que es perforada por pozos y úlceras serpiginosas, es característica de la sífilis. La lisis y el colapso de los huesos de la nariz y el paladar produce el cuadro clásico de **nariz en silla de montar** (perforación, destrucción y colapso del tabique nasal) (cap. 25.)

Histiocitosis de células de Langerhans

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un término genético (conocido anteriormente como **histiocitosis X**) utilizado para referirse a tres trastornos caracterizados por proliferación de células de Langerhans en diversos tejidos: 1) **granuloma eosinofílico**, una forma localizada; 2) **enfermedad de Hand-Schüller-Christian**, una variante diseminada, y 3) **enfermedad de Letterer-Siwe**, una variante fulminante y por lo general mortal de la enfermedad (v. cap. 20).



PATOLOGÍA: El aspecto histológico de los huesos en las tres variedades de HCL es idéntico, y se caracteriza por acumulación de células fagocíticas de gran tamaño con citoplasma pálido y eosinofílico, y núcleo abigarrado o cavitado (v. figs. 12-68 y 20-33). Mediante microscopía electrónica, estas células tienen estructuras tubulares características en forma de raqueta, "gránulos de Birberck", presentes en las células de Langerhans de la piel normal (v. fig. 20-34). En todas las lesiones hay abundantes eosinófilos que en ocasiones forman conjuntos denominados "abscesos eosinofílicos". Es frecuente observar células gigantes **osteoclasticas** multinucleadas, así como células inflamatorias crónicas y neutrófilos. Mediante estudios de inactivación del cromosoma X se ha podido demostrar que la HCL es una enfermedad por proliferación clonal.

Las lesiones de la HCL pueden presentarse en cualquier parte del organismo, incluyendo los huesos, la piel, el cerebro, los pulmones, los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo. Los hallazgos radiológicos en los huesos en todas las tres variantes son idénticos. Las lesiones pueden presentarse en las metáfisis o diáfisis de los huesos largos, o en huesos cortos, especialmente del cráneo (fig. 26-24). Pueden observarse defectos líticos en sacabocado sin formación de hueso reactivo. Estas lesiones pueden producir fracturas y formación de callo perióstico.

El granuloma eosinofílico es una enfermedad autolimitada

El granuloma eosinofílico, tanto en la variante solitaria como múltiple, explica el 70% de todos los casos de HCL. Por lo general se presenta en las primeras dos décadas de la vida, pero en ocasiones puede observarse en personas mayores. Se caracteriza por una o dos áreas líticas en los huesos del esqueleto axial o apendicular (fig. 26-24) o de la columna vertebral. Estas lesiones pueden causar dolor leve, o ser un hallazgo incidental en radiografías de tórax obtenidas en forma rutinaria. Los focos de la enfermedad en la columna vertebral dorsal inferior o lumbar superior pueden ocasionar colapso y fracturas patológicas. Por regla general, se recuperan.



Figura 26-24. **Granuloma eosinofílico.** Radiografía de cráneo en la que se observan grandes lesiones líticas (flechas).

La enfermedad de Hand-Schüller-Christian es una enfermedad multiorgánica de la infancia

La enfermedad de Hand-Schüller-Christian se presenta en niños de 2 a 5 años de edad. Las lesiones están más diseminadas que en el granuloma eosinofílico. Constituye cerca del 20% de todos los casos de HCL. Se caracteriza por la presencia de lesiones óseas radiotransparentes, más comunes en la calva, las costillas, la pelvis y el omóplato. Si afecta los huesos de la mandíbula, puede ocasionar pérdida de piezas dentales, que en la radiografía se observan como "dientes flotantes". La infiltración del espacio retroorbitario ocasiona exoftalmos; la infiltración del pedúnculo hipotalámico por células de Langerhans puede producir diabetes insípida. Una quinta parte de los casos presenta linfadenopatía e infiltrados pulmonares.

Produce lesiones cutáneas costrosas, de color rojo y exudativas en el sitio de origen del cabello y en las superficies extensoras de las extremidades, abdomen y, ocasionalmente, en las plantas. Puede producir sordera cuando implica el conducto auditivo externo y las células mastoideas. Una tercera parte de los pacientes presenta daño hepático y del bazo, y el 40% presenta lesiones óseas, la mitad de las cuales se localizan en el cráneo. Así, la tríada clásica de la enfermedad de Hand-Schüller-Christian, 1) **lesiones radiotransparentes en el cráneo**, 2) **diabetes insípida** y 3) **exoftalmos**, sólo se presenta en una tercera parte de los casos.

La enfermedad de Letterer-Siwe es agresiva y potencialmente mortal en lactantes

Representa cerca del 10% de los casos de HCL. Los niños presentan detención del crecimiento y pueden presentar caquexia. La lesión en múltiples órganos puede dar lugar a hepatoesplenomegalia masiva, linfadenopatía, anemia, leucopenia y trombocitopenia. Son habituales las lesiones cutáneas seborreicas, de distribución extensa con frecuencia hemorrágica. Las lesiones óseas no predominan en un principio, pero conforme hay un reemplazo progresivo de la médula e infiltración pulmonar, en ocasiones puede dar lugar a la muerte.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El granuloma eosinofílico es una enfermedad autolimitada, y la mayoría de las lesiones desaparecen sin tratamiento. Las lesiones óseas pue-

den ser desbridadas y reemplazadas por injerto de escamas de hueso. En algunas ocasiones, la biopsia por sí misma es suficiente para estimular la reparación de la lesión lítica. Los cuerpos vertebrales colapsados pueden reconstituirse por sí mismos con el tiempo. La enfermedad de Hand-Schüller-Christian puede requerir radioterapia en algunas lesiones óseas y retroorbitarias. La diabetes insípida es por lo general irreversible, a pesar de la irradiación de la región hipofisaria. Los medicamentos, tales como corticoesteroides, ciclofosfamida y otros agentes contra tumores también se utilizan en la enfermedad de Hand-Schüller-Christian. La quimioterapia agresiva para la enfermedad de Letterer-Siwe puede mejorar su pronóstico.

ENFERMEDADES ÓSEAS METABÓLICAS

Las enfermedades óseas metabólicas se definen como aquellas enfermedades del metabolismo que se originan por efecto estructural secundario en el esqueleto, incluyendo disminución de la masa ósea, secundaria a disminución en la síntesis o aumento en la destrucción, disminución de la mineralización ósea o ambas. Debido a que las enfermedades óseas metabólicas son sistémicas, la biopsia de cualquier hueso es suficiente para identificar la anomalía, aun cuando la gravedad puede diferir en diferentes partes del esqueleto (fig. 26-25).

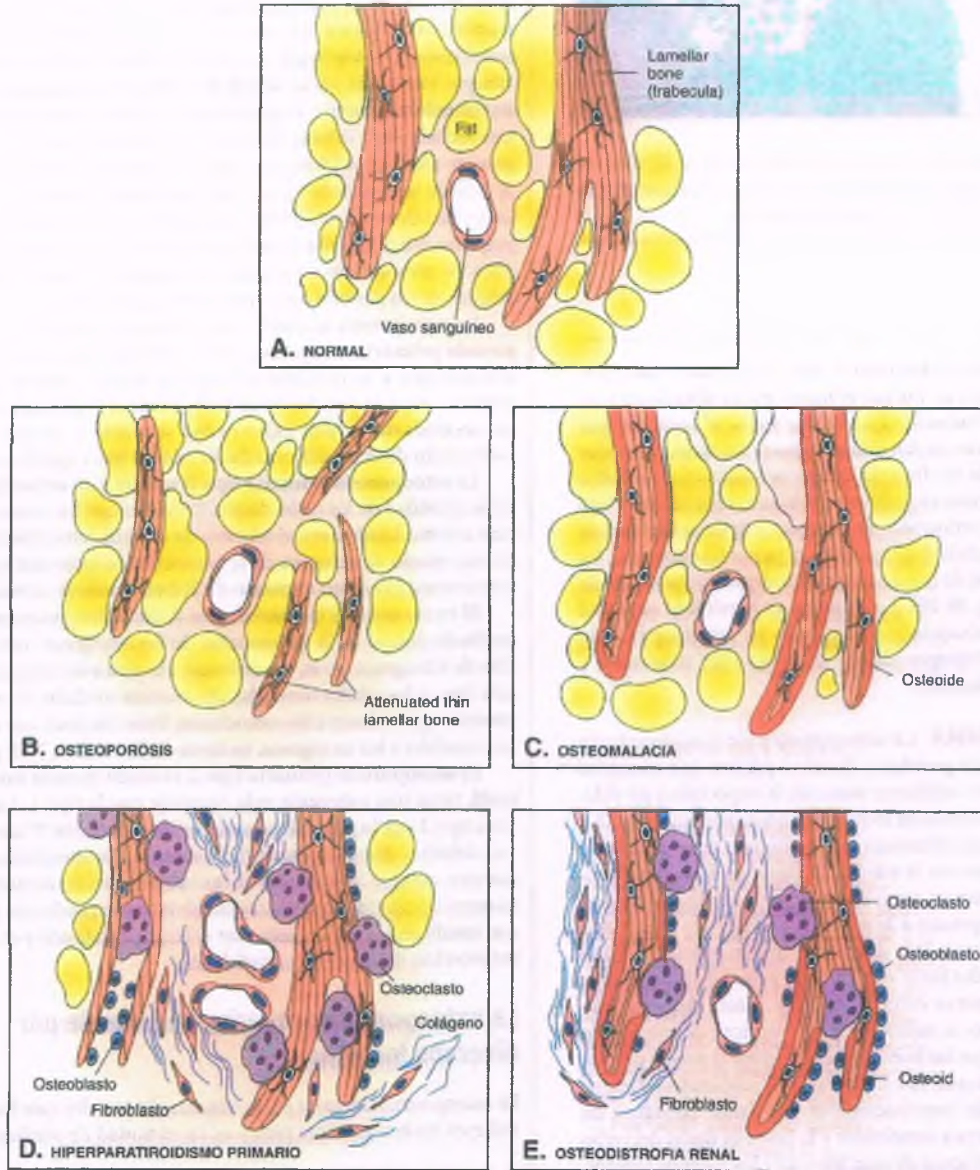


Figura 26-25. Enfermedades metabólicas del hueso. **A. Hueso trabecular normal y médula ósea grasa.** El hueso trabecular es laminar y contiene osteocitos. **B. Osteoporosis.** El hueso laminar muestra un patrón discontinuo, con delgadas trabéculas. **C. Osteomalacia.** Las trabéculas del hueso laminar tienen cantidades anormales de hueso no mineralizado (osteoide). Este osteoide se encuentra engrosado y cubierto por una región más grande de lo normal de hueso trabecular. **D. Hiperparatiroidismo primario.** Las trabéculas del hueso laminar son reabsorbidas de forma activa por numerosos osteoclastos que ingresan a cada una de las trabéculas. El aspecto de los osteoclastos dentro de las trabéculas, un proceso denominado **osteitis disecante**, es diagnóstico de hiperparatiroidismo. La actividad osteoblástica también es notable. La médula ósea es reemplazada por tejido fibroso adyacente a las trabéculas. **E. Osteodistrofia renal.** El aspecto morfológico es similar al hiperparatiroidismo primario, con excepción del predominio de osteoide que cubre a las trabéculas. Los osteoclastos no reabsorben osteoide, y en cualquier parte en que el osteoide esté ausente, los osteoclastos penetran dentro de las trabéculas. La actividad osteoblástica, junto con los osteoclastos, es nuevamente predominante.

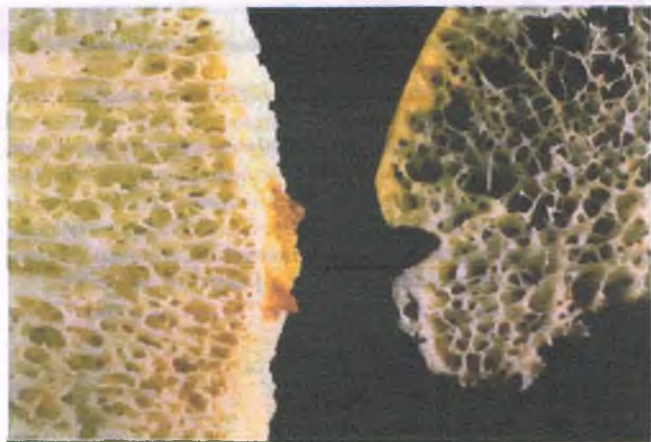


Figura 26-26. Osteoporosis. Cabeza femoral de una mujer de 82 años de edad con osteoporosis y fractura del cuello del fémur (*derecha*) comparado con un corte de un control normal del mismo grosor (*izquierda*).

Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad ósea metabólica caracterizada por lesiones esqueléticas difusas en las que el hueso mineralizado en condiciones normales está disminuido en su masa hasta el punto de que ya no es capaz de cumplir con su función de soporte mecánico. Aunque la osteoporosis es resultado de diversas causas, se caracteriza en todos los casos por pérdida de masa esquelética. El hueso residual tiene una relación normal de matriz mineralizada respecto a la no mineralizada (es decir, osteoide). La pérdida de hueso y las posibles fracturas son las características primordiales de la osteoporosis, independientemente de las causas subyacentes (fig. 26-26). La etiología de la pérdida de hueso es diversa, pero incluye tabaquismo, deficiencia de vitamina D, bajo índice de masa corporal, hipogonadismo, estilo de vida sedentario y tratamiento con glucocorticoides.



EPIDEMIOLOGÍA: La osteoporosis y sus complicaciones son un importante problema de salud pública que se espera que se incremente conforme aumenta la expectativa de vida.

La masa ósea alcanza su máximo en individuos normales entre los 25 y 35 años de edad, y comienza a disminuir en la quinta o sexta década de la vida. La pérdida de hueso con la edad se produce en todas las razas, pero debido a que tienen mayor masa ósea máxima, los individuos de raza negra son menos propensos a la osteoporosis que los asiáticos o caucásicos. La pérdida de masa ósea durante el envejecimiento normal en las mujeres se divide en dos fases: menopausia y envejecimiento. Este último afecta tanto a hombres como a mujeres. Hasta determinado punto, la pérdida de hueso es suficiente para justificar el nombre de osteoporosis, de manera que los huesos que sostienen el mayor peso se vuelven susceptibles a fracturas. Las fracturas más comunes se presentan en el cuello y la región intertrocanterea del fémur (**fractura de cadera**; fig. 26-26), los cuerpos vertebrales y la porción distal del radio (**fractura de Colles**). En personas de raza blanca en los Estados Unidos, un 15% ha tenido alguna fractura de cadera a la edad de 80 años y un 25% a la edad de 90 años. Las mujeres tienen el doble de riesgo de fractura de cadera que los hombres, aunque entre los individuos de raza negra y algunas poblaciones asiáticas, la incidencia es igual en ambos sexos. En comparación con otras fracturas osteoporóticas, las fracturas de cadera producen la mayor morbilidad, mortalidad (hasta 20% al cabo de 1 año) y costos directos de atención médica. El predominio en mujeres con una relación 8:1 es particularmente preocupante respecto a las fracturas vertebrales. Un subgrupo de mujeres en la posmenopausia

temprana está en particular riesgo de fracturas vertebrales, las cuales son raras en hombres en la edad adulta tardía. La propensión de los hombres a presentar fracturas de cadera es opuesta a las de localización vertebral, lo cual también es reflejo de factores distintos a la masa ósea, tales como pérdida de la propiocepción.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA MOLECULAR:

Independientemente de la causa de la osteoporosis, siempre es resultado del aumento en la reabsorción ósea en relación con su formación. De esta manera, este grupo de enfermedades deben ser vistas en el contexto del ciclo de remodelado óseo. La reabsorción del hueso y su formación son procesos que suceden de forma simultánea. Todos los osteoblastos y osteoclastos pertenecen a una estructura única en el tiempo, conocida como **unidad multicelular básica** (o **unidad de remodelado óseo**). La unidad multicelular básica es responsable del remodelado óseo durante la vida. Las personas menores de 35 o 40 años de edad reemplazan por completo el hueso reabsorbido durante el ciclo de remodelado. Con el tiempo, menos hueso es sustituido en las bahías de reabsorción del que es eliminado, lo que produce un pequeño déficit en cada ciclo de remodelado. Dado que hay cientos de sitios de remodelado en el esqueleto, la pérdida neta de hueso, aun después de un periodo corto, puede ser significativa.

La osteoporosis se clasifica en primaria o secundaria. La **osteoporosis primaria**, es con mucho la variedad más común, de origen desconocido y se presenta principalmente en mujeres postmenopáusicas (tipo 1) y ancianos de ambos sexos (tipo 2). La **osteoporosis secundaria** es una enfermedad asociada a causas definidas, incluyendo diversas enfermedades endocrinas y genéticas.

La **osteoporosis primaria tipo 1** se debe a un aumento absoluto en la actividad de los osteoclastos. Debido a que los osteoclastos inician el remodelado óseo, el número de sitios de remodelado aumenta en este estado de aumento de la formación de osteoclastos, un fenómeno conocido como **aumento de la frecuencia de activación**.

El **incremento en los osteoclastos al inicio de la posmenopausia** es resultado directo de la disminución de los estrógenos. Este efecto de falta de estrógenos no es, sin embargo, dirigido a los osteoclastos, sino más bien a las células derivadas del estroma medular, el cual secreta citosinas que reclutan a los osteoclastos. Estas citosinas, que se cree que son sensibles a los estrógenos, incluyen la IL-1 e IL-6, TNF y M-CSF.

La **osteoporosis primaria tipo 2**, también llamada **osteoporosis senil**, tiene una patogenia más compleja que la tipo 1. La osteoporosis tipo 2 por lo general se presenta después de los 70 años de edad y es debida a disminución de la función de los osteoblastos. De esta manera, aunque la actividad de los osteoclastos no aumenta más, el número de osteoblastos y la cantidad de hueso producido por célula son insuficientes para compensar el hueso eliminado y en la fase de reabsorción del ciclo de remodelado.

La osteoporosis primaria es causada por diversos factores

La osteoporosis primaria se ha relacionado con diversos factores que influyen en la masa ósea pico y en la velocidad de pérdida ósea:

- **Factores genéticos:** Los factores ambientales y el genotipo individual participan en el proceso que determina la masa ósea pico y el riesgo de osteoporosis. El desarrollo de manifestaciones clínicas importantes de osteoporosis se relaciona, en gran medida, con la cantidad máxima de hueso que cada persona posee, la cual se conoce como **masa ósea pico** o **máxima**. En general, la masa ósea máxima es mayor en los hombres que en las mujeres y en personas de raza negra en comparación con los blancos o asiáticos. Hay mayor concordancia de la masa ósea

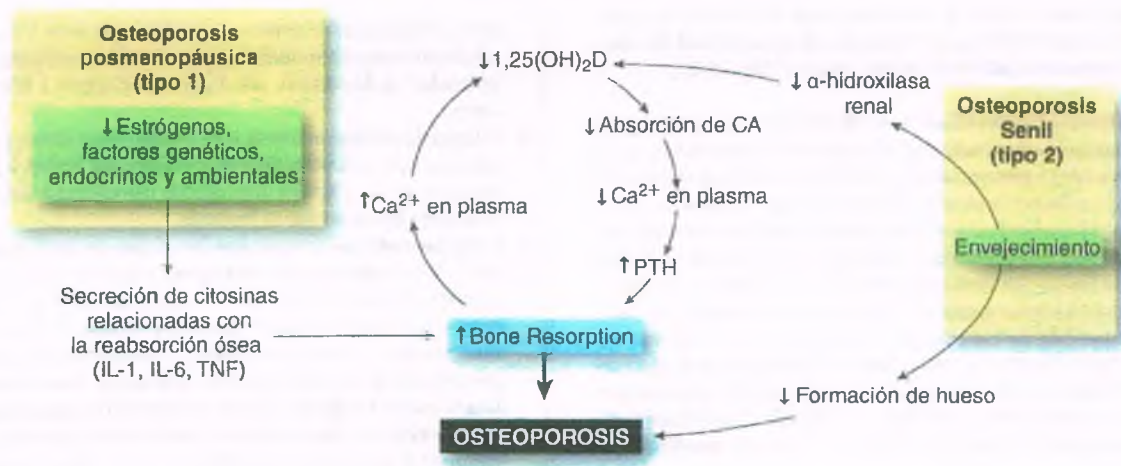


Figura 26-27. Patogenia de la osteoporosis primaria. Ca^{2+} , calcio; IL, interleucina; HPT, hormona paratiroidea; FTN, factor de necrosis tumoral.

pico en gemelos monocigotos que en los dicigotos. Las mujeres en edad reproductiva, cuyas madres presentaron osteoporosis posmenopáusica presentan menor densidad mineral ósea (DMO) en comparación con las mujeres en la población general. La DMO es el índice más utilizado para definir y estudiar la osteoporosis. Se considera que hay factores genéticos que desempeñan un papel importante en la regulación de la DMO. De hecho, las variaciones genéticas explican hasta un 70% de la varianza en la DMO. La secuencia de varianza en el receptor de vitamina D, el gen para el colágeno *Col1A1*, el receptor de estrógenos- α (ESR1), IL-6 y proteína-5 relacionada con el receptor (LRP5) lipoproteína de baja densidad (LDL) tienen una asociación significativa con las diferencias en la DMO. Aun más, el receptor de vitamina D y la IL-6 interactúan con factores ambientales y hormonales (p. ej., ingesta de calcio, estrógenos) para modular la DMO.

- **Ingesta de calcio:** La ingesta promedio de calcio en las mujeres posmenopáusicas en Estados Unidos es inferior al valor recomendado de 800 mg/día. Sin embargo, hasta qué punto esta aparente deficiencia contribuye a la aparición de osteoporosis es motivo de controversia, en vista de un gran número de estudios en contra. De cualquier manera, se recomienda que tanto las mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas aumenten la ingesta de calcio y vitamina D.
- **Absorción de calcio y vitamina D:** La absorción del calcio por el intestino disminuye con la edad. Debido a que la absorción del calcio está controlada principalmente por la vitamina D, se ha puesto atención al papel de esta hormona esteroidea en la osteoporosis. En comparación con los controles, las personas con osteoporosis tienen menor concentración circulante de 1,25-dihidroxivitamina D, [1,25(OH) $_2$ D], la forma activa de la vitamina D que favorece la absorción de calcio por el intestino. Esta disminución se atribuye a la disminución relacionada con la edad de la actividad de la enzima 1 α -hidroxilasa en el riñón. Esta enzima cataliza la formación de 1,25(OH) $_2$ D. La menor actividad de la 1 α -hidroxilasa se atribuye a disminución de la estimulación de la enzima por la hormona paratiroidea (PTH), así como una disminución relacionada con la edad en la respuesta de los túbulos renales a la PTH. Es interesante, que a causa de los estrógenos en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis aumenta tanto el nivel circulante de 1,25(OH) $_2$ D como la absorción de calcio. Se

ha sugerido que la disminución de la actividad de la 1 α -hidroxilasa en los riñones podría estimular la secreción de PTH y, de esta manera, contribuir a la reabsorción ósea

- **Ejercicio:** La actividad física es necesaria para mantener la masa ósea, y los atletas con frecuencia tienen un aumento de la masa ósea. Por el contrario, la inmovilidad de los huesos (p. ej., postración prolongada, aplicación de férula) produce una acelerada pérdida de hueso. La situación de ausencia de peso en vuelos espaciales da como resultado una pérdida ósea grave (un 33% de la masa ósea trabecular en 25 semanas), en tanto que el ejercicio vigoroso en estos casos no parece aumentar la masa ósea significativamente ni ayudar a prevenir la osteoporosis.
- **Factores ambientales:** El tabaquismo en las mujeres se correlaciona con un aumento en la incidencia de osteoporosis. Es posible que la disminución en el nivel de estrógenos activos producidos por el tabaquismo (v. cap. 8) sea responsable de este efecto.

En resumen, los dos factores principales que determinan la osteoporosis primaria son la deficiencia de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas y el proceso de envejecimiento en ambos sexos. Los posibles mecanismos para estos efectos se resumen en la figura 26-27.



PATOLOGÍA: La relación entre el osteoide y el hueso mineralizado es normal en personas con osteoporosis. Debido a la abundancia de hueso esponjoso en la columna vertebral, los cambios osteoporóticos son por lo general más evidentes en esta localización. En las fracturas de cuerpos vertebrales causadas por osteoporosis, la vértebra se observa deformada, con deformación en cuña en la porción anterior y colapso. Si el cuerpo vertebral no se fractura, hay un estrechamiento del espacio intervertebral con ausencia casi total de hueso esponjoso.

La osteoporosis se caracteriza desde el punto de vista histológico por una disminución en el grosor de la cortical y una reducción en el número y tamaño de las trabéculas del hueso trabeculado grueso. En tanto que la osteoporosis senil tiende a presentar menor grosor trabecular, la osteoporosis posmenopáusica se caracteriza por una rotura de conexiones entre las trabéculas. La pérdida de conexión trabecular, que se trata disminuyendo la tensión biomecánica que finalmente conlleva a la producción de una fractura, se debe a perforación de las

trabéculas por la reabsorción de los osteoclastos en los sitios de remodelado. En los cortes histológicos, la pérdida de conectividad da como resultado un aspecto de islotes de hueso "aislados" (fig. 26-25).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La osteoporosis posmenopáusica suele ser identificada 10 años después del inicio de la menopausia, en tanto que la osteoporosis senil por lo general produce síntomas después de los 70 años de edad. Recientemente, la mayoría de los pacientes no tenía conocimiento de la enfermedad hasta que presentaba una fractura vertebral, de cadera o de algún otro hueso. Sin embargo, con el uso de técnicas de detección sensibles se ha hecho posible el diagnóstico temprano. Las fracturas por compresión de los cuerpos vertebrales con frecuencia se presentan después de traumatismos leves o incluso pueden aparecer después de levantar un objeto pesado. Con cada fractura por compresión, el paciente disminuye su estatura y desarrolla cifosis (**joba de viuda o hipercifosis**). El calcio y fósforo en suero se mantienen en rango normal.

El tratamiento con estrógenos es una alternativa efectiva, pero controvertida, para prevenir la osteoporosis posmenopáusica. Debido a que el tratamiento hormonal conlleva un mayor riesgo de cáncer de mama y endometrio, se han desarrollado otros medicamentos antiosteoporóticos *específicos del hueso*. Los **bisfosfonatos** son en la actualidad los agentes terapéuticos más populares. Todos los medicamentos antiosteoporóticos exitosos han sido desarrollados para suprimir o retrasar la velocidad de reabsorción ósea, pero no estimulan la formación de hueso. De esta manera, los medicamentos evitan el avance de la enfermedad, pero no pueden curar a un paciente que ya tiene osteoporosis. La suplementación de calcio a través de la dieta en ancianos disminuye el riesgo de fracturas osteoporóticas a la mitad.

La osteoporosis secundaria es reflejo de padecimientos metabólicos extraóseos



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA MOLECULAR:

Las causas de osteoporosis secundaria incluyen efectos adversos de medicamentos, enfermedades endocrinas, trastornos de la alimentación, inmovilidad, enfermedades relacionadas con la médula, trastornos gastrointestinales o biliares, enfermedad renal y cáncer.

- **Enfermedades endocrinas:** La forma más común de osteoporosis secundaria es iatrogénica y es resultado de la administración de corticoesteroides. La pérdida ósea también puede ser resultado de un exceso de glucocorticoides endógenos, como sucede en la enfermedad de Cushing (v. cap. 21). Los corticoesteroides inhiben la actividad osteoblástica, de manera que disminuyen la formación de hueso. También impiden la absorción intestinal de calcio dependiente de vitamina D, un efecto que propicia el aumento de la secreción de PTH y de la reabsorción ósea.
- Los estrógenos son una hormona clave para mantener la masa ósea. La deficiencia de estrógeno es la principal causa de pérdida ósea relacionada con la edad en ambos sexos; la deficiencia de estrógeno o un bajo nivel de biodisponibilidad de estrógeno disminuyen la masa ósea en ancianos de sexo masculino. Su papel en el metabolismo óseo se enfoca en las citosinas proinflamatorias: IL-1, IL-6, TNF- α , RANK-L, factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), M-CSF y prostaglandina E₂ (PGE₂). Se considera que estas citosinas actúan sobre los osteoclastos y los osteoblastos a través de los receptores de estrógenos.
- El **hiperparatiroidismo** causa el reclutamiento de osteoclastos y el aumento de la actividad osteoclástica, lo que da como resultado una osteoporosis secundaria (v. a continuación). En ambos

sexos, el hiperparatiroidismo secundario a la mala absorción de calcio aumenta el remodelado, empeorando el adelgazamiento y porosidad de la cortical, con lo que predispone a fracturas de cadera.

- El **hipertiroidismo** aumenta la actividad osteoclástica y produce un aumento en la velocidad de recambio del hueso. Aunque la tirotoxicosis se relaciona con algunas osteoporosis secundarias, la pérdida de masa ósea es limitada.
- El **hipogonadismo** tanto en hombres como en mujeres se acompaña de osteoporosis. En las mujeres con **insuficiencia gonadal primaria** (síndrome de Turner) o con amenorrea secundaria como resultado de una enfermedad hipofisaria, la deficiencia de estrógenos es la causa más probable. En los hombres con hipogonadismo (p. ej., síndrome de Klinefelter, hemocromatosis) tienen mayor riesgo de osteoporosis debido a una deficiencia de andrógenos anabólicos. En forma similar, el hipogonadismo contribuye a la pérdida de masa ósea en el 25% de los ancianos de sexo masculino. Hay evidencia de disminución de la densidad ósea en la deprivación de andrógenos como tratamiento del carcinoma de próstata.
- **Enfermedades hematológicas malignas:** Diversos cánceres hematológicos, particularmente el mieloma múltiple, se acompañan de importante pérdida ósea. Las células plasmáticas malignas del mieloma múltiple secretan factor activador de osteoclastos, el cual se considera responsable de la osteoporosis secundaria. Algunas leucemias y linfomas también se relacionan con osteoporosis. Aun en ausencia de metástasis a hueso, algunas neoplasias (p. ej., carcinoma de células escamosas del pulmón) se relacionan con la hipercalcemia grave debida a resorción ósea. La actividad osteoclástica está aumentada en estos pacientes, lo cual se acompaña de la secreción tumoral de proteínas relacionada con PTH (síndrome paraneoplásico).
- **Mala absorción:** Algunas enfermedades gastrointestinales y hepáticas que causan mala absorción con frecuencia contribuyen a la osteoporosis, quizás porque impiden la absorción de calcio, fosfato y vitamina D.
- **Alcoholismo:** El consumo crónico de alcohol también se relaciona con la presencia de osteoporosis. El alcohol es un inhibidor directo de los osteoblastos y también puede inhibir la absorción de calcio.

Osteomalacia y raquitismo

La osteomalacia (huesos blandos) es una enfermedad del adulto caracterizada por una **inadecuada mineralización de la matriz ósea recién formada**. El raquitismo se refiere a una enfermedad similar presente en los niños, en quienes las placas de crecimiento (fisis) permanecen abiertas. De esta manera, los niños con raquitismo presentan un defecto en la mineralización no sólo del hueso (osteomalacia), sino también de la matriz cartilaginosa de la placa de crecimiento. Diversas enfermedades se relacionan con osteomalacia o raquitismo, tales como alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, deficiencia de fosfato y defectos en el proceso de mineralización en sí mismo.

El metabolismo de la vitamina D influye en el proceso de mineralización ósea



PATOGENIA MOLECULAR: La vitamina D es ingerida en los alimentos o sintetizada en la piel a partir de 7-dihidrocolesterol bajo la influencia de la luz ultravioleta (fig. 26-28). La vitamina es en primer término hidroxilada en el

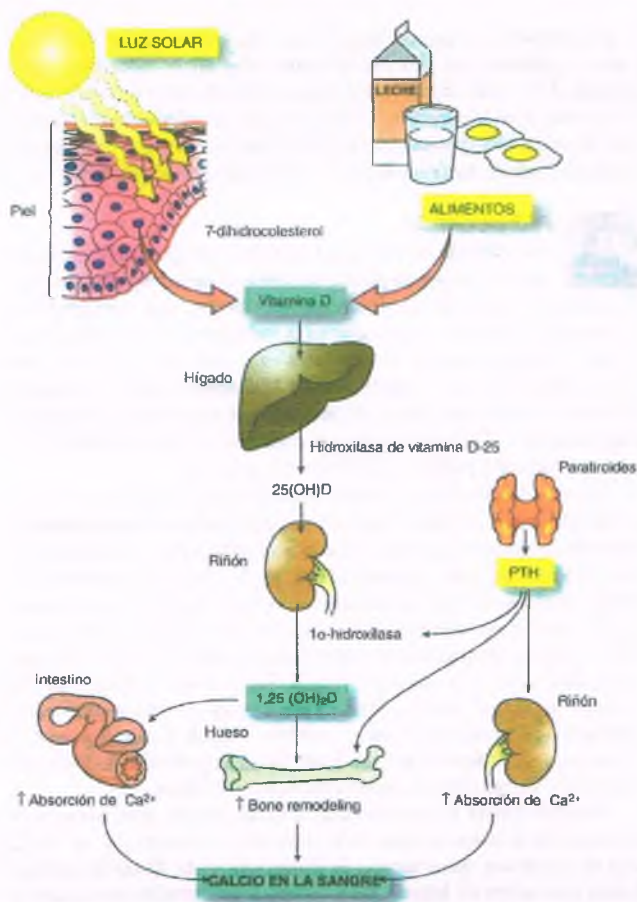


Figura 26-28. Metabolismo de la vitamina D y regulación del calcio en la sangre.

hígado para formar su principal metabolito circulante, la 25-hidroxivitamina D, y posteriormente nuevamente hidroxilada en los túbulos renales proximales para producir la hormona activa $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. La exposición a la luz del sol proporciona suficientemente vitamina D para el crecimiento y mineralización óseos, aun cuando su aporte en la dieta sea inadecuado.

Los receptores para $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ están presentes no sólo en los sitios clásicos, tales como el intestino, el hueso y los riñones, sino también en muchos otros tipos de células. Esta hormona es un inductor general de la diferenciación, que influye por ejemplo en la maduración de las células hematopoyéticas y cutáneas, así como en muchos cánceres. En el intestino, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimula la absorción de calcio y fósforo. También es esencial para la modulación de los osteoclastos. Independientemente del mecanismo, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, junto con la PTH, mantiene el nivel sanguíneo de calcio y fósforo en una concentración adecuada para la mineralización del hueso. **El factor clave que determina la formación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ es la concentración sanguínea de calcio.** La disminución del calcio en sangre estimula la liberación de PTH, lo cual aumenta la síntesis renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

La hipovitaminosis D puede ser debida a 1) exposición insuficiente a la luz del sol, 2) deficiencia de su ingesta en la dieta o 3) un defecto en su absorción intestinal. También hay enfermedades hereditarias y adquiridas en el metabolismo de la vitamina D.

La deficiencia de vitamina D en la dieta y la inadecuada exposición a la luz del sol producen raquitismo

El raquitismo se presentaba en una gran mayoría de niños de las ciudades industriales de Estados Unidos y Europa entre los siglos XVII y XIX. En los niños de las ciudades de estas regiones, alrededor del 85% tenía raquitismo. Estos niños tenían insuficiente exposición a la luz del sol y su ingesta de vitamina D en la dieta era inadecuada o presentaban franca hipovitaminosis D. El uso de aceite de bacalao rico en vitamina D y la suplementación de la leche y otros alimentos con vitamina D terminó de manera efectiva con el raquitismo en los países occidentales. Sin embargo, la deficiencia nutricional de vitamina D sigue siendo un problema importante en otras partes del mundo, en ancianos en situación de abandono e individuos que realizan regímenes dietéticos sin supervisión médica.

La mala absorción intestinal disminuye la disponibilidad de vitamina D

En países industrializados, las enfermedades asociadas con una mala absorción intestinal causan osteomalacia con mayor frecuencia que aquellas debidas a la desnutrición. **Las enfermedades intrínsecas del intestino delgado, las enfermedades colestásicas del hígado, la obstrucción biliar y la insuficiencia pancreática crónica son las causas más frecuentes de osteomalacia en los Estados Unidos.**

La mala absorción de vitamina D y calcio es una complicación de diversas enfermedades del intestino delgado, entre las que se pueden mencionar la enfermedad celíaca, la enfermedad de Crohn, la esclerodermia y el síndrome de asa ciega posquirúrgica. En la ictericia obstructiva, la falta de sales biliares en el intestino impide la absorción de lípidos y sustancias liposolubles, entre las que se encuentra la vitamina D. Además, la hidroxilación de la vitamina D está disminuida en caso de insuficiencia hepática grave. Curiosamente, la cirrosis biliar, una enfermedad caracterizada por mala absorción intestinal y deficiencia de vitamina D, produce osteoporosis más que osteomalacia. De esta manera, la vitamina D es fundamental no sólo para la mineralización, sino también para la síntesis de colágeno en el hueso.

Los trastornos del metabolismo de la vitamina D pueden ser hereditarios o adquiridos

El metabolismo de la vitamina D puede estar alterado por un defecto en la 1α -hidroxilación de la vitamina D en el riñón o por falta de sensibilidad del órgano blanco a la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Dos enfermedades autosómicas recesivas relacionadas con raquitismo en la actualidad se conocen en conjunto como **raquitismo dependiente de vitamina D**.

- El **raquitismo dependiente de vitamina D tipo I** se debe a una deficiencia hereditaria de actividad de la 1α -hidroxilasa en el riñón. Las alteraciones clínicas y bioquímicas del raquitismo aparecen durante el primer año de vida, y estos niños presentan hipocalcemia, hipofosfatemia y aumento en el nivel en suero de PTH y de la fosfatasa alcalina. La enfermedad se controla mediante la administración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.
- El **raquitismo dependiente de vitamina D tipo II** se debe a mutaciones hereditarias en el receptor de la vitamina D, de manera que los órganos diana son insensibles a la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. La enfermedad por lo general se manifiesta en una etapa temprana de la vida, pero también puede producirse en la adolescencia. Las concentraciones en suero de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ son muy elevadas. Los pacientes que no

responden a la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, pueden ser tratados con la administración intravenosa de dosis repetidas de calcio.

- Las alteraciones adquiridas en el metabolismo de la vitamina D incluyen defectos en la hidroxilación renal e insensibilidad en el órgano diana. Algunas causas de su impedimento de la hidroxilación renal son el hipoparatiroidismo, la osteomalacia inducida por tumores, la insuficiencia renal crónica y la osteomalacia del anciano. La osteomalacia en ocasiones es una complicación del tratamiento de la epilepsia con medicamentos anticonvulsivos, en especial el fenobarbital y la fenitoína. Se considera que es debida a la supresión de la acción de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en los órganos diana por la acción de los medicamentos.

Las enfermedades renales del metabolismo del fosfato interfieren con el metabolismo de la vitamina D

Tanto el raquitismo como la osteomalacia pueden ser producidas por la inhibición de la reabsorción de fosfato por los túbulos renales proximales, lo cual produce hipofosfatemia.

PATOGENIA MOLECULAR:

HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL X: Esta enfermedad, también denominada raquitismo resistente a vitamina D o diabetes por fosfato, es el tipo más común de raquitismo hereditario y se transmite como un rasgo dominante. Las mutaciones en el gen *PHEX* (regulador del fosfato) en el cromosoma X (Xp22) impiden el transporte del fósforo a través de la membrana luminal de las células tubulares proximales del riñón. El producto genético de la *PHEX* es una proteasa que inactiva el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23). El aumento en la concentración de FGF23 produce la eliminación renal de fosfato. La pérdida de fosfato renal es fundamental para la enfermedad, porque impide la función de los osteoblastos. En niños, el raquitismo florido aparece durante la niñez, pero en las niñas por lo general sólo presentan hipofosfatemia. El tratamiento es la administración de fosfato y $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ de por vida. Al microscopio, los huesos de los pacientes con hipofosfatemia ligada al X presentan una intensa osteomalacia y el ensanchamiento de las uniones de osteoide. También muestran zonas características de hipomineralización rodeadas por osteocitos, conocidos como halos. La presencia de estas estructuras indica que los osteocitos son responsables de la mineralización terminal del hueso.

SÍNDROMES FANCONI: Estas enfermedades congénitas del metabolismo se caracterizan por la pérdida renal de fosfato, glucosa, bicarbonato y aminoácidos. Todas se caracterizan por una acidosis tubular renal y producen raquitismo y osteomalacia. Los síndromes Fanconi incluyen la enfermedad de Wilson, la tirosinemia, la galactosemia, las enfermedades por almacenamiento de glucógeno y la cistinosis. El daño tubular renal que provoca la pérdida de fosfato también puede ser adquirida, como en la intoxicación por plomo o mercurio, la amiloidosis y la proteinuria de Bence-Jones.

OSTEOMALACIA SECUNDARIA A TUMORES: Esta enfermedad es un síndrome de pérdida de fosfato que se relaciona con tumores principalmente benignos y en ocasiones malignos de tejidos blandos y huesos. Las características de laboratorio incluyen hipofosfatemia, hiperfosfatemia, baja concentración en suero de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y aumento en la fosfatasa alcalina en suero. La osteomalacia oncogénica semeja el fenotipo clínico de la hipofosfatemia ligada al X y la hipofosfatemia autosómica dominante. Los factores fosfatúricos paraneoplásicos secretados por el tumor, conocidos como fosfatoininas, causan la pérdida tubular de fosfato y evitan la conversión tubular de la 25-hidroxivitamina D hacia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Las fosfatoininas al parecer tienen el mismo efecto que las mutaciones hereditarias del gen *PHEX* observadas en la hipofosfatemia ligada al X. La extirpación del tumor primario con frecuencia es suficiente para la curación. La FGF23 se ha relacionado con la fosfatoinina. La sobreproducción de FGF23 por los tumores produce la pérdida renal de fosfato y la osteomalacia asociada a tumores.



PATOLOGÍA:

OSTEOMALACIA: La osteomalacia, al igual que la osteoporosis, ocasiona un patrón radiológico de osteopenia. Los únicos hallazgos pueden ser fracturas vertebrales por compresión y disminución del grosor óseo como en la osteoporosis. Sin embargo, hay algunos hallazgos específicos presentes en la osteomalacia, tales como las pseudofracturas en el síndrome de Milkman-Looser. Se trata de defectos transversales radiotransparentes que son más comunes en el lado cóncavo de los huesos largos, la cara medial del cuello del fémur, las ramas isquial y púbrica, las costillas y la escápula.

Al microscopio, hay un defecto en la mineralización presente en la osteomalacia que da como resultado una ampliación de las uniones de osteoide, tanto por su grosor como por su proporción en relación con la superficie trabecular que cubre (figs. 26-25 y 26-29). Las uniones de osteoide reflejan un período de tiempo entre el depósito de colágeno y la aparición de las sales de calcio. Aunque los adultos agregan $1\ \mu\text{m}$ de matriz nueva a la superficie de hueso cada día, se requieren 10 días para mineralizar este hueso recién formado. Por lo tanto, el grosor normal de la unión osteoide no excede de $12\ \mu\text{m}$. Las regiones de pseudofractura presentan abundante osteoide y pueden funcionar como puntos de fuerza para verdaderas fracturas. Estas zonas no provocan la formación de callo ni se extienden en todo el diámetro del hueso.

RAQUITISMO: El raquitismo es una enfermedad de la infancia que produce importantes cambios en la placa de crecimiento (fig. 26-30), la cual no puede ser mineralizada de forma adecuada. El cartílago calcificado y las zonas de hipertrofia y cartílago proliferativo continúan su crecimiento debido a que la actividad osteoclástica no reabsorbe la placa de crecimiento cartilaginosa. En consecuencia, la placa de crecimiento está notablemente engrosada, y es irregular y lobulada. Se produce osificación endocondral de manera muy lenta y de preferencia en las partes periféricas de las metáfisis. El resultado es una epífisis en forma de copa. Las partes de mayor tamaño del esponjoso primario están compuestas de hueso laminar o trabecular que, de manera importante, se mantienen sin mineralización.

Desde el punto de vista microscópico, la placa de crecimiento muestra cambios muy notables. La zona de reposo es normal, pero las zonas de cartílago de proliferación están muy distorsionadas. La secuencia de

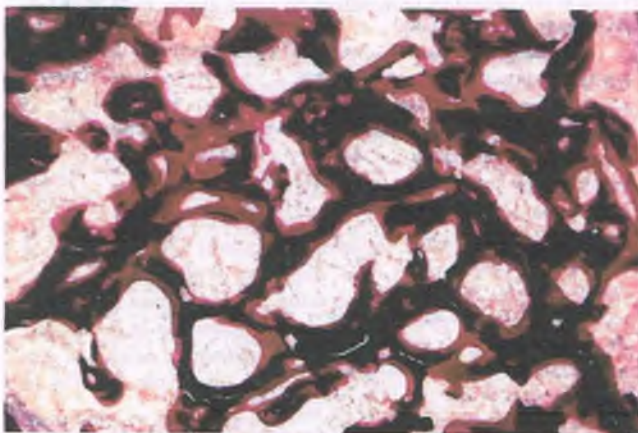


Figura 26-29. Osteomalacia. Las superficies de los huesos trabeculados (negra) están cubiertas por una capa más gruesa de lo normal de osteoide (en roja) con la tinción de Von Kossa, que da un color negro al tejido calcificado.

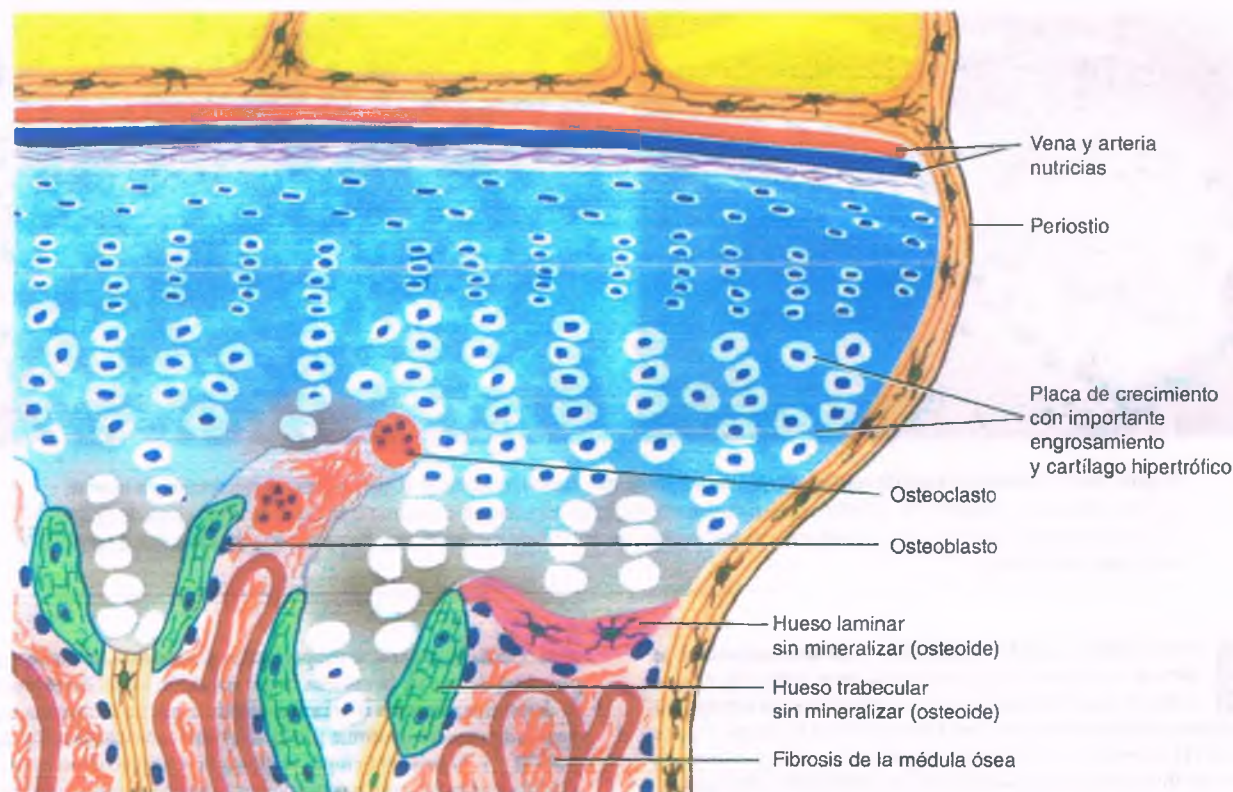


Figura 26-30. Placa de crecimiento en el raquitismo. La placa de crecimiento está engrosada y desorganizada, con grandes zonas que contienen células cartilaginosas hipertróficas. La perforación irregular de la placa de cartilago por los osteoclastos se debe a que hay poca calcificación del cartilago. El hueso esponjoso en la superficie de algunas de las trabéculas primarias no está mineralizado y, por lo tanto, tiende a fracturarse con facilidad. Estas microfracturas con frecuencia producen hemorragia en la interfaz entre la placa y la metafisis.

evolución de formación de condrocitos en hélice desaparece y es reemplazada por células desordenadas separadas por pequeñas cantidades de matriz. Las masas lobuladas resultantes de cartilago proliferativo e hipertrófico se asocian con un aumento en el ancho de la placa de crecimiento, el cual puede ser 5 a 15 veces el tamaño normal. La zona de calcificación provisional está mal definida y sólo se forma una pequeña cantidad de esponjoso primario. Las masas de cartilago proliferativo se extienden hacia la región metafisaria, sin ninguna evidencia de invasión vascular y con poca actividad osteoclastica.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

OSTEOMALACIA: El diagnóstico clínico de osteomalacia es con frecuencia difícil. Los pacientes refieren síntomas inespecíficos, tales como debilidad muscular o dolor o mialgias difusas. En las variantes leves de la enfermedad, sólo se observan cambios óseos de evolución lenta, y muchos pacientes permanecen asintomáticos durante años. En casos avanzados, son comunes el dolor óseo mal localizado, en especial en la columna vertebral, cadera y porciones proximales de las extremidades. En estos casos, el diagnóstico se puede hacer solamente después de una fractura aguda, cuyos sitios más comunes son la cabeza del fémur, la rama del púbico, la columna vertebral o las costillas. La debilidad e hipotonía muscular producen *marcha de pato* en casos graves, y algunos pacientes inclusive no pueden deambular.

RAQUITISMO: Los niños con raquitismo se observan apáticos e irritables, además de con escasa capacidad para mantener la atención. Prefieren mantenerse sedentarios, asumiendo una postura "de Buda". Son de estatura corta, con cambios característicos en los huesos y dientes. El aplanamiento del cráneo, la prominencia de los huesos frontales (**protuberancia frontal**) y las líneas de suturas craneales son muy evi-

dentos. Hay retraso de la dentición, con caries dentales graves y alteraciones en el esmalte. En el tórax, se puede identificar el patrón clásico de **rosario raquítico** (aspecto de collar de cuentas sobre las uniones costocondrales secundarias al aumento de tamaño de los cartilagos costales) e indentaciones de las costillas inferiores en el sitio de inserción del diafragma. El **pectus carinatum** ("pecho de paloma") es debido a un aumento de la curvatura exterior del esternón.

Hay debilidad muscular generalizada, y a nivel abdominal esto produce un "abdomen prominente". Las extremidades están acortadas y deformes, con importante curvamiento de los brazos y antebrazos y fracturas frecuentes. La cabeza del fémur puede luxarse desde la placa de crecimiento (desplazamiento de la epífisis de la cabeza femoral).

Hiperparatiroidismo primario

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad metabólica ósea caracterizada por la reabsorción generalizada del hueso secundaria a una secreción inapropiada de PTH. A principios del siglo xx, esta enfermedad ósea se diagnosticaba como hiperparatiroidismo primario, que con frecuencia estaba en etapa muy avanzada e incapacitante. Gracias a los programas de detección en pacientes hospitalizados para detectar anomalías en el calcio en suero, el hiperparatiroidismo primario grave rara vez es diagnosticado y su importancia clínica ha disminuido.

El patrón histológico del hiperparatiroidismo primario se conoce como **osteítis fibrosa**. Este término se aplica a todas las circunstancias en las que haya remodelado óseo muy acelerado, que puede estar presente en la enfermedad de Paget, en el hiperparatiroidismo, e incluso en algunas pacientes con osteoporosis posmenopáusica.

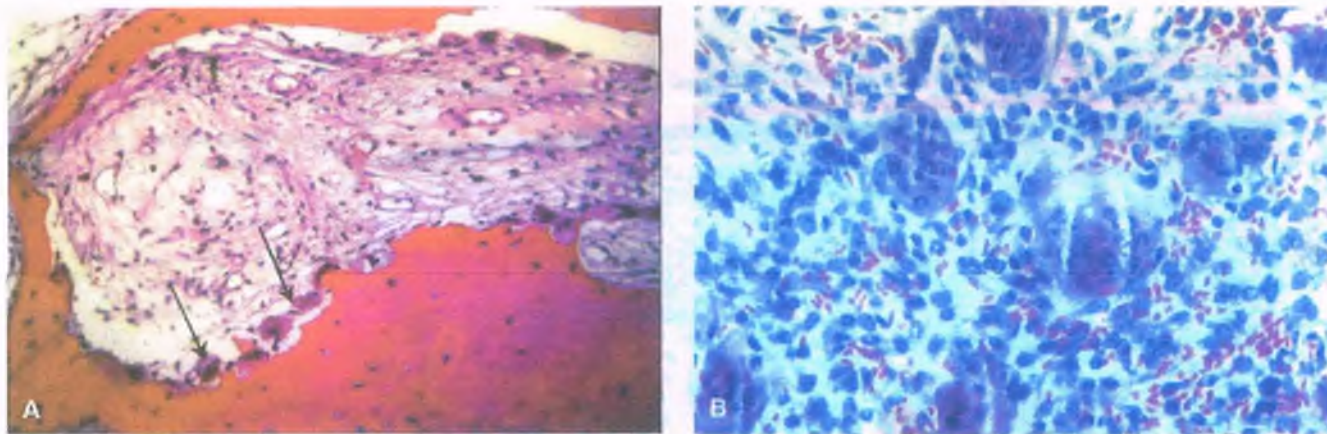


Figura 26-31. Hiperparatiroidismo primario. **A.** Corte a través del hueso compacto en el que se observa reabsorción en túneles de los conductos haversianos. Se observan numerosos osteoclastos (*flechas*) y fibrosis del estroma. **B.** Corte de tejido obtenido de un "tumor pardo" en el que se observan numerosas células gigantes en un estroma celular fibroso. Hay presencia de eritrocitos diseminados en todo el tejido.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Aproximadamente el 90% de los casos de hiperparatiroidismo primario, es causado por uno o más adenomas paratiroides. La hiperplasia de las cuatro glándulas sólo se observa en un 10% de los casos. Debido a que la PTH favorece la excreción de fósforo en la orina y estimula la reabsorción de hueso por los osteoclastos, es característica la disminución de fosfato en suero y la elevación de calcio. Hay un tipo familiar de hiperparatiroidismo primario que se relaciona con mutaciones en el gen para el receptor de medición de calcio (*CASR*), localizado en el cromosoma 3 (3q13.3).

Los efectos de la PTH dependen de su papel en el hueso, el riñón e (indirectamente) el intestino.

HUESO: La PTH desplaza calcio desde el hueso (la principal reserva de calcio en el organismo) mediante el aumento de la osteoclasia al activar los osteoclastos y mediante el reclutamiento de osteoclastos nuevos a partir de las células histiocíticas preosteoclasticas. Este efecto es indirecto y depende de la estimulación de los osteoblastos por la PTH, la cual hace que sinteticen y secreten RANK-L, el cual se une al RANK en los osteoclastos y sus precursores, lo que da como resultado la reabsorción ósea. En condiciones fisiológicas, la secreción de PTH disminuye al aumentar el ion calcio, y la estimulación de los osteoblastos por la PTH tiende a equilibrar el remodelado y no causa una pérdida neta de masa ósea. En condiciones patológicas, la liberación de una gran cantidad de PTH y secreción continua de RANK-L evita la apoptosis de los osteoclastos, lo que prolonga su vida y su activación, lo cual da como resultado una pérdida neta de masa ósea.

RIÑONES: La PTH estimula la reabsorción de calcio en las porciones ascendente gruesa y granular de los túbulos renales distales. Esto también aumenta la excreción de fosfato en los túbulos contorneados proximal y distal mediante inhibición directa del transporte de fosfato dependiente de sodio. La PTH también incrementa la actividad de la 1 α -hidroxilasa en los túbulos proximales, y con ello estimula la producción de 1,25(OH) $_2$ D.

INTESTINO: La PTH no actúa en forma directa en el intestino, pero aumenta la absorción intestinal de calcio de manera indirecta al incrementar la síntesis renal de 1,25(OH) $_2$ D.



PATOLOGÍA: La histogénesis de la osteítis fibrosa puede clasificarse en tres etapas:

- **Etapla temprana:** En un inicio, los osteoclastos son estimulados por el aumento en la concentración de PTH, que favorece la reabsorción

ósea. Desde la superficie subperióstica y endóstica, los osteoclastos penetran dentro de la corteza como conos de corte. Estos procesos se denominan osteítis disecante, debido a que cada osteona es perforada de manera continua por la actividad osteoclastica (fig. 26-25 y 26-31 A). Al mismo tiempo, las fibras de colágeno descansan en la médula endóstica y otros osteoclastos adicionales penetran el hueso. A diferencia de la mielofibrosis de origen hematológico, en la que el tejido fibroso está distribuido de manera aleatoria en el espacio medular óseo, el colágeno en la osteítis fibrosa se deposita junto a las trabéculas. Esta observación indica que las células del estroma que depositan el material de la matriz son precursores de los osteoblastos.

- **Osteítis fibrosa:** En esta segunda etapa, el hueso trabecular es reabsorbido y la médula reemplazada por tejido fibroso laxo, macrófagos que contienen hemosiderina, zonas de hemorragia por microfracturas y hueso trabecular reactivo. Estas características constituyen la porción de "osteítis fibrosa" del complejo.
- **Osteítis fibrosa quística:** Conforme el hiperparatiroidismo primario evoluciona y la hemorragia continúa, finalmente produce una degeneración quística, que es la etapa final de la enfermedad. Las zonas de fibrosis que contienen hueso esponjoso reactivo y macrófagos repletos de hemosiderina con frecuencia presentan muchas células gigantes osteoclasticas. Debido a su aspecto macroscópico, esta lesión es conocida como **tumor pardo** (fig. 26-31 B). No se trata de una neoplasia, sino más bien de una reacción de reparación en la etapa final del hiperparatiroidismo.

Las radiografías óseas de la mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario suelen ser normales. Algunos presentan un patrón moteado en la cortical ósea, con una superficie rayada irregular en la tabla externa del cráneo, tuberosidades en las puntas de los dedos y diáfisis de los metacarpianos (fig. 26-32). Una característica radiológica peculiar, referida como **reabsorción ósea subperióstica**, es evidente en la cara externa subperióstica de la corteza, y se debe a una osteítis disecante. La reabsorción alrededor de los alvéolos dentales causa que la lámina dura de los dientes desaparezca, un hallazgo bien conocido en las radiografías.

Una característica clásica de la osteítis fibrosa quística es la presencia de múltiples lesiones líticas, localizadas, que son resultado de quistes hemorrágicos o masas de tejido fibroso. Estas lesiones excéntricas y bien delimitadas están separadas del tejido blando por una cubierta perióstica de hueso. Entre las anomalías esqueléticas secundarias al hiperparatiroidismo están las lesiones líticas localiza-

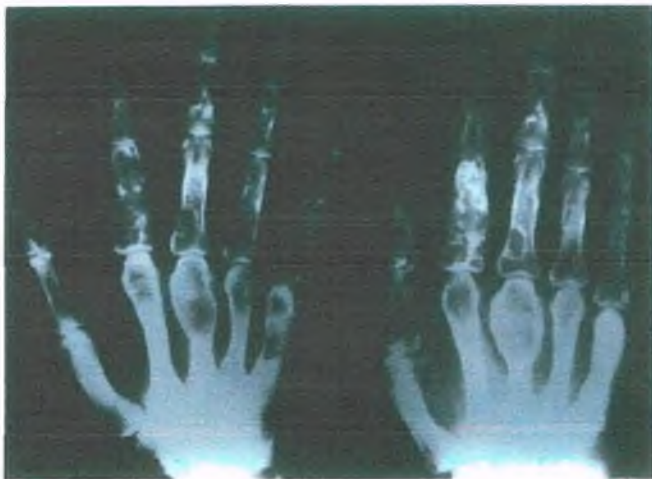


Figura 26-32. Hiperparatiroidismo primario. Radiografía de las manos en la que se observa una inflamación bulbar ("tumores pardos") y numerosas cavidades, ambas secundarias a la reabsorción ósea.

das de aspecto tumoral. Si una lesión única es examinada en forma aislada, puede ser confundida con una neoplasia primaria de células gigantes de hueso.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas de hiperparatiroidismo primario se relacionan con anomalías de la homeostasis del calcio y pueden resumirse como "piedras, huesos, quejidos y gruñidos". Las "piedras" se refieren a los cálculos renales y los "huesos" a las alteraciones esqueléticas. Los "quejidos" se refieren a las manifestaciones de depresión psiquiátrica y otras alteraciones secundarias a hipercalcemia, en tanto que los "gruñidos" se relacionan con las alteraciones gastrointestinales características que acompañan el aumento en la concentración de calcio en suero.

El hiperparatiroidismo primario es tratado por extirpación quirúrgica de los adenomas paratiroides. Si la hiperplasia de la paratiroides es la causa de la enfermedad, se suelen extirpar tres y la mitad de las glándulas. Los fragmentos residuales son suficientes para garantizar que el paciente no desarrolle hipocalcemia. Después de la cirugía, el aspecto histológico de las estructuras esqueléticas involucradas se normaliza de forma gradual.

Osteodistrofia renal

La osteodistrofia renal es una enfermedad ósea metabólica compleja que se presenta en el contexto de la insuficiencia renal crónica. La osteodistrofia renal grave es más común en pacientes sometidos a diálisis por tiempo prolongado, debido a que viven el suficiente tiempo para desarrollar alteraciones óseas evidentes.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA MOLECULAR:

La patogenia de la osteodistrofia renal es similar a la de la osteomalacia, con un hiperparatiroidismo secundario que influye mediante la reabsorción ósea por los osteoclastos (fig. 26-25). El desarrollo de osteodistrofia renal se resume de la siguiente manera:

1. En la insuficiencia renal crónica, hay una disminución de la tasa de filtración glomerular que produce retención de fosfato y, por tanto, **hiperfosfatemia**. La elevación del fósforo en suero tiende a disminuir la de calcio.
2. El daño tubular disminuye la actividad de la 1α -hidroxilasa, lo que da como resultado una deficiencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.
3. La absorción intestinal de calcio está, en los hechos, disminuida, empeorando la **hipocalcemia**.
4. La hipocalcemia estimula la **producción de PTH**. De hecho, la mayoría de los pacientes con enfermedad renal terminal presenta importante hiperparatiroidismo. Sin embargo, la PTH no favorece la absorción efectiva del calcio en el intestino ni la reabsorción tubular renal, debido a la incapacidad de producir en forma adecuada $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.
5. Quizá debido al hiperparatiroidismo y la hiperfosfatemia, una proporción significativa de pacientes con enfermedad renal terminal presenta aumento de la masa ósea. La osteoesclerosis renal es particularmente notable en las vértebras, en donde debido a la presencia de bandas radioopacas alternadas con hueso de densidad normal, la lesión se denomina "signo de la camiseta de rugby".
6. La osteomalacia puede deberse a alteraciones en la vía de síntesis de la vitamina D o al depósito de aluminio en los sitios de mineralización ósea. El aluminio influye de forma negativa la formación de hueso, ya que inhibe la actividad de los osteoblastos, así como la formación de cristales de hidroxiapatita (mineralización ósea). El aluminio está presente en las soluciones de diálisis o en las sustancias fijadoras de fosfato que contienen aluminio utilizadas para combatir la hiperfosfatemia en la insuficiencia renal.

La **variante adinámica de osteodistrofia renal** se caracteriza por una interrupción de la remodelación ósea. Más del 40% de los adultos tratados con hemodiálisis y más del 50% de aquellos que reciben diálisis peritoneal presenta en la biopsia ósea evidencia de variante adinámica de osteodistrofia renal. El hueso adinámico se caracteriza desde el punto de vista microscópico por una reducción generalizada de la actividad celular en el hueso, con escasos o ausentes osteoblastos y osteoclastos. Estos cambios se deben al efecto inhibitorio directo de factores sistémicos en la función de los osteoblastos o a alteraciones indirectas en la actividad de los osteoblastos dependientes de mecanismos relacionados con la PTH. El hueso decidual se acumula debido a que no es remodelado, lo que produce una alteración estructural del esqueleto y un aumento de la tendencia a fracturas.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Como resultado de estos efectos de la insuficiencia renal crónica, la osteodistrofia renal se caracteriza por diversos grados de osteítis fibrosa, osteomalacia, osteoesclerosis y enfermedad ósea adinámica (fig. 26-33). Las combinaciones de osteítis fibrosa y osteomalacia son particularmente comunes. Los pacientes hiperfosfatémicos con insuficiencia renal crónica terminal pueden presentar calcificación metastásica en diferentes sitios, incluyendo ojos, piel, capa muscular de las arterias y arteriolas y tejidos blandos periarticulares.

El tratamiento de la osteodistrofia renal incluye el tratamiento de la insuficiencia renal y además el control de la concentración de fósforo mediante fármacos e infusión adecuados. En algunos casos, se requiere paratiroidectomía para controlar el hiperparatiroidismo, así como la administración de vitamina D.

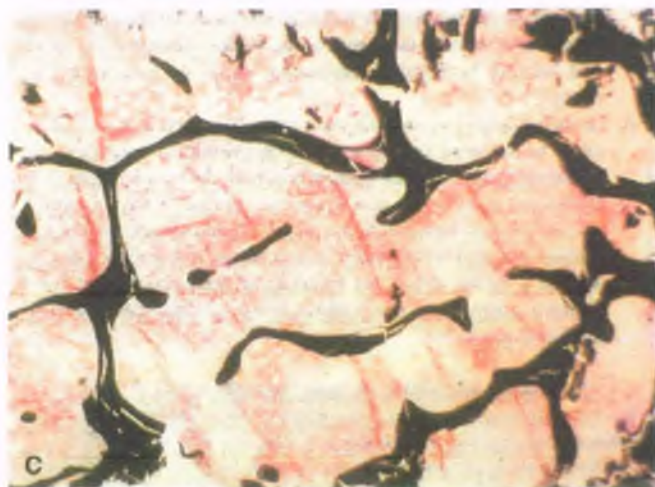
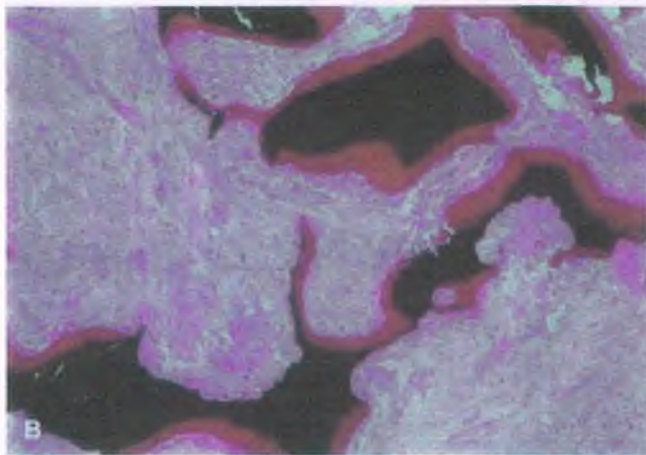
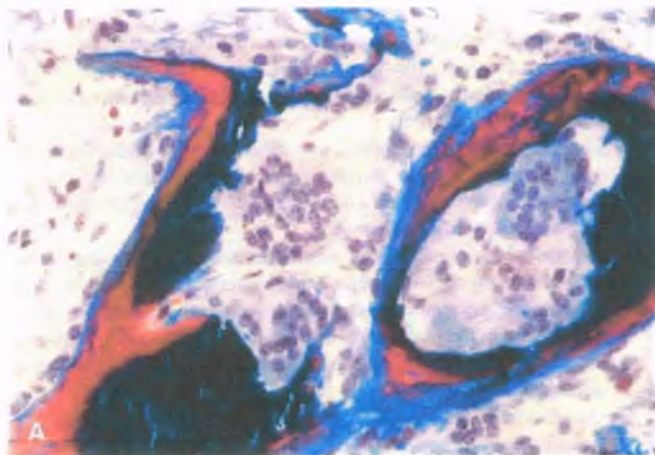


Figura 26-33. Osteodistrofia renal. **A. Osteitis fibrosa.** Diversos osteoclastos multinucleados de gran tamaño están reabsorbiendo las espículas óseas y el tejido paraóseo es fibrótico. Obsérvese que la reabsorción osteoclástica tiene lugar sólo en las porciones mineralizadas (*en azul*) de las trabéculas. En este corte descalcificado, el hueso no mineralizado (osteóide) está en color rojo. **B. Osteomalacia.** Corte teñido con técnica de Von Kossa de tejido no calcificado. El hueso mineralizado es de color negro y el abundante osteóide es de color magenta. El osteóide es grueso y cubre la mayor parte de la superficie ósea. La superficie no cubierta por osteóide presenta lagunas en festón de Howship y contienen abundantes osteoclastos. **C. Enfermedad ósea adinámica** en la que el remodelado se encuentra disminuido, con ausencia de osteoblastos, osteoclastos y osteóides (tinción de Von Kossa).

Enfermedad ósea de Paget

La enfermedad de Paget es una enfermedad crónica caracterizada por lesiones óseas secundarias a una alteración en el remodelado y en las que hay reabsorción excesiva de hueso, que produce lesiones líticas que posteriormente son reemplazadas por formación de hueso desorganizado y en exceso.



EPIDEMIOLOGÍA: La enfermedad de Paget es común y por lo general se presenta en hombres y mujeres mayores de 50 años. En poblaciones predispuestas, un 3% de los ancianos presenta la enfermedad en la autopsia o al examen radiológico. El trastorno tiene una distribución mundial inusual, presente en habitantes de las Islas Británicas y poblaciones de esta región que han migrado a otras partes del mundo. Los individuos de ascendencia inglesa que viven en los Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda y Canadá, tienen una alta incidencia de la enfermedad. Los habitantes del norte de Europa presentan la enfermedad con mayor frecuencia que quienes viven en el sur. La enfermedad está prácticamente ausente en países de Asia y en poblaciones indígenas de África y Sudamérica. Por razones desconocidas, la incidencia de enfermedad de Paget parece haber disminuido en todo el mundo en las últimas décadas.

PATOGENIA MOLECULAR: Sir James Paget acuñó el término **osteítis deformante** para describir esta enfermedad hace aproximadamente un siglo, pero no fue sino

hasta en fecha reciente que se comenzó a conocer su etiología. La enfermedad de Paget semeja la enfermedad metabólica, desde el punto de vista histológico, y hay un ligero aumento en el recambio óseo en los pacientes que la presentan, pero hay una tendencia clínica a que involucre un hueso o sólo algunos, lo cual no corresponde a una enfermedad metabólica.

La predisposición hereditaria ha sido sugerida por reportes de más de 100 familias, en las que la enfermedad de Paget se transmite por lo general como un rasgo autosómico dominante con penetrancia incompleta que aumenta con la edad. Hay evidencia de que la enfermedad de Paget y algunas enfermedades relacionadas son causadas por mutaciones en los genes que codifican para las proteínas de la vía de señalización RANK. Específicamente, se han encontrado mutaciones en el *Sequestosoma 1 (SQSTM1)* en las formas familiares y esporádicas de la enfermedad de Paget. Los genes *SQSTM1* codifican para una proteína también conocida como p62, la cual actúa como una proteína de soporte en la vía de señalización RANK. En la actualidad, se conoce la manera en que esta proteína mutada conlleva al aumento de la actividad osteoclástica. La inactivación del *SQSTM1* causa defectos en la osteoclastogénesis inducida por RANKL, lo que indica que la p62 tiene un papel importante en la función osteoclástica.

Algunas evidencias indican que la enfermedad de Paget es de origen viral. Prácticamente, todos los pacientes presentan inclusiones nucleares compatibles con estructuras de un virus en los osteoclastos y precursores, los cuales no se encuentran en ninguna otra enferme-

dad esquelética distinta a los tumores de células gigantes del hueso. Consisten en microfilamentos con una distribución paracristalina y que han sido comparados con inclusiones cerebrales de pacientes con encefalitis esclerosante subaguda (v. cap. 28). Esta similitud hace pensar que podría ser ocasionada por un virus lento (fig. 26-34). El sus-

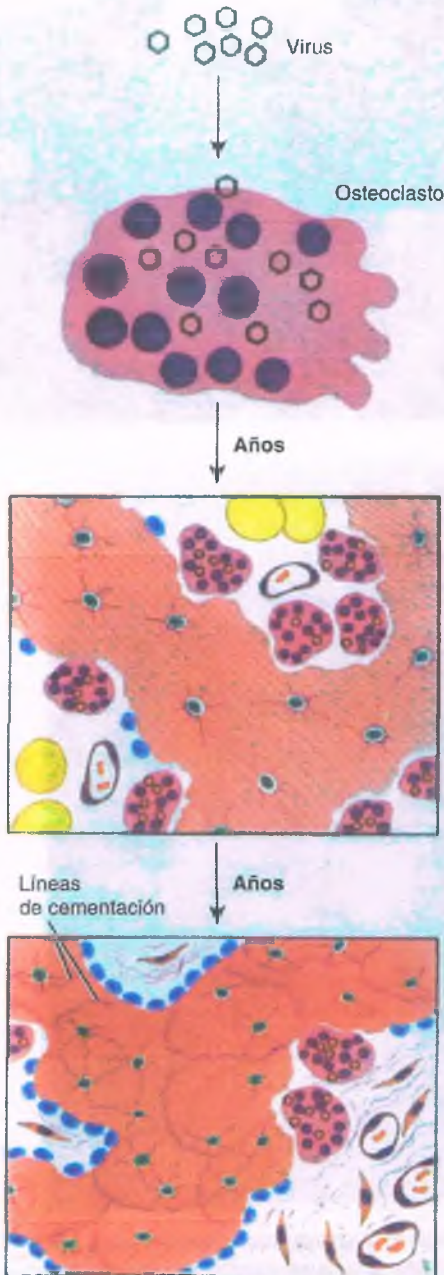


Figura 26-34. Hipótesis de la etiología viral de la enfermedad ósea de Paget. Un virus infecta a los precursores osteoclásticos o a los osteoclastos en individuos con predisposición genética y estimula la actividad osteoclástica, lo cual da lugar a un exceso de reabsorción ósea. Con los años, el hueso desarrolla el patrón característico en mosaico, ocasionado por la yuxtaposición caótica de unidades de hueso laminar que forman capas de cemento irregular. La médula ósea adyacente con frecuencia está fibrótica y hay mezcla de osteoblastos y osteoclastos en la superficie del hueso.

tento para esta hipótesis proviene del hallazgo en la médula de pacientes con enfermedad de Paget de producto de la transcripción de la nucleocápside del paramixovirus. La infección de las células precursoras de osteoclastos con paramixovirus puede aumentar la expresión de RANK y por tanto incrementar la actividad osteoclástica. Además, los paramixovirus estimulan a los osteoblastos para producir IL-6, que contribuye a la osteoclastogénesis. Aunque la etiología viral parece plausible, en la actualidad no se han logrado aislar virus vivos en el hueso de estos pacientes, por lo que es difícil explicar el hueso monostótico por una infección viral sistémica.

En general, la enfermedad de Paget se caracteriza por un aumento localizado en la formación de osteoclastos, que produce aumento de la reabsorción ósea y de la actividad osteoblástica asociada. El aumento de la actividad osteoclastogénica del microambiente óseo depende del aumento en la IL-6 y de la vía de señalización RANK. Éstas se encuentran alteradas en la enfermedad de Paget como resultado de resultados genéticos, tales como las mutaciones *SQSTM1* y posiblemente por infección con virus lentos, que pueden servir como un factor catalizador para el desarrollo del fenotipo de la enfermedad en individuos con predisposición genética. El resultado es una falta de acoplamiento de la unidad de remodelado normal entre osteoclastos/osteoblastos.



PATOLOGÍA: Las lesiones en la enfermedad de Paget pueden ser aisladas o producirse en múltiples sitios. Tienden a estar localizadas en los huesos del esqueleto axial, incluyendo la columna vertebral, el cráneo y la pelvis. Puede estar presente en la porción proximal del fémur y la tibia en la variante poliostótica de la enfermedad. La enfermedad de Paget aislada rara vez afecta al húmero, pero es frecuente en la variante poliostótica.

La enfermedad de Paget es un ejemplo de distorsión en el proceso de remodelado óseo. La enfermedad es trifásica:

1. **Etapa "caliente" o de reabsorción osteoclástica:** En las radiografías, se observa un patrón de lisis característico de la corteza, identificada por estar bien delimitado, en forma de flama o de cuña que semeja a un tumor (fig. 26-35 A). Desde el punto de vista histológico, hay abundante osteólisis con importante reabsorción osteoclástica, fibrosis medular y dilatación de los sinusoides medulares.
2. **Etapa mixta de actividad osteoblástica y osteoclástica:** En la radiografía, los huesos están aumentados de volumen respecto de lo normal. De hecho, la enfermedad de Paget es una de las dos enfermedades que producen aumento de tamaño de los huesos (la otra es la displasia fibrosa, mencionada más adelante). La cortical en la fase mixta está engrosada y hay predominio del hueso esponjoso que hace que su aspecto sea denso y ensanchado (fig. 26-35 B, C). Los cuerpos vertebrales presentan el signo "en marco de cuadro" (fig. 26-35 D), producido por el engrosamiento de la cortical y de la base en comparación con el centro de hueso esponjoso del cuerpo vertebral en la radiografía. Aunque el hueso es anormal, el hueso esponjoso deformado y la cortical tienden a estar alineados siguiendo las líneas de fuerza. La pelvis con frecuencia está engrosada en la región del acetábulo. Desde el punto de vista histológico, hay tanto aumento de la actividad osteoclástica como de la osteoblástica (fig. 26-36).
3. **Etapa "fría" o de desgaste:** Este periodo se caracteriza por la escasa actividad celular y en la radiografía por engrosamiento y desorganización ósea.

La enfermedad no necesariamente se presenta en todas las tres etapas, y en la variante poliostótica puede estar presente en focos diferentes, en etapa distinta.

El osteoclasto es la célula patológica de la enfermedad de Paget y su aspecto es característico. Los osteoclastos normales contienen menos de 12 núcleos, en tanto que en la enfermedad de Paget son muy

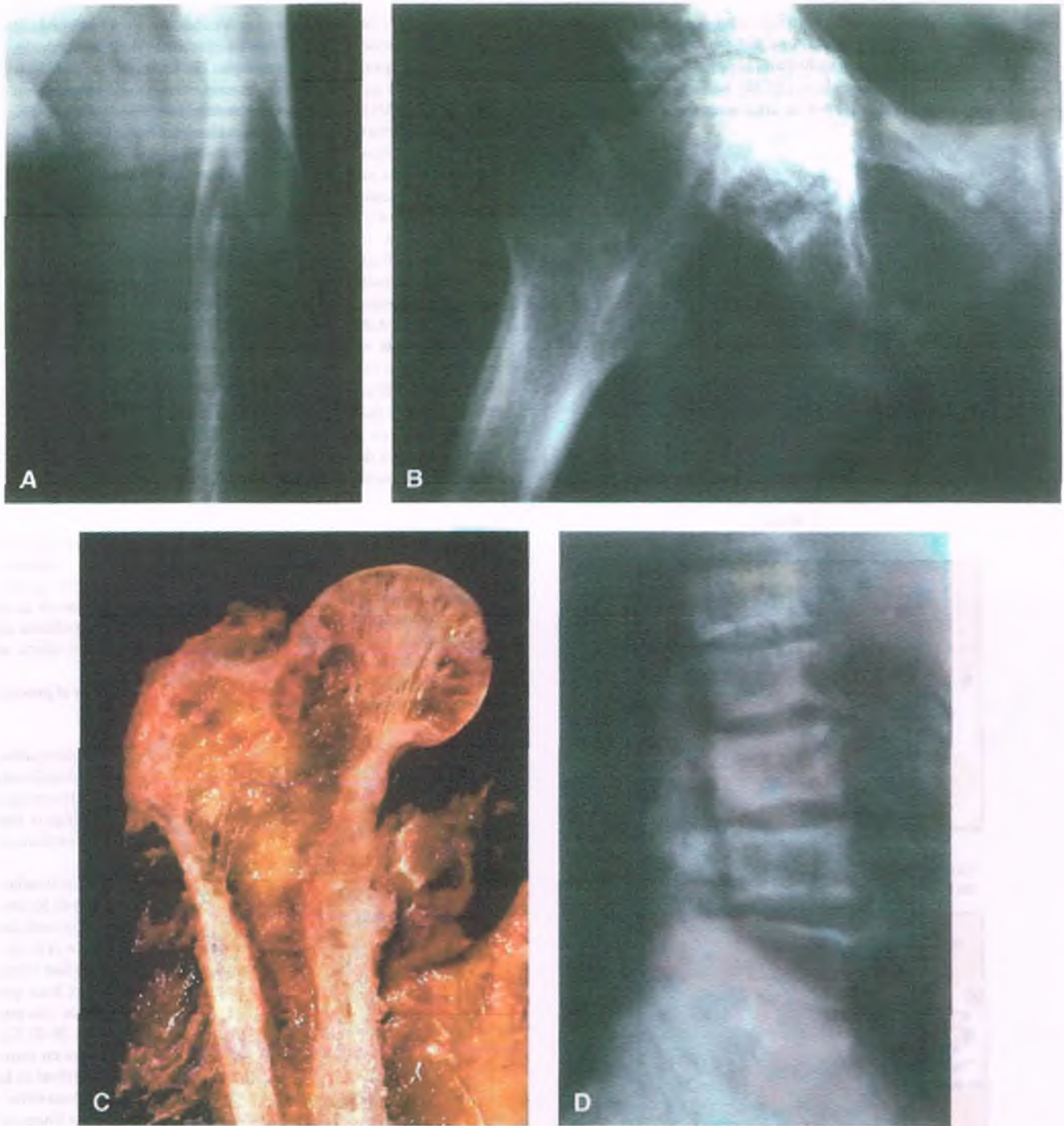


Figura 26-35. Enfermedad de Paget. **A.** Radiografía de la enfermedad de Paget en etapa temprana en la que se observa la desaparición de la cortical, el aumento del diámetro de la diáfisis y una zona en forma de cuña que corresponde a una reabsorción cortical avanzada ("signo de la flama"). Proximal al borde de esta zona en cuña, el fémur tiene un aspecto completamente normal. **B.** Posteriormente, la enfermedad de Paget de la región proximal del fémur y la pelvis muestra desorganización de la cortical y trabéculas esponjosas irregulares. **C.** Muestra macroscópica de la porción proximal del fémur en la que se observa un engrosamiento de la cortical y abundantes trabéculas de la cabeza y el cuello del fémur. **D.** Enfermedad de Paget de la columna vertebral en la que se observa el acortamiento y el ensanchamiento de los cuerpos vertebrales lumbares. El engrosamiento de la cortical y las placas terminales de las vértebras dan lugar al llamado signo de "cuadros enmarcados".

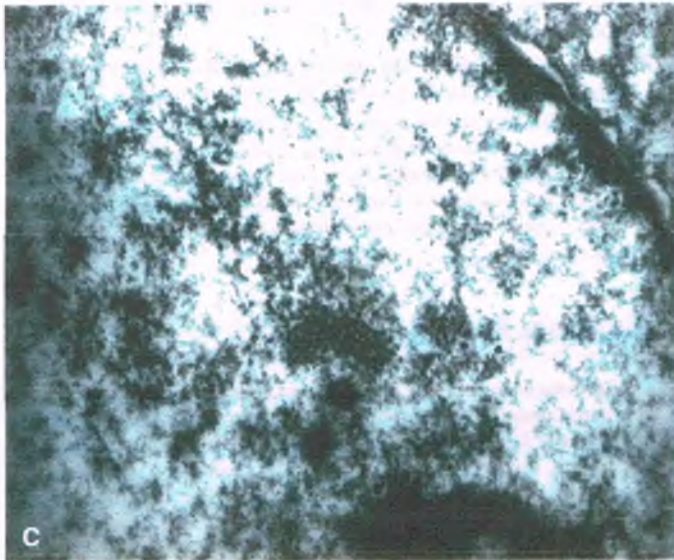
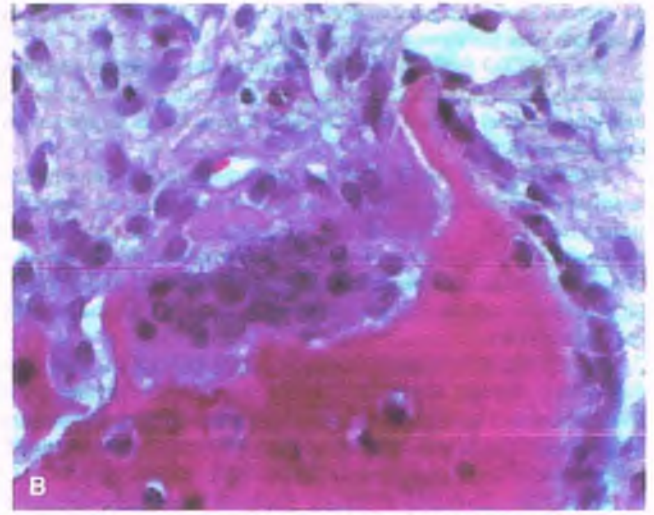
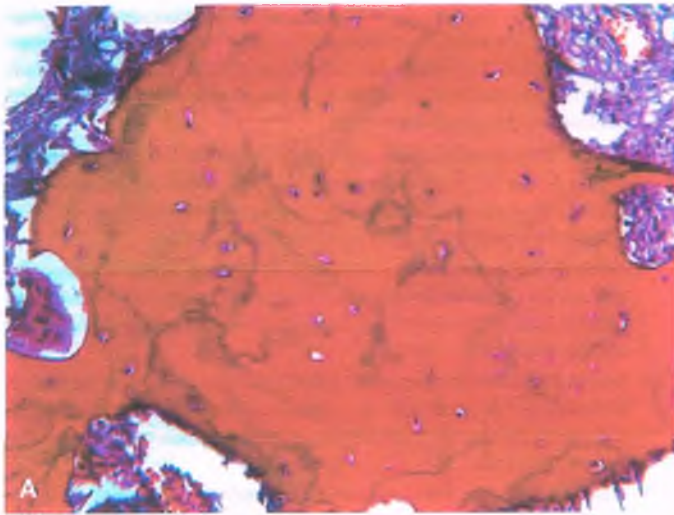


Figura 26-36. Enfermedad de Paget. **A.** Corte de hueso en el que se muestran líneas de cementación basófilas irregulares y prominentes, así como numerosos osteoclastos y osteoblastos. **B.** Osteoclasto en un hueso con enfermedad de Paget que contiene muchos más núcleos de los habituales. Algunos núcleos contienen inclusiones intranucleares eosinófilas. **C.** Al microscopio electrónico, los núcleos de los osteoclastos contienen partículas que semejan paramixovirus en su forma y orientación.

abundantes, pudiendo ser más de 100 (fig. 26-36 B). Los núcleos pueden contener inclusiones intranucleares formadas por partículas de aspecto viral (fig. 26-36 C).

Debido a que la enfermedad de Paget es una enfermedad caracterizada por el aumento en la velocidad de remodelado, sus características histológicas corresponden a la de la osteitis fibrosa avanzada. Se observan numerosos osteoclastos, grandes osteoblastos activos y fibrosis de la médula ósea peritrabecular. El remodelado rápido conlleva una disrupción de la arquitectura trabecular. Las trabéculas presentan un aspecto deformado e irregular característico, con un aumento de la relación de la superficie respecto al volumen. El colágeno óseo con frecuencia se encuentra distribuido siguiendo un patrón trabecular más que laminar.

Con el tiempo, las lesiones en la enfermedad de Paget comienzan a desaparecer y se tornan inactivas. Una característica para el diagnóstico de esta etapa es la distribución anormal del hueso laminar, en islas de hueso irregular que semejan piezas de un rompecabezas separadas por líneas de cementación prominentes. El resultado es un patrón en mosaico del hueso, que puede ser identificado principalmente mediante el uso de luz polarizada. En la corteza del hueso afectado, las osteonas tienden a estar destruidas y la lámina concéntrica incompleta. Aunque los cambios en el hueso laminar son diagnósticos, es común ver hueso trabecular como parte del proceso patológico. En este caso, el hueso trabecular es un fenómeno reactivo, como en los microcallos, y repre-

senta un puente temporal entre las islas de hueso en mosaico de la enfermedad de Paget.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El síntoma localizado más común de enfermedad de Paget es dolor en el hueso involucrado, aunque se desconoce la causa. El dolor puede tener relación con microfracturas, la estimulación de terminales nerviosas libres por los vasos sanguíneos dilatados adyacentes a los huesos o por la sobrecarga de los huesos más débiles. El diagnóstico se hace principalmente por los hallazgos radiográficos.

CRÁNEO: La presencia de la enfermedad en el cráneo es particularmente común. Se caracteriza por la presencia de lisis localizada, por lo general en los huesos frontales y parietales, que se conoce como **osteoporosis circunscrita**. En otros casos, puede haber un engrosamiento de las capas externa e interna, la cual es más evidente en los huesos frontal y occipital. El cráneo se vuelve muy pesado y puede colapsar la vértebra C1, comprimiendo el cerebro y la médula espinal. Puede haber pérdida de la audición al afectar los huesecillos y la porción ósea del octavo par craneal. La **platibasia** (aplanamiento de la base del cráneo) afecta al agujero magno, con lo cual comprime la porción superior de la médula espinal.

Puede haber gran deformidad de la mandíbula con pérdida de piezas dentales. Con frecuencia, los huesos de la cara aumentan de tamaño,

en especial los huesos maxilares, lo que da como resultado la llamada **leontiasis ósea** (cara con aspecto de león).

SECUESTRO PAGÉTICO: En ocasiones, los pacientes perciben un mareo, debido al llamado secuestro pagético, en el que la sangre es desviada desde el sistema de la carótida interna hacia los huesos en lugar del cerebro.

FRACTURAS Y ARTRITIS: Las fracturas óseas son comunes en la enfermedad de Paget, en la que los huesos se rompen en dirección transversal como un pedazo de tiza. La presencia de fracturas incompletas sin desplazamiento se denomina **infracciones**. El compromiso de la pelvis produce problemas de la cadera. La pérdida de distensibilidad del hueso subcondral causa artrosis secundaria y destrucción del cartilago articular.

INSUFICIENCIA CARDÍACA DE GASTO ALTO: En el caso de la enfermedad de Paget diseminada, el flujo sanguíneo de los huesos y el tejido subcutáneo aumenta en forma notable, lo que requiere un aumento del gasto cardíaco. En presencia de una cardiopatía subyacente, puede ser suficientemente grave para originar insuficiencia cardíaca.

CAMBIOS SARCOMATOSOS: La transformación neoplásica puede producirse en un foco de enfermedad de Paget, por lo general en el fémur, el húmero o la pelvis. Esta complicación se presenta en menos del 1% de todos los casos y por lo general se presenta en pacientes con enfermedad de Paget avanzada. Sin embargo, la incidencia de sarcoma óseo es 1000 veces mayor que en la población general. Es interesante, que el cráneo y la columna vertebral, son los huesos que afecta con mayor frecuencia la enfermedad de Paget, pero rara vez presenta cambios sarcomatosos. Los sarcomas por lo general son osteogénicos, pero también pueden presentarse el fibrosarcoma o condrosarcoma.

La concentración de calcio y fósforo en suero en la enfermedad de Paget son normales, aun cuando el recambio óseo esté aumentado más de 20 veces. La hipercalcemia es rara, pero puede presentarse si el paciente se encuentra inmóvil. La estructura de colágeno del hueso en la enfermedad de Paget es completamente normal, pero debido al acelerado recambio óseo, la concentración de derivados de la degradación del colágeno (hidroxiprolina e hidroxilisina) aumenta en suero y orina. La excreción de hidroxiprolina puede alcanzar hasta 1000 mg/día (normal, <40 mg/día). La concentración de fosfatasa alcalina en suero es la prueba de laboratorio más útil para el diagnóstico de la enfermedad de Paget. Aumenta de manera notable y tiene correlación con la actividad osteoblástica. La concentración de fosfatasa alcalina es desproporcionadamente alta cuando la enfermedad está presente en el cráneo, pero tiende a ser menor cuando sólo afecta a la pelvis. El aumento súbito en la actividad de la fosfatasa alcalina en suero puede deberse al cambio sarcomatoso de la lesión.

Por fortuna, la mayoría de los pacientes con enfermedad de Paget son asintomáticos y no requieren tratamiento. Las fracturas, las artrosis y otras complicaciones ortopédicas pueden ser tratadas en forma sintomática. Los medicamentos dirigidos a controlar el funcionamiento anormal de los osteoclastos incluyen la administración de calcitonina, bisfosfonatos y mitramicina, que pueden ser de alguna utilidad.

TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES: No se trata de una neoplasia sino de un fenómeno reactivo, similar al "tumor pardo" del hiperparatiroidismo. El tumor de células gigantes se caracteriza por una intensa actividad osteoclástica, y se relaciona con una respuesta fibroblástica. La radioterapia del tumor de células gigantes es curativo en la mayoría de los casos.

Enfermedad de Gaucher

Esta enfermedad autosómica recesiva por depósito se describió en el capítulo 6. Aquí se consideran sólo las manifestaciones esqueléticas. Entre éstas se encuentran:

- **Fallo del remodelado:** Ésta es la característica más común y menos problemática a nivel esquelético. El patrón en resplandor está ausente y hay anomalías en los procesos de tunelización y cilindrización, lo que produce una forma en matraz de Erlenmeyer de la porción distal del fémur y proximal de la tibia.
- **Crisis:** Esta situación rara, pero muy dolorosa, se debe al infarto agudo de un segmento importante de uno o más huesos, con frecuencia después de una infección viral aguda. Dura alrededor de 2 semanas y posteriormente mejora de forma gradual.
- **Pérdida ósea localizada y difusa:** Las lesiones radiotransparentes con adelgazamiento de la cortical son por lo general asintomáticas, a menos que se produzca una fractura en ese sitio. En estas lesiones aparecen células de Gaucher.
- **Lesiones osteoescleróticas:** Se deben a un aumento en la formación de hueso, por lo general en la cavidad medular de los huesos largos y la pelvis. Puede haber formación de nuevo hueso reactivo después de osteonecrosis.
- **Osteonecrosis corticomedular:** Esta complicación invalidante de la enfermedad de Gaucher es más común en pacientes entre los 8 a 35 años de edad. Se presenta sobre todo en la cabeza femoral y la porción proximal del húmero.
- **Fracturas patológicas:** Los cuerpos vertebrales, los huesos largos e incluso la pelvis pueden presentar fracturas espontáneas.
- **Osteomielitis y artritis séptica:** Causadas por lo común por microorganismos coliformes o anaerobios, se diseminan por vía sanguínea hasta los huesos y articulaciones en los pacientes con la enfermedad de Gaucher, en especial después de procedimientos quirúrgicos. La razón para la mayor susceptibilidad a este tipo de infecciones es desconocida.

Displasia fibrosa

La **displasia fibrosa** es una alteración en el desarrollo que se caracteriza por la **desorganización mixta de componentes fibrosos y óseos en la médula de los huesos afectados**. Se presenta en niños y adultos jóvenes y puede involucrar uno (monostótica) o múltiples huesos (poliostótica) u otros aparatos y sistemas (síndrome de McCune-Albright).



PATOGENIA MOLECULAR: Se han identificado mutaciones activadoras del gen *GNAS1* que codifica para la subunidad- α de la proteína estimuladora de la fijación del nucleótido guanina ($G_{\alpha s}$), relacionado con la adenilato ciclasa, en las células óseas de pacientes con displasia fibrosa y síndrome de McCune-Albright. El resultado es la activación constitutiva de la adenilato ciclasa y el aumento en la concentración de AMPc, lo cual incrementa ciertas funciones en las células afectadas (p. ej., protooncogenes *c-fos* y *c-jun*, IL-6 e IL-11).



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

DISPLASIA FIBROSA MONOSTÓTICA: La displasia fibrosa monostótica es la forma más común de la enfermedad y se presenta con mayor frecuencia en la segunda y tercera décadas de la vida, sin predilección por ninguno de los dos sexos. Los huesos afectados son por lo general la porción proximal del fémur, la tibia, las costillas y los huesos de la cara, aunque puede presentarse en cualquier otra estructura ósea. La enfermedad puede ser asintomática u ocasionar fracturas patológicas.

DISPLASIA FIBROSA POLIOSTÓTICA: Una cuarta parte de los pacientes con displasia fibrosa poliostótica presenta la enfermedad en más de la mitad del esqueleto incluyendo huesos de la cara. Los sínto-

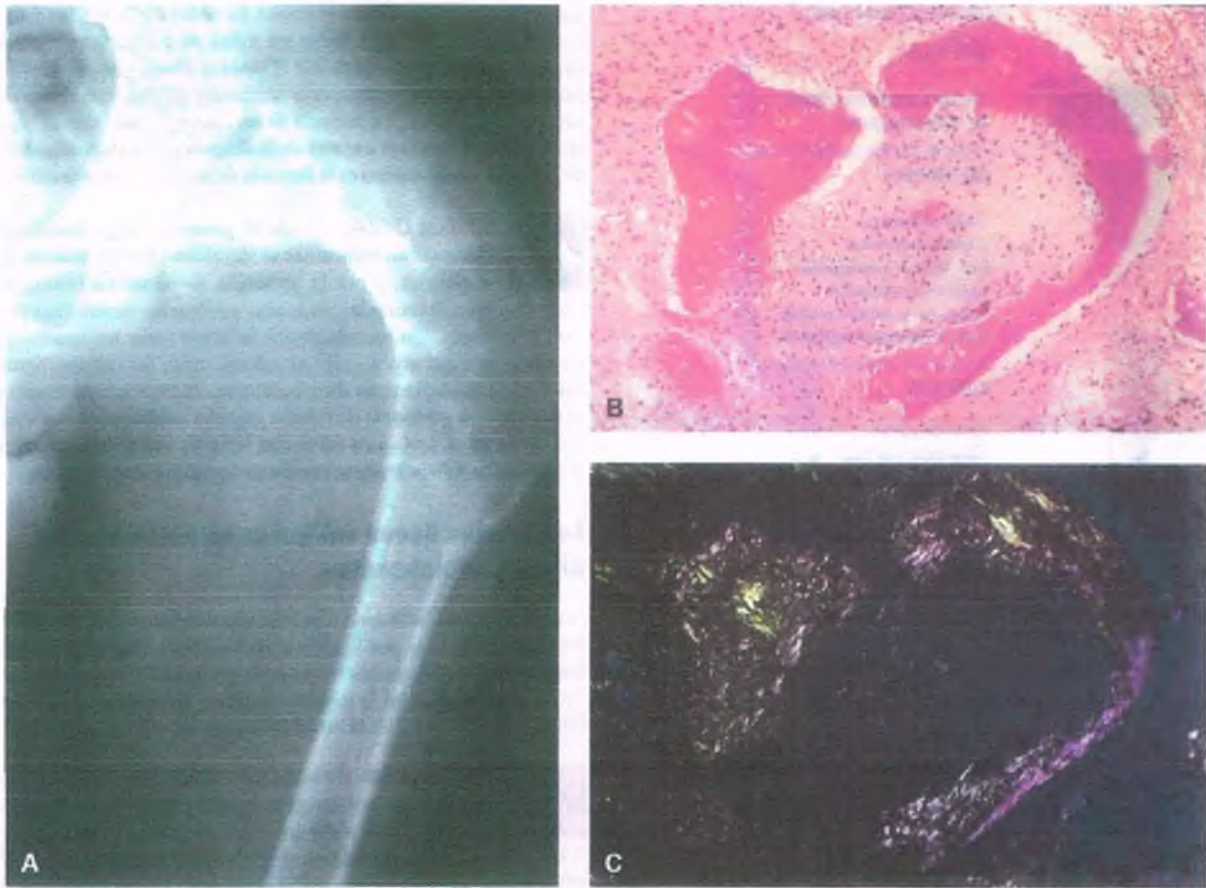


Figura 26-37. Displasia fibrosa. **A.** Radiografía de la porción proximal del fémur en la que se observa la deformidad “en bastón de pastor” causada por fracturas múltiples durante varios años. Se observan zonas radiotransparentes en vidrio despulido, irregulares, bien delimitadas, rodeadas por hueso reactivo. El tallo tiene un aspecto que se ha comparado con una burbuja de jabón. **B.** Desde el punto de vista histológico, la displasia fibrosa consiste en tejido fibroso moderadamente celular en el que se desarrollan espículas curvas de hueso esponjoso y una forma irregular sin actividad osteoblástica aposicional identificable. **C.** El mismo corte con luz polarizada confirma que las espículas son trabeculares y que su respectivo patrón fibroso se extiende de forma imperceptible dentro del patrón fibroso del estroma circundante.

mas suelen aparecer en la infancia, y casi todos los pacientes presentan fracturas patológicas, deformidad de las extremidades o discrepancia en su longitud. La displasia fibrosa poliostótica es más común en mujeres. En ocasiones, la enfermedad se hace evidente en la pubertad, en tanto que el embarazo puede estimular el crecimiento de las lesiones.

SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT: Esta enfermedad se caracteriza por una disfunción endocrina, incluyendo acromegalia, síndrome de Cushing, hipertiroidismo y raquitismo resistente a vitamina D. La anomalía endocrina más común es la pubertad precoz en niñas (los niños rara vez presentan el síndrome de McCune-Albright). Como resultado, el cierre prematuro de las placas de crecimiento conlleva una talla baja anormal. Las manifestaciones extraesqueléticas más comunes del síndrome de McCune-Albright son lesiones cutáneas características: manchas pigmentadas café con leche (manchas “café-au-lait”) con bordes irregulares (llamadas “en costa de Maine”) que no atraviesan la línea media del cuerpo y que suelen estar localizadas en los glúteos, la espalda y el sacro. Éstas con frecuencia se localizan encima de las lesiones óseas.

Las características radiográficas de la displasia fibrosa son distintas. La lesión ósea tiene un aspecto en vidrio despulido con bordes bien delimitados y una cortical delgada. El hueso puede tener un aspecto en globo, deformado o aumentado de tamaño, e incluir lesiones focales o todo el hueso (fig. 26-37 A).

Todas las formas de displasia fibrosa tienen un patrón histológico idéntico (fig. 26-37 B, C). El tejido fibroblástico benigno se encuentra distribuido siguiendo un patrón arremolinado. Las espículas de hueso trabecular no funcionales, se encuentran inmersas en el tejido fibroso. En el 10% de los casos, también hay presencia de islotes irregulares de cartilago hialino. En ocasiones, se presenta degeneración quística, con macrófagos cargados de hemosiderina, hemorragia y osteoclastos alrededor del quiste. Rara vez (<1% de los casos) se observa degeneración maligna (osteosarcoma, condrosarcoma o fibrosarcoma), pero la mayoría de los casos se presenta antes de la radioterapia. El tratamiento de la displasia fibrosa consiste en el legrado, la reparación de las fracturas y la prevención de deformidades.

Tumores benignos del hueso

Los tumores óseos de todos los tipos son raros, pero de cualquier manera, son neoplasias importantes porque con frecuencia se presentan en niños y jóvenes y pueden producir la muerte. Un tumor óseo primario puede originarse a partir de cualquier elemento celular del hueso. La mayor parte de las neoplasias óseas se presenta cerca de la zona de la metáfisis,

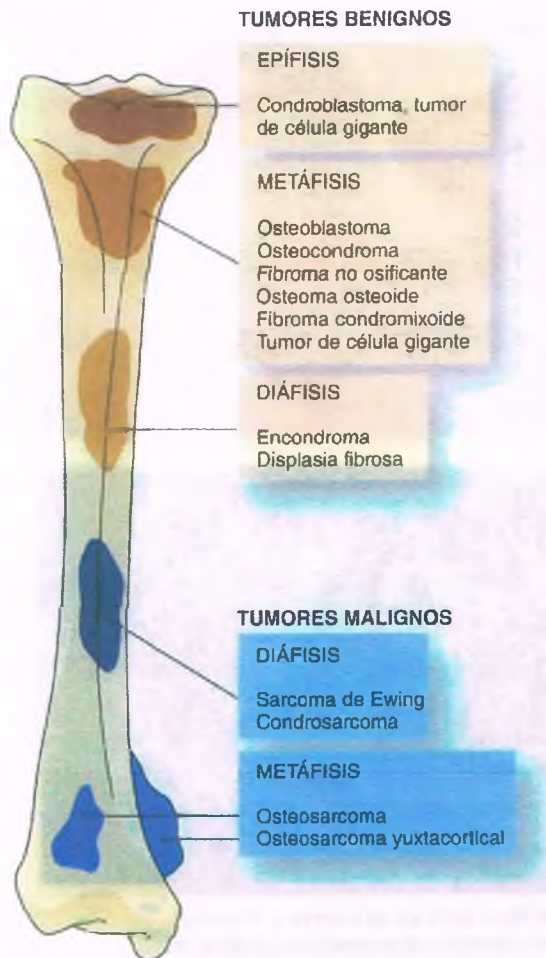


Figura 26-38. Localización de los tumores óseos primarios en los huesos largos tubulares.

y más del 80% de los tumores primarios tiene lugar en la porción distal del fémur o proximal de la tibia (fig. 26-38). En un niño en crecimiento, estas zonas muestran una importante actividad de desarrollo.

El osteoma es un tumor benigno formado por hueso cortical compacto

El osteoma es un tumor benigno de crecimiento lento compuesto por hueso denso de tipo cortical. Estas lesiones se pueden dividir en cuatro subtipos clinicopatológicos principales: 1) osteomas mandibulares y craneales; 2) osteomas de los huesos senonasaes y orbitarios; 3) islotes de hueso presentes en la médula ósea, y 4) osteomas superficiales de huesos largos. Es probable que algunos osteomas se originen durante el desarrollo o sean hamartomatosos. Sin embargo, los osteomas senonasaes pueden ser neoplasias osteoblásticas benignas. Es interesante que los osteomas múltiples se relacionan con la poliposis adenomatosa familiar colónica en el síndrome de Gardner (v. cap. 13).

El fibroma no osificante es un tipo de lesión solitaria en niños

El fibroma no osificante, también llamado **defecto cortical fibroso**, es un tumor benigno que se presenta en la metáfisis de un hueso largo, con

mayor frecuencia la tibia o el fémur. Es muy común y puede estar presente hasta en el 25% de todos los niños de 4 a 10 años de edad, y se caracteriza por desaparecer con el tiempo. Hasta qué punto el fibroma no osificante es una neoplasia o una lesión del desarrollo, sigue siendo motivo de discusión. La mayoría de los casos son asintomáticos, aunque el dolor o una fractura a través de la delgada cortical localizada encima de la lesión, en ocasiones es la llamada de atención sobre la enfermedad.



PATOLOGÍA: Desde el punto de vista radiológico, los fibromas no osificantes se identifican por su posición cortical, excéntrica, y por la presencia de zonas radiotransparentes, centrales, bien delimitadas, rodeadas por bordes escleróticos festoneados. A la inspección macroscópica, la lesión tiene un aspecto granular de color rojo oscuro a café. Al microscopio, las células ligeramente fusiformes se encuentran distribuidas en un patrón entrelazado y arremolinado con presencia de células gigantes multinucleadas y macrófagos espumosos. Los casos raros con lesiones que producen síntomas o se extienden deben tratarse mediante legrado e injerto óseos.

Los quistes óseos solitarios se presentan en niños y adolescentes

Los quistes óseos solitarios o de una sola cámara son un tipo de lesiones benignas, ocupadas por líquido y uniloculares. Hay un predominio en hombres (3:1). Más de dos tercios de todos los quistes óseos solitarios se presentan en la porción superior (proximal) del húmero o el fémur, por lo general en la metáfisis adyacente a la placa de crecimiento.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Los quistes óseos solitarios no son verdaderas neoplasias, pero sí son alteraciones en el crecimiento del hueso que se sobreponen después de un traumatismo. La organización secundaria de un hematoma o algunas otras anomalías de los vasos metafisarios causan la acumulación de líquidos. El "tumor" crece por expansión de líquido dentro de la cavidad. El aumento de la presión causa reabsorción ósea, debido a los osteoclastos contiguos. El proceso es lento, de manera que la superficie endóstica de la cortical es reabsorbida, dejando una delgada capa perióstica de hueso nuevo. Esta secuencia da como resultado una lesión ósea radiotransparente, bien delimitada y fina (fig. 26-39), la cual nunca es mayor en su diámetro que el de la placa de crecimiento, y es particularmente susceptible a las fracturas patológicas.



PATOLOGÍA: El quiste óseo solitario no es un quiste verdadero, ya que no posee un recubrimiento epitelial, sino más bien de tejido fibroso, escasas células gigantes osteoclasticas, macrófagos con siderina, células inflamatorias crónicas y hueso reactivo. Los osteoclastos están presentes en los quistes avanzados, y permiten la expansión de la lesión. La pared del quiste puede contener masas características de material amorfo, calcificado y proteináceo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Casi todos los quistes óseos solitarios son completamente asintomáticos, a menos que ocurra una fractura patológica. Una vez confirmado el diagnóstico mediante estudios de imagen y el hallazgo de líquido transparente mediante aspiración con aguja, deben administrarse corticosteroides dentro de la lesión. Puede utilizarse el legrado y el depósito de láminas de hueso, sólo cuando el quiste no puede ser controlado mediante la inyección de antiinflamatorios.

El quiste óseo aneurismático puede ser primario o secundario

El quiste óseo aneurismático es una lesión rara, expansiva, que se origina dentro de un hueso o en su superficie. Se presenta en niños y



Figura 26-39. Quiste óseo solitario. Radiografía de la porción proximal del húmero de un niño (obsérvese la placa epifisaria) en la que se puede identificar una lesión epifisaria lítica bien delimitada de gran tamaño y otra diafisaria. La cortical está adelgazada, pero no hay deformidad o malformación del hueso.

adultos jóvenes, con una incidencia máxima en la segunda década de la vida. Esta lesión se observa en cualquier sitio del esqueleto, pero es más frecuente en los huesos largos y la columna vertebral.



PATOGENIA MOLECULAR: La patogenia del quiste óseo aneurismático es motivo de controversia. Algunos casos representan transformación quística y hemorrágica de una lesión previa, con mayor frecuencia un condroblastoma, osteoblastoma, displasia fibrosa, tumor de célula gigante y osteosarcoma (denominado "quiste óseo aneurismático secundario"). Otros casos de quiste óseo aneurismático no tienen una lesión asociada identificable (denominado "quiste óseo aneurismático primario"). El quiste óseo aneurismático primario puede ser una neoplasia verdadera, ya que está relacionado con una translocación cromosómica recurrente $t(16;17)(q22;p13)$. Esta translocación fusiona la región promotora del gen para la caderina 11 del osteoblasto (*CDH11*) en el cromosoma 16q22 para la secuencia que codifica el gen de la proteasa ubiquitina (*USP6*) en el cromosoma 17p13. El *USP6* se considera que tiene un papel en la regulación del proceso de remodelado con actina. Sin embargo, el posible mecanismo de transformación neoplásica por sobreexpresión de *USP6* aún no ha sido identificado.



PATOLOGÍA: El periostio alrededor del quiste óseo aneurismático tiene un aspecto globoso, pero intacto. En la columna vertebral, el quiste óseo aneurismático puede extenderse a través de más de un hueso. En la resonancia magnética, pueden observarse niveles de líquido conforme las células sanguíneas se separan del plasma. La superficie de corte de la lesión recuerda una esponja impregnada de sangre y coágulos hemáticos (fig. 26-40 A). Las paredes y tabiques están formados por tejido fibroso con células gigantes multinucleadas y, en ocasiones osteoide trabecular (fig. 26-40 B).

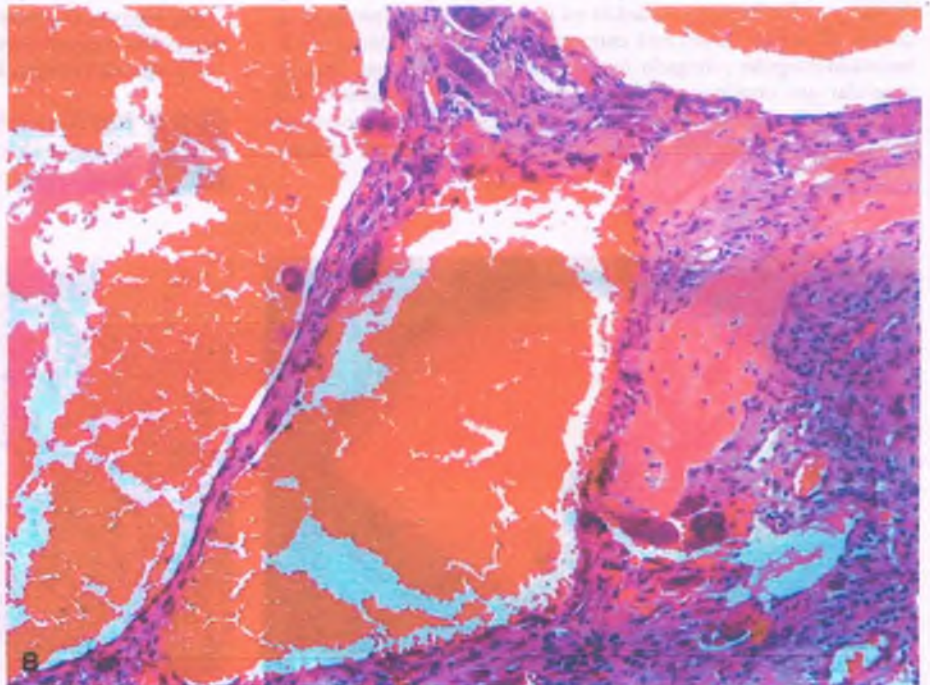


Figura 26-40. Quiste óseo aneurismático. A. Corte transversal de una lesión constituida por una masa esponjosa ocupada por múltiples quistes con sangre. Algunos de los tabiques entre los quistes contienen tejido óseo. B. Al microscopio, los espacios ocupados por sangre se encuentran separados por tabiques fibrosos celulares con células gigantes de aspecto osteoclástico y hueso reactivo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Aunque algunos quistes aneurismáticos tienden a crecer de forma lenta, la mayoría lo hacen con rapidez y pueden alcanzar un gran tamaño. Por lo general se manifiestan con dolor e inflamación, en ocasiones relacionados con un traumatismo, y se desarrollan con frecuencia en un corto período. Un quiste puede “reventarse”, esto es, presentar rotura y producir hemorragia local. El tratamiento consiste por lo general en la extirpación extraperiosteica y el legrado óseo. En la cirugía, la incisión del quiste disminuye la presión interna, lo cual puede ocasionar un sangrado brusco que puede ser difícil de controlar. En sitios tales como la columna vertebral o la pelvis, se realiza la embolización arterial selectiva.

El osteoma osteoide es una lesión benigna dolorosa

Está formado por tejido óseo (el nido) y rodeado por un halo de hueso reactivo. El paciente típico se encuentra entre los 5 y 25 años de edad. Se presenta con más frecuencia en los niños que en las niñas (3:1). Los osteomas osteoides se presentan con más frecuencia en la cortical diafisiaria de los huesos tubulares de la pierna, pero pueden presentarse en otros sitios. Los osteomas osteoides tienen potencial de crecimiento limitado y no producen metástasis.



PATOGENIA MOLECULAR: El análisis cromosómico de los pocos osteomas osteoides, que presentan anomalías del cromosoma 22q13 y pérdida de un fragmento de 17q, sugiere que los osteomas osteoides son neoplasias.



PATOLOGÍA: El osteoma osteoide es un tumor hiperémico, esférico, de alrededor de 1 cm de diámetro, que es mucho más suave que el tejido óseo circundante (fig. 26-41) y es fácilmente enucleado en la cirugía. Al microscopio, el centro del tumor (nido) está compuesto por hueso esponjoso trabeculado irregular y delgado dentro de un estroma fibroso, vascular y celular que contiene múltiples osteoblastos y osteoclastos. Las trabéculas son más maduras en el centro, el cual con frecuencia está parcialmente calcificado. El nido está rodeado por hueso esclerótico reactivo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El dolor se presenta por lo general en las noches y es desproporcionado en relación al tamaño de la lesión. Es interesante que el dolor se exagera al ingerir alcohol y se alivia con rapidez mediante el uso ácido acetilsalicílico, posiblemente por el alto contenido de prostaglandinas y fibras nerviosas dentro del tumor. La curación se logra mediante extirpación quirúrgica o radioablación (mediante una sonda eléctrica que se inserta dentro del tumor).

El osteoblastoma no produce dolor

El osteoblastoma es un tumor benigno, raro, de histología similar al osteoma osteoide pero de mayor tamaño y que no presenta dolor nocturno que pueda ser aliviado con ácido acetilsalicílico. Estimula una menor reacción ósea y se presenta como una lesión radiotransparente aislada, con sólo una delgada capa de tejido en derredor. El osteoblastoma se presente en personas entre los 10 y 35 años de edad, no tiene predilección por sexo y afecta principalmente la columna vertebral y los huesos largos. Los osteoblastomas pequeños se curan con legrado óseo, pero los de mayor tamaño requieren una extirpación más amplia.



PATOGENIA MOLECULAR: Hay varias alteraciones cromosómicas y moleculares descritas en el osteoblastoma, sin embargo, ninguna es consistente hasta el momento. Se han identificado desde cariotipos aneuploideos hasta hiperdiploideos. La amplificación del gen *MDM2* y la supresión del gen *TP53* han sido implicados en las anomalías del ciclo celular que forman parte de la patogenia del osteoblastoma.

El condroma solitario es un tumor intraóseo benigno del cartílago hialino maduro

Aunque su origen neoplásico ha sido puesto en duda, estos tumores, también llamados encondromas, en ocasiones muestran anomalías cromosómicas, lo que sustenta que se trata de verdaderas neoplasias. El diagnóstico se puede hacer en cualquier edad, y en muchos casos son completamente asintomáticos.



PATOLOGÍA: La mayoría de los condromas solitarios se presentan en los metacarpianos y las falanges de las manos, y el resto en casi cualquier otro hueso tubular. En la radiografía

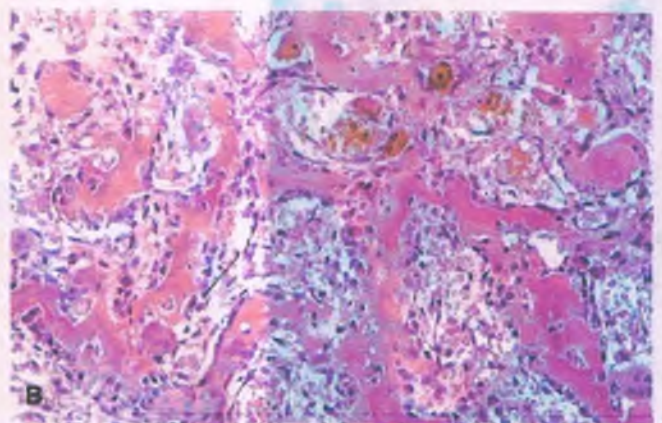


Figura 26-41. Osteoma osteoide. A. Muestra macroscópica de un osteoma osteoide en el que se observa el nido central, el cual está situado dentro de tejido óseo denso. B. Microfotografía del nido en la que se muestran trabéculas irregulares de hueso esponjoso rodeadas por osteoblastos, osteoclastos y médula ósea fibrovascular.

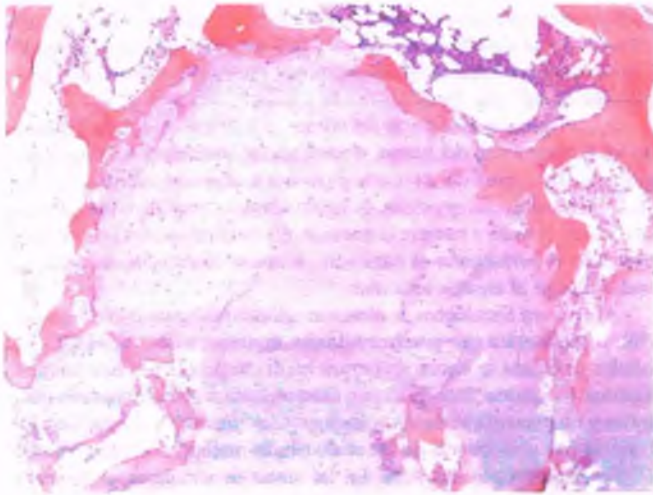


Figura 26-42. Encondroma. Tumor compuesto por lóbulos de cartilago hialino hipocelular sin atipia. El tumor es pequeño y de crecimiento lento.

se observa una zona radiotransparente bien delimitada, que en ocasiones contiene calcificaciones puntiformes. A la inspección, los condromas solitarios tienen un aspecto translúcido por el cartilago hialino, que con frecuencia presenta escasas regiones calcificadas. Al microscopio, el tejido cartilaginoso está bien diferenciado, con escasos condrocitos (fig. 26-42). Los condromas asintomáticos no requieren tratamiento. Cuando aparece dolor, el tratamiento de elección es el legrado y el injerto óseo.

El condroblastoma es un tumor benigno de la epífisis de los huesos largos

El condroblastoma es tumor condrogénico poco común, con predilección por la porción proximal del fémur, la tibia y el húmero. Es más frecuente en hombres que en mujeres (2:1) y el 90% de los casos son personas jóvenes entre los 5 y 25 años de edad.



PATOGENIA MOLECULAR: La presencia de alteraciones genéticas sugiere un origen neoplásico del condroblastoma, como la aneuploidía, las anomalías en los cromosomas 5 y 8 y las mutaciones en el gen *p53*.



PATOLOGÍA: El condroblastoma crece de forma lenta y el examen radiológico tiene un aspecto radiotransparente, excéntrico con bordes muy bien definidos (fig. 26-43). A la inspección el tumor es blando y compacto con zonas grisáceas o hemorrágicas. Al microscopio, los condroblastos primitivos están distribuidos en hojas de células redondas apoliédricas que tienen bordes citoplasmáticos bien definidos y núcleos ovoides aumentados de tamaño, con frecuencia con cavidades nucleares prominentes. La matriz cartilaginosa está calcificada en grado variable, y tiene un aspecto primitivo. Esto explica el patrón moteado que se observa por lo general en la tomografía. El cartilago hialino bien desarrollado presente en el encondroma no se encuentra en el condroblastoma. El condroblastoma causa destrucción ósea por estimulación de la reabsorción osteoclástica. De hecho, estos tumores pueden perforar la cortical, aunque se mantengan confinados por el periostio.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Dada su localización paraarticular, el condroblastoma tiende a ocasionar dolor articular, con inflamación leve y limitación funcional de los movimientos. Si no recibe tratamiento, rara vez alcanza un gran tamaño, destruye la zona epifisaria e invade la articulación. El legrado es el tratamiento de elección, aunque en más del 10% de los casos el tumor recurre.

Tumores óseo malignos

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno primario más común

El osteosarcoma, también llamado sarcoma osteogénico, es un tumor óseo altamente maligno caracterizado por la formación de tejido óseo por las células tumorales. Representa una quinta parte de todos los cánceres de hueso, es más frecuente en adolescentes entre los 10 y 20 años de edad y es más común en hombres que en mujeres (2:1).

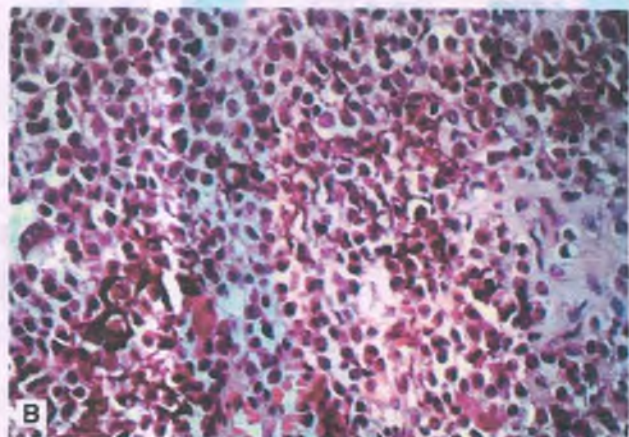


Figura 26-43. Condroblastoma **A.** Imagen de resonancia magnética del hombro de un niño en el que se observan lesiones líticas evidentes en la cabeza del húmero que incluyen su epífisis y se extienden a través de la placa epifisaria. **B.** El aspecto histológico del condroblastoma se define por la presencia de células redondas pletóricas (condroblastos) rodeadas por una matriz condroide primitiva mineralizada.



PATOGENIA MOLECULAR: Los osteosarcomas se relacionan con mutaciones en los genes supresores tumorales: casi dos terceras partes presentan mutaciones en el gen retinoblastoma (*Rb*) (v. cap. 5) y muchos también presentan mutaciones en el gen *p53*. Asimismo hay otras alteraciones cromosómicas y moleculares relacionadas con la apoptosis, el potencial de replicación, la insensibilidad a señales inhibitorias del crecimiento y la regulación del ciclo que contribuyen en alguna medida al desarrollo del osteosarcoma. Por ejemplo, se ha detectado la amplificación de *MDM2*, *CDK4* y *PRIM1* así como sobreexpresión de *MET* y *FOS* en una proporción importante de los casos.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Estos tumores son más comunes en personas de estatura elevada. Es interesante que se presentan con mayor frecuencia en las razas de perros de mayor estatura. En personas mayores, se presentan con mayor frecuencia en el contexto de la enfermedad de Paget o la exposición a radiación. Por ejemplo, los pintores de relojes a base de radio, que humedecían sus pinceles con saliva desarrollaron osteosarcoma muchos años después de que el radio se hubiera depositado en sus huesos. En la actualidad el osteosarcoma se puede presentar en adultos y niños sometidos con anterioridad a radioterapia externa por algún otro tumor como un linfoma. Hay varios tipos de lesiones óseas benignas preexistentes asociadas con un mayor riesgo de desarrollo de osteosarcoma, entre los que se encuentran la displasia fibrosa, la osteomielitis y los infartos óseos. Aunque el traumatismo puede llamar la atención como un osteosarcoma no hay evidencia de que esto sea causa del tumor.



PATOLOGÍA: Los osteosarcomas se suelen presentar cerca de la rodilla, en la porción inferior del fémur (fig. 26-44 A), y la porción superior de la tibia o del peroné, aunque cualquier zona metafisaria de un hueso largo puede estar afectada. La región proximal del húmero es el sitio más común: un 75% se presenta cerca de la rodilla o el hombro.

En la radiografía, es característica la presencia simultánea de destrucción y formación ósea, y esta última representa el hueso neoplásico. Con frecuencia, el periostio produce un reborde incompleto de hueso reactivo adyacente al sitio en donde entra en contacto con la superficie cortical con el tumor. Cuando esto es evidente en la radio-

grafía como una capa de hueso que intersecciona la cortical en un extremo y está abierta en el otro, se denomina **triángulo de Codman**. Con frecuencia también se observa una reacción perióstica "en resplandor de sol" (fig. 26-17).

A la inspección el aspecto del tumor es muy variable, dependiendo de las proporciones del hueso, el cartílago, el estroma y los vasos sanguíneos. La superficie de corte presenta cualquier combinación de zonas hemorrágicas, quísticas, de tejido blando y óseo. El tejido neoplásico puede invadir y romper la cortical, extendiéndose hacia la médula, elevando o perforando el periostio, o crecer dentro de la epífisis o incluso llegar al espacio articular.

Al examen histológico se observan células malignas con diferenciación osteoblástica que producen hueso esponjoso (fig. 26-44 B). Las células malignas se hacen evidentes mediante la tinción con fosfataza alcalina y osteonectina. El tumor óseo adopta una distribución anárquica y no presenta alineación respecto a las líneas de fuerza. Con frecuencia hay una mezcla de focos de células malignas cartilaginosas o células gigantes pleomórficas. En las zonas de osteólisis, se observan osteoclastos no neoplásicos en la parte frontal del tumor.

El osteosarcoma se disemina a través de la circulación sanguínea, en donde llega a los pulmones. De hecho, casi todos los pacientes (98%) que mueren por esta enfermedad presentan metástasis pulmonares. Con menor frecuencia, el tumor produce metástasis a otros huesos (35%), a la pleura (33%) y al corazón (20%).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El osteosarcoma se caracteriza por dolor leve o intermitente alrededor de la rodilla u otras zonas involucradas. La articulación adyacente presenta limitación funcional. Hay aumento de la fosfataza alcalina en suero en la mitad de los pacientes, y puede disminuir después de la amputación, sólo aumenta de nuevo con la recurrencia o la metástasis. Las metástasis se acompañan de un deterioro clínico rápido y de la muerte.

Históricamente, el osteosarcoma era tratado exclusivamente por amputación o desarticulación de la extremidad afectada, pero el pronóstico de supervivencia a 5 años no excedía el 20%. Hoy en día el tratamiento estándar es la quimioterapia junto con la cirugía de conservación de la extremidad, que permite alcanzar una tasa libre de enfermedad a los 5 años del 60 al 80%. La extirpación de metástasis pulmonares aisladas puede prolongar la supervivencia.

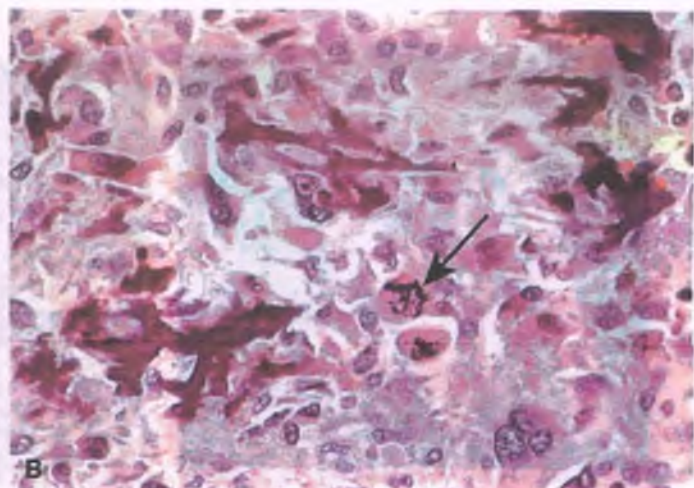
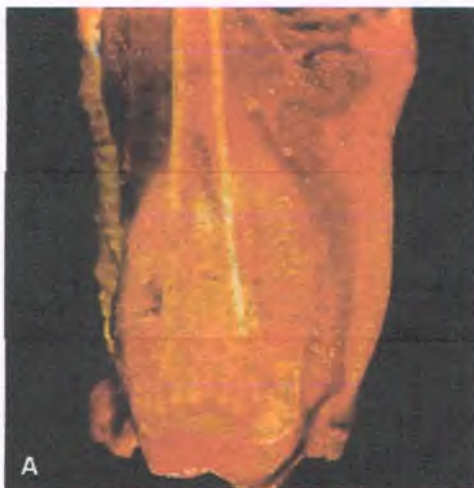


Figura 26-44. Osteosarcoma. A. Fragmento distal del fémur que contiene un tumor maligno osteoblástico compacto que se extiende hasta la cortical dentro del tejido blando y la epífisis. **B.** En la microfotografía se observan células malignas pleomórficas, células tumorales gigantes y mitosis (flechas). El tumor produce hueso esponjoso con calcificación focal.

El **osteosarcoma yuxtacortical** es una variante rara del osteosarcoma que se presenta en la superficie perióstica del hueso, en especial la porción inferior de la metáfisis del fémur (72% de los casos). A diferencia del osteosarcoma clásico, la mayoría de los pacientes son mayores de 25 años y el tumor es más común en mujeres. El osteosarcoma yuxtacortical se disemina hacia la profundidad de la cortical y la médula ósea y crece hacia la porción externa de la diáfisis.

Por lo general, el triángulo de Codman no es evidente en las radiografías, debido a que el periostio no está elevado. La mayor parte de los osteosarcomas yuxtacorticales son lesiones de bajo grado de diferenciación y no requieren quimioterapia complementaria. La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección. El pronóstico es bueno, con una supervivencia a 5 años, mayor del 80%.

El condrosarcoma es un tumor maligno cartilaginoso cuyo grado de diferenciación determina el pronóstico

El condrosarcoma es un tumor maligno del cartilago que se origina en un fragmento de cartilago preexistente o encondroma. Algunos pacientes tienen el antecedente de encondromas, osteocondroma solitario u osteocondromas múltiples hereditarios. En su mayoría, no tienen antecedente de una lesión previa. **El condrosarcoma es el segundo tumor óseo maligno primario más común y es más frecuente en hombres que en mujeres (2:1).** Se observa con más frecuencia entre la cuarta y la sexta década de la vida (edad promedio de 45 años).

PATOGENIA MOLECULAR: Se han descrito numerosas alteraciones cromosómicas no aleatorias en el condrosarcoma. Es probable que haya diferentes mecanismos moleculares que dan lugar al desarrollo del tumor entre el condrosarcoma central y el condrosarcoma periférico secundario (tumores que se originan en la porción cartilaginosa del osteocondroma) (v. a continuación). Este último se puede desarrollar por sobreexpresión de la PTHrP y expresión de Bcl-2 en un osteocondroma junto con mutaciones en otros genes tales como el *p53* y alteraciones cromosómicas inespecíficas. La aparición del condrosarcoma central tiene relación, cuando menos en parte, con anomalías en el cromosoma 9p 12-22, el cual incluye el gen supresor tumoral *CDKN2A*. El factor de transcripción *SOX9*, que tiene un papel crucial en el desarrollo normal de los condrocitos, se expresa en los condrosarcomas.



PATOLOGÍA: Hay tres variantes anatomopatológicas del condrosarcoma:

CONDROSARCOMA CENTRAL: Se forma en la cavidad medular de los huesos pélvicos, costales y los huesos largos, aunque puede presentarse en cualquier sitio. En la radiografía, estos tumores se caracterizan por tener bordes mal definidos, engrosamiento de la diáfisis y perforación de la cortical. Por lo general se observa puntillado radiopaco o zonas de osificación en forma de anillo que corresponden a calcificación u osificación endocondral en el tumor (fig. 26-45 A). Aunque el condrosarcoma central puede penetrar la cortical, es raro que se extienda más allá del periostio. A la inspección, el tejido cartilaginoso neoplásico está comprimido dentro del hueso y muestra áreas de necrosis, cambios quísticos y hemorragia (fig. 26-45 B). La cortical ósea y los espacios intertrabeculares de la médula se encuentran infiltrados por el tumor.

El condrosarcoma central comienza con dolor intenso que se vuelve cada vez más profundo. Rara vez es palpable, pero en casos que no reciben tratamiento pueden llegarse a formar masas de gran volumen.

CONDROSARCOMA PERIFÉRICO: Esta variante es menos común que el condrosarcoma central, y se origina en el exterior del hueso, casi siempre en la porción cartilaginosa de un osteocondroma. Se presenta después de los 20 años de edad y nunca antes de la pubertad. La localización más común del condrosarcoma periférico es la pelvis, seguida por el fémur, la columna vertebral, el sacro, el húmero y otros huesos largos. Rara vez se presenta en la porción distal de la rodilla o del codo. En la radiografía, se observan zonas radioopacas características que corresponden a calcificación u osificación del cartilago neoplásico, que son prácticamente patognomónicas. Desde el punto de vista macroscópico, el condrosarcoma periférico se observa como una masa de gran volumen con múltiples protuberancias rodeando la base de un osteocondroma con invasión del hueso.

El condrosarcoma periférico se observa por lo común como una masa de crecimiento lento. La expansión del tumor produce síntomas locales. En la pelvis, el crecimiento del tumor produce dolor y sintomatología regional. En la pelvis, el plexo lumbosacro puede presentar compresión, en tanto que los tumores vertebrales llegan a ocasionar paraplejía.

CONDROSARCOMA YUXTACORTICAL: Esta es la variante menos frecuente del tumor, y al igual que en el condrosarcoma central es más frecuente en adultos maduros de sexo masculino. Se localiza en la metáfisis de los huesos largos, en la cara externa de la cortical. De esta manera, es probable que su origen sea perióstico o paraóstico. En la radiografía, puede observarse completamente translúcido o con calcificación focal. Los síntomas del condrosarcoma yuxtacortical son inflamación y dolor leve.

Desde el punto de vista histológico, los condrosarcomas están formado por células cartilaginosas malignas en diferente etapa de maduración (fig. 26-45 C). En ocasiones, el condrosarcoma bien diferenciado es difícil de identificar respecto a un tumor benigno, tomando en cuenta únicamente las características citológicas. Las zonas de calcificación con frecuencia son muy notables y se observan en la radiografía como masas voluminosas o manchas. El condrosarcoma se expande por estimulación de la reabsorción osteoclástica del hueso, y con frecuencia produce la rotura de la cortical. La mayoría de los condrosarcomas crecen de forma lenta, pero son comunes las metástasis pulmonares por vía hematogena en las variedades con poca diferenciación.

Hay una correlación positiva entre el grado histológico, las características morfológicas en el estudio histopatológico y el grado de complejidad en el cariotipo. La trisomía 7 se relaciona con el condrosarcoma. El reordenamiento del brazo corto del cromosoma 17 se relaciona con el condrosarcoma de alto grado. Las alteraciones de 12q13 se asocian con tumores que muestran características mixoides. Los condrosarcomas mixoides extraesqueléticos presentan un tipo de translocación clásica (9;22) (q31;q12).

OTROS TIPOS DE CONDROSARCOMA: Las formas antes mencionadas de condrosarcoma son variedades convencionales en el sentido de que se caracterizan por presentar una matriz de cartilago hialino. Hay variantes histopatológicas poco comunes de condrosarcoma, entre las que se encuentran el **condrosarcoma de células claras**, el cual se presenta de forma casi exclusiva en la epífisis proximal del fémur o en el húmero, y está constituida por condrocitos con abundante citoplasma de color claro, zonas de hueso trabecular esponjoso y regiones de matriz de cartilago hialino. El pronóstico de estos tumores después de la extirpación total es muy similar al del condrosarcoma de bajo grado convencional. El **condrosarcoma desdiferenciado** es un sarcoma pleomórfico no condrogénico de alto grado (p. ej., osteosarcoma o fibrosarcoma) que se origina junto a un condrosarcoma convencional de bajo grado o un condroma. Este tumor suele originarse en huesos planos de la pelvis o huesos largos de las extremidades, y tiene un mal pronóstico, con una supervivencia de menos del 10% de los pacientes a 5 años a pesar de tratamiento quirúrgico y la quimioterapia. Otra variante es el conocido **condrosarcoma**

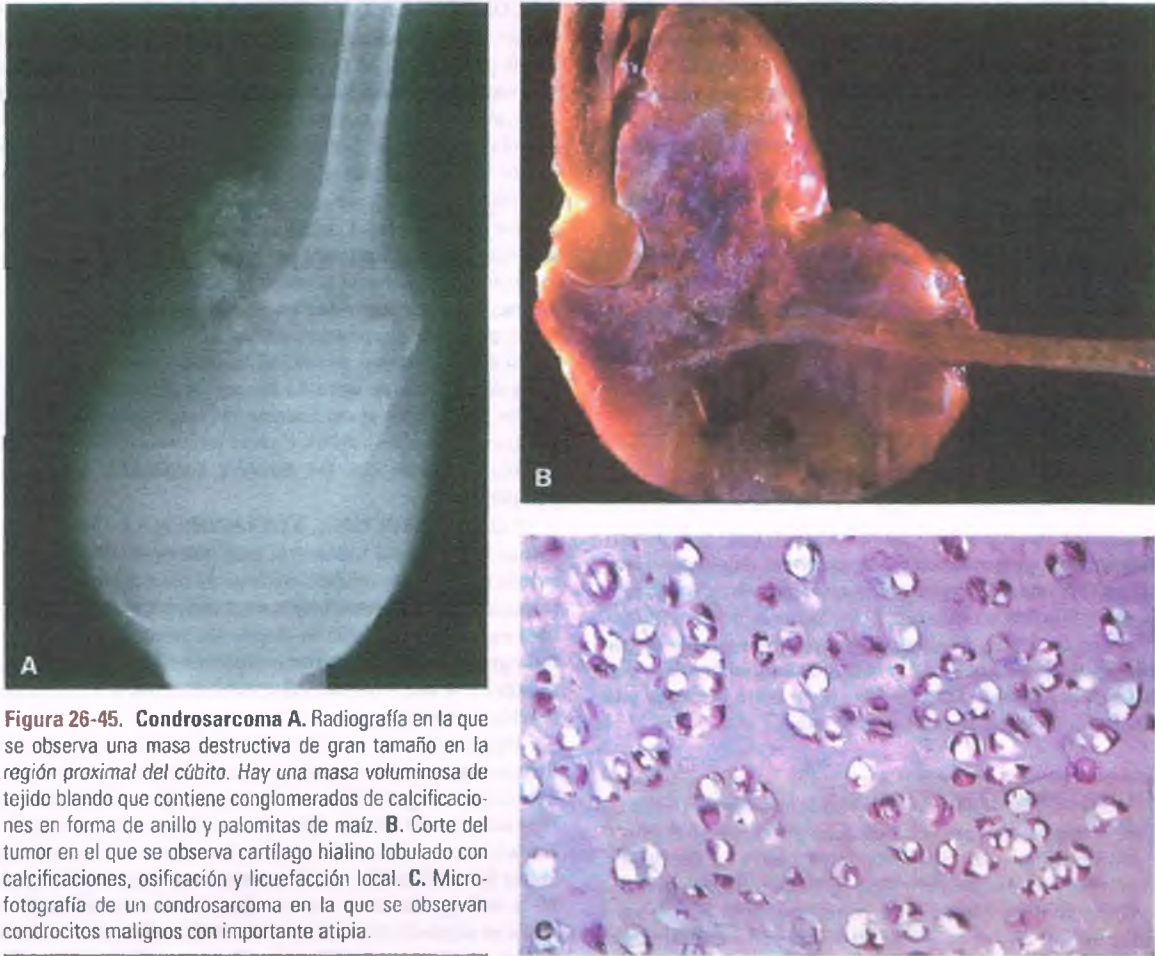


Figura 26-45. Condrosarcoma. **A.** Radiografía en la que se observa una masa destructiva de gran tamaño en la región proximal del cúbito. Hay una masa voluminosa de tejido blando que contiene conglomerados de calcificaciones en forma de anillo y palomitas de maíz. **B.** Corte del tumor en el que se observa cartilago hialino lobulado con calcificaciones, osificación y licuefacción local. **C.** Microfotografía de un condrosarcoma en la que se observan condrocitos malignos con importante atipia.

mesenquimatoso, que se caracteriza desde el punto de vista histológico por tener dos componentes: el primero es un tumor maligno de alto grado de células de color azul, redondas, pequeñas, que semeja el sarcoma de Ewing. Las capas son interrumpidas por discretos islotes de tumor de cartilago hialino maligno con características histológicas similares al condrosarcoma convencional. Los huesos de la mandíbula y la pared torácica son los sitios afectados con mayor frecuencia. El pronóstico de estos tumores es malo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes por lo general refieren dolor en el sitio de la lesión. El condrosarcoma es uno de los pocos tumores en los que el grado de acuerdo al estudio microscópico tiene gran importancia para el pronóstico. La supervivencia a 5 años para los condrosarcomas convencionales de bajo grado es del 80%, para los tumores de grado moderado es de alrededor del 50% y para los tumores alto grado sólo el 20%. El tratamiento habitual es la extirpación total, ya que la respuesta a la quimioterapia y la radioterapia es por lo general mala.

Los tumores de célula gigante del hueso raramente producen metástasis

El tumor de células gigantes óseo es una neoplasia benigna, muy agresiva a nivel local, que se caracteriza por la presencia de células gigantes multinucleadas osteoclasticas, distribuidas de forma aleatoria y uniforme

sobre una base de células mononucleares proliferativas. Se presenta por lo general entre la tercera y cuarta década de la vida, tiene un ligero predominio en mujeres y es más común en países de Asia que en Occidente. Los tumores de células gigantes en los ancianos pueden ser secundarios a radiación. La enfermedad de Paget puede producir lesión reactiva de células gigantes que semeja al verdadero tumor de células gigantes.



PATOGENIA MOLECULAR: El tumor de células gigantes está formado por células gigantes osteoclasticas y dos tipos de células mononucleares. Una población de células mononucleares se considera que tiene origen macrófago-monocítico y probablemente no es neoplásico. La otra estirpe de células mononucleares tiene anomalías cromosómicas y alteraciones moleculares en los oncogenes *p53* y *c-myc*.



PATOLOGÍA: En la mayoría de los casos (90%), el tumor de células gigantes del hueso se origina en la unión entre la metáfisis y la epífisis de los huesos largos, con más de la mitad localizados en la rodilla (porción distal del fémur y proximal de la tibia; fig. 26-46 A). En ocasiones también están involucrados el extremo del final de radio, el húmero y el peroné. La neoplasia con frecuencia produce lesiones líticas que crecen de forma lenta, lo suficiente para permitir la reacción perióstica. De esta manera, en la radiografía, el tumor tiende a presentarse como una masa rodeada por una capa delgada ósea y se expande hacia el resto del hueso. Con frecuencia

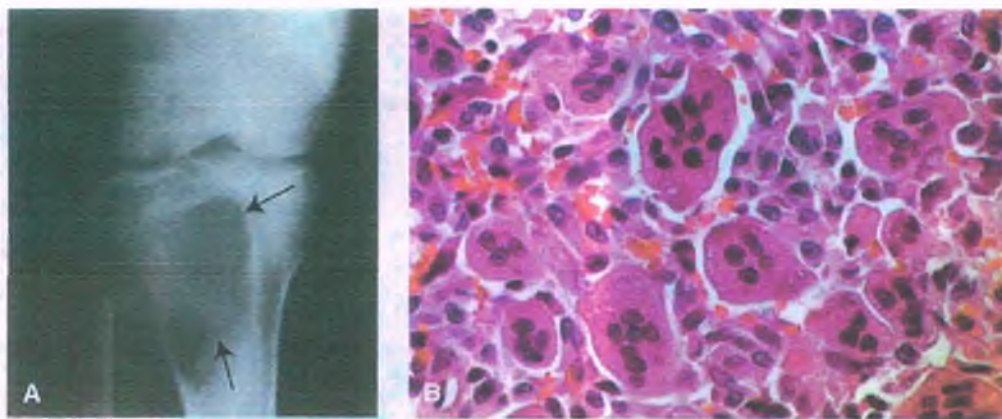


Figura 26-46. Tumor óseo de células gigantes **A.** Radiografía de la porción proximal de la tibia en la que se observa una lesión lítica excéntrica que prácticamente no contiene hueso de nueva formación (*flechas*). El tumor se extiende hacia la placa ósea subcondral y rompe la cortical dentro del tejido blando. **B.** Microfotografía en la que se observan células gigantes de tipo osteoclástico y células mononucleares ovaladas, pletóricas. El núcleo de ambos tipos de células es idéntico.

tiene un aspecto multiloculado “en burbujas de jabón”, lo que corresponde a la reabsorción endóstica del hueso.

A la inspección, el tumor de células gigantes se encuentra bien delimitado, y al corte se observa un tejido de consistencia blanda y color ligeramente café, sin hueso o calcificación. La presencia de numerosas zonas hemorrágicas da como resultado un aspecto de esponja sumergida en sangre. En algunos casos, hay cavidades quísticas y zonas necróticas. El tumor de células gigantes con frecuencia está limitado por el periostio, aunque las formas más agresivas pueden penetrar la cortical y el periostio, e inclusive llegar a la cápsula articular y a la membrana sinovial.

Desde el punto de vista microscópico, el tumor de células gigantes muestra dos tipos de células (fig. 26-46 B). Las células mononucleares (“stromatosas”) son células redondas y ovales, con núcleo grande y escaso citoplasma. Las células gigantes osteoclásticas pueden tener más de 100 núcleos y se encuentran distribuidas sobre el estroma muy vascularizado. Es común la hemorragia intersticial difusa. Al microscopio con baja potencia, el tumor se observa como un sincicio de núcleos con pobre delimitación de los bordes citoplasmáticos y distribución al azar de células gigantes. Es evidente que las células mononucleares son los componentes neoplásicos y proliferativos del tumor de células gigantes (la actividad mitótica es común en las células mononucleares, pero no se presenta en las células gigantes). En lugar de ello, el diagnóstico de malignidad en el tumor de células gigantes depende de la morfología de las células mononucleares más que de las células multinucleadas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La gran mayoría de los tumores de células gigantes se consideran benignos, pero hay tumores muy agresivos a nivel local que pueden recurrir después del legrado simple, rara vez producen metástasis a distancia, y cuando lo hacen, es a los pulmones. Prácticamente, todas las metástasis se presentan después de una intervención quirúrgica inicial y tienen una histología benigna del tumor primario. A diferencia de los pacientes con metástasis pulmonares por otros tumores óseos malignos, la mayoría de estos pacientes puede vivir por largo tiempo, especialmente si los depósitos metastásicos son escasos y pueden ser extirpados mediante cirugía. De esta manera, la creencia histórica ha sido que la recurrencia local del tumor es reflejo de una inadecuada extirpación, más que de la agresividad biológica y que las metástasis a distancia pueden ser resultado del desprendimiento de fragmentos tumorales durante el procedimiento quirúrgico.

La verdadera malignidad del tumor de células gigantes puede ser observada, en ocasiones, como lesión sarcomatosa que se origina en un tumor de células gigantes típico, o como sarcoma puro que se presenta después legrado de un tumor de células gigantes. La recurrencia como sarcoma puro puede presentarse de forma espontánea o después de una radioterapia local. Cerca del 1% de los tumor de células gigantes presenta transformación sarcomatosa.

Los tumor de células gigantes se presentan con dolor, por lo general en la articulación adyacente al tumor. Son frecuentes las microfracturas y la fracturas patológicas debido al adelgazamiento de la cortical. El tumor se suele tratar mediante legrado e injerto óseo, aunque el tratamiento más agresivo, incluyendo la resección en bloque e inclusive la amputación, puede ser necesario en algunos casos. La recurrencia local después de un legrado simple es de hasta una tercera parte o la mitad de los casos, y del 2 al 5% presenta metástasis.

El sarcoma de Ewing es un tumor neuroectodérmico primitivo de la infancia

El sarcoma de Ewing es un tumor óseo maligno constituido por células redondas, uniformes y pequeñas. Representa sólo el 5% de todos los tumores óseos y se encuentra en niños y adolescentes; dos terceras partes de los casos se presentan en pacientes menores de 20 años. Los hombres lo presentan con mayor frecuencia que las mujeres (2:1). El sarcoma de Ewing es muy raro en personas de raza negra.



PATOGENIA MOLECULAR: Se considera que el sarcoma de Ewing tiene su origen en componentes primitivos de la médula ósea o células mesenquimatosas inmaduras. Aproximadamente el 90% de estos tumores tiene translocaciones recíprocas entre los cromosomas 11 y 22 [t(11;22)(q24;q12)], que da como resultado la fusión de los extremos amino del gen *EWS1* a extremo carboxi del gen *FLI-1*, que codifica un factor de transcripción. La proteína resultante de la fusión, *EWS/FLI-1*, es un factor es un factor de transcripción aberrante, cuyos genes diana aún no han sido bien identificados. Una translocación menos común, t(21;22)(q22;q12), produce la fusión de los genes *EWS/ERG* y origina una variante de sarcoma de Ewing con un pronóstico aún más sombrío.

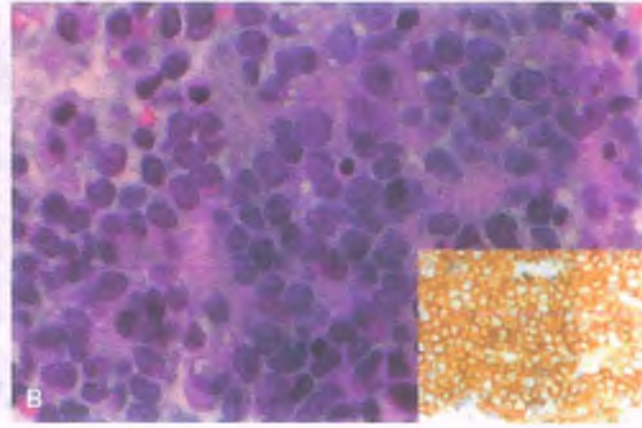


Figura 26-47. Sarcoma de Ewing. A. Radiografía en la que se muestra una importante destrucción de la cortical con reacción perióstica en intervalos y mal delimitada (flechas). B. Muestra de biopsia en la que se observan células pequeñas muy uniformes con núcleo redondo de color azul oscuro y citoplasma mal definido. Mediante la tinción inmunohistoquímica para CD99 se puede observar el patrón membranoso (recuadro).



PATOLOGÍA: El sarcoma de Ewing es un tumor primario de huesos largos en los niños, en especial del húmero, la tibia y el fémur, que se localiza en la diáfisis o metáfisis. Tiende a desarrollarse paralelo a la distribución de la médula ósea roja, de manera que cuando se presenta en la tercera década de la vida o después, afecta a la pelvis y la columna vertebral. Sin embargo, ningún hueso es inmune a este tumor.

En la radiografía, los hallazgos son variables y dependen de la interacción del tumor con el hueso. Con frecuencia se aprecia un proceso destructivo en el que el borde entre el hueso normal y la lesión no pueden ser diferenciados (fig. 26-47 A). El patrón en capas de cebolla del hueso perióstico puede observarse en ocasiones en el examen radiológico, y corresponde a capas discontinuas circunferenciales de nuevo hueso perióstico que acompaña a las lesiones líticas que invaden la médula y la cara endóstica de la cortical. Algunos pacientes presentan fiebre y debilidad, así como dolor óseo, por lo que no es sorprendente que esta enfermedad pueda ser confundida con osteomielitis.

A la inspección, el sarcoma de Ewing se caracteriza por ser un tejido blando de color blanco grisáceo, con frecuencia acompañado de focos hemorrágicos y zonas necróticas. El tumor puede infiltrar los espacios medulares sin destruir las trabéculas óseas. También puede tener un patrón de infiltración difusa de la cortical ósea o formar nódulos en los que el hueso es completamente reabsorbido. En muchos casos, la masa tumoral penetra el periostio y se extiende hacia los tejidos blandos.

Al microscopio, las células del sarcoma de Ewing se distribuyen en capas muy compactas, formadas por células pequeñas, redondeadas con escaso citoplasma, que tienen un tamaño hasta dos veces el de los linfocitos (fig. 26-47 B). Hay bandas fibrosas que separan las capas de células en nidos irregulares. El estroma intersticial es escaso o ausente y son frecuentes las mitosis. En algunas regiones, las células neoplásicas tienden

a formar rosetas. Una característica importante para el diagnóstico es la presencia de cantidades importantes de glucógeno en el citoplasma de las células tumorales, el cual se observa mejor con la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS). Las células del sarcoma de Ewing también expresan antígenos característicos que pueden ser detectados mediante técnicas de inmunohistoquímica (fig. 26-47 B, recuadro), algunos de los cuales son parte de los productos de translocación (p. ej., FLI-1 y CD99).

El sarcoma de Ewing produce metástasis hacia muchos órganos, incluidos los pulmones y el cerebro. Otros huesos, en especial del cráneo, son sitios comunes de metástasis (50 al 75% de los casos).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El sarcoma de Ewing se presenta en un principio con dolor leve, el cual se vuelve más intenso y es acompañado de inflamación de la región en donde se localiza el tumor. Los síntomas inespecíficos, tales como fiebre y leucocitos, son también comunes. En algunos casos, se puede identificar una masa de tejido blando.

Aunque el pronóstico del sarcoma de Ewing solía ser malo, con el tratamiento actual a base de quimioterapia y radiación y/o cirugía, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años es del 60 al 75%.

El mieloma múltiple produce lesiones líticas en los huesos

El tumor de células plasmáticas malignas puede ser localizado (plasmacitoma) o difuso (v. cap. 20). El mieloma múltiple se presenta sobre todo en personas mayores (edad promedio, 65 años) y afecta a los hombres dos veces más que a las mujeres. Debido a que las células del mieloma secretan citosinas que reclutan osteoclastos, las lesiones son únicas en el sentido de que son casi exclusivamente líticas. Los huesos que más

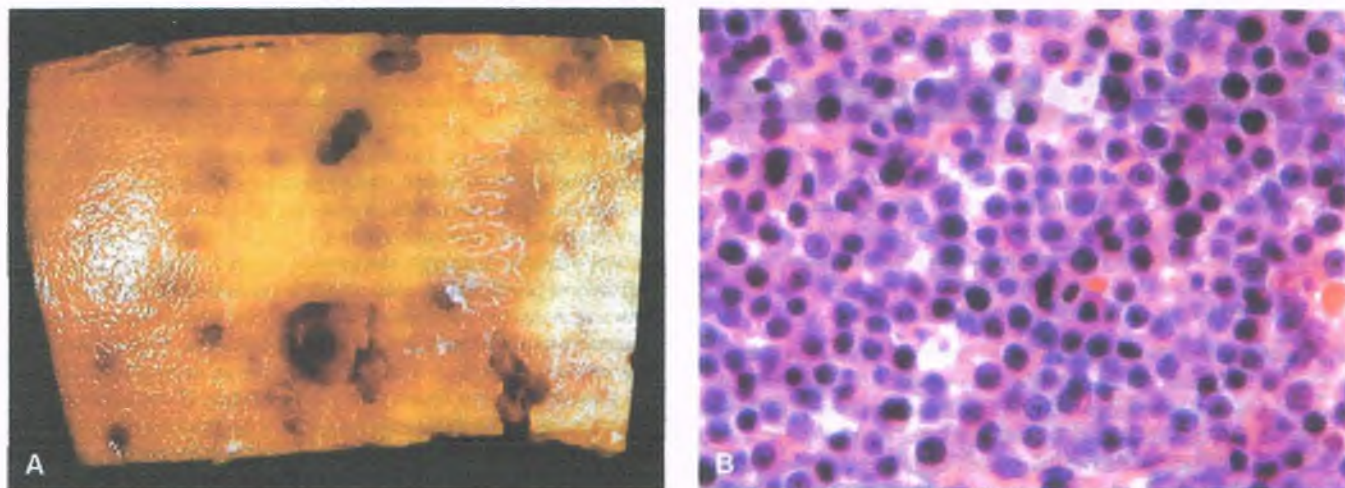


Figura 26-48. Mieloma múltiple. A. Corte del cráneo de un paciente con mieloma múltiple en el que se observan numerosas lesiones líticas en sacabocado. B. Al microscopio, estas lesiones están formadas por capas de células plasmáticas con atipia, binucleadas y nucléolo prominente.

frecuentemente están involucrados son los del cráneo (fig. 26-48 A), la columna vertebral, las costillas, la pelvis y el fémur. Son comunes las fracturas patológicas. Al microscopio, se observan capas de células plasmáticas con diferentes grados de maduración (fig. 26-48 B). En el 10% de los casos, se pueden identificar depósitos de amiloide, tanto en sitios esqueléticos como extraesqueléticos.

A pesar de la radioterapia y la quimioterapia, el pronóstico es malo (mediana de supervivencia de 32 meses). La muerte suele ocurrir por infección o insuficiencia renal. El plasmacitoma solitario tiene un mejor pronóstico, con una supervivencia a 5 años del 60%.

Los tumores metastásicos son los tumores malignos más comunes en el hueso

En los adultos, las lesiones metastásicas al hueso suelen ser carcinomas, en especial originados en las glándulas mamarias, la próstata,

los pulmones, la tiroides y el riñón. En los niños, las metástasis óseas más comunes provienen de rhabdiosarcoma, el neuroblastoma, el tumor de Wilms y el sarcoma de células claras del riñón. Se calcula que las metástasis esqueléticas se encuentran al menos en el 85% de los casos de cáncer después de haber transcurrido toda su evolución clínica. La columna vertebral es el sitio más frecuente en los adultos, y el esqueleto apendicular lo es en los niños. Las células tumorales suelen llegar al hueso a través de la circulación sanguínea; en el caso de las metástasis de la columna vertebral, las venas vertebrales suelen ser la vía de transporte.

Algunos tumores (p. ej., de tiroides, gastrointestinal, renal, neuroblastoma) producen casi exclusivamente lesiones líticas por estimulación de los osteoclastos. Pocas neoplasias (p. ej., de próstata, mama, pulmón, estómago) estimulan el componente osteoblástico que propicia la formación de hueso (fig. 26-49 A), lo cual produce focos densos en la radiografía (lesiones blásticas o escleróticas). Sin embargo, la mayor

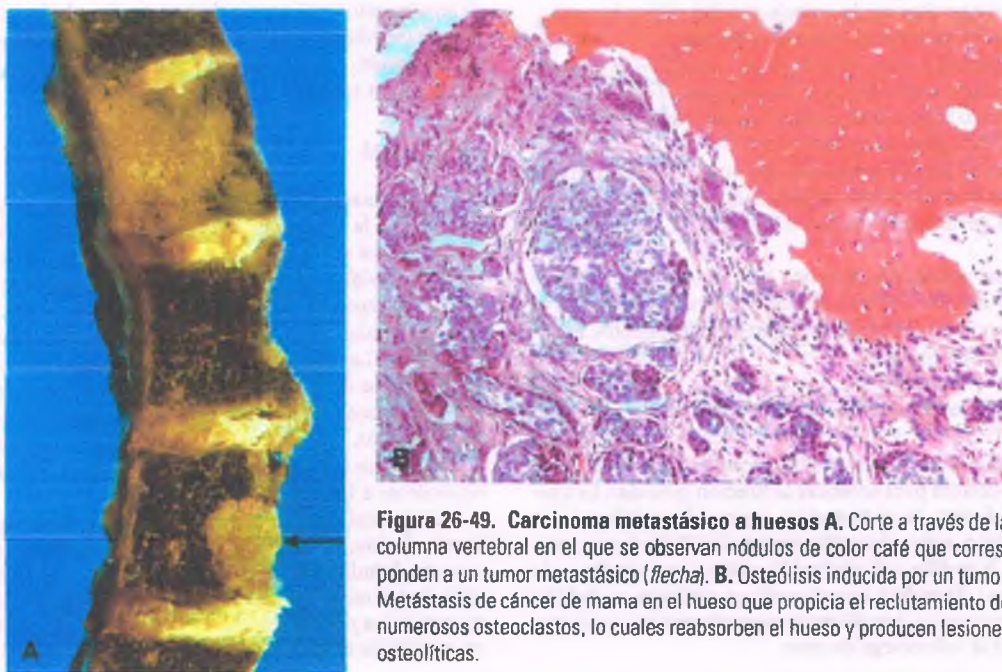


Figura 26-49. Carcinoma metastásico a huesos. A. Corte a través de la columna vertebral en el que se observan nódulos de color café que corresponden a un tumor metastásico (flecha). B. Osteólisis inducida por un tumor. Metástasis de cáncer de mama en el hueso que propicia el reclutamiento de numerosos osteoclastos, lo cuales reabsorben el hueso y producen lesiones osteolíticas.

parte de los depósitos de cánceres metastásicos en los huesos tiene una mezcla de elementos tanto líticos como blásticos (fig. 26-49 B).

ARTICULACIONES

Una articulación es la unión entre dos o más huesos, cuya estructura varía con la función de esa articulación. Hay dos tipos de articulaciones: 1) la articulación sinovial o diartroidea, la cual es móvil, como sucede con la rodilla o el codo, y se encuentra recubierta por la membrana sinovial; y 2) las articulaciones sinartrosicas, las cuales son articulaciones con escasa movilidad.

Las sinartrosis se pueden dividir en cuatro subtipos:

- La **sínfisis** es una articulación en la que la unión se debe a tejido fibrocartilaginoso y ligamento de consistencia dura, que limita en gran medida la movilidad. Algunos ejemplos de sínfisis son la del pubis y la de los extremos de las articulaciones vertebrales.
- Las **sincondrosis** se encuentran en los extremos de los huesos y poseen cartilago articular, pero que no está asociado con la sinovial o alguna cavidad articular de importancia (p. e., articulación del manubrio del esternón).
- La **sindeesmosis** conecta los huesos con tejido fibroso sin ningún componente de cartilago. La articulación distal tibioperonea, y las suturas del cráneo son sindeesmosis.
- Las **sinostosis** son puentes óseos patológicos entre huesos, como por ejemplo, la anquilosis de la columna vertebral.

Las enfermedades de las articulaciones diartroideas se encuentran entre las patologías más antiguas conocidas, identificadas inclusive en los fósiles de dinosaurios. Una tercera parte de la población de Estados Unidos de 50 años o más desarrolla alguna enfermedad articular de importancia clínica.

Clasificación de las articulaciones sinoviales

Las articulaciones sinoviales, o diartroideas, se clasifican de acuerdo al tipo de movimiento que permiten.

- La **articulación uniaxial** permite el movimiento alrededor de un solo eje. Algunos ejemplos son la articulación del codo y las articulaciones de pivote (rotacionales) como la radiocubital.
- La **articulación biaxial** permite el movimiento alrededor de dos ejes, como la articulación condiloidea de la muñeca, que es orientada a lo largo de un diámetro largo y de otro diámetro más corto en las superficies articulares. Esto permite un movimiento en cuatro direcciones: flexión, extensión, abducción y aducción. En una articulación en silla de montar, como la articulación carpometacarpiana del pulgar, las caras articulares permiten el movimiento como en la articulación condiloidea.
- Las **articulaciones poliaxiales** permiten el movimiento en prácticamente cualquier eje. En una articulación esférica, como la que se encuentra en el hombro y en la cadera, todos los movimientos, incluyendo la rotación, son posibles.
- En la **articulación plana**, como por ejemplo la rótula, las caras articulares pueden desplazarse una sobre la otra.

UNIDAD DE CARGA: El concepto de unidad de carga es el principio más importante para entender la función articular. La unidad de carga es la fuerza de compresión, expresada en kilogramos por centímetro cúbico, sobre el cartilago articular. Es bastante constante en la cadera, la rodilla y el tobillo (20 a 26 kg/cm³ a lo largo de las caras articulares). Debido a que el cartilago articular es dañado si la carga excede este valor, hay diversos mecanismos que protegen a la articulación de la sobrecarga de peso.

Los músculos adyacentes son las principales estructuras que absorben la fuerza de choque para proteger la articulación. La deformación, aun hasta el grado de producir fracturas microscópicas del hueso esponjoso, también ayuda a proteger la articulación. La deformidad articular permite que la superficie de contacto aumente conforme lo hace la carga. Las articulaciones diartroideas pueden tener estructuras intraarticulares, como ligamentos y meniscos. Los meniscos distribuyen la fuerza a lo largo de la cara articular y permiten que haya dos planos de movimiento, como flexión y rotación. Sin embargo, un 90% o más de la energía absorbida a través de la articulación de la rodilla lo es por la contracción activa de los músculos y sólo el 10% o menos es atribuible a mecanismos secundarios, tales como la presencia de hueso esponjoso en la articulación de la rodilla. Para el adecuado funcionamiento de la articulación, también es necesario el soporte que proporcionan los ligamentos y los tendones, el tejido conjuntivo periarticular, como la cápsula articular, y los nervios que permiten la propiocepción. De esta manera, para proteger el cartilago articular de las fuerzas que pueden exceder la unidad de carga crítica, prácticamente todas las estructuras son sacrificadas, inclusive hasta la fractura ósea en caso necesario.

Cuando hay daño de alguno de los componentes de la articulación, la alteración funcional resultante puede producir degeneración de los demás componentes articulares. Por ejemplo, la lesión de ligamento de la rodilla en atletas, como sucede con el ligamento cruzado anterior, puede dar como resultado una inestabilidad articular, lo que con el tiempo, contribuye a la degeneración del cartilago articular debido a cambios en los movimientos y la carga que recibe la articulación (artrosis secundaria).

ARTRITIS: La artritis es la inflamación de la articulación, por lo general acompañada de dolor, inflamación y, en ocasiones, cambios en la estructura. La artritis en general puede ser dividida en dos formas principales: 1) la **artritis inflamatoria**, que por lo general incluye la sinovial y es dependiente de células inflamatorias (p. ej., artritis reumatoidea), y 2) la **artritis no inflamatoria**, cuyo ejemplo es la artrosis primaria, en cuya patogenia pueden participar citosinas (v. a continuación).

Estructuras de la articulación sinovial

El movimiento tiene un papel importante en la formación articular. La falta de movilidad retrasa el desarrollo de la articulación y puede causar **artrogriposis**, una enfermedad rara, pero discapacitante, caracterizada por la fusión articular.

La sinovial

Las articulaciones sinoviales están cubiertas en parte en su cara interna por la membrana sinovial. La sinovial no es una membrana verdadera, ya que carece de membrana basal que separe las capas de células sinoviales del tejido subsinovial. La sinovia está compuesta por una a tres capas de células de recubrimiento, y está formada por dos tipos de células que sólo se pueden distinguir mediante microscopia electrónica. Las **células tipo A** son macrófagos con enzimas lisosomales y cuerpos densos. Las **células tipo B** secretan ácido hialurónico. Las membranas de las células sinoviales tienen estructuras vellosas y microvellosas, que, en conjunto, dan lugar a una enorme superficie. Se calcula que la rodilla por sí misma tiene un recubrimiento sinovial equivalente a 100 m².

La sinovial controla 1) la difusión hacia el interior y el exterior de la articulación; 2) la ingestión de restos; 3) la secreción de hialuronato, inmunoglobulinas y enzimas lisosomales, y 4) la lubricación de la articulación mediante la secreción de glucoproteínas. El líquido sinovial se caracteriza por ser transparente, espeso y viscoso. Sólo está presente en cantidades reducidas, que no exceden de 1 a 4 ml, y es la principal

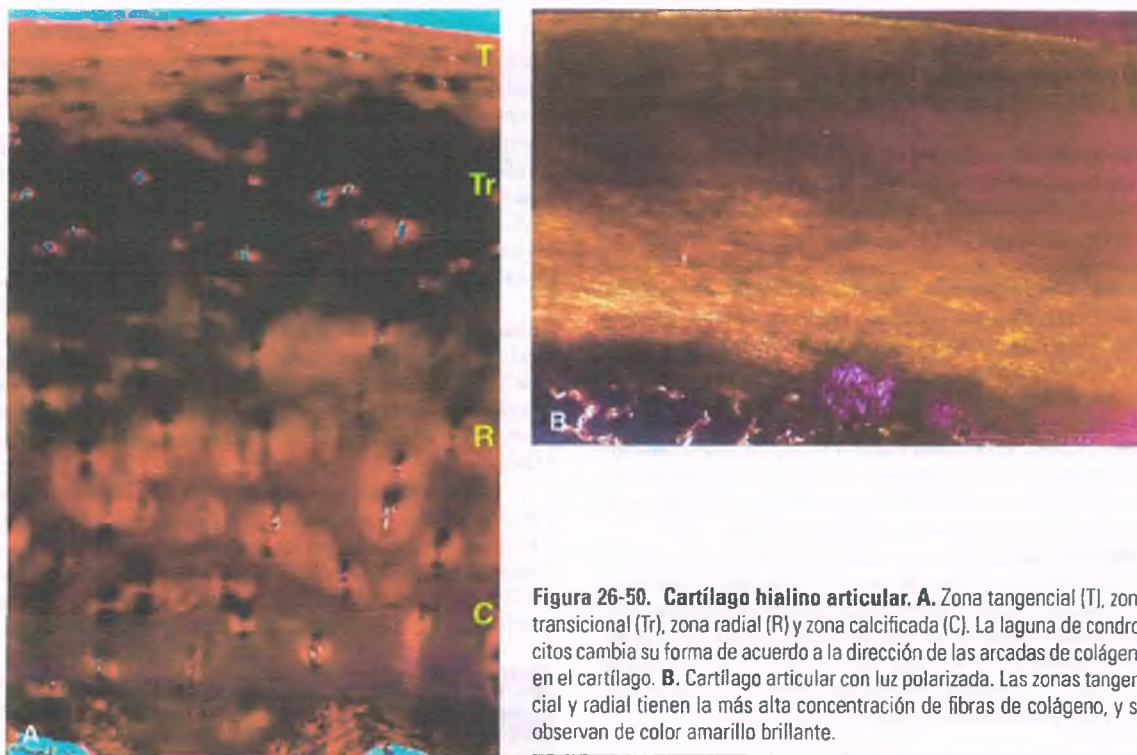


Figura 26-50. Cartílago hialino articular. A. Zona tangencial (T), zona transicional (Tr), zona radial (R) y zona calcificada (C). La laguna de condrocitos cambia su forma de acuerdo a la dirección de las arcadas de colágeno en el cartílago. B. Cartílago articular con luz polarizada. Las zonas tangencial y radial tienen la más alta concentración de fibras de colágeno, y se observan de color amarillo brillante.

fuelle nutricia de los condrocitos del cartílago articular, que carece de riego sanguíneo. El líquido sinovial es un ultrafiltrado que actúa como un cedazo molecular. No contiene tromboplastina tisular, por lo que no se coagula. El hialuronato es una molécula de gran tamaño. Debido a su elevada carga, tiene una gran afinidad por el agua.

Cartílago articular

El cartílago hialino que cubre los extremos articulares de los huesos no participa en la osificación endocondral, en parte por su doble función de absorber la fuerza y la lubricación de las caras articulares móviles. A la inspección, el cartílago articular es de aspecto brillante, liso, blanquecino y semirrígido y, en general, no tiene un grosor mayor de 6 mm.

Histología articular

La superficie articular tiene un aspecto liso, pero mediante la microscopía electrónica se pueden identificar ondas muy suaves y pozos que corresponden a lagunas debajo de la superficie de condrocitos. Hay cuatro zonas en el cartílago articular (fig. 26-50).

- **Zona tangencial o brillante:** Esta región es la más cercana a la superficie articular, en donde los condrocitos se encuentran alargados, aplanados y dispuestos en dirección paralela al eje longitudinal de la superficie. Dentro de esta zona, la condensación de fibras de colágeno tipo II forma la llamada piel del cartílago articular.
- **Zona transicional:** Los condrocitos en esta zona un poco más profunda son de mayor tamaño, ovoides y distribuidos de manera aleatoria en comparación con la zona tangencial. La matriz de cartílago hialino estándar está presente y mediante microscopía electrónica se pueden observar las fibras de colágeno distribuidas en forma perpendicular con respecto a la superficie articular.

- **Zona radial:** La siguiente zona en profundidad es la zona radial, en la que los condrocitos son pequeños y se encuentran organizados en columnas cortas, como aquellas presentes en la placa epifisaria. En esta zona, las fibras de colágeno son de mayor tamaño y están orientadas en sentido perpendicular al eje mayor de la superficie articular.
- **Zona calcificada:** Contiene pequeños condrocitos, la matriz está muy calcificada y corresponde a la zona de mayor profundidad.

La zona calcificada está separada de la radial por una "línea azul" muy calcificada, transversal y ondulada (evidente mediante tinción de hematoxilina-eosina) denominada **franja de transición** (marca de marea). Esta franja es la interfaz entre el tejido mineralizado y el no mineralizado. Arriba de esta zona, en el sitio de la articulación, todo el cartílago es nutrido por difusión a través del líquido sinovial. Debajo de la franja de transición, el cartílago calcificado es nutrido por los vasos sanguíneos epifisarios.

La marca de marea es la zona en donde las células del cartílago se renuevan. Como resultado de la división celular, los verdaderos condrocitos articulares migran hacia la superficie articular. La división celular por debajo de esta zona tiene lugar en el cartílago calcificado, si hay una adecuada estimulación. Por ejemplo, en la acromegalia, cuando las placas epifisarias ya han cerrado, los huesos pueden crecer en pequeños incrementos, debido a que la hormona de crecimiento estimula al cartílago calcificado residual del cartílago epifisario. Debido a que las articulaciones en la acromegalia no dejan de desarrollarse, la falta de congruencia entre el tamaño articular produce artrosis grave. Debajo del cartílago calcificado, la placa ósea transversa, denominada **placa ósea subcondral**, sostiene al cartílago articular. Tiene contigüidad directa con el hueso esponjoso grueso de la epífisis.

Artrosis

La artrosis es la destrucción progresiva y lenta del cartílago articular que afecta a las articulaciones de soporte y los dedos de personas

mayores o a las articulaciones de personas jóvenes sometidas a traumatismo. La artrosis es la forma más común de enfermedad articular y la principal artritis no inflamatoria. Es un conjunto de enfermedades que tienen en común la destrucción de origen mecánico de la articulación.

En la **artrosis primaria**, la destrucción de las articulaciones da como resultado defectos intrínsecos en el cartílago articular. La prevalencia y gravedad de la artrosis primaria aumenta con la edad. Alrededor del 4% de los individuos de 18 a 24 años de edad la presenta, en comparación con el 85% de aquellos entre los 75 a 79 años. Antes de los 45 años de edad, la enfermedad se presenta sobre todo en hombres. Después de los 55 años, la artrosis es más común en mujeres. Muchos casos de artrosis primaria presentan un patrón familiar, lo que sugiere una predisposición hereditaria.

En la artrosis primaria, también llamada **artritis por sobreuso y enfermedad articular degenerativa**, la destrucción progresiva del cartílago articular produce el estrechamiento articular, el engrosamiento del hueso subcondral y, en algunos casos, dolor articular y la disminución de su función. Aunque la artrosis no es un proceso principalmente inflamatorio, puede presentarse inflamación leve en la sinovial.

La **artrosis secundaria** tiene una causa subyacente conocida, incluyendo asimetría congénita o adquirida de la articulación, traumatismo, depósito de cristales, infecciones, enfermedades metabólicas, enfermedades endocrinas, enfermedades inflamatorias, osteonecrosis y hemartrosis.

La **condromalacia** es un término que se aplica a un subtipo de artrosis que afecta a la superficie rotuliana del cóndilo femoral en personas jóvenes y que produce dolor y rigidez de la rodilla.



FACTORES ETIOLÓGICOS:

AUMENTO DE LA UNIDAD DE CARGA: La aplicación de una fuerza anormal en el cartílago puede tener varias causas, pero con frecuencia se debe a una asimetría de la articulación. Esto es, en la displasia congénita de cadera, una malformación muy común en la que el acetábulo se encuentra aplanado, de manera que sólo cubre del 30 al 40% de la cabeza femoral (en condiciones normales es del 50%). Al tener menor superficie para cubrir el cartílago articular, éste recibe una mayor carga. Cuando el umbral crítico de la unidad de carga se excede, se produce la muerte de condrocitos y, por ende, la degradación del cartílago articular.

RESILIENCIA DEL CARTÍLAGO ARTICULAR: Debido a que el cartílago articular absorbe gran cantidad de agua, en condiciones normales tiene una presión de llenado de cuando menos 3 atmósferas. La ruptura de los puentes de agua disminuye la resiliencia.

DUREZA DEL HUESO ESPONJOSO GRUESO SUBCONDAL: La estructura del hueso adyacente a la articulación es importante para el mantenimiento del cartílago articular. Las fuerzas mecánicas no se transfieren al cartílago articular por el estrés normal, sino que es disipado mediante microfracturas del hueso esponjoso grueso. El daño al hueso esponjoso grueso da como resultado un aumento de la unidad de carga del cartílago debido a que aumenta la rigidez del hueso subcondral (p. ej., en la enfermedad de Paget).



PATOGENIA MOLECULAR:

ANORMALIDADES BIOQUÍMICAS: Los cambios bioquímicos en la artrosis afectan sobre todo a los proteoglicanos. La cantidad de proteoglicano y su agregación disminuye, en tanto que las cadenas largas de glucosaminoglicanos también están reducidas. Las fibras de colágeno son más gruesas de lo normal y la cantidad de agua del cartílago osteoartrítico se incrementa. La reducción en los proteoglicanos permite la entrada de más agua hacia el colágeno. De esta manera, el cartílago osteoartrítico, o cualquier cartílago que tenga fibras, se hincha más que el cartílago normal.

Aunque al inicio de la artrosis hay aumento de la síntesis proteica por los condrocitos, con el tiempo disminuye, lo que indica que las células alcanzan un punto en el que ya no son capaces de responder al estímulo de reparación. De manera similar, los condrocitos se replican en el cartílago al inicio de la enfermedad, pero este proceso disminuye conforme la enfermedad avanza. La catepsina ácida, que ataca a las proteínas del núcleo de las macromoléculas de la matriz, incrementa el cartílago osteoartrítico. La colagenasa está ausente en el cartílago normal, pero está presente en el cartílago osteoartrítico.

También se producen la apoptosis de condrocitos, la disminución de la síntesis de colágeno tipo II y la destrucción de la matriz extracelular, que tienen correlación con el aumento local de IL-1 β y de TNF- α , que, en los hechos, inducen a un aumento de las metaloproteinasas de la matriz, óxido nítrico y PGE₂. La fuerza mecánica parece ser el factor desencadenante para esta cascada de señales bioquímicas.

Los estudios en gemelos idénticos han demostrado la contribución genética en la prevalencia de la artrosis. Los análisis genéticos de pacientes con artrosis familiar de inicio temprano muestran diversas mutaciones en el gen para el colágeno tipo II (COL2A1), el principal tipo de colágeno presente en el cartílago articular.



PATOLOGÍA: Las articulaciones que con mayor frecuencia presentan artrosis son las interfalángicas proximales y distales, así como las de los brazos, las rodillas, la cadera y la columna vertebral cervical y lumbar. En la radiografía, la artrosis se caracteriza por 1) una disminución del espacio articular, que se debe a la pérdida de cartílago articular; 2) un aumento en el grosor del hueso subcondral; 3) quistes óseos subcondrales, y 4) grandes crecimientos periféricos de hueso y cartílago conocidos como osteofitos. Los cambios histológicos siguen una secuencia conocida.

1. Primero, la pérdida de proteoglicanos de la superficie del cartílago articular, que en el estudio histológico se aprecian como una disminución de la tinción metacromática. Al mismo tiempo, el vaciamiento de lagunas en el cartílago articular, que indica la muerte de condrocitos (fig. 26-51). Los condrocitos viables aumentan de tamaño, se agrupan en conjuntos o clones y aparecen rodeados por una matriz basófila conocida como **matriz territorial**.
2. La artrosis puede permanecer en esta etapa por muchos años antes de pasar a la siguiente etapa, caracterizada por la presencia de fibrillas (es decir, desarrollo de grietas superficiales paralelas al eje mayor de la superficie articular). Éstas persisten por muchos años antes de seguir evolucionando.
3. Conforme estas fibrillas se propagan, el líquido sinovial comienza a fluir dentro de las roturas. Las grietas modifican su orientación de forma progresiva para tornarse más verticales, paralelas al eje mayor de las fibrillas de colágeno. El líquido sinovial penetra con mayor profundidad dentro del cartílago articular a través de estas estructuras. En ocasiones, fragmentos de cartílago articular se rompen y ocupan el espacio sinovial produciendo una inflamación y la reacción de células gigantes contra cuerpo extraño. El resultado es la hiperemia y la hipertrofia sinovial.
4. Conforme las grietas se extienden hacia abajo, más allá de la zona de transición y en algunos casos la atraviesan, hay neoformación de vasos desde la epífisis y el hueso subcondral, que se extienden dentro de las zonas de las grietas, induciendo la reabsorción ósea osteoclástica subcondral. La actividad osteoclástica adyacente también se produce y da como resultado el engrosamiento de la placa ósea subcondral en la zona de agrietamiento. Conforme se forman nuevos vasos sanguíneos dentro de la zona de grietas, las células mesenquimatosas invaden y forman cartílago fibroso como un sus-

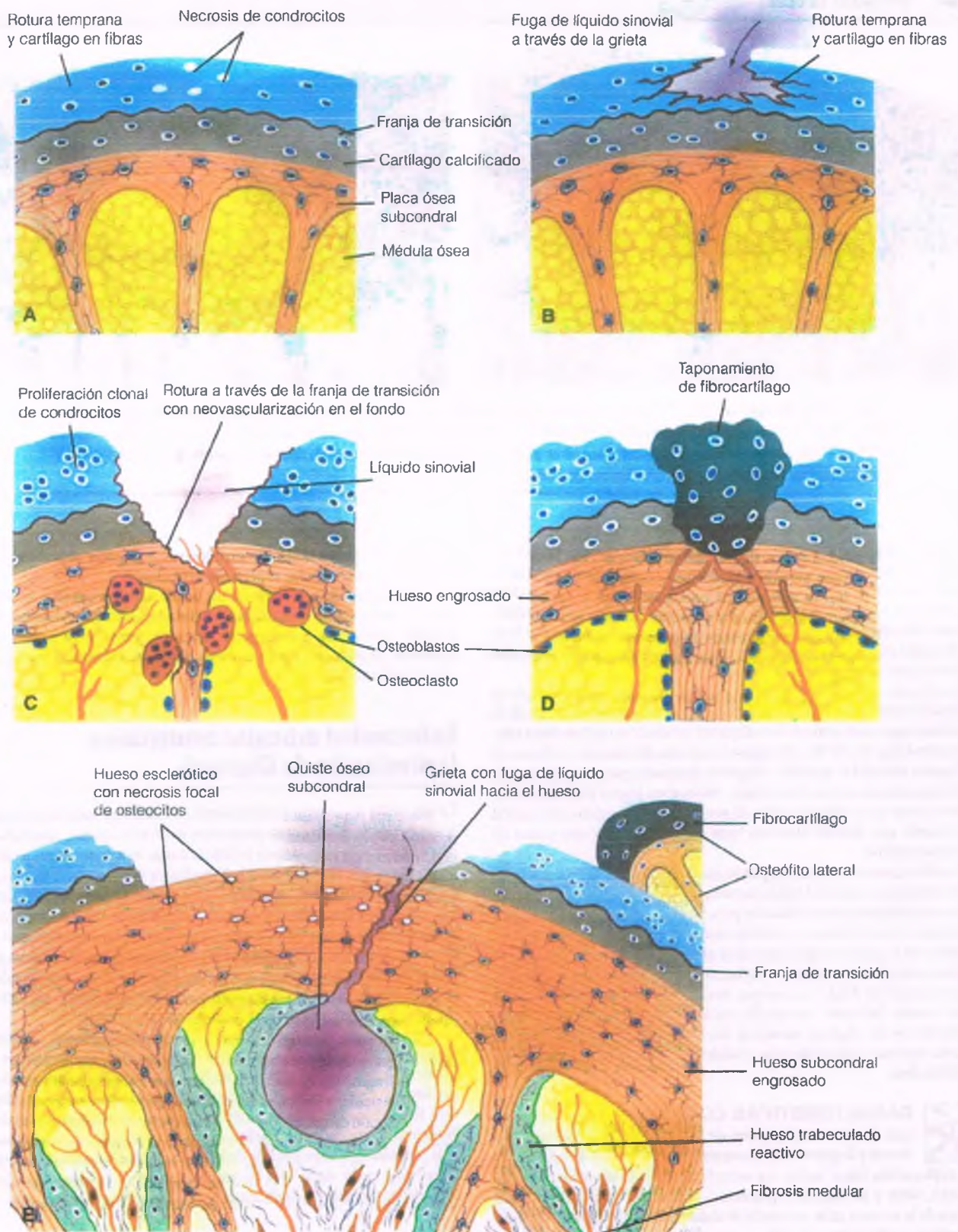


Figura 26-51. Histogénesis de artrosis A, B. La necrosis de condrocitos en el cartilago articular origina una grieta articular por la cual hay entrada del líquido sinovial con pérdida y degeneración de cartilago. **C.** Como resultado de dicho proceso, el cartilago se desgasta de manera gradual. Debajo de la franja de transición, se produce la formación de nuevos vasos sanguíneos, a partir de la epífisis y el depósito de fibrocartilago (**D**). **E.** El taponamiento de fibrocartilago es insuficiente desde el punto de vista mecánico, y puede presentar desgaste, dejando expuesta la placa de hueso subcondral, que presenta engrosamiento y osteoesclerosis. Si se presenta una grieta en esta región, hay fuga de líquido sinovial al interior del espacio medular, produciendo un quiste óseo subcondral. La renovación de la superficie articular a nivel local propicia la formación de osteofitos.

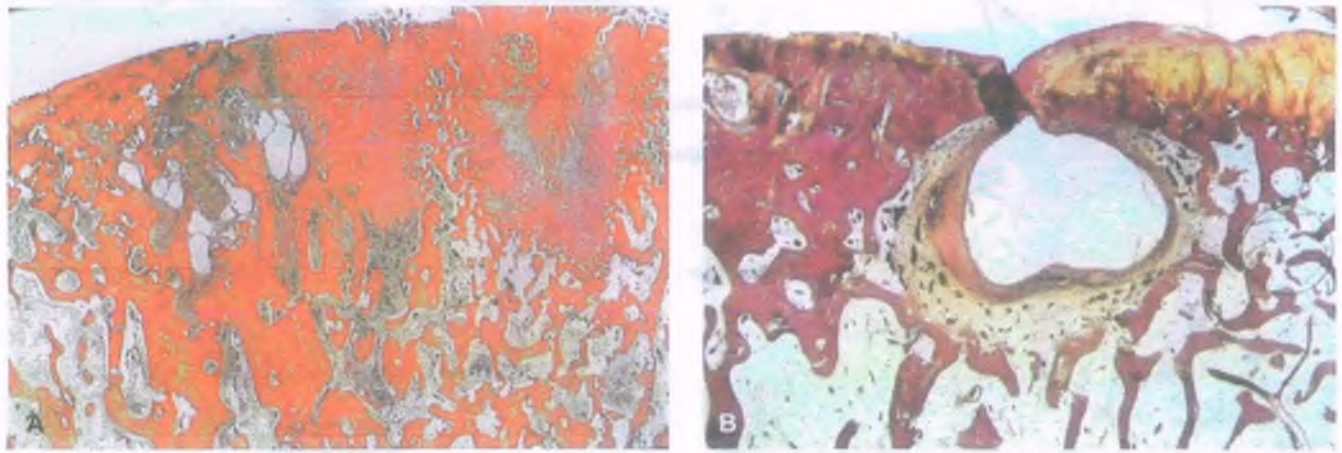


Figura 26-52. Artrosis. A. Cabeza femoral con artrosis en la que se observan tapones fibrocartilaginosos (*extremo derecho*) que se extienden desde la médula hasta la superficie articular. El hueso ebúrneo está presente en la superficie residual. B. Corte a través de la cara articular de una articulación osteoartítica en la que se muestra la ausencia focal de cartilago articular, el engrosamiento del hueso subcondral (*izquierda*) y un quiste óseo subcondral.

tituto de mala calidad del cartilago hialino articular (fig. 26-52 A). Este cartilago fibroso persiste o puede ser desplazado dentro de la articulación. El hueso subcondral queda expuesto y esclerótico conforme se impacta contra la cara articular opuesta, que también sufre el mismo proceso. Estas zonas engrosadas, brillantes y lisas de hueso subcondral se conocen como hueso con aspecto ebúrneo (semejante al marfil).

- En algunas zonas, las grietas en el hueso ebúrneo permiten que el líquido sinovial se extienda hasta la superficie articular dentro de la médula ósea subcondral, lo cual puede producir un quiste óseo subcondral (fig. 26-52 B). Este quiste aumenta de tamaño conforme el líquido sinovial es forzado a ingresar al espacio, pero no puede salir. En algunos casos, los osteoclastos reabsorben hueso y los osteoblastos actúan para sellar la zona. El resultado es un quiste subcondral ocupado por líquido sinovial, bien delimitado, con una pared de hueso reactivo.
- Pueden aparecer osteofitos, por lo general en la porción lateral de la articulación, cuando el tejido mesenquimatoso sinovial se diferencia en osteoblastos y condroblastos para formar una masa de cartilago y hueso. Los osteofitos son nódulos óseos de color gris perlado localizados en la periferia de la superficie articular. Dichos osteofitos también están presentes en los bordes laterales de los discos intervertebrales, por extensión desde los cuerpos vertebrales adyacentes. Producen un patrón "saliente" observable en los estudios radiológicos de la artrosis de la columna vertebral. En los dedos, los osteofitos de las articulaciones interfalángicas distales se conocen como **nodos de Heberden**.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los signos y síntomas de artrosis dependen de la localización de las articulaciones y la gravedad y duración de su deterioro. Los hallazgos a la exploración física varían. La articulación puede tener aumento de tamaño, dolor y ser blanda o presentar crepitación. Una característica clínica de la artrosis es la presencia de dolor articular profundo después de realizar actividades que mejora con el reposo. El dolor es un signo importante de destrucción articular y se origina en las estructuras periarticulares, ya que el cartilago articular carece de inervación. La molestia también es causada por períodos cortos de rigidez, la cual se presenta con frecuencia en la mañana o después de períodos de actividad mínima. La limitación de la movilidad articular indica que la enfermedad es grave y puede ser resultado de contracturas musculares o

articulares, cuerpos laxos intraarticulares, o grandes osteofitos y pérdida de la simetría de las superficies articulares.

En la actualidad, la artrosis no puede ser prevenida o interrumpida. El tratamiento tiene como finalidad controlar problemas ortopédicos específicos e incluye el ejercicio, pérdida de peso y otras medidas de soporte. En la artrosis discapacitante, es necesario el reemplazo articular.

Enfermedad articular neuropática (articulación de Charcot)

La artropatía neuropática es una forma de artritis no inflamatoria caracterizada por la destrucción progresiva de la articulación, secundaria a una enfermedad neurológica primaria como una neuropatía periférica o una alteración motora central. A mediados del siglo XIX, Jean-Martin Charcot describió la destrucción de las articulaciones de la rodilla en pacientes con tabes dorsal sifilítica (articulación de Charcot). *En la actualidad, la forma más común de artropatía neuropática es la destrucción de las articulaciones del pie en personas con neuropatía periférica por diabetes.* La destrucción del hombro u otra articulación de la extremidad superior puede estar presente en pacientes con siringomielia, una anomalía de la médula espinal cervical.

La artropatía neuropática puede ser considerada como una forma rápida y grave de artrosis secundaria en la que la articulación prácticamente se fragmenta. Al microscopio, hay una importante destrucción del cartilago articular y del hueso subcondral, que produce esclerosis subcondral, formación de quistes y grandes cantidades de cartilago y restos óseos dentro de la sinovial hiperplásica. Aunque la patogenia se desconoce, es más probable que haya pérdida de la inervación de las estructuras articulares como causa de la falta de propiocepción y de dolor, mecanismos articulares anómalos y, finalmente, la destrucción de la estructura.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica en la que la poliartritis crónica está presente en las articulaciones diartroideas de forma simétrica y bilateral. Afecta a las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas del

codo, las rodillas, los tobillos y la columna vertebral. La artritis reumatoide puede presentarse en cualquier edad, pero por lo general se inicia en la tercera o cuarta década de la vida y la prevalencia aumenta hasta los 70 años. Afecta del 1 al 2% de la población de adultos y su incidencia es mayor en mujeres que en hombres (3:1). La elevada incidencia de artritis reumatoide en mujeres está claramente establecida antes de la menopausia, después de lo cual la frecuencia en hombres y mujeres tiende a ser uniforme. Por lo general, las articulaciones de las extremidades están afectadas de forma simultánea y de manera simétrica. La evolución de la enfermedad varía, y con frecuencia se caracteriza por períodos de remisión y exacerbación. El espectro clínico de manifestaciones varía desde un cuadro difícil de identificar hasta una enfermedad grave, destructiva y mutilante.

En la actualidad, se considera que el cuadro clásico de artritis reumatoide incluye un grupo heterogéneo de enfermedades. Los pacientes seronegativos para el factor reumatoide quizá tienen una enfermedad de etiología diferente que aquellos seropositivos. También hay una variante de la enfermedad semejante a la reumatoide acompañada de otras enfermedades, como son la enfermedad inflamatoria intestinal y la cirrosis.

PATOGENIA MOLECULAR:

FACTORES GENÉTICOS: La contribución de factores hereditarios en la susceptibilidad para artritis reumatoide se desprende de la mayor frecuencia de la enfermedad en familiares de primer grado de pacientes y la concordancia en gemelos monocigotos (30%). Además, hay un consenso general de que ciertos genes del complejo principal de histocompatibilidad se expresan de una manera no aleatoria en pacientes con artritis reumatoide. Un locus genético importante que predispone a artritis reumatoide es la presencia de genes para el antígeno de leucocitos humanos (HLA) II, y un grupo específico de alelos de HLA-DR (DR4, DR1, DR10, DR14) que se encuentra aumentado de manera consistente en estos pacientes. Estos alelos comparten una secuencia motivo pentapéptica (epítipo compartido) en un segmento hipervariable del gen HLA-DRB1, que forma el espacio reumatoide en la molécula HLA. Es probable que las propiedades de unión de esta estructura influyan en el tipo de péptidos que pueden unirse a las moléculas HLA-DR asociadas al artritis reumatoide, lo cual afecta a la respuesta inmunitaria a estos péptidos. Es interesante que la artritis reumatoide seropositiva (de mal pronóstico) se relaciona con elevada frecuencia de una arginina en el epítipo compartido, en tanto que la variante seronegativa (de buen pronóstico) por lo común presenta una lisina en la misma posición, lo que podría indicar que las características físicas del espacio reumatoide influyen en la respuesta inmunitaria en la artritis reumatoide. Varios *loci* no-HLA han sido relacionados con la artritis reumatoide, incluyendo la región del cromosoma 18q21 que codifica para RANK.

INMUNIDAD HUMORAL: Los mecanismos inmunológicos son importantes en la patogenia de la artritis reumatoide. Los linfocitos y las células plasmáticas se acumulan en la sinovial, en donde producen inmunoglobulinas, principalmente de clase G (IgG). Además, hay depósito de complejos inmunitarios presentes en el cartilago articular y la sinovial. También hay un aumento en la concentración de IgM, IgA e IgG en suero.

Cerca del 80% de los pacientes con artritis reumatoide clásica es positivo para el factor reumatoide (FR). El FR representa múltiples anticuerpos, principalmente IgM, pero en algunas ocasiones IgG o IgA contra el fragmento Fc de la IgG. También se encuentran cantidades significativas de FR en pacientes con enfermedades vasculares del colágeno, tales como el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica progresiva y la dermatomiositis. El FR también está presente en muchas enfermedades no reumáticas, incluyendo fibrosis pulmonar, cirrosis, sarcoidosis, macroglobulinemia de Waldenström, tuberculosis, kala-azar, lepra lepromatosa y hepatitis viral.

Incluso en ancianos sanos, en especial mujeres, en ocasiones la prueba para FR es positiva.

Aunque los pacientes con artritis reumatoide clásica pueden ser seronegativos, la presencia de una alta concentración de FR con frecuencia se relaciona con un cuadro clínico grave que no remite, muchas complicaciones sistémicas y un mal pronóstico. La presencia de FR tipo IgG en ocasiones se relaciona con el desarrollo de complicaciones sistémicas, tales como la vasculitis necrosante.

Los complejos inmunitarios (IgG FR + IgG) y los factores del complemento se encuentran en la sinovial, el líquido sinovial y las lesiones extraarticulares de pacientes con artritis reumatoide. Además, los pacientes con artritis reumatoide seropositiva tienen menor nivel de los componentes en el líquido sinovial que aquellos que son seronegativos.

La identificación de anticuerpos contra proteínas citrulinadas es una prueba serológica de desarrollo reciente que, al igual que el FR, es positiva en aproximadamente el 67% de los casos de artritis reumatoide. Rara vez es positiva si no hay artritis reumatoide, lo que le da una especificidad de aproximadamente el 95%. La prueba puede resultar positiva aun antes del inicio de las manifestaciones clínicas. En la actualidad, la prueba más común para anticuerpos contra proteínas citrulinadas es la determinación de anticuerpos contra péptido cíclico citrulinado.

INMUNIDAD CELULAR: También se ha propuesto que la inmunidad mediada por células contribuye a la artritis reumatoide. Los linfocitos T, abundantes en la membrana sinovial reumatoidea, con frecuencia son positivos para Ia ("activada") y son de tipo cooperadores. Con frecuencia tienen estrecho contacto con células positivas para HLA-DR, las cuales pueden ser tanto macrófagos como células dendríticas positivas para Ia.

Las células T pueden interactuar de manera directa o indirecta con los macrófagos mediante la producción de citosinas que inhiben la migración y proliferación de estos últimos. Tales sustancias se encuentran en el líquido sinovial reumatoide y en el sobrenadante de tejido reumatoide extirpado. Estos estudios proveen evidencias de que la destrucción articular en la artritis reumatoide es resultado de la producción local de citosinas, en especial TNF e IL-1.

AGENTES INFECCIOSOS: No se han identificados bacterias ni virus en las articulaciones de pacientes con artritis reumatoide, aunque aparecen estructuras semejantes a virus en etapa temprana de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con artritis reumatoide desarrolla anticuerpos contra el antígeno nuclear en las células B infectadas por el virus de Epstein-Barr (VEB). Este antígeno antinuclear asociado a artritis reumatoide está estrechamente relacionado con el antígeno nuclear codificado por el VEB. Inclusive, el VEB es un activador policlonal de células B, que estimulan la producción de FR. Es interesante que en la sangre de muchos pacientes con artritis reumatoide hay mayor número de células B infectadas por el VEB.

FACTORES LOCALES: Las células sinoviales cultivadas de articulaciones reumáticas muestran una disminución de la respuesta a glucocorticoides y un aumento de la producción de hialuronato. Estas células liberan un péptido (péptido activador de tejido conjuntivo) que podría modificar la función de otras células, produciendo un aumento en la cantidad de prostaglandinas, en especial PGE₂.

Un escenario hipotético, compatible con la evidencia presentada antes, podría ser descrito de la siguiente manera:

1. En personas genéticamente susceptibles, un agente desconocido (posiblemente un virus, como el VEB) infecta una articulación o algún otro tejido y estimula la formación de anticuerpos.
2. Estas inmunoglobulinas actúan como nuevos antígenos, desencadenando la producción de anticuerpos anti-idiotipo (FR).
3. Los complejos inmunitarios que contienen FR son depositados en la membrana sinovial y activan el complemento. Esto aumenta la

permeabilidad vascular y la entrada de complejos inmunitarios a los leucocitos, lo cual favorece la liberación de enzimas lisosomales, activa los radicales de oxígeno y otros mecanismos de lesión.

- Los macrófagos activados en la membrana sinovial presentan antígenos desconocidos para las células T, de manera que estimulan la producción de citosinas, que amplifican la respuesta inflamatoria, el daño a los tejidos y la proliferación de células sinoviales.



PATOLOGÍA: Los cambios iniciales de la membrana sinovial en la artritis reumatoide son edema y acumulación de células plasmáticas, linfocitos y macrófagos (fig. 26-53). Hay un aumento de la vascularización, con producción de exudado de fibrina en el espacio articular, que puede dar como resultado pequeños nódulos de fibrina que flotan en la articulación (**cuerpos de arroz**).

FORMACIÓN DE PAÑO: Las células que recubren la sinovial, en condiciones normales de una tres capas de grosor, presentan hiperplasia y forman capas de 8 a 10 células de profundidad. Las células gigantes multinucleadas se encuentran con frecuencia entre las células sinoviales. El recubrimiento sinovial es convertido en numerosas vellosidades y pliegues frondosos que ocupan los espacios periféricos de la articulación (fig. 26-54 A). La inflamación de la sinovial se caracteriza por la presencia de células cebadas, y ceticepina sobre la superficie del cartílago articular y las estructuras adyacentes, y se denomina **pañó** (manto). El paño cubre el cartílago articular y lo aísla del líquido sinovial. Los linfocitos se agrupan y en ocasiones desarrollan centros foliculares (fig. 26-54 B). El paño erosiona el cartílago articular y el hueso adyacente, quizás a través de la acción de la colagenasa producida por el paño. Debido a que la PGE₂ y la IL-1 estimulan a los osteoclastos y son producidas activamente en el líquido sinovial reumatoideo, pueden participar en la erosión ósea.

La pérdida ósea característica en la artritis reumatoide es yuxtaarticular, esto es, es inmediatamente adyacente a ambos lados de la articulación. El paño penetra el hueso subcondral, y puede afectar los tendones y ligamentos, produciendo deformación e inestabilidad. En ocasiones, la articulación es destruida y sufre fusión por fibrosis, conocida como **anquilosis** (fig. 26-55). Los casos de larga evolución pueden presentar puentes óseos en la articulación (**anquilosis ósea**). El paño puede destruir el cartílago al impedir su nutrición; otra alternativa es que estimule a los linfocitos T para secretar un factor que favorece la liberación de enzimas lisosomales. Al final, estos procesos llevan a la artrosis secundaria.

Los cambios en el líquido sinovial incluyen un aumento masivo en su volumen, el incremento de la turbidez y la disminución de su viscosidad. La cantidad de proteína y el número de células inflamatorias aumentan en estrecha relación con la actividad del proceso reumatoide. En algunos casos, la cuenta de leucocitos supera los 50000/μl, con un 95% de leucocitos polimorfonucleares.

NÓDULOS REUMATOIDES: La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica que también afecta a otros tejidos distintos a las articulaciones y los tendones. Una lesión característica, denominada "nódulo reumatoide", está presente en localizaciones extraarticulares. Tiene un centro de necrosis fibrinoide, el cual es una mezcla de fibrina y otras proteínas, tales como **colágeno degradado** (fig. 26-56). Un borde de macrófagos alrededor se encuentra distribuido siguiendo un patrón radial o en empalizada. Después de los macrófagos, hay un círculo de linfocitos, células plasmáticas y otras células mononucleares. El aspecto general semeja un granuloma peculiar, rodeando un centro de necrosis fibrinoide. Los nódulos reumatoides, que suelen encontrarse en zonas de presión (p. ej., la piel que recubre los codos y las piernas), son móviles, firmes, ahulados y, en ocasiones, dolorosos. Los nódulos de mayor tamaño pueden ulcerarse. Después de la extirpación quirúrgica con frecuencia recurren.

Los nódulos reumatoides también pueden presentarse en el lupus eritematoso y la fiebre reumática. Se pueden encontrar en órganos viscerales tales como el corazón, los pulmones y el aparato digestivo, e inclusive en la

dura. Los nódulos en el haz de His pueden ocasionar arritmias cardíacas, en los pulmones producen fibrosis e incluso insuficiencia respiratoria (v. cap. 12). La artritis reumatoide también puede acompañarse de **vasculitis necrosante aguda**, que puede estar presente en cualquier órgano.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El diagnóstico clínico de artritis reumatoide es impreciso y se fundamenta en diversos criterios, tales como el número y tipo de articulaciones en que se presenta, la presencia de nódulos reumatoides y FR, además de las características radiológicas de la enfermedad.

El inicio de la artritis reumatoide puede ser agudo, de evolución lenta o insidiosa. La mayoría de los pacientes refieren la aparición de fatiga de forma paulatina, pérdida de peso, debilidad y molestias musculoesqueléticas inespecíficas, que en ocasiones se localizan en las articulaciones afectadas. Las articulaciones enfermas tienden a presentar un aumento de temperatura, inflamación y dolor. El dolor es exacerbado con el movimiento y es más grave después de períodos de inactividad. Sin tratamiento, la enfermedad evoluciona hacia la destrucción de las superficies articulares y las estructuras periarticulares. En ocasiones, los pacientes presentan importantes deformidades a la flexión y extensión, asociadas con la subluxación articular, la cual puede producir anquilosis.

La historia natural de la artritis reumatoide es variable. En la mayoría de los pacientes, la actividad de la enfermedad aumenta y disminuye. Una cuarta parte de los pacientes parece recuperarse por completo. Otra cuarta parte sólo tiene ligera limitación funcional durante varios años. Sin embargo, la mitad presenta deterioro progresivo o grave e incapacitante de la función articular. Hay aumento de la mortalidad por infección, hemorragia y perforación gastrointestinal, vasculitis, lesión cardíaca y pulmonar, amiloidosis y subluxación de la columna cervical. De hecho, la supervivencia de los pacientes con artritis reumatoide activa es comparable a la enfermedad de Hodgkin y la diabetes.

Hay tres tipos de medicamentos utilizados para suprimir la inflamación de la sinovial e inducir a la remisión:

- **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).**
- **Los corticoesteroides**, que tienen tanto un efecto antiinflamatorio como una actividad inmunorreguladora.
- **Medicamentos antirreumáticos que modifican la enfermedad**, los cuales se ha demostrado que modifican la evolución de la enfermedad y mejoran el pronóstico. Entre estos se encuentran medicamentos citotóxicos, tales como el metotrexato, la leflunomida, la ciclosporina, la ciclofosfamida, la azatioprina, la sulfasalazina, las sales de oro, la penicilamina, los medicamentos antipalúdicos (hidroxicloroquina), los inhibidores de TNF, los supresores coestimuladores de las células T, los medicamentos que disminuyen las células B y los antagonistas del receptor IL-1. En la actualidad, se recomienda su uso al inicio de la enfermedad con el fin de evitar su avance, inducir a la remisión y prevenir la deformidad articular y la limitación funcional.

La espondiloartropatía es una artritis seronegativa relacionada en la mayoría de los casos con el HLA-B27

Un conjunto de entidades clínicas eran clasificadas como variantes de artritis reumatoide, pero en la actualidad se les considera enfermedades independientes. Estas formas de artritis se denominan actualmente **espondiloartropatías**, e incluyen la espondilitis anquilosante, el síndrome de Reiter, la artritis psoriásica y la artritis relacionada con la enfermedad inflamatoria intestinal. Todas comparten varias características:

- Son seronegativas para el FR y otros marcadores en suero de la artritis reumatoide
- Se relacionan con los antígenos de histocompatibilidad clase I, en particular HLA-B27
- Afecta a las vértebras y el sacroiliaco

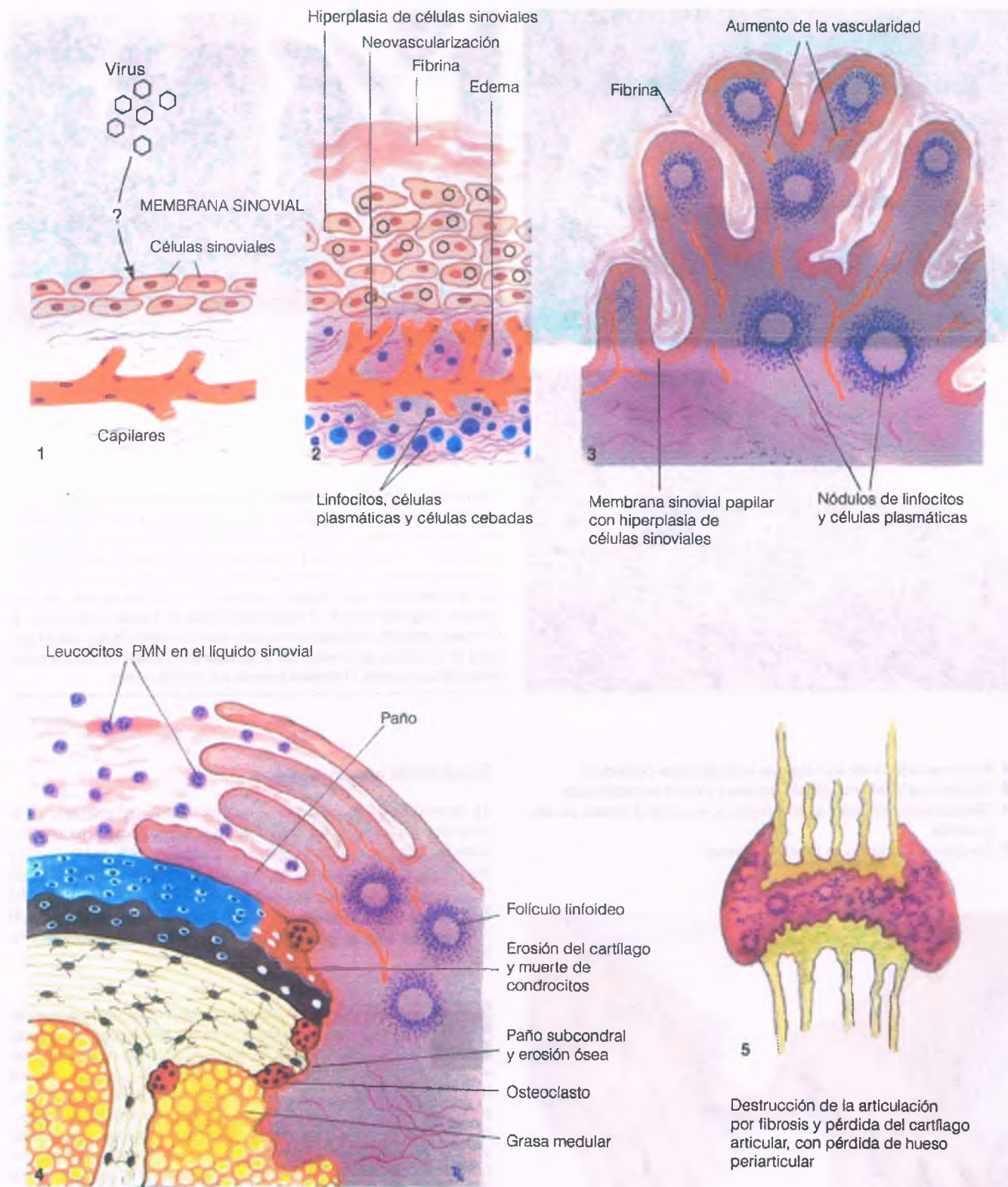


Figura 26-53. Histogénesis de la artritis reumatoide. 1. Un virus o un factor desconocido puede estimular la proliferación de las células sinoviales. 2. El ingreso de linfocitos, células plasmáticas y células cebadas, junto con la neoformación de vasos sanguíneos y el edema, producen hipertrofia e hiperplasia de la membrana sinovial. 3. Los nódulos linfóideos son prominentes. 4. La proliferación de la membrana sinovial se extiende hasta el espacio articular, y llega hasta el hueso a través del cartilago articular y cubre al cartilago como paño. El cartilago articular puede ser destruido por reabsorción directa o por falta de nutrientes provenientes del líquido sinovial. El tejido sinovial continúa proliferando hasta la región subcondral, así como dentro de la articulación. 5. En ciertos casos, la articulación es destruida y fusionada, una situación llamada **anquilosis**.

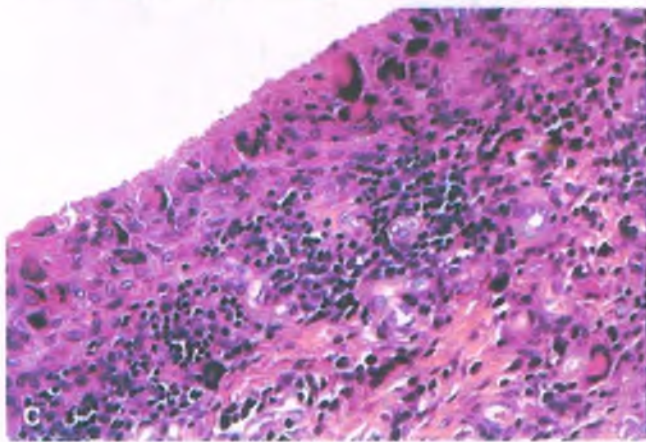
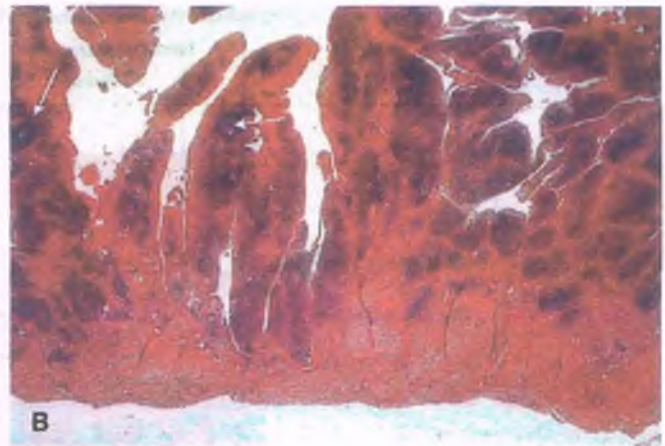


Figura 26-54. Artritis reumatoide. **A.** Membrana sinovial, hiperplásica de un paciente con artritis reumatoide que muestra numerosas proyecciones digitiformes, con zonas focales pálidas por depósito de fibrina. El color café de la sinovial es resultado de la acumulación de hemosiderina proveniente de una hemorragia antigua. **B.** Al microscopio se observa un predominio de folículos linfocitarios (cuerpos de Allison-Ghormley, flechas), hiperplasia e hipertrofia sinovial, pliegues vellosos y engrosamiento de la membrana sinovial por fibrosis e inflamación. **C.** Con mayor aumento, la membrana sinovial inflamada muestra hiperplasia e hipertrofia de las células que la recubren. En la superficie y debajo de ella hay numerosas células gigantes. El estroma presenta inflamación crónica.

- Patrón asimétrico de sólo algunas articulaciones periféricas
- Tendencia a la inflamación de tendones y fascia periarticulares
- Diseminación sistémica a otros órganos, en especial uveítis, carditis y aortitis
- Predominio de inicio en hombres jóvenes



Figura 26-55. Artritis reumatoide. Las manos de un paciente con artritis avanzada en las que se observa la inflamación de las articulaciones metacarpofalángeas y la desviación cubital característica de los dedos.

Espondilitis anquilosante

La espondilitis anquilosante es una artropatía inflamatoria de la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas. Puede estar acompañada por artritis asimétrica, periférica (30% de los casos) y manifestaciones sistémicas. Es más común en hombres jóvenes, con una incidencia máxima alrededor de los 20 años de edad. Más del 90% de los casos presenta HLA-B27 (normal, 4 al 8%), aunque la enfermedad sólo se presenta en el 1% de los individuos con este haplotipo.

PATOLOGÍA: La espondilitis anquilosante se inicia en las articulaciones sacroilíacas de forma bilateral, asciende hasta la columna vertebral, en donde se presenta en las pequeñas articulaciones de los componentes posteriores de la columna. Produce la destrucción de estas articulaciones, después de lo cual las vértebras presentan fusión en su cara posterior. Los cuerpos vertebrales recuperados adquieren una forma cuadrada y se tornan osteoporóticos, debido a que la fuerza de gravedad predomina en los componentes posteriores fusionados. En estos casos, el disco intervertebral se osifica y puede desaparecer. En ocasiones, los cuerpos vertebrales pueden presentar fusión ósea (fig. 26-57).

Aunque algunos pacientes con espondilitis anquilosante evolucionan con rapidez a una enfermedad incapacitante, la mayoría pueden mantener sus actividades laborales y llevar una vida mejor. Sin embargo, hasta un 5% de los casos desarrolla amiloidosis AA y uremia, y algunos presentan insuficiencia cardíaca grave.

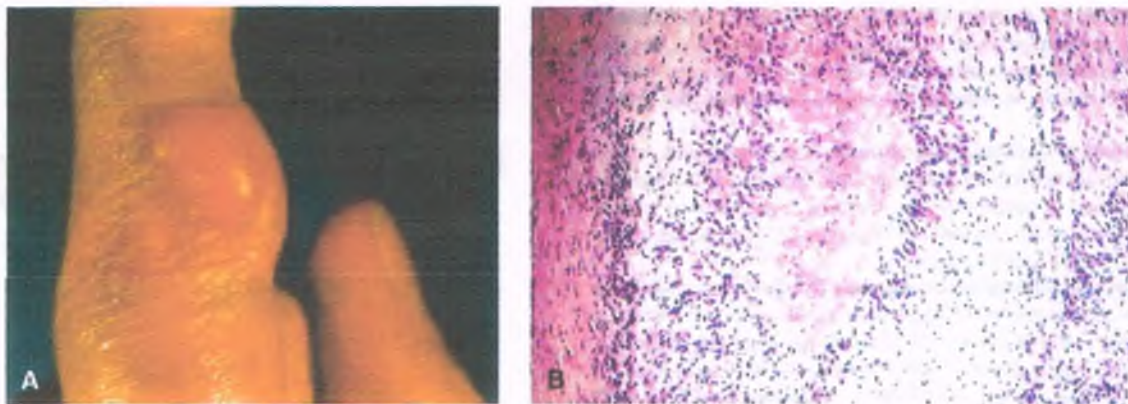


Figura 26-56. Nódulo reumatoide. A. Paciente con artritis reumatoide con una masa subcutánea en un dedo. B. Vista en el microscopio de un nódulo reumatoide que presenta una zona central de necrosis rodeada de macrófagos en empalizada e infiltrado inflamatorio crónico.

Síndrome de Reiter

El síndrome de Reiter (también llamado artritis reactiva) es una tríada que incluye 1) la poliartritis seronegativa; 2) la conjuntivitis/uveítis, y 3) la uretritis inespecífica. Se presenta de manera casi exclusiva en hombres, y por lo general después de una infección venérea o un episodio de disenteria bacteriana. Como en la espondilitis anquilosante, el síndrome de Reiter se relaciona con el antígeno HLA-B27 hasta en un 90% de los casos. De hecho, después de un episodio de disenteria, el 20% de los hombres positivos para HLA-B27 desarrolla síndrome de Reiter.

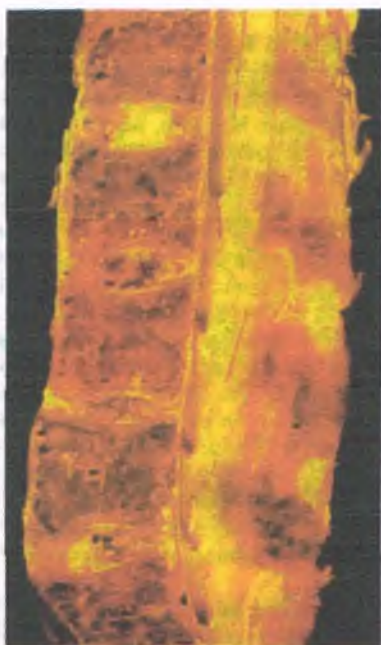


Figura 26-57. Espondilitis anquilosante. Los cuerpos vertebrales se han cortado en sentido longitudinal. Tienen forma cuadrada y han perdido la mayor parte del hueso trabecular, debido a una osteoporosis por falta de uso. Hay puentes óseos que unen un cuerpo vertebral con el siguiente atravesando los discos intervertebrales. Algunas partes del disco intervertebral son reemplazadas por médula ósea. Los puentes óseos también se funden con los elementos posteriores (**anquilosis**).

Las características patológicas de la artritis de Reiter son similares a las de la artritis reumatoide. Más de la mitad de los pacientes presenta lesiones mucocutáneas semejantes a la psoriasis pustulosa (**queratodermia blenorragica**) en las palmas, las plantas y el tórax. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad desaparece después de 1 año, pero en el 20% se presenta artritis progresiva, incluida la espondilitis anquilosante.

Artritis psoriásica

De todos los pacientes con psoriasis, en particular aquellos más graves, un 7% presenta artritis seronegativa inflamatoria. El HLA-B27 ha sido relacionado con la espondilitis psoriásica y la inflamación de las articulaciones interfalángicas distales, en tanto que el HLA-DR4 se relaciona con un patrón reumatoide. La enfermedad articular suele ser leve y de evolución lenta, aunque en ocasiones también hay una forma de carácter mutilante.

Artritis enteropática

La colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn se acompañan de artritis periférica seronegativa en el 20% de los casos, y el 10% de espondilitis. Esta forma de artritis también se presenta en pacientes con enfermedad de Whipple y después de ciertas infecciones intestinales por bacterias. No hay un tipo específico de tejido relacionado con la artritis periférica, pero la mayoría de los pacientes con espondilitis anquilosante son positivos para HLA-B27. Se ha propuesto que el HLA-B27 y las proteínas de bacterias intestinales tienen una relación estructural, de manera que puede afectar el proceso de presentación de antígeno para los receptores de células T. La extirpación de la porción intestinal afectada en la colitis ulcerativa mejora la artritis, pero en la enfermedad de Crohn esta complicación con frecuencia no se resuelve.

La artritis juvenil incluye cualquier artritis inflamatoria en niños

Varias enfermedades con artritis crónica presentes en los niños se incluyen bajo esta denominación, también conocida como enfermedad de Still. Además de la artritis reumatoide, muchos niños con artritis juvenil pueden desarrollar espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y otras enfermedades del tejido conjuntivo.

- **Artritis seropositiva:** Menos del 10% de los niños con artritis son positivos para FR y tienen una presentación poliarticular.

Predomina en el sexo femenino (80%) entre los niños con enfermedad Still seropositivos, y en la mayoría de los casos (75%) hay presencia de anticuerpos antinucleares. Es frecuente la presencia de HLA-D4, y más de la mitad de los niños puede desarrollar artritis grave.

- **Enfermedad poliarticular sin síntomas sistémicos:** Una cuarta parte de los pacientes con artritis juvenil (90% en niñas) presenta la enfermedad en varias articulaciones, es seronegativo y no presenta manifestaciones sistémicas. Menos del 15% de estos pacientes llega a desarrollar artritis grave.
- **Enfermedad poliarticular con síntomas sistémicos:** El 20% de los niños con artritis poliarticular presenta manifestaciones sistémicas importantes, como son fiebre elevada, eritema, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, pleuritis, pericarditis, anemia y leucocitosis. La mayoría (60%) es del sexo masculino y negativos para FR, en tanto que una cuarta parte de todos los casos que no reciben tratamiento evoluciona hasta la forma grave de la enfermedad.
- **Artritis pauciarticular:** Los niños con presencia de enfermedad en sólo algunas de las grandes articulaciones, tales como la rodilla, el tobillo, el codo o la cadera, constituyen sólo la mitad de todos los casos de artritis juvenil, y pueden clasificarse en dos grupos generales. El grupo principal (80%) está constituido principalmente por niñas negativas para FR pero que presentan anticuerpos antinucleares y son positivas para HLA-DR5, HLA-DRw6 o HLA-DRw8. De estos pacientes, una tercera parte presenta manifestaciones oculares caracterizadas por iridociclitis crónica (inflamación del iris y el cuerpo ciliar). Sólo una minoría de estos niños presenta poliartitis residual o daño ocular. El grupo más pequeño de niños con la presentación pauciarticular está constituida casi exclusivamente por niños, negativos para FR y anticuerpos antinucleares y positivos para HLA-B27 (75%). Unos pocos presentan iridociclitis aguda, la cual se resuelve en forma espontánea. Algunos de estos pacientes desarrollan con posterioridad espondilitis anquilosante.

Enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme por lo general incluye a la rodilla y otras grandes articulaciones, y es causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, que se transmite por la garrapata del género *Ixodes* (v. cap. 9). Por lo general, los pacientes presentan derrame articular y otras manifestaciones de la enfermedad de Lyme. Aunque puede haber artritis transitoria con infección aguda, los pacientes pueden desarrollar artritis de Lyme crónica, la cual es idéntica en el estudio microscópico a la artritis reumatoide. No presentan secuelas.

Gota

La gota primaria es una enfermedad del metabolismo del ácido úrico

La gota es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas en conjunto por un aumento en la concentración de ácido úrico en suero y depósito de cristales de urato en las articulaciones y los riñones. Todos estos pacientes presentan hiperuricemia, pero menos del 15% de las personas con hiperuricemia presenta gota. La gota se caracteriza por la artritis aguda y crónica. Se clasifica en primaria o secundaria, dependiendo de la etiología de la hiperuricemia. En la **gota primaria** la hiperuricemia se presenta sin ninguna otra enfermedad asociada, en tanto que en la **gota secundaria** se presenta junto con alguna otra enfermedad que da como resultado hiperuricemia. De todos los casos de hiperuricemia, una tercera parte corresponde a la variedad primaria y el resto a la secundaria.



Figura 26-58. Patogenia de la hiperuricemia y la gota. Los nucleótidos purínicos son sintetizados *de novo* a partir de precursores no purínicos o derivados de purinas previamente formadas en la dieta. Los nucleótidos purínicos son catabolizados a hipoxantina e incorporados a los ácidos nucleicos. La degradación de los ácidos nucleicos y las purinas de la dieta también producen hipoxantina. La hipoxantina es convertida a ácido úrico, el cual es posteriormente excretado a través de la orina. La hiperuricemia y la gota se deben a 1) un aumento de la síntesis *de novo* de purina, 2) un aumento del recambio celular, 3) la disminución de la recuperación de purinas de la dieta e hipoxantina y 4) la disminución de la excreción de ácido úrico por los riñones.



PATOGENIA MOLECULAR: El ácido úrico se produce a partir del catabolismo de las purinas, como resultado de una dieta rica en purinas o un aumento de la síntesis *de novo*. En seres humanos, hay un delicado equilibrio entre la producción de ácido úrico y el depósito de uratos en los tejidos. El ácido úrico sólo se elimina a través de la orina. Así, la concentración de ácido úrico en sangre (normal, >7 mg/dl en hombres, <6 mg/dl en mujeres) es resultado de la diferencia entre la cantidad de purinas ingeridas y sintetizadas con respecto a la excreción renal. La gota puede originarse por 1) una sobreproducción de purinas, 2) un aumento del catabolismo de los ácidos nucleicos por mayor recambio celular, 3) una disminución del rescate de bases purínicas libres o 4) una disminución de la excreción de ácido úrico en la orina (fig. 26-58). Una mayor ingesta de alimentos ricos en purina, en particular carnes, en una persona por lo demás normal no conduce a hiperuricemia ni gota.

La mayoría de los casos (85%) de gota idiopática se debe a una incapacidad no explicada de excreción de ácido úrico por los riñones. En el resto, hay una sobreproducción primaria de ácido úrico, pero sólo en una minoría se puede identificar una anomalía subyacente.

Se ha identificado una **tendencia familiar** desde la época de Galeno. La hiperuricemia es común entre los familiares de personas con gota. Se ha propuesto que la hiperuricemia primaria en algunos individuos es hereditaria como una enfermedad autosómica dominante con expresión variable, en algunos como una enfermedad ligada al X y en otros como una enfermedad hereditaria multifactorial. La gota precoz presenta una fuerte tendencia familiar. El consenso actual es que hay múltiples genes que controlan la concentración de ácido úrico en suero.

La gota puede deberse a enfermedades congénitas del metabolismo

El paso que limita la velocidad de síntesis de la purina es la condensación de glutamina con fosforribosil pirofosfato (PP-ribosa-P) para formar fosforribosilamina. El aumento de la PP-ribosa-P intracelular acelera la biosíntesis de purina. La PP-ribosa-P, a través de la actividad de la hipoxantina fosforribosil transferasa (HPRT), también se condensa con, y por lo tanto las rescata, las bases purínicas (hipoxantina y guanina) derivadas del catabolismo de los ácidos nucleicos. Aunque la causa específica de una tasa elevada anormal en la producción de urato es desconocida en la mayoría de los casos de gota primaria, se conocen dos enfermedades metabólicas congénitas que conllevan a la elevación de PP-ribosa-P.

El **síndrome de Lesch-Nylan** es una enfermedad hereditaria ligada al X caracterizada por una deficiencia de HPRT (Xq26-q27), un defecto que conduce a la acumulación de PP-ribosa-P y en la práctica aumenta la síntesis de purina. Los niños con este síndrome son clínicamente sanos al nacimiento, pero presentan retraso en el desarrollo y disfunción neurológica en el primer año de vida. La mayoría presentan retraso mental y conductas de automutilación. Son hiperuricémicos y en ocasiones presentan artritis gotosa. Además, pueden presentar con frecuencia nefropatía obstructiva y anomalías hematológicas.

La gota secundaria con frecuencia es resultado del recambio de ADN

Diversas situaciones producen hiperuricemia y gota secundaria. Al igual que en la gota primaria, la hiperuricemia secundaria puede deberse a la sobreproducción o la disminución de la excreción urinaria de ácido úrico. El aumento de la producción se debe con mayor frecuencia al aumento en el recambio de ácido nucleicos, como sucede en las leucemias y los linfomas y después de la quimioterapia. El aumento en la velocidad de destrucción del trifosfato de adenosina (ATP) también puede conducir a la sobreproducción de ácido úrico, y se presenta en las enfermedades por depósito de glucógeno e hipoxia celular. La ingestión de etanol produce hiperuricemia secundaria, en parte porque acelera el catabolismo del ATP y (en menor grado) por la disminución de la excreción renal de ácido úrico. La reducción en la excreción de urato puede ser resultado de una enfermedad renal primaria. La deshidratación y los diuréticos aumentan la reabsorción tubular de ácido úrico y pueden producir hiperuricemia. De hecho, diversos medicamentos están implicados en el 20% de los pacientes con hiperuricemia.

La **gota por saturnismo** fue descrita en el siglo XVII en Inglaterra, en donde esta enfermedad era prevalente en las clases altas que habitaban casas con instalación de plomo (Saturno es el símbolo del plomo). En la actualidad se sabe que estos pacientes presentaban nefropatía por plomo. Los romanos tenían un problema similar, porque bebían a partir de recipientes que contenían plomo.



EPIDEMIOLOGÍA: La gota primaria se presenta sobre todo en adultos del sexo masculino; sólo un 5% de los casos se presenta en mujeres. Es rara en niños antes de la pubertad y en mujeres en etapa reproductiva. La mayor incidencia se da en la quinta década de la vida. La distribución por sexo puede atribuirse al hecho de que en todas las edades, la concentración de uratos en suero en las mujeres es menor que en los hombres, aunque tiende a aumentar después de la menopausia. Muchos pacientes refieren un antecedente familiar de gota, pero también son importantes los factores ambientales. Hay una correlación positiva entre la prevalencia de hiperuricemia en la población y el peso corporal promedio, la ingesta de proteínas, el consumo de alcohol, la clase social y el nivel de inteligencia. De esta manera, la gota es una enfermedad que ejemplifica la interrelación entre la predisposición genética y los factores ambientales.



PATOLOGÍA: Cuando los cristales de urato de sodio se precipitan en los líquidos corporales sobresaturados, absorben fibronectina, complemento y otras proteínas en su super-

ficie. Los neutrófilos que ingieren cristales de urato liberan radicales de oxígeno activados y enzimas lisosomales, que producen daño a los tejidos y favorecen la respuesta inflamatoria.

La presencia de cristales en forma de aguja y alargados que no son birrefringentes con luz polarizada es una característica para el diagnóstico de gota (fig. 26-59). Pueden encontrarse cristales de monohidrato monosódico de urato intracelular en leucocitos de líquido sinovial. Un **tofo** es un depósito extracelular en los tejidos blandos de cristales de urato rodeados por célula gigantes contra cuerpo extraño, y que se acompaña de una respuesta inflamatoria con células mononucleares. Estas zonas de tipo granulomatoso se encuentran en el cartílago, y en cualquier tejido blando alrededor de las articulaciones, e incluso en la médula ósea subcondral adyacente a las articulaciones.

Desde el punto de vista macroscópico, cualquier depósito blanquecino en una superficie intraarticular, incluyendo el cartílago articular, debe hacer pensar en gota. En la radiografía, la artritis gotosa se caracteriza por la presencia de lesiones líticas ("mordedura de rata") en sacabocado yuxtaarticulares, que están asociadas con una mínima formación de hueso reactivo (fig. 26-60). A diferencia de la artritis reumatoide, no hay osteopenia yuxtaarticular en la gota.

Los depósitos renales de urato se localizan entre los túbulos, en especial en los ápices de la médula. Estos depósitos son visibles como estrías lineales pequeñas, brillantes, de color amarillo dorado localizadas en la médula.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La evolución clínica de la gota se divide en cuatro etapas: 1) hiperuricemia asintomática; 2) artritis gotosa aguda; 3) gota intercrítica, y 4) gota crónica tofácea. En todas las etapas pueden presentarse cálculos renales excepto en la primera. En la mayoría de los casos, la gota sintomática se presenta antes de la formación de cálculos renales, los cuales por lo general requieren 20 a 30 años de hiperuricemia sostenida para presentarse.

- La **hiperuricemia asintomática** con frecuencia antecede a las manifestaciones clínicas de gota por varios años.
- La **artritis gotosa aguda** fue bien descrita por Thomas Sydenham en el siglo XVII al escribir sobre su propia enfermedad. Es una patología dolorosa que por lo general se presenta en una articulación, sin otros síntomas generales. Posteriormente, conforme la enfermedad avanza, se presenta con un patrón poliarticular y es común la fiebre. Cuando menos la mitad de los pacientes se presenta por vez primera con dolor y enrojecimiento de la primera articulación metatarsofalángica (primer dedo), situación conocida como **podagra**. Se considera que el 90% de todos los pacientes presenta este episodio agudo en algún momento de su evolución. Por lo común, el ataque de gota comienza en la noche y es extremadamente doloroso, simulando una infección bacteriana aguda en la articulación afectada. Una comida abundante o la ingestión de bebidas alcohólicas pueden desencadenar un ataque, pero hay otros acontecimientos específicos, como un traumatismo, ciertos medicamentos o una cirugía, que también lo pueden ocasionar. Aún sin tratamiento, los ataques de gota son autolimitados.
- El **período intercrítico** es un intervalo asintomático entre el ataque inicial agudo y los episodios posteriores. Estos períodos pueden durar hasta 10 años, pero los episodios más tardíos tienden a aumentar su gravedad, su duración y tener un carácter poliarticular.
- La **gota tofácea** puede presentarse en pacientes sin tratamiento en la forma de tofos en el cartílago, la membrana sinovial, los tendones y los tejidos blandos.

La **insuficiencia renal** es responsable del 10% de las muertes en personas con gota. Una tercera parte de los casos presenta albuminuria leve, disminución de la filtración glomerular y de la capacidad de concentración renal. Sin embargo, la contribución de la nefropatía por uratos a la insuficiencia renal crónica es desconocida, y la hipertensión, la presencia de daño renal previo y la ingesta de analgésicos pudieran ser de mayor impor-

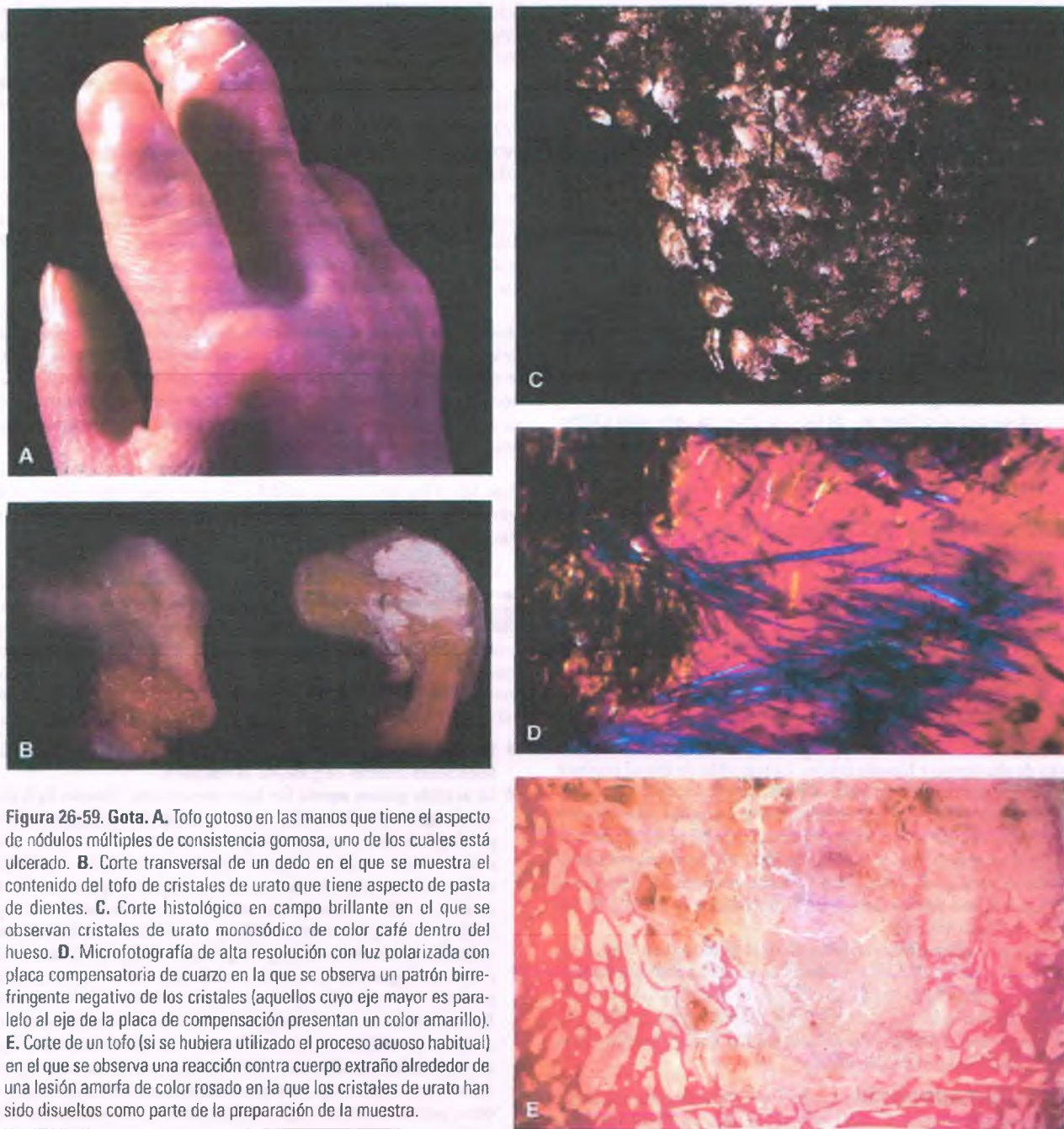


Figura 26-59. Gota. **A.** Tofo gotoso en las manos que tiene el aspecto de nódulos múltiples de consistencia gomosa, uno de los cuales está ulcerado. **B.** Corte transversal de un dedo en el que se muestra el contenido del tofo de cristales de urato que tiene aspecto de pasta de dientes. **C.** Corte histológico en campo brillante en el que se observan cristales de urato monosódico de color café dentro del hueso. **D.** Microfotografía de alta resolución con luz polarizada con placa compensatoria de cuarzo en la que se observa un patrón birrefringente negativo de los cristales (aquellos cuyo eje mayor es paralelo al eje de la placa de compensación presentan un color amarillo). **E.** Corte de un tofo (si se hubiera utilizado el proceso acuoso habitual) en el que se observa una reacción contra cuerpo extraño alrededor de una lesión amorfa de color rosado en la que los cristales de urato han sido disueltos como parte de la preparación de la muestra.

tancia. En pacientes con gota grave causada por deficiencias enzimáticas hereditarias y en aquellos con un cuadro clínico precoz, la nefropatía por urato es una característica preponderante en la evolución clínica. Los cálculos de urato corresponden al 10% de todos los cálculos renales en Estados Unidos y hasta un 40% en Israel y Australia. La prevalencia de cálculos de urato se relaciona con la concentración en suero de ácido úrico y se presenta hasta en el 25% de los pacientes con gota. También hay un incremento de la frecuencia de cálculos que contienen calcio, en cuyo caso el ácido úrico sirve como nido para la formación del cálculo cálcico.

El tratamiento de la gota está diseñado para 1) disminuir la intensidad de los ataques agudos; 2) reducir el urato en suero; 3) prevenir futuros ataques; 4) favorecer la disolución de los depósitos de urato, y 5) alcalini-

zar la orina para evitar la formación de cálculos. Los principales medicamentos utilizados para interrumpir el proceso inflamatorio, y así prevenir o controlar los ataques agudos, son los antiinflamatorios no esteroideos. La colchicina ha sido utilizada por cientos de años, y se administra en forma profiláctica entre los intervalos entre los ataques de gota para prevenir episodios de recurrencia. Los medicamentos uricosúricos que interfieren con la reabsorción de urato en el túbulo renal son con frecuencia de utilidad.

El alopurinol es un inhibidor competitivo de la xantina oxidasa, la enzima que convierte la xantina y la hipoxantina en ácido úrico. Este medicamento disminuye de manera rápida la uricosemia y uricosuria y es utilizado en personas con insuficiencia renal y aquellos que son



Figura 26-60. Gota. Radiografía de la primera articulación metatarsal-falángica en la que se observa una lesión lítica que destruye el espacio articular. Hay también un tofo en el tejido blando adyacente, así como edema circundante.

resistentes a otros medicamentos uricosúricos. También se administra a pacientes que reciben quimioterapia por enfermedades hematopoyéticas proliferativas, que aumentan la tasa de producción de urato.

La enfermedad por depósito de dihidrato de pirofosfato de calcio (condrocalcinosis y seudogota)

La enfermedad por depósito de dihidrato de pirofosfato de calcio (CPPD) se refiere a la acumulación de este compuesto en la membrana sinovial (seudogota), el cartilago articular (condrocalcinosis), los ligamentos y los tendones. La enfermedad puede ser idiopática, estar asociada a un traumatismo, estar relacionada con diversas enfermedades metabólicas o, en casos raros, ser hereditaria.

La enfermedad por depósito de CPPD es una enfermedad de predominio en ancianos: la mitad de los casos tiene más de 85 años de edad. La mayoría de los ancianos son asintomáticos. Debido a que dos terceras partes de esos pacientes presentan daño articular previo, se considera que el traumatismo y el envejecimiento del cartilago favorecen la acumulación de cristales de CPPD. En casos asintomáticos, pueden presentarse calcificaciones puntuadas o lineales en cualquier fibrocartilago o superficie de cartilago hialino. Por ejemplo, en la radiografía de la rodilla pueden observarse franjas lineales que pueden perfilar los meniscos.

PATOGENIA MOLECULAR: Las principales alteraciones predisponentes en los pacientes con enfermedad por depósito de CPPD las concentraciones excesiva de pirofosfato inorgánico en el líquido sinovial. Este material se origina por la hidrólisis de nucleósido trifosfatos en los condrocitos articulares. El aumento en el nivel de pirofosfato en el líquido sinovial puede deberse tanto al aumento de su producción como a la disminución de su catabolismo.

El depósito de CPPD se encuentra por lo común en la rodilla después de un traumatismo o de la extirpación quirúrgica de los meniscos. La liberación de nucleótidos después del daño al cartilago articular puede actuar como un sustrato para la nucleótido trifosfato pirofosfohidrolasa, con lo cual se incrementa la producción de pirofosfato. Hay diversas enfermedades relacionadas con los depósitos de cristales de CPPD, entre las cuales se encuentran el hiperparatiroidismo, el hipotiroidismo, la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson y la ocronosis. Se considera que el hierro y el cobre inhiben la pirofosfatasa, lo cual explica cómo disminuyen la degradación del pirofosfato.

Las mutaciones en el gen *ANKH* causan condrocalcinosis CPPD familiar autosómica dominante. El gen *ANKH* codifica para el transportador de membrana de pirofosfato, que inhibe la mineralización de varios tejidos, incluyendo articulaciones, cartilago articular y tendones. La *ANKH* mutada eleva el pirofosfato intracelular y reduce el pirofosfato extracelular.

La **hipofosfatasa** es una enfermedad heredada en la que la actividad de la fosfatasa alcalina (la enzima que hidroliza el pirofosfato) es deficiente en el suero y los tejidos. Como resultado, el pirofosfato no es adecuadamente metabolizado y se acumula en el líquido sinovial.



PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Una minoría de pacientes sintomáticos con depósitos de CPPD se clasifica de acuerdo a la naturaleza de la lesión articular.

- La **seudogota** se refiere a ataques autolimitados de artritis aguda que duran de 1 día a 4 semanas y que afectan una o dos articulaciones. Cerca del 25% de los pacientes con enfermedad por depósitos de CPPD tiene un inicio agudo con síntomas similares a la gota que se manifiesta por inflamación y edema de las rodillas, los tobillos, las muñecas, los codos, la cadera o los hombros. Las articulaciones metatarsal-falángicas, que con frecuencia están involucradas en la gota, por lo general son respetadas en esta enfermedad. El líquido sinovial presenta abundantes leucocitos que contienen cristales de CPPD.
- La **artritis seudoreumatoide** es una variante de la enfermedad por depósitos de CPPD en la que múltiples articulaciones están afectadas de forma crónica. Los síntomas son leves y semejan a la artritis reumatoide.
- La **seudoartrosis** presenta síntomas similares a los de la artrosis.
- La **enfermedad seudoneurotrófica** se caracteriza por la destrucción articular grave, suficiente para semejar la articulación neurotrófica.

A la inspección macroscópica, los depósitos de CPPD tienen el aspecto de zonas blanquecinas en la superficie cartilaginosa (fig. 26-61 A). A diferencia de los cristales de urato en forma de aguja, estos son cortos y romboides ("forma de fétetro") y tienen un patrón birrefringente positivo débil bajo luz polarizada. A diferencia de los cristales de urato, los de CPPD no se disuelven en agua, por lo que no se encuentran con facilidad en los cortes de tejido (fig. 26-61 B). Pocas células mononucleares y macrófagos rodean los focos de depósitos de cristales.

Enfermedad por depósito de hidroxapatita cálcica

La enfermedad por depósito de cristales de hidroxapatita cálcica se caracteriza por la artritis aguda o crónica y por depósitos de cristales de hidroxapatita en los leucocitos mononucleares presentes en el tejido articular y el líquido sinovial. La hidroxapatita cálcica (HA) es el principal mineral que constituye el hueso y los dientes, y se deposita

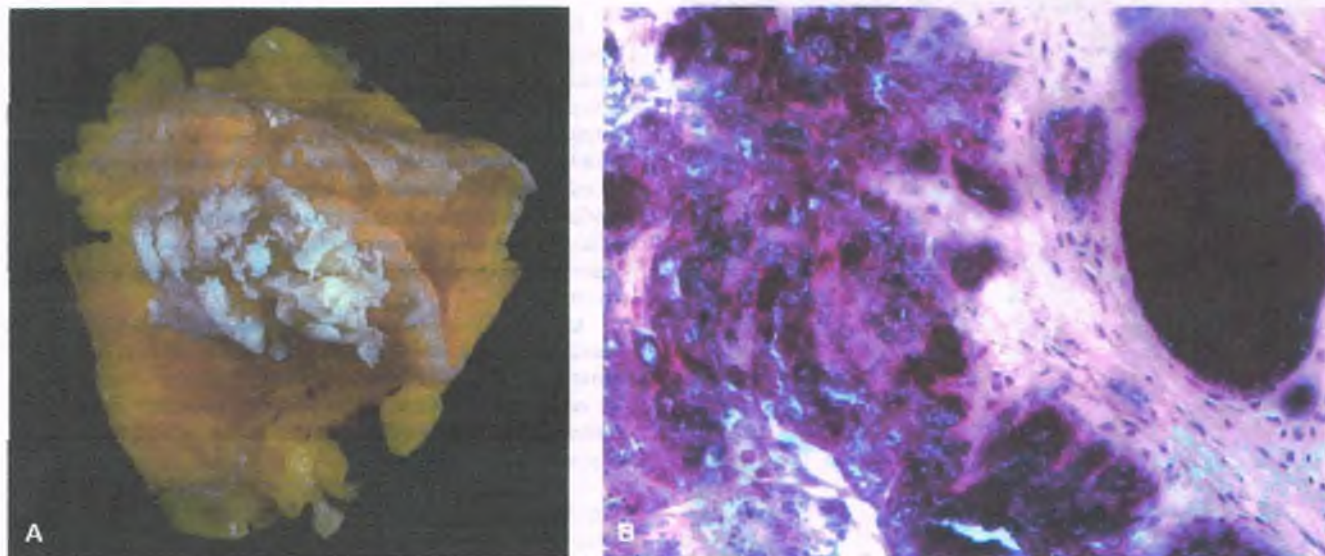


Figura 26-61. Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio dihidrato (CPPD). A. Muestra macroscópica en la que se observa material blanquecino calcificado. B. Al microscopio, los depósitos tienen un color púrpura intenso y se pueden identificar cristales de forma romboide.

en zonas de calcificación distrófica metastásica. Los cristales de HA se encuentran con frecuencia en el líquido sinovial de las articulaciones afectadas por artrosis, pero hay razones para pensar que el depósito de HA grave es una enfermedad distinta. Las articulaciones en que se presenta con mayor frecuencia son la rodilla, el hombro, la cadera y los dedos. Los ataques pueden durar varios días.

Hemofilia, hemocromatosis y ocronosis

Tanto la hemofilia como la hemocromatosis y la ocronosis (v. cap. 6) producen artropatía con degradación de la matriz y destrucción del cartilago articular.

- La **hemofilia** da lugar a diversas formas de artritis por la presencia de abundante sangrado dentro de las articulaciones (hemartrosis), en especial de las rodillas, los codos, los tobillos, los hombros y la cadera. Además de los efectos dentro de la matriz del cartilago articular, la proliferación sinovial simula artritis reumatoide.
- La **hemocromatosis** se complica por artritis en la mitad de los pacientes afectados. Las manos, las caderas y las rodillas pueden estar involucrados en ataque recurrentes.
- La **ocronosis** es una enfermedad autosómica recesiva rara causada por un defecto en la oxidasa de ácido homogentísico. El depósito de pigmento ocronótico en el cartilago de las articulaciones, incluidos los discos intervertebrales, puede causar su resquebrajamiento y degeneración.

Tumores y lesiones similares de las articulaciones

Las verdaderas neoplasias de las articulaciones son raras. Las lesiones malignas más comunes de la membrana sinovial son los carcinomas metastásicos, en particular el adenocarcinoma de colon, de mama y de pulmones. Las enfermedades linfoproliferativas (p. ej., leucemia) también pueden presentarse en la membrana sinovial, semejando otras enfermedades, tales como la artritis reumatoide. Es raro que los tumo-

res óseos malignos primarios se extiendan a las articulaciones, aunque pueden invadir la cápsula articular a partir de los tejidos blandos.

Un ganglión o quiste sinovial es un quiste pequeño ocupado por líquido

Los gangliones son quistes simples con una pared delgada que contienen un líquido transparente mucinoso que es más común en la superficie extensora de las manos y los pies, en especial de la muñeca. Es más común en mujeres de entre 25 y 45 años de edad. El quiste se origina tanto en la membrana sinovial como en áreas de cambio mixoide del tejido conjuntivo, quizá después de un traumatismo. La pared está constituida por tejido fibroso y no está recubierta por células. La lesión puede ser dolorosa y es fácilmente extirpable mediante cirugía, aunque la tradición era tratar los gangliones del dorso de la muñeca con un golpe utilizando la Biblia familiar.

El **quiste de Baker** es una herniación de la sinovial de la articulación de la rodilla dentro del espacio poplíteo. Se observa con mayor frecuencia junto con otras formas de artritis, en las que hay aumento de la presión intraarticular.

La condromatosis sinovial se presenta como nódulos cartilaginosos en la articulación

La condromatosis sinovial es una enfermedad benigna, autolimitada, en la que aparecen nódulos de cartilago hialino en la membrana sinovial, que se desprenden de esta estructura y flotan en el líquido sinovial, como granos de arena dentro de engranajes. La irritación crónica producida por estos cuerpos extraños estimula la secreción de grandes cantidades de líquido sinovial y causa el sangrado de la membrana sinovial. La condromatosis sinovial afecta las grandes articulaciones diartroideas en hombres jóvenes y de edad media, que afecta la rodilla en la mayoría de los casos pero también puede presentarse en la cadera, los codos, el hombro y los tobillos. Los pacientes presentan dolor, rigidez y limitación de los movimientos de la articulación cuando hay derrame de sangre asociado.

A diferencia del cartilago que se desprende de las superficies articulares en la artrosis, los fragmentos de cartilago hialino en la condromatosis sinovial se forman *de novo* en la membrana sinovial (fig. 26-62).

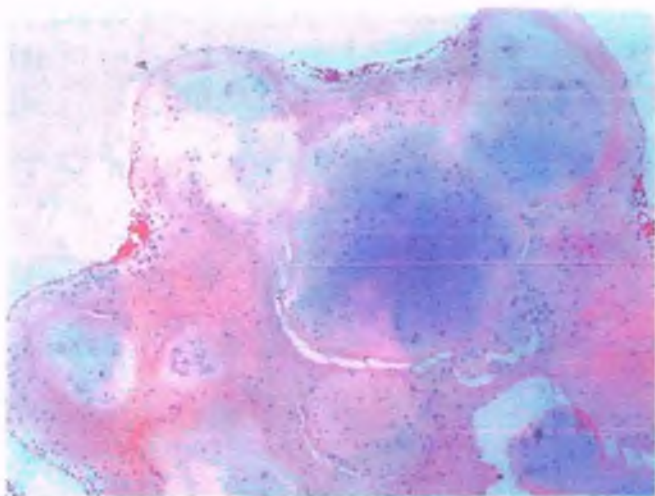


Figura 26-62. Condromatosis sinovial. Formación de nódulos de cartilago hialino benigno en la membrana sinovial.

No presentan franja de transición y por ello difieren del cartilago articular verdadero. En ocasiones, los nódulos cartilaginosos, mientras permanecen en la membrana sinovial, presentan osificación endocondral, en cuyo caso la enfermedad se denomina **ostecondromatosis sinovial**. Si estos nódulos se desprenden, las porciones óseas mueren, pero los fragmentos de cartilago mantienen su viabilidad y crecen debido a que son nutridos por el líquido sinovial. La evacuación de la articulación y la sinoviectomía parcial son útiles para tratar esta enfermedad.

PATOGENIA MOLECULAR: La alteración en la desregulación del proceso de señalización de Hedgehog es un factor que está involucrado en el desarrollo de la condromatosis sinovial en modelos animales y sustenta que esta enfermedad es una neoplasia.

El tumor tenosinovial de células gigantes es una neoplasia benigna de la membrana sinovial

Es la neoplasia más común de la membrana sinovial y la capa tendinosa, y se presenta de forma localizada o difusa. Las lesiones pueden ser intra- o extraarticulares.

- El **tumor tenosinovial localizado de células gigantes** o el **tumor de células gigantes de la capa tendinosa** involucra la capa tendinosa de las manos y los pies. Es el tumor de tejidos blandos más común en la mano. Se presenta sobre todo en mujeres jóvenes y de edad madura (30 a 50 años) y afecta la cara flexora de los dedos medio o índice. El tumor suele ser bien delimitado y de crecimiento lento.
- El **tumor tenosinovial difuso de células gigantes** o **sinovitis vellosa pigmentada** se caracteriza por la proliferación abundante mal definida de las células que recubren la membrana sinovial que se origina en los tejidos blandos periarticulares, que se extienden hacia el tejido subsinovial. Se presenta en una articulación única, por lo general en adultos jóvenes, y se presenta con la misma frecuencia en hombres que en mujeres. El sitio de presentación más común es la rodilla (80%), pero también puede presentarse en la cadera, el tobillo, la articulación calcaneocuboidea, el codo y, con menor frecuencia, la capa tendinosa de los dedos de las manos y los pies.

PATOGENIA MOLECULAR: En el pasado, estas lesiones eran consideradas reactivas/inflamatorias, pero la presencia recurrente de aberraciones cromosómicas en ambas presentaciones, sustenta su naturaleza neoclásica. Se han detectado translocaciones del brazo corto del cromosoma 1, la más común t(1;2)(p11;q35-36) o bien (p13;q37), con evidencia de que conduce a la fusión del factor-1 estimulante de colonias (CSF-1) con COL6a3. En la forma difusa se han encontrado trisomías para los cromosomas 5 y 7. Se desconoce la relación entre estas anomalías con las patogenicidad del tumor.

PATOLOGÍA: El tumor tenosinovial de células gigantes localizado se caracteriza por una masa pequeña (<4 cm) multinodular, de contorno liso, parcialmente encapsulada, y exoftíca unida a la vaina tendinosa. La forma difusa es por lo general mayor de 5 cm y está mal delimitada. Invade la articulación y produce erosión del hueso (fig. 26-63 A). Puede desarrollarse dentro de la cápsula articular dirigiéndose hacia el tejido blando y comprimir nervios y arterias, por lo que en ocasiones se requiere extirpación con cirugía radical. La membrana sinovial presenta grandes pliegues y tumefacciones nodulares de color café, debido a que contienen pigmento de hierro (fig. 26-63 B). Al microscopio, ambos tumores tienen una histología general. Están compuestos por células mononucleares semejantes a histiocitos, mezclados con células gigantes multinucleadas diseminadas, fibroblastos y células espumosas. La presencia de macrófagos con hemosiderina indica hemorragia previa (fig. 26-63 C, D). La forma difusa infiltra con amplitud el tejido circundante y con frecuencia tiene un aspecto vellosa.

El tratamiento de este tipo de lesiones es la extirpación quirúrgica. La radioterapia está indicada en casos en que no pueden extirparse. En ocasiones se requiere la amputación para el control local. Los tumores recurren en el 10 al 20% de los casos de tumor tenosinovial localizado de células gigantes en comparación con el 40 al 50% en la variedad difusa. No produce metástasis. Se ha descrito una variedad maligna, pero es muy rara.

TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS

Los tumores de tejidos blandos son neoplasias que se originan en algunos tejidos mesodérmicos extraesqueléticos, incluido el músculo esquelético, el tejido graso, el fibroso, los vasos sanguíneos y los linfáticos. Los tumores de nervios periféricos pueden incluirse en esta categoría de tumores de tejidos blandos, a pesar de que éstos se derivan del neuroectodermo (v. cap. 28). Los tumores malignos de tejidos blandos son raros, y constituyen menos del 1% de todos los tumores de este tipo en Estados Unidos. Las neoplasias benignas de tejidos blandos son 100 veces más comunes que las malignas.

Los tumores de tejidos blandos quizás se originan de células precursoras mesenquimatosas multipotenciales, que se encuentran en los tejidos blandos y por lo general se clasifican de acuerdo al fenotipo que presentan (p. ej., fibroblástico, adipocítico, vascular, mioide, etc.). Muchos tienen anomalías cromosómicas características y únicas que son útiles para el diagnóstico.

En el contexto de los tumores de tejidos blandos, el término **benigno** es hasta cierto punto relativo, porque estos tumores pueden invadir y tener recurrencia local (p. ej., fibromatosis). Los tumores malignos de tejidos blandos (sarcomas) pueden producir metástasis a través de la circulación sanguínea, sobre todo a los pulmones. **Los pacientes por lo general mueren por metástasis más que por invasión local del tumor primario.**

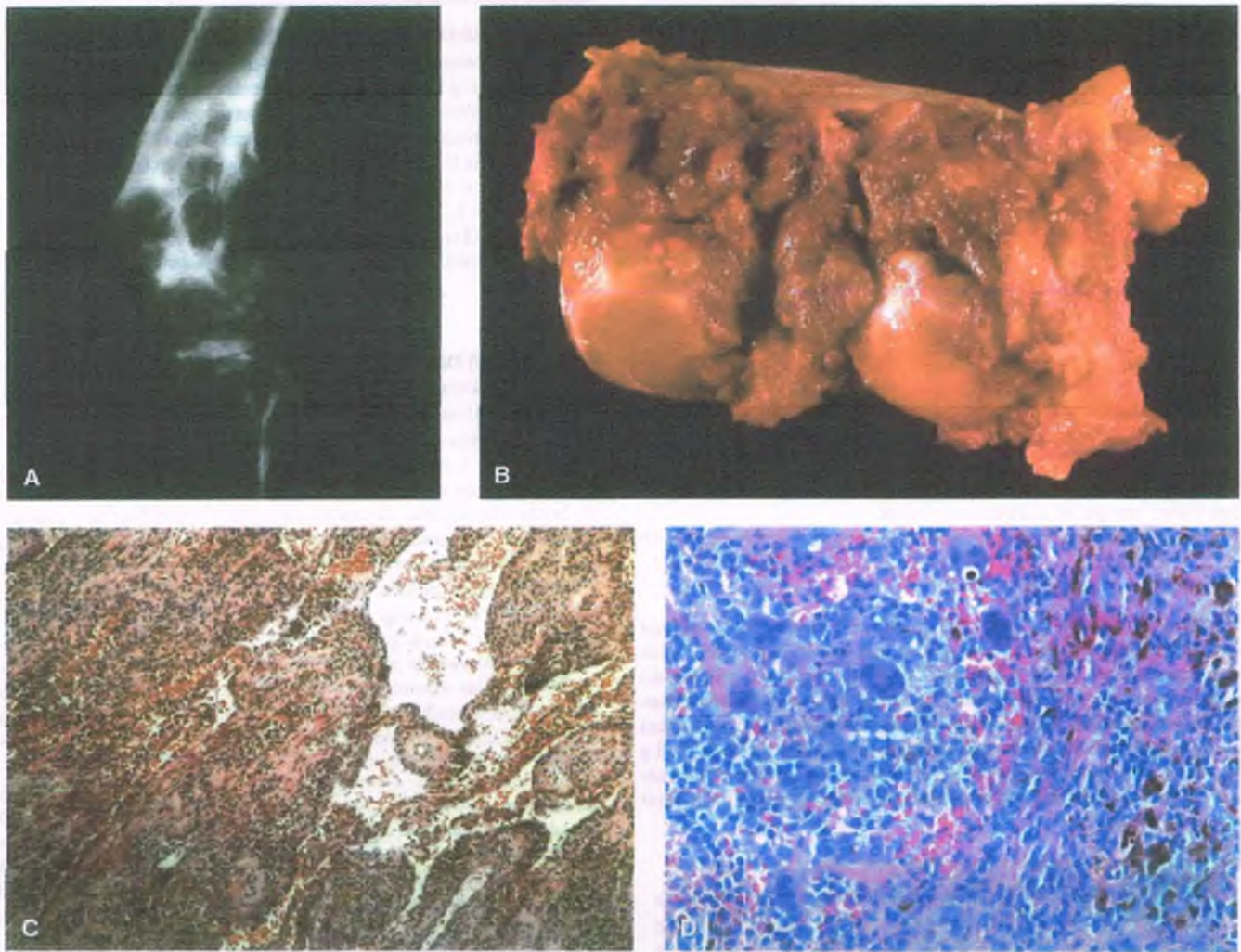


Figura 26-63. Sinovitis vellonodular pigmentada. **A.** Radiografía de la rodilla en la que se observan erosiones confluentes en la porción distal y el fémur y proximal de la tibia y una masa de tejido blando dentro de la articulación. **B.** Muestra macroscópica en la que se observa la destrucción masiva de los cóndilos femorales. Obsérvense el color café y el engrosamiento nodular. **C.** En la microfotografía de baja resolución se observan vellosidades sinoviales engrosadas. **D.** A más alta resolución, se observa que el infiltrado celular está constituido principalmente por sinoviocitos histiocíticos mononucleares, muchos de los cuales contienen pigmento café de hemosiderina y células gigantes multinucleadas.

Un grupo de enfermedades genéticas relacionadas con tumores de tejidos blandos incluyen la neurofibromatosis tipo 1, la esclerosis tuberosa, la enfermedad de Osler-Weber-Rendu y fibromatosis mesentérica en el síndrome de Gardner. Las quemaduras en niños producen cicatrices que en casos raros dan lugar a tumores fibroblásticos de tejidos blandos muchos años después. El daño por radiación se ha relacionado con el desarrollo de sarcomas años después de la exposición. No hay evidencia científica que apoye la asociación entre traumatismo y aparición de tumores de tejidos blandos, de manera que la lesión solamente llama la atención en caso de un tumor propiamente existente.

Algunos principios generales importantes en relación con los tumores de tejidos blandos son:

- Los tumores superficiales son por lo general benignos.
- Las lesiones más profundas suelen ser malignas.
- Los tumores de mayor tamaño son con mayor frecuencia malignos en comparación con los más pequeños.
- Los tumores de crecimiento rápido es más probable que sean malignos que los que se desarrollan de forma más lenta.

- Las calcificaciones se presentan en los tumores tanto benignos como malignos.
- Los tumores benignos son relativamente avasculares, en tanto que los malignos son hipervascularizados.
- Algunos tumores de tejidos blandos se clasifican según sus características genéticas o moleculares.

Tumores y otras enfermedades similares de origen fibroso

La fascitis nodular es una lesión benigna que puede semejar un sarcoma

La fascitis nodular es una lesión reactiva de crecimiento rápido que probablemente es resultado de un traumatismo y que por lo general afecta a los tejidos superficiales del antebrazo, el tronco y la espalda.

La mayoría de los casos se presenta en adultos jóvenes, y las lesiones crecen con rapidez, motivo por el cual los pacientes solicitan atención médica. Desde el punto de vista histológico, pueden confundirse con el sarcoma, debido a su hiper celularidad y a que tienen abundantes mitosis y numerosos fibroblastos polimórficos fusiformes y miofibroblastos en un estroma mixoide (fig. 26-64). Su verdadera naturaleza queda de manifiesto cuando se considera que la totalidad de la "masa" es la contraparte del tejido de granulación o de una cicatrización exagerada como respuesta a un traumatismo. En algunos casos, se han identificado alteraciones citogenéticas en el cromosoma 15. La región afectada del cromosoma 15 codifica para proteínas relacionadas con la reparación de los tejidos (p. ej., TGF β) y proteínas oncogénicas. La fascitis nodular es autolimitada y se cura mediante extirpación quirúrgica.

La fibromatosis es la proliferación local agresiva de los fibroblastos

También conocida como tumor desmoide, la fibromatosis es la invasión local de una masa de crecimiento lento que puede presentarse en prácticamente cualquier parte del cuerpo. No produce metástasis, pero la extirpación quirúrgica suele ser acompañada por recurrencia local. Los diabéticos, alcohólicos y pacientes con epilepsia tienen mayor incidencia con fibromatosis, así como los pacientes con poliposis adenomatosa familiar.

PATOGENIA MOLECULAR: Las mutaciones inactivantes del gen APC se encuentran en prácticamente todos los casos de fibromatosis relacionada con poliposis adenomatosa familiar. La proteína APC se une a la catenina- β y favorece su degradación. De esta manera, la pérdida de APC estabiliza de forma indirecta a la catenina- β . La catenina- β pro-

mueve la vía de señalización Wnt, la cual modula los genes del desarrollo y quizá tenga algún papel en la aparición de la fibromatosis. Muchos casos esporádicos de fibromatosis presentan mutaciones activadoras del gen para la catenina- β , que las hace resistentes al efecto inhibitor de la APC. En breve, las mutaciones de los genes para APC y catenina- β dan como resultado la estabilización persistente de la catenina- β .



PATOLOGÍA: A la inspección, las lesiones de fibromatosis tienden a ser de gran tamaño, duras y blanquecinas, con bordes mal delimitados y una superficie de corte arremolinada. Con frecuencia se originan en la fascia muscular. Al microscopio se observan capas y fascículos interdigitales de células fusiformes de aspecto benigno (fibroblastos) con escasa actividad mitótica (fig. 26-65). Debido a la presencia de lengüetas de tejido tumoral microscópicas dentro de las estructuras previamente existentes, la cirugía "de extirpación parcial" de la lesión suele dar lugar a la recurrencia en la mitad de los casos. Para la curación se requiere la extirpación completa.

Se han identificado formas específicas de fibromatosis de acuerdo a las localizaciones características:

- La **fibromatosis palmar** (contractura de Dupuytren) es la variedad de fibromatosis más común. Se presenta en el 1 al 2% de la población general, pero hasta en el 20% de las personas mayores de 65 años. En la mitad de los casos, la lesión es bilateral y en el 10% se relaciona con fibromatosis en otros sitios. La presencia de nódulos fibrosos y bandas con aspecto de cordón en la fascia palmar puede originar contracturas de flexión de los dedos, en particular en el cuarto y el quinto.
- La **fibromatosis plantar** es similar a la variedad palmar, excepto en que es menos frecuente y afecta la aponeuosis plantar.
- La **fibromatosis del pene** (enfermedad de Peyronie) es la variante menos común de la fibromatosis localizada. Se caracteriza por la induración, o presencia de una masa, en el cuerpo del pene, que ocasiona una curvatura hacia el lado afectado (**estrabismo peneano**). Esta lesión produce obstrucción uretral y dolor durante la erección.

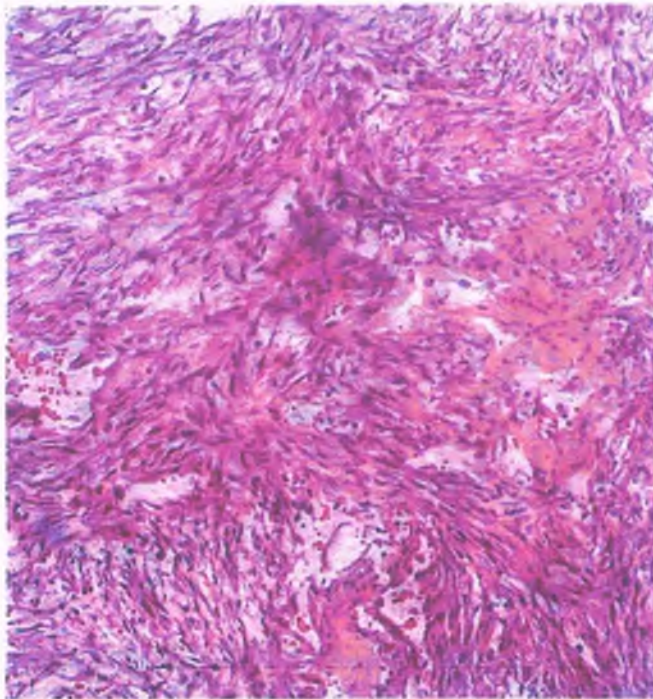


Figura 26-64. Fascitis nodular. Remolinos de células fusiformes compactas en un tejido uniforme y colágeno mezcladas con células linfocíticas escasas y canales vasculares.



Figura 26-65. Fibromatosis. Al microscopio, la lesión está compuesta por fascículos de células fusiformes delgadas dentro de un estroma con predominio de colágeno.

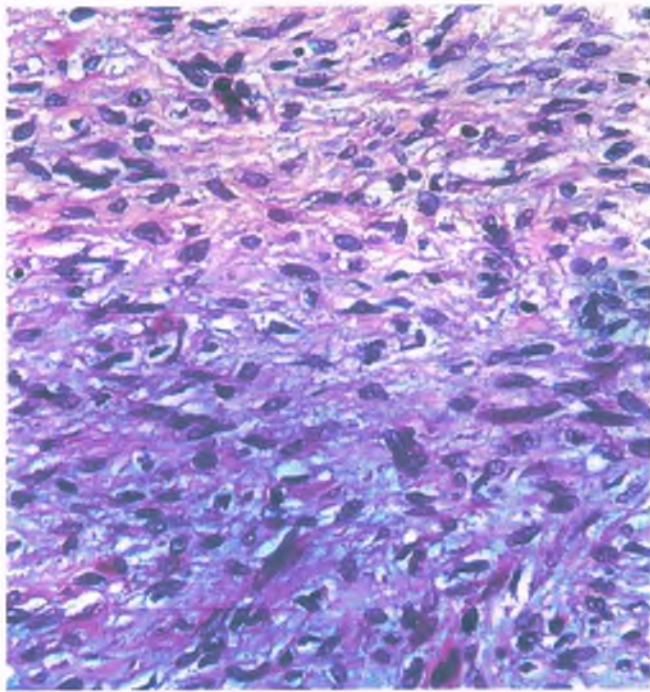


Figura 26-66. Fibrosarcoma. Microfotografía en la que se observa la distribución irregular de fibroblastos malignos caracterizados por ser oscuros, irregulares y tener el núcleo alargado de diferentes tamaños.

El fibrosarcoma es un tumor maligno de fibroblastos

El fibrosarcoma es más común en el muslo, en especial alrededor de la rodilla. Este tumor se presenta de manera típica en adultos, aunque también puede presentarse en cualquier grupo de edad e incluso ser congénito. El fibrosarcoma congénito (infantil) presenta una translocación cromosómica, $t(12;15)(p13;q26)$, que contiene un gen de fusión *ETV6-NTRK3* y tiene un mal pronóstico. La variedad del adulto no tiene alteraciones citogenéticas características. Los fibrosarcomas se originan en el tejido conjuntivo profundo, como la fascia, el tejido cicatricial, el periostio y los tendones. Desde el punto de vista macroscópico, los tumores están muy bien delimitados, y con frecuencia presentan necrosis y hemorragia. Desde el punto de vista histológico, se caracterizan por fibroblastos de aspecto maligno (fig. 26-66), los cuales suelen formar haces entrelazados densos y fascículos, produciendo un patrón "en espiga". Hay también diversas variantes morfológicas entre las que se incluyen tumores de bajo grado (menos agresivos). El pronóstico del fibrosarcoma de alto grado convencional del adulto es reservado; la supervivencia a 5 años es de sólo el 40% y a 10 años del 30%.

El sarcoma pleomórfico no diferenciado (histiocitoma fibroso maligno) es el sarcoma de tejidos blandos más común

El histiocitoma fibroso maligno fue históricamente considerado un tumor maligno de tejidos blandos con diferenciación fibroblástica e histiocítica (a macrófago). Sin embargo, el término en la actualidad hace referencia a un aspecto microscópico que representa un grupo heterogéneo desde el punto de vista fenotípico de sarcomas denomina-

dos en términos generales "sarcomas pleomórficos indiferenciados". Las técnicas más recientes de inmunohistoquímica y los estudios ultraestructurales han demostrado que el patrón histológico del histiocitoma fibroso maligno/sarcoma pleomórfico indiferenciado puede ser observado en variantes pleomórficas de liposarcoma, leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma miofibroblástico y fibrosarcoma. En conjunto, el grupo de tumores histiocitoma fibroso maligno/sarcoma pleomórfico indiferenciado es el sarcoma más común en pacientes de más de 40 años de edad, pero se puede identificar casos en cualquier edad. En la mitad de los pacientes, estos tumores se originan en la fascia profunda o dentro del músculo esquelético de las extremidades inferiores, y se ha reportado su asociación con cicatrices quirúrgicas y cuerpos extraños o después de radioterapia. En general, estos tumores presentan alteraciones citogenéticas complejas e inespecíficas. Diversos oncogenes quizás tengan un papel en la patogenia de los tumores del tipo del histiocitoma fibroso maligno, incluyendo *SAS*, *TP53*, *RBI* y *CDKN2A*, entre otros.



PATOLOGÍA: Los sarcomas pleomórficos indiferenciados del adulto suelen no estar encapsulados, ser de color gris blanquecino o café oscuro, con zonas de hemorragia y necrosis. Al microscopio, estos tumores presentan un patrón morfológico muy variable, con zonas de células tumorales fusiformes distribuidas en un patrón de remolinos irregulares (estoriforme) junto a áreas con células pleomórficas de aspecto bizarro (fig. 26-67). Las células fusiformes tienden a estar mejor diferenciadas y semejan fibroblastos. En ocasiones hay células pleomórficas (semejantes a histiocitos), abundantes mitosis, escasas células xantomatosas y reacción inflamatoria crónica moderada. Algunos tumores contienen numerosas células gigantes malignas, las cuales presentan una intensa eosinofilia citoplasmática. La magnitud de los depósitos de colágeno varía, y en ocasiones predomina en el patrón en el microscopio. La necrosis con frecuencia está presente y puede ser extensa. Algunos tumores presentan importante estroma mixoide. Los estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales se realizan por lo general para establecer el linaje específico de diferenciación (músculo liso, músculo esquelético, tejido adiposo, etc.). Cuando no se puede identificar la línea de diferenciación, el tumor se considera un sarcoma pleomórfico indiferenciado.

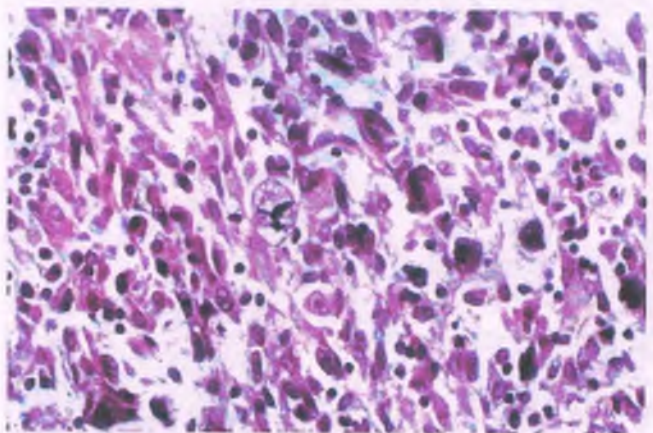


Figura 26-67. Sarcoma pleomórfico indiferenciado ("histiocitoma fibroso maligno"). Tumor anaplásico en el que se observan células fusiformes, células poligonales pleomórficas, célula gigantes tumorales muy atípicas, y mitosis anormales (*centro*) y células inflamatorias crónicas dispersas. Este aspecto se puede observar en el sarcoma pleomórficos de otras líneas de diferenciación (p. ej., liposarcoma pleomórfico).

El pronóstico de los sarcomas pleomórficos indiferenciados del adulto depende del grado de atipia celular, la magnitud de la actividad mitótica y el grado de necrosis. Casi la mitad de los pacientes desarrolla recurrencia local después de la cirugía, y una proporción similar presenta metástasis tardías, en particular en los pulmones. La supervivencia general a los 5 años varía del 50 al 60%.

Los sarcomas inducidos por radiación son una forma de sarcoma pleomórfico indiferenciado del adulto que se origina en el hueso o los tejidos blandos, por lo general 10 a 20 años después de la radioterapia por algún tumor en la misma región. El antecedente característico es el desarrollo de un osteosarcoma de las costillas o los cuerpos vertebrales (sitios poco comunes para osteosarcomas *de novo* después de la radiación del tórax para su tratamiento por un linfoma mediastínico o un cáncer de mama. La incidencia de sarcoma posradiación es baja (<1% de los pacientes radiados).

Tumores de tejido adiposo

Los lipomas son las masas de tejido blando más comunes y se asemejan mucho a la grasa normal

Formados por adipocitos bien diferenciados, estos tumores benignos, bien delimitados, se pueden originar en cualquier sitio del cuerpo que contenga tejido adiposo. La mayoría se presenta en tejidos subcutáneos de la porción superior del cuerpo, en especial del tronco y el cuello. Los lipomas se presentan principalmente en adultos, y los pacientes con múltiples tumores con frecuencia tienen otros familiares con la misma enfermedad.



PATOGENIA MOLECULAR: Se han identificado numerosas alteraciones citogenéticas en los lipomas. En general, los lipomas pueden ser clasificados en tres subtipos principales: 1) tumores con aberraciones que incluyen 12q13-15; 2) tumores con alteraciones en el 6p21-23, y 3) tumores con pérdida de las porciones de 13q. Algunos tumores presentan translocación t(3;12)(q27-28;q13-15), que da como resultado la fusión de genes involucrados en el *HMGIC* (un miembro del grupo de proteínas de alta movilidad) y del gen *LPP* (un miembro de la familia de proteínas LIM). Sin embargo, las vías moleculares responsables de la aparición de lipomas se desconocen. Algunos lipomas no presentan alteraciones citogenéticas y quizá representan hiperplasia localizada de adipocitos.



PATOLOGÍA: A la inspección, los lipomas están encapsulados, son de consistencia suave, color amarillo, varían de tamaño y pueden llegar a ser muy grandes. Los tumores más profundos con frecuencia están mal delimitados. Desde el punto de vista histológico, los lipomas con frecuencia no se pueden distinguir del tejido adiposo normal (fig. 26-68). Los lipomas se tratan mediante extirpación local simple.

Un **angiolipoma** es un lipoma subcutáneo pequeño, bien circunscrito con abundante proliferación vascular, que por lo general se presenta en las extremidades superiores y el tronco de adultos jóvenes. Con frecuencia son múltiples y dolorosos.

Los liposarcomas son el segundo sarcoma más común en adultos

Los liposarcomas constituyen el 20% de todos los tumores malignos de tejidos blandos. La neoplasia se presenta después de los 50 años de edad

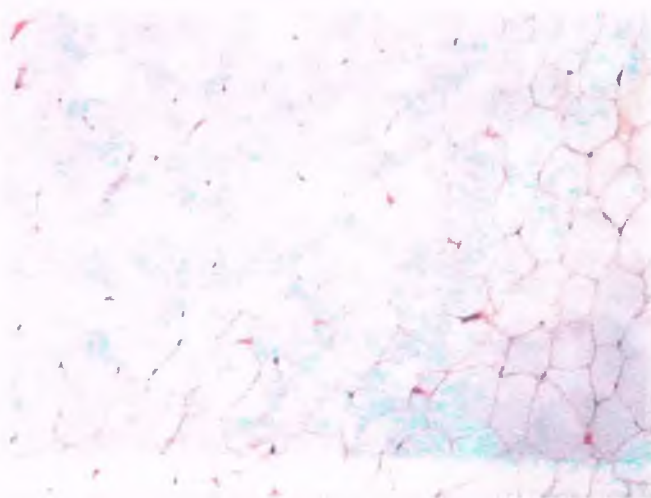


Figura 26-68. Lipoma. El tumor está formado por adipocitos maduros con núcleo pequeño excéntrico.

y es más común en la profundidad del muslo y el retroperitoneo. Los liposarcomas tienden a crecer de forma lenta pero pueden alcanzar gran tamaño. Hay varios subtipos de liposarcoma, entre los que se encuentran el liposarcoma mixoide/de células redondas, el liposarcoma bien diferenciado y el liposarcoma pleomórfico.



PATOGENIA MOLECULAR: Los liposarcomas mixoides/de células redondas presentan una translocación entre los cromosomas 12 y 16, [t(12;16)(q13;p11)], en el que el gen *TLS/FUS* en el cromosoma 16 se funde con el gen *CHOP* en el cromosoma 12. El producto genético *TLS/FUS* es una nueva proteína fijadora de ARN con importante homología con la proteína *EWS* del sarcoma Ewing, en tanto que la proteína *CHOP* es un represor de la transcripción. Los lipomas atípicos/bien diferenciados se definen por la presencia de un marcador cromosómico gigante o un anillo cromosómico supernumerario con amplificación de la región 12q14-15, el cual incluye el gen *MDM2*. El *MDM2* está involucrado en la regulación del crecimiento y las señales de supervivencia, en parte por inhibición de p53 (v. cap. 5).



PATOLOGÍA: Los liposarcomas suelen medir de 5 a 10 cm de diámetro, aunque algunos llegan a ser de 40 cm y un peso que supera los 20 kg. El aspecto macroscópico varía dependiendo de la proporción de tejido adiposo, mucinoso y fibroso. El aspecto de los liposarcomas mal diferenciados es similar al tejido cerebral, y puede contener necrosis, hemorragia y quistes. Al microscopio, los liposarcomas mixoides/de células redondas contienen lipoblastos "en anillo de sello" con diferentes grados de diferenciación y cantidad de células redondas primitivas, en un estroma mixoide vascularizado. Los liposarcomas bien diferenciados por lo general están constituidos por grandes cantidades de grasa madura, y por lo tanto se confunden con lipomas. Los liposarcomas pleomórficos presentan un patrón histológico similar al histiocitoma fibroso maligno, con numerosas células de gran tamaño y muy atípicas, pero también contienen lipoblastos (fig. 26-69). *Es la presencia de lipoblastos, es decir, las células de tipo maligno con vesículas lipídicas citoplasmáticas uni- o multivacuoladas que rodean el núcleo, lo que define en esencia a un tumor como liposarcoma.*

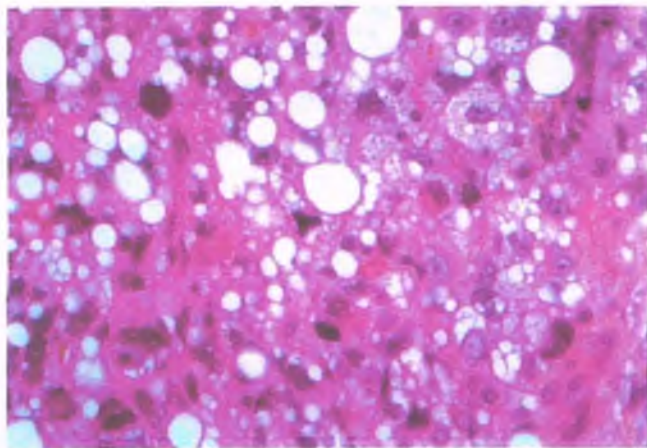


Figura 26-69. Liposarcoma. Presencia de células pleomórficas, muchas de las cuales contienen vacuolas lipídicas que producen muescas en el núcleo o lo desplazan por completo hacia un lado (lipoblastos).

La tasa de recurrencia local y metástasis después de la cirugía es elevada en los lipomas de células redondas y pleomórficas, y la supervivencia a 5 años de estos tumores es menor del 20%. En contraste, la supervivencia a 5 años de los pacientes con la variedad bien diferenciada mixoide pura supera el 70%.

Rabdomiosarcoma

El rabdomiosarcoma es un tumor maligno que presenta las características de diferenciación del músculo estriado. Es raro en adultos maduros, pero es más frecuente en tejidos blandos de niños y adultos jóvenes. Su patogenia es motivo de controversia, pero es probable que la mayoría de estos tumores se deriven del mesénquima primitivo, que retiene su capacidad de diferenciación a músculo esquelético. Otra alternativa, es que el rabdomiosarcoma quizá se origina

de tejido muscular embrionario que es desplazado dentro del tejido blando durante la embriogénesis.



PATOLOGÍA: La mayoría de casos de rabdomiosarcoma se pueden clasificar en uno de cuatro subtipos. Además de sus características a la microscopía óptica, todos los subtipos de rabdomiosarcoma presentan evidencia inmunohistoquímica de diferenciación a músculo esquelético. Los tumores pueden expresar marcadores inespecíficos y mioides tales como actina y desmina, o más específicos tales como los factores de transcripción específicos del músculo esquelético miogenina y MyoD1.

RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO: Esta forma es más común en niños entre los 3 y 12 años de edad, y con frecuencia se presenta en la cabeza y el cuello, el aparato genitourinario y el retroperitoneo. Su aspecto varía desde un tumor altamente diferenciado que contiene rabdomioblastos con gran citoplasma eosinofílico y estrías cruzadas (fig. 26-70 A), hasta una neoplasia mal diferenciada.

RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO BOTRIOIDE: Este tumor, también conocido como **sarcoma botrioides**, se distingue por la formación de masas tumorales en racimo de uva de aspecto polipoide. Al microscopio, las células malignas se encuentran diseminadas en abundante estroma mixoide. Los focos botrioides pueden presentarse en cualquier tipo de rabdomiosarcoma embrionario, pero son más comunes en tumores de vísceras huecas, incluidas la vagina (v. cap. 18) y la vejiga urinaria.

RABDOMIOSARCOMA ALVEOLAR: Esta neoplasia se presenta con menor frecuencia que el tipo embrionario y afecta principalmente a personas entre los 10 y los 25 años de edad; rara vez se presenta en ancianos. Es más común en las extremidades superiores e inferiores, pero también se distribuye en los mismos sitios del tipo embrionario. Las células tumorales típicas en forma de pasto se encuentran distribuidas en grupos delimitados por un tabique fibroso. La distribución laxa de las células en el centro de acumulaciones da como resultado un patrón "alveolar" (fig. 26-70 B). Las células tumorales presentan una intensa eosinofilia, y en ocasiones se pueden encontrar células gigantes multinucleadas. Los rabdomioblastos malignos, caracterizados por la presencia de estrías cruzadas, se presentan con menos frecuencia en la variante alveolar en comparación con el rabdomiosarcoma embrionario, en el que están presentes en sólo el 25% de los casos.

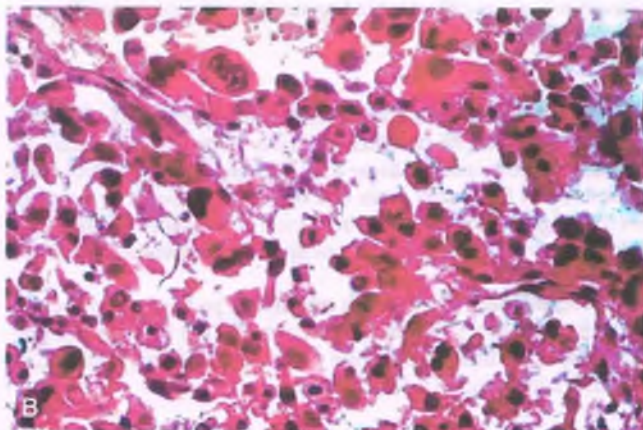
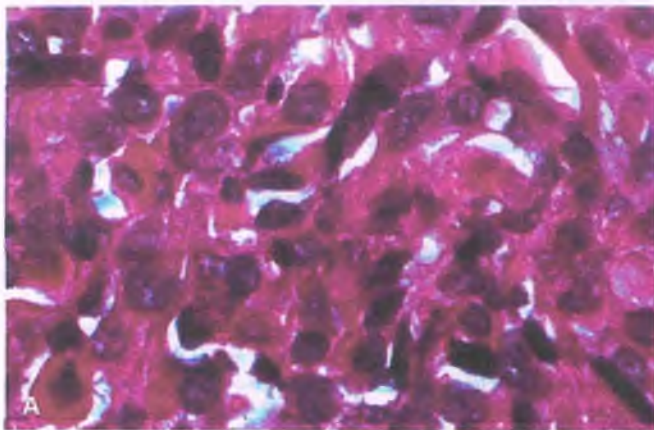


Figura 26-70. Rabdomiosarcoma. A. El tumor contiene células tumorales fusiformes poliédricas con un núcleo de mayor tamaño hiper cromático y citoplasma intensamente eosinofílico. Se observan con claridad unas pocas células con estrías cruzadas. B. Rabdomiosarcoma alveolar. Las células neoplásicas se encuentran distribuidas en grupos que tienen un patrón alveolar.

PATOGENIA MOLECULAR: La mayoría de los rhabdomyosarcomas alveolares expresa fusiones de los genes *PAX3-FKHR* o *PAX7-FKHR*, resultado de translocaciones $t(2;13)(q35;q14)$ o bien $(1;13)(p36;q14)$, respectivamente. En pacientes con tumores localizados, el tipo de fusión no tiene correlación con el cuadro clínico. Sin embargo, en presencia de metástasis, los tumores positivos para *PAX3-FKHR* tienen peor pronóstico que los positivos para *PAX7-FKHR*.

RABDOMIOSARCOMA PLEOMÓRFICO: La forma menos frecuente del rhabdomyosarcoma se presenta en el músculo esquelético de ancianos, por lo general en el muslo. Este tumor se diferencia de otros tipos de rhabdomyosarcoma en el pleomorfismo de las células distribuidas de forma irregular y que puede ser clasificado como un tipo de sarcoma pleomórfico indiferenciado del adulto. Son comunes los rhabdomioblastos eosinofílicos, granulares, de gran tamaño junto con células gigantes multinucleadas. Las estrias cruzadas están prácticamente ausentes.

El mal pronóstico relacionado con la mayoría de los rhabdomyosarcomas ha mejorado en las últimas dos décadas como resultado de la introducción de la terapia combinada de cirugía, radioterapia y quimioterapia. En la actualidad, más del 80% de los pacientes con enfermedad localizada o regional alcanzan la curación. Los factores que indican un mal pronóstico incluyen la edad mayor de 10 años, el tamaño del tumor mayor a 5 cm, los subtipos alveolar y pleomórfico y el diagnóstico de la enfermedad en etapa avanzada.

Tumores de músculo liso

Estos tumores se caracterizan desde el punto de vista histológico por la presencia de fascículos de células fusiformes con citoplasma claro eosinofílico; núcleos cilíndricos; expresión inmunohistoquímica de músculo liso, actina específica del músculo y desmina.

LEIOMIOMA: Este tumor benigno de tejidos blandos por lo general se presenta en los tejidos subcutáneos o en la pared de los vasos sanguíneos en tejidos somáticos más profundos. Los leiomiomas son lesiones dolorosas que se caracterizan por ser duras, de color blanco grisáceo y nodulares bien delimitadas. Al microscopio, están formadas por fascículos que se interseccionan de células fusiformes de distribución relativamente uniforme con núcleos en forma de cigarro y muy poca actividad mitótica. Algunos presentan abundantes vasos sanguíneos (angiomioma). La curación se realiza mediante extirpación simple.

LEIOMIOSARCOMA: Esta neoplasia maligna de tejidos blandos es un tumor raro en los adultos que se presenta por lo general en la pared de los vasos sanguíneos de los tejidos blandos de las extremidades o del retroperitoneo. Macroscópicamente, el leiomyosarcoma tiende a ser un tumor bien delimitado pero de mayor tamaño y consistencia más suave que los leiomiomas, y con frecuencia presenta necrosis, hemorragia y degeneración quística. Desde el punto de vista histológico, las células tumorales se encuentran distribuidas en fascículos, y con frecuencia los núcleos tienen un patrón en empalizada. Las células tumorales bien diferenciadas presentan un núcleo alargado y citoplasma eosinofílico; las mal diferenciadas presentan un importante aumento de la celularidad y atipia citológica grave (fig. 26-71). El leiomyosarcoma se diferencia del leiomioma principalmente por su elevada actividad mitótica, la cual también indica el pronóstico. La mayoría de los leiomyosarcomas pueden producir metástasis, aunque la diseminación puede ocurrir en una etapa tan tardía como 15 años o más después de la extirpación del tumor primario. Las anomalías cromosómicas presentes en el leiomyosarcoma no son específicas. Los tumores retroperitoneales tienen un mal pronóstico.

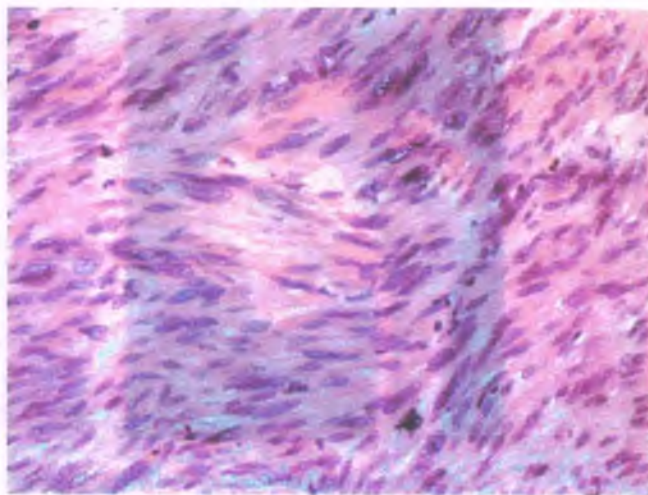


Figura 26-71. Leiomyosarcoma. El tumor está formado por células fusiformes con núcleos alargados e hiper cromáticos, hay pleomorfismo de grado variable y mitosis frecuentes.

Los tumores de músculo liso asociados al VEB incluyen un subtipo característico de tumores del músculo liso que se presentan en pacientes inmunodeprimidos, por lo general niños y adultos jóvenes positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o después de un trasplante de órganos. Los tumores pueden ser multifocales o multicéntricos. Su histología es muy variable y pueden presentar cierto grado de actividad mitótica y numerosos linfocitos T dentro de la lesión. La muerte por estos tumores es rara, pero en la mayoría de los pacientes la enfermedad es persistente.

Tumores vasculares

Los tumores vasculares benignos (hemangiomas) se encuentran entre los tumores de tejidos blandos más comunes y son la neoplasia más frecuente en la infancia y la niñez. Por el contrario, los angiosarcomas se encuentran entre los tumores más raros de los tejidos blandos, constituyen menos del 1% de todos los sarcomas y son más comunes en ancianos. Los tumores vasculares se describen con detalle en el capítulo 10.

Sarcoma sinovial

El sarcoma sinovial es un tumor muy maligno de tejidos blandos que se origina en la región de una articulación, por lo general en la vaina tendinosa, la bolsa y la cápsula articulares. Menos del 10% de los sarcomas sinoviales son intraarticulares. Este tumor también se puede originar en sitios de tejido blando lejanos de las articulaciones, así como dentro de algunos órganos. Aunque el tumor tiene semejanza microscópica con la membrana sinovial, no se ha demostrado que tenga su origen en este tejido. De esta manera, en la actualidad es considerado un tumor maligno de tejido blando con diferencia tanto epitelial como mesenquimatosa. El sarcoma sinovial se presenta sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes, y se caracteriza por una masa dolorosa e hipersensible, por lo general cercana a una articulación de gran tamaño, en especial de la rodilla.

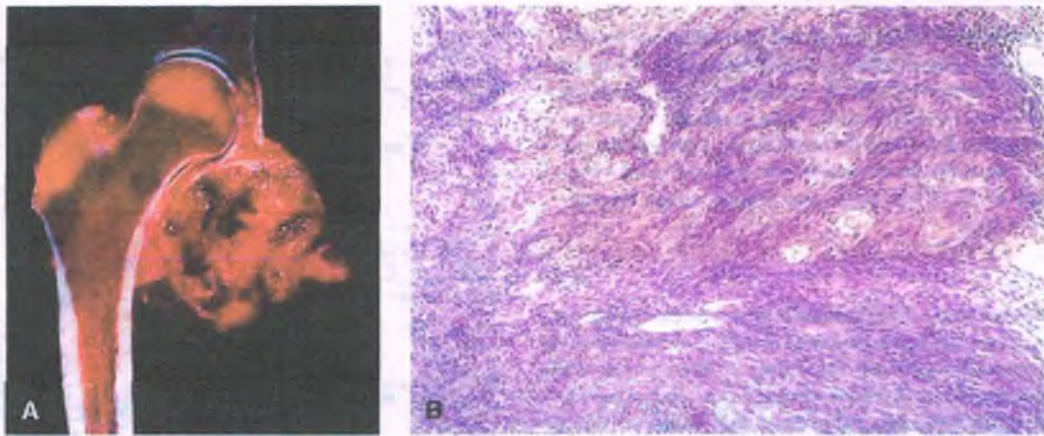


Figura 26-72. Sarcoma sinovial. **A.** Corte de la porción superior del fémur y el acetábulo en la que se observa un tumor adyacente a la articulación de la cadera y el cuello del fémur. **B.** Al microscopio se observa el aspecto bifásico del sarcoma sinovial. Los espacios glandulares irregulares están recubiertos por células mioplásicas de tipo epitelial y forma redonda. El tejido tumoral contiene células fusiformes teñidas de color oscuro y tamaño pequeño.



PATOGENIA MOLECULAR: El sarcoma sinovial presenta una translocación específica de tipo balanceado entre los cromosomas X y 18 [t(x;18)(p11.2;q11.2)]. Esta translocación da como resultado la fusión del gen *SYT* (*synteny*) en el cromosoma 18 con el gen *SSX* (un represor de la transcripción) en el cromosoma X, que lleva a la producción de una proteína híbrida, SYT-SSX1 o SYT-SSX2. La proteína SYT-SSX2 se relaciona con un mejor pronóstico si la enfermedad es localizada.



PATOLOGÍA: A la inspección macroscópica, los sarcomas sinoviales se observan bien delimitados, son masas redondas o multilobulares unidas a los tendones, la vaina tendinosa o la pared exterior de la cápsula articular (fig. 26-72 A). Los tumores tienden a estar rodeados por una pseudocápsula brillante que en muchos casos es quística. Pueden observarse zonas de hemorragia, necrosis y calcificación. Varían desde pequeños nódulos hasta masas de 15 cm de diámetro o más, en promedio de 3 a 5 cm.

Al microscopio, el sarcoma sinovial se describe de manera clásica como con un **patrón bifásico** (fig. 26-72 B). Los espacios glandulares ocupados por líquido se encuentran recubiertos por células tumorales de tipo epitelial y masas en un fondo de células fusiformes sarcomatosas. Estos componentes varían en su proporción, distribución y grado de diferenciación celular, siendo mucho más numerosas las células fusiformes que los elementos glandulares. Si el componente "epitelial" está ausente, el tumor se denomina **sarcoma sinovial monofásico**. Aunque el sarcoma sinovial monofásico se parece al fibrosarcoma, las células fusiformes atípicas que posee son más redondas y arremolinadas que lo que se observa en el patrón en espina de pescado. Puede haber calcificaciones muy notables dentro del tumor. La presencia de características morfológicas de mala diferenciación confiere un mal pronóstico. El sarcoma sinovial suele expresar citoqueratina o antígeno de membrana epitelial, lo cual es una evidencia de la diferenciación epitelial.

La tasa de recurrencia del sarcoma sinovial es alta y las metástasis se presentan hasta en el 60% de los casos. La tasa de supervivencia a 5 años es de alrededor del 50%, y aquellos que mueren se deben a metástasis pulmonares abundantes.

Embriología y anatomía

- Estructura miofibrilar
- Tipos de miofibrillas

Reacciones patológicas generales**Distrofia muscular**

- Distrofias musculares tipo Duchenne y Becker
- Distrofia muscular de cadera
- Distrofia muscular congénita
- Síndromes de repetición de secuencias de nucleótidos asociados con distrofia muscular
- Distrofia miotónica
- Distrofia muscular oculofaríngea
- Distrofia muscular fascioescapulohumeral

Miopatías congénitas

- Enfermedad de núcleo central
- Miopatía de bastones
- Miopatía de núcleo central

Miopatías inflamatorias

- Polimiositis
- Miositis por cuerpos de inclusión
- Dermatomiositis
- Vasculitis

Miastenia grave**Síndrome de Lambert-Eaton****Enfermedades congénitas del metabolismo**

- Enfermedades por depósito de glucógeno
- Miopatías lipídicas
- Enfermedades mitocondriales
- Deficiencia de mioadenilato desaminasa
- Parálisis periódica familiar

Rabdomiólisis**Desnervación**

- Atrofia muscular espinal
- Atrofia de fibras tipo II
- Miopatía del enfermo crítico

Embriología y anatomía

El mioblasto es la célula primitiva que al unirse a otros mioblastos da lugar a la formación de una estructura cilíndrica multinucleada llamada el miotubo. Alrededor del miotubo se acumulan con rapidez las miofibrillas, que contienen miosina y actina, que se distribuyen de tal manera que producen el patrón característico en bandas cruzadas del músculo estriado (fig. 27-1). La miofibrilla posee una estructura característica cuando se observa al microscopio electrónico (fig. 27-2).

El miotubo madura por completo cuando es innervado por las terminales axónicas de la neurona motora inferior. Previo a su innervación, el sarcolema del miotubo contiene receptores nicotínicos para acetilcolina distribuidos en forma difusa en la superficie de su membrana. Una vez innervados, estos receptores se concentran de manera importante en la placa neuromotora. Aun cuando cada fibra muscular está innervada por una sola terminal nerviosa, cada neurona motora inerva varias fibras musculares. Posteriormente al proceso de innervación, el núcleo de cada fibra se desplaza del centro para adoptar un patrón regular debajo del sarcolema (fig. 27-3 A). Las células maduras del músculo esquelético adoptan una estructura de sincicio (es decir, la presencia de múltiples núcleos dentro de un solo citoplasma) y pueden alcanzar varios centímetros de longitud.

Las fibras musculares responsables del movimiento del cuerpo son de tipo **extrafusar**, mientras que aquellas ubicadas dentro de los receptores de estiramiento (husos neuromusculares) son conocidas como **fibras intrafusales**. *La mayor parte de las miopatías primarias se caracterizan por daño a las fibras extrafusales y no a las intrafusales.* De esta manera, los husos neuromusculares, que habitualmente no son muy importantes en los cortes histológicos habituales, se vuelven relativamente preponderantes conforme las fibras extrafusales disminuyen.

Estructura miofibrilar

La miofibrilla está formada por dos unidades funcionales distintas (figs. 27-1 y 27-2):

- **Sarcómero:** Es la unidad funcional de la miofibrilla que se extiende desde una banda Z hasta la siguiente
- **Banda Z:** Banda con diferente electrodensidad que se ancla a los fragmentos delgados de actina
- **Banda I:** Zona de filamentos de actina que se extiende desde la banda Z hacia la banda A
- **Banda A:** Estructura compuesta por filamentos gruesos de miosina
Los filamentos de actina se superponen a los de miosina en un rango variable, dependiendo del grado de contracción del músculo. Los filamentos delgados adoptan una disposición hexagonal alrededor de cada filamento grueso (se aprecia mejor en el corte transversal)
- **Zona H:** Región de color más pálido en la parte media de la banda A en donde terminan los filamentos de actina
- **Línea M:** Zona de unión intermolecular y ensanchamiento de los filamentos de miosina ubicada en la línea media de la banda A, que forma una banda delgada ligeramente electrodensa

Durante la contracción, los filamentos de actina se desplazan sobre los filamentos de miosina. Los filamentos de actina que se desplazan, se introducen en la banda A, dismi-

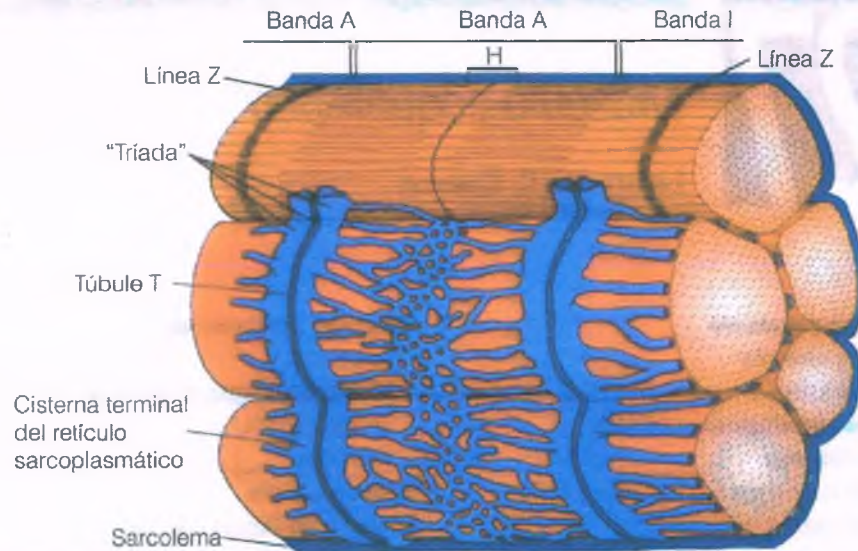


Figura 27-1. Músculo estriado normal. Las estrías cruzadas de este tipo de músculo se producen por la distribución de los miofilamentos de la miofibrilla (fig. 27-2). La banda A, de color oscuro, es resultado de los filamentos gruesos de miosina y los filamentos de actina más delgados, parcialmente sobrepuestos. En la porción media de los filamentos de miosina, en donde la actina no se sobrepone, hay una banda de color claro llamada zona o banda H. En la mitad de la banda H, el centro de cada filamento de miosina se engrosa, formando un puente intermolecular con el filamento de miosina adyacente, lo cual da lugar a la línea M (fig. 27-2). Los filamentos de actina más delgados se encuentran anclados al disco Z de color más oscuro en la banda I más clara. Durante la contracción, los filamentos de miosina empujan a los de actina, ocasionando que la zona H desaparezca, la banda I se contraiga y la banda A se mantenga del mismo tamaño. Hay mitocondrias distribuidas en el sarcoplasma entre las miofibrillas. El retículo endoplasmático (retículo sarcoplasmático) constituye una extensa y compleja red tubular con dilataciones periódicas (cisternas) alrededor de cada miofibrilla. Las cisternas se encuentran muy cerca de los túbulos transversos, los cuales se derivan de la membrana celular (sarcolema) para formar una red transversa, semejante a una malla de alambre para gallinero, alrededor de cada miofibrilla, con lo que garantiza un alto grado de comunicación entre el ambiente interno y externo. Una tríada está constituida por un túbulo T y las cisternas terminales adyacentes del retículo sarcoplasmático.

nuyendo la longitud del sarcómero. Como resultado, la banda I y la zona H se acortan, mientras que la banda A mantiene un tamaño más o menos constante. Hay numerosas proteínas filamentosas que forman parte de los sarcómeros, y muchas otras que anclan los sarcómeros al sarcolema. Estas proteínas pueden presentar mutaciones o anomalías en su regulación, como sucede en las distrofias musculares (v. a continuación).

El **retículo sarcoplasmático** rodea a cada miofibrilla y forma una compleja red membranosa con dilataciones irregulares (cisternas) yuxtapuestas a la red tubular transversa derivada del sarcolema (fig. 27-1). El **sistema tubular transverso** (sistema tubular T) se distribuye a través de la fibra con un patrón similar a malla de alambre para gallinero, cada uno de los cuales rodea a una miofibrilla individual. Esta distribución permite que el estímulo eléctrico recorra toda la longitud de la superficie de la fibra muscular de manera que se difunda e internalice con rapidez a través del sistema tubular transverso. La señal eléctrica es traducida a un sistema de señales químicas entre el túbulo transverso y las cisternas del retículo sarcoplasmático. Este proceso libera calcio desde el retículo sarcoplasmático hacia la vecindad de las miofibrillas, en donde la señal química desencadena el proceso de contracción del músculo.

Las neuronas motoras inferiores y las fibras que inervan, constituyen las **unidades motoras**, cuyo tamaño es variable. En los músculos de las extremidades, una unidad motora puede incluir hasta cientos de miofibrillas. Por el contrario, cada unidad motora de los músculos extraoculares posee únicamente unas 20 miofibrillas. Los músculos del ojo también son excepcionales por el hecho de que una sola fibra puede tener más de una placa neuromotora.

Las miofibrillas se clasifican como de contracción lenta o rápida

Después de la inervación, se desarrolla un perfil metabólico característico para diferentes fibras musculares. Las fibras musculares pueden clasificarse en términos generales, de acuerdo a la velocidad de contracción y la capacidad de fatiga, en tipo I o II, o bien fibras de contracción lenta y rápida, respectivamente. Pueden subdividirse en fibras de contracción lenta resistentes a la fatiga (tipo I), de contracción rápida resistentes a la fatiga (tipo IIA) y de contracción rápida sensibles a la fatiga (tipo IIB). Hay también fibras tipo IIC, que se caracterizan por ser inmaduras. En mamíferos inferiores, algunos músculos son de color rojo intenso (tipo I), mientras que otros son pálidos (tipo II).

FIBRAS TIPO I (ROJAS, CONTRACCIÓN LENTA): Si un nervio estimula al músculo de color rojo oscuro, la contracción resultante es lenta y más prolongada que cuando se estimula a un músculo pálido (blanco). Por esta razón, las fibras musculares rojas se denominan "de contracción lenta". Las fibras tipo I presentan mayor cantidad de mitocondrias y mioglobina, el pigmento de color rojo es útil para almacenar oxígeno. Las enzimas del ciclo de Krebs y las proteínas transportadoras de electrones de la cadena mitocondrial son abundantes en el músculo de contracción lenta en relación al músculo de contracción rápida. Mediante la reacción histoquímica alcalina para ATPasa de miosina, se puede hacer una distinción clara entre los dos tipos de fibras. Las fibras tipo I se tiñen escasamente cuando el pH es elevado (alcalino), pero las fibras tipo II se tiñen con intensidad (fig. 27-3 B).

Desde el punto de vista funcional, los músculos tipo I tienen mayor capacidad para una contracción sostenida, prolongada y resistir a la



Figura 27-2. Músculo normal. En esta microfotografía electrónica del músculo del bíceps se puede observar la ultraestructura del sarcómero. La delgada banda oscura, el disco Z (Z), disecciona la banda pálida más anchas (H), una zona formada por filamentos delgados de actina. La banda ancha más oscura formada por filamentos gruesos de miosina se sobrepone a los filamentos de actina para constituir la banda A (A). En la mitad de la banda A se forma la zona H de color más claro (H), la cual es dividida por la línea M (M), ligeramente oscura, que representa la zona de unión intermolecular de la miosina. El retículo sarcoplasmático (SR) está compuesto por pequeñas vesículas rodeadas de membrana y los túbulos transversos. Suelen encontrarse pares de mitocondrias (Mi) entre las miofibrillas en el nivel de las bandas I.

fatiga. El entrenamiento que aumenta la fortaleza no modifica demasiado el tamaño de las fibras de tipo I, pero en cambio puede dar como resultado la proliferación de mitocondrias y una mayor capacidad para generar energía.

FIBRAS TIPO II (BLANCAS, DE CONTRACCIÓN RÁPIDA): La estimulación de las fibras tipo II origina una contracción rápida, breve y más fuerte que la que tienen lugar con las fibras tipo I. En el músculo blanco hay gran cantidad de glucógeno, fosforilasa y otras enzimas que producen energía por la glucólisis anaeróbica mediante la vía de Embden-Meyerhof. Las fibras musculares tipo II se usan para generar contracciones rápidas y breves, y responden al ejercicio con hipertrofia. Los esteroides androgénicos inducen la hipertrofia de las fibras tipo II, en tanto que su desuso ocasiona atrofia selectiva.

La neurona motora inferior influye de manera distinta en cada tipo de fibra. Durante el desarrollo embrionario, las células musculares inmaduras comienzan a expresar un tipo específico de proteínas contráctiles antes de que suceda el proceso de inervación muscular. De esta manera, el fenotipo de cada miofibrilla parece estar programado como una característica propia de cada célula, más que estar inducido por su inervación. Sin embargo, el tipo de fibra nerviosa puede modificar las características de las miofibrillas. Por ejemplo, después del daño por desnervación, la reinervación del músculo de contracción lenta (tipo I) por un nervio propio del músculo de contracción rápida (tipo II), provoca que las fibras de tipo I recientemente inervadas se asemejen a las fibras tipo II. Se piensa que el patrón o velocidad de descarga de la neurona motora inferior tiene un papel importante en este proceso. Debido a que la neurona motora inferior parece determinar el tipo de fibra, se infiere que todas las fibras musculares en una unidad motora determinada son del mismo tipo. En un corte transversal del músculo teñido con la reacción de la ATPasa alcalina se puede observar una mezcla aleatoria de tipos de fibras (fig. 27-3 B), debido a que las unidades motoras se intercalan de forma importante.

En los seres humanos, ningún músculo está constituido de manera exclusiva por un tipo de fibra u otro. Sin embargo, la proporción de un tipo de fibra u otro varía de un músculo a otro. Por ejemplo, el músculo sóleo está formado principalmente ($\geq 80\%$) de fibras tipo I. El tipo de fibras de un determinado músculo está al parecer determinado genéti-

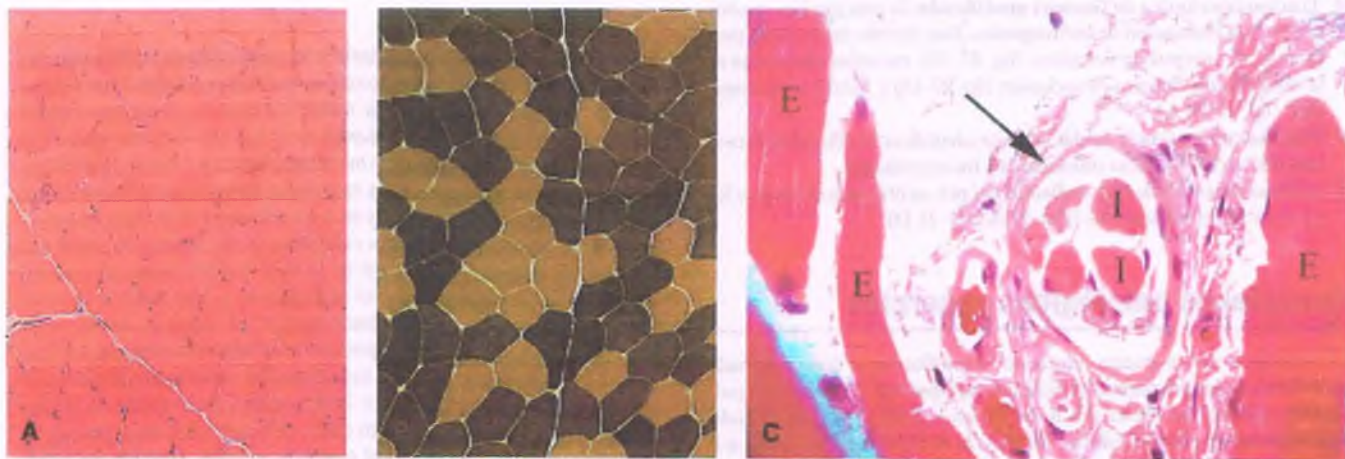


Figura 27-3. Músculo normal. A. Tinción con hematoxilina y eosina. En este corte transversal de una muestra congelada del músculo vasto lateral, las miofibrillas poligonales están separadas unas de otras por una capa delgada de tejido conjuntivo, el endomisio. La banda más gruesa de tejido conjuntivo, el perimisio, delimita un as o fascículo de fibras. Todos los núcleos en este campo están localizados en la periferia de las células. Los núcleos celulares satélite se encuentran dentro de la membrana basal de la célula muscular y no pueden diferenciarse de las miofibrillas con el microscopio óptico. B. ATPasa miofibrilar (miosina). Las fibras de tipo I son más claras, con un pH elevado (alcalino); las fibras tipo II son oscuras. Obsérvese cómo los diferentes tipos de fibras están entremezclados. C. Husos neuromusculares (receptores de estiramiento). La flecha indica la cápsula del huso neuromuscular. I, fibras intrafasciales; E, fibras extrafasciales.

camente, y varía de una persona a otra. Algunas evidencias indican que el ejercicio intensivo y prolongado puede alterar el patrón de fibras.

BIOPSIA DE MÚSCULO: Dado que el tipo de músculo normal es constante dentro de un músculo específico, se suele obtener la muestra de biopsia de la misma región en todos los casos. Las muestras del cuádriceps femoral o del bíceps braquial son adecuadas para el diagnóstico de la mayoría de las enfermedades primarias del músculo (miopatías). Las biopsias del nervio sural y del músculo gastrocnemio se suelen solicitar cuando hay sospecha de neuropatía periférica. Sin embargo, debido a que algunas enfermedades neuromusculares son más localizadas, la ubicación del músculo para biopsia puede cambiar.

La obtención de muestras de biopsia de un músculo con compromiso moderado es la que aporta mayor información. Los músculos que no están afectados pueden tener escasos o nulos cambios patológicos, en tanto que los que presentan síntomas más graves, como debilidad importante, quizás tengan sustitución casi por completo del músculo por tejido adiposo y conjuntivo fibroso (v. músculo en etapa terminal, fig. 27-5).

Los cortes de músculo obtenidos mediante criostato (es decir, tejido fresco congelado) pueden ser teñidos mediante diversas reacciones histoquímicas:

- **Esterasa inespecífica:** Es importante para la identificación de la atrofia por desnervación (fig. 27-22).
- **Reductasa de NADH-tetrazolio (NADH-TR):** Las fibras de tipo I son de color oscuro debido a que contienen abundantes mitocondrias. Esta tinción es útil para identificar la enfermedad de núcleos centrales (fig. 27-11) y signos de desnervación (fig. 27-23).
- **Succinato deshidrogenasa (SDH):** Tinción histoquímica muy útil para identificar proliferación mitocondrial causada por mutaciones del ADN mitocondrial (ADNmt) (fig. 27-20 C).
- **Citocromo oxidasa:** Las fibras que contienen mitocondrias anormales que carecen del componente terminal de la cadena transportadora de electrones no se tiñen (fig. 27-20 B).
- **Fosfatasa alcalina:** Tiñe de manera selectiva las fibras en etapa regenerativa.
- **Ácido peryódico de Schiff (PAS):** Es útil para identificar glucógeno y para el diagnóstico de enfermedades por depósito de esta molécula.
- **Rojo oleoso con orceína (rojo oleoso O):** Permite identificar lípidos neutros y es particularmente útil para evaluar miopatías por depósito de lípidos tales como la deficiencia de carnitina (fig. 27-19).
- **Tinción tricrómica de Gomori modificada:** Es una tinción versátil, útil para la evaluación de las miopatías. Esta tinción es de ayuda para identificar cuerpos de nemalina (fig. 27-12), vacuolas ribeteadas en la miositis con cuerpos de inclusión (fig. 27-15) y "fibras rojas rasgadas" (fig. 27-20 A).
- **Tinción con fosfatasa ácida:** Permite identificar la actividad lisosomal dentro de las fibras musculares y los macrófagos.
- **ATPasa de miosina:** Dependiendo del pH, es útil para distinguir los tipos de fibras musculares (figs. 27-3 y 27-21 D).

Reacciones patológicas generales

La necrosis es una respuesta común de las miofibrillas al daño originado en enfermedades primarias del músculo (**miopatías**). La necrosis aguda diseminada de las fibras del músculo esquelético (**rabdomiólisis**) libera proteínas citoplasmáticas, incluida la mioglobina, que pasan a la circulación, para producir más adelante mioglobinuria e insuficiencia renal aguda. En muchas miopatías humanas, se produce necrosis segmentaria a lo largo de una fibra, mientras que el músculo circundante al sitio dañado permanece intacto (fig. 27-4). Esta lesión desencadena con rapidez dos respuestas: la entrada de macrófagos provenientes de la circulación sanguínea al citoplasma necrótico y la activación de las células satélite, una población de mioblastos latentes localizados cerca de cada fibra. Conforme los monocitos fagocitan de manera gradual los restos

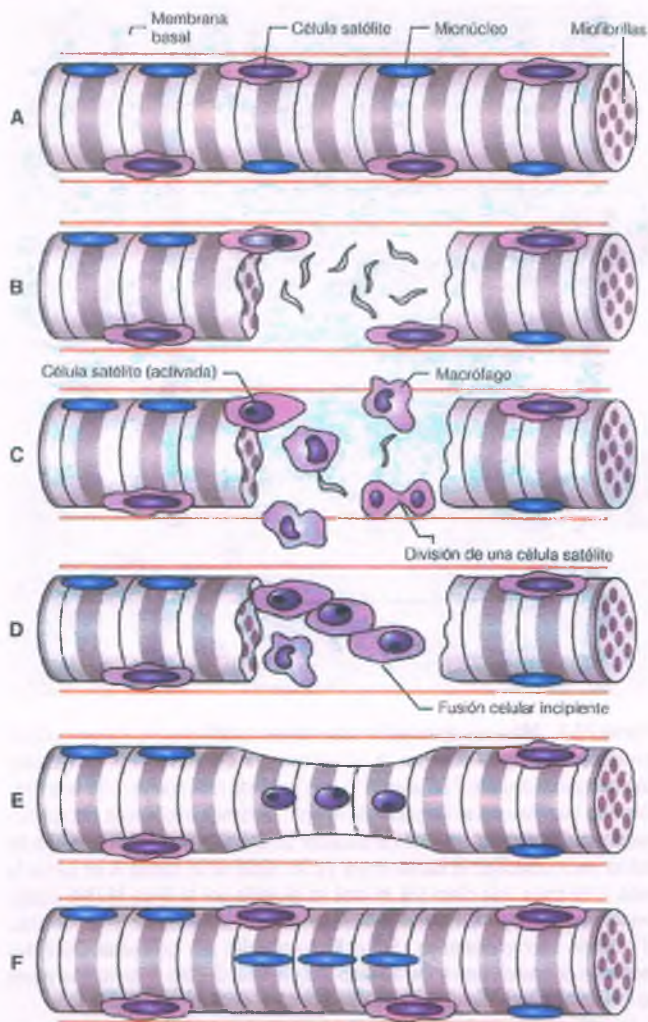


Figura 27-4. Necrosis segmentaria y regeneración de la fibra muscular. A. Una fibra muscular normal contiene miofibrillas y núcleos en el subsarcolema, y está recubierta por la membrana basal. Las células satélite diseminadas se encuentran en la superficie del sarcolema, en el interior de la membrana basal. Estas células son mioblastos latentes, capaces de proliferar y fusionarse para dar lugar a fibras musculares diferenciadas. Constituyen el 3 al 5% del núcleo como se observa en el corte transversal de músculo esquelético B. En muchas enfermedades musculares (p. ej., distrofia muscular tipo Duchenne o polimiositis), la lesión de la fibra muscular ocasiona necrosis segmentaria con desintegración del sarcoplasma, lo que conserva la membrana basal y la innervación (no observable). C. El segmento dañado atrae macrófagos de la circulación que penetran en la membrana basal y comienzan a digerir y fagocitar el contenido sarcoplasmático (miofagocitosis). Los procesos regenerativos se inician con la activación y proliferación de células satélite, y la formación de mioblastos dentro de la membrana basal. Los macrófagos abandonan de forma gradual el sitio de la lesión junto con los restos fagocitados. D. En una etapa tardía, los mioblastos se alinean muy cerca unos de otros en el centro de la fibra y comienzan a fusionarse. E. La regeneración del segmento de la fibra muscular es prominente, como se puede observar por la presencia de grandes núcleos de localización central, vesiculares y de aspecto pálido. F. La fibra es prácticamente normal excepto por que hay escasa persistencia de núcleos centrales. En determinado momento, se recupera el estado normal (A).

necróticos y los eliminan, las células satélite proliferan transformándose en mioblastos activos. Después de 2 días, comienzan a fusionarse entre sí y con los extremos residuales intactos de la fibra muscular, formando un puente segmentario multinucleado. Esta fibra regenerativa es de un diámetro menor que el de la fibra original, y posee un citoplasma basófilo (debido a la abundancia de ribosomas) y núcleos vesiculares de gran tamaño con nucléolo prominente distribuidos en largas cadenas (fig. 27-14 B).

La **regeneración** permite recuperar la estructura y el funcionamiento normales de las fibras musculares al cabo de unas pocas semanas después de una lesión, como sucede en la deficiencia hereditaria de miofosforilasa (v. a continuación). En enfermedades agudas o crónicas, la necrosis de las fibras musculares se produce de manera simultánea a su regeneración, ocasionando un proceso de atrofia gradual y fibrosis en las fibras musculares.

Distrofia muscular

A mediados del siglo XIX, los clínicos descubrieron una forma de debilidad progresiva de los músculos voluntarios que podía ser ocasionada por una enfermedad del sistema nervioso o la degeneración primaria de los músculos. El término aplicado a esta enfermedad degenerativa del músculo fue **distrofia muscular**. Se encontró que por lo general es hereditaria (o al menos familiar) y de evolución progresiva. Los músculos de estos pacientes presentaban necrosis, con regeneración, fibrosis progresiva e infiltración con tejido graso (fig. 27-5). La inflamación era mínima o estaba ausente. En los siguientes años, se describieron numerosas variantes de esta enfermedad, y se calificó como una enfermedad hereditaria, progresiva, no inflamatoria, degenerativa del músculo.

La distrofia muscular tipo Duchenne es una enfermedad grave progresiva ligada al cromosoma X

La distrofia muscular tipo Duchenne se caracteriza por una degeneración progresiva de los músculos, en particular de aquellos localizados en las cinturas pélvica y escapular. Es la miopatía no inflamatoria más

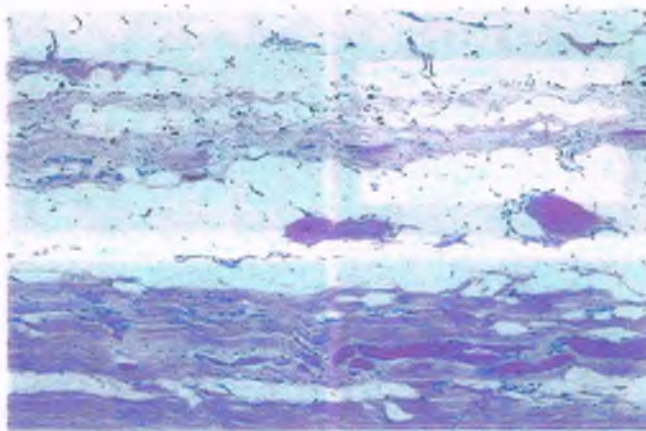


Figura 27-5. Enfermedad neuromuscular terminal. En este corte de músculo deltoideos teñido con hematoxilina y eosina, el músculo esquelético está sustituido casi por completo por tejido graso y conjuntivo. Las escasas fibras musculares supervivientes presentan una eosinofilia más intensa que el componente colágeno.

común en los niños. Hay una forma más leve de la enfermedad conocida como **distrofia muscular de Becker** (v. el capítulo 6 para consultar las características de genética molecular de ambas enfermedades). La creatina cinasa en suero suele estar aumentada en ambas patologías.

PATOGENIA MOLECULAR: Las distrofias musculares tipo Duchenne y Becker son causadas por diversas mutaciones de un gen de gran tamaño situado en el brazo corto del cromosoma X (Xp21). Este gen codifica, para la síntesis de **distrofina**, una proteína de 427-kd localizada en la superficie interna del sarcolema. La distrofina une el citoesqueleto debajo del sarcolema con el exterior de la célula a través del complejo de transmembrana de proteínas y glucoproteínas que se fijan a la laminina (fig. 27-6).

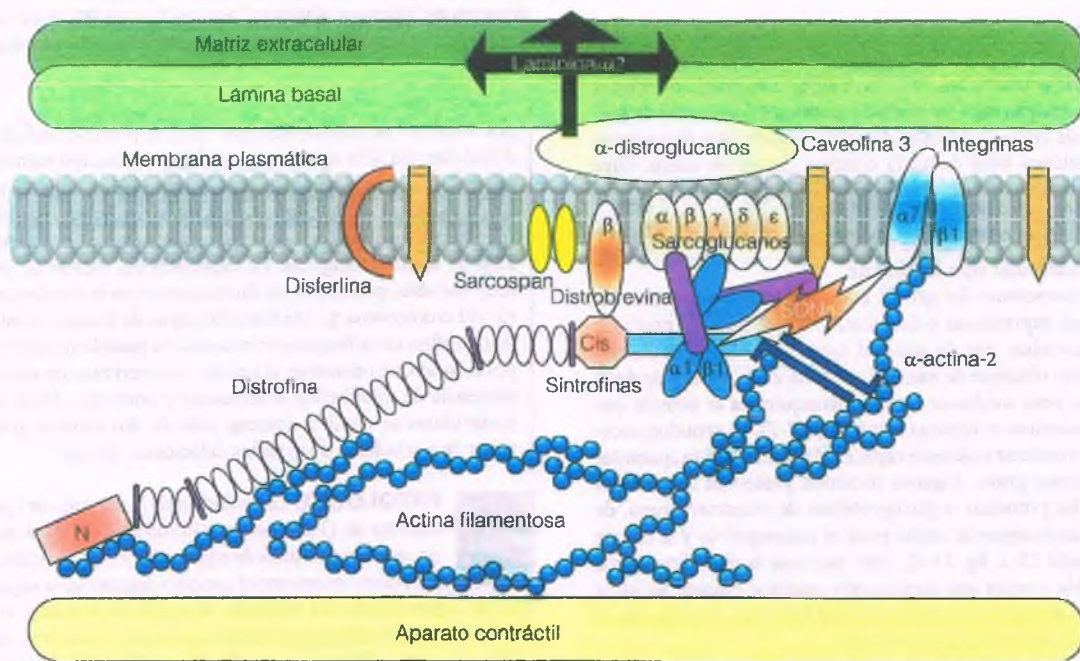


Figura 27-6. Representación esquemática de las proteínas que unen la distrofina con la membrana plasmática y el aparato contráctil. Varias de estas proteínas de unión se relacionan con miopatías conocidas (tabla 27-1).

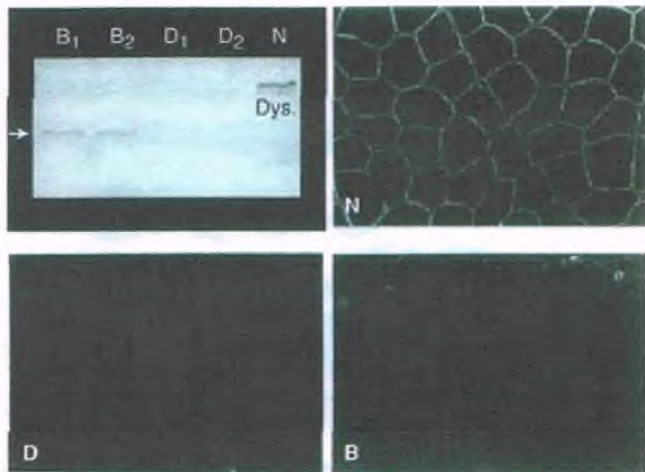


Figura 27-7. Análisis de la distrofina en las distrofias de tipo Duchenne y Becker. Tinción de la distrofina mediante inmunofluorescencia. Estos cortes muestran a un sujeto normal (N), un paciente con distrofia de Duchenne (D) y otro con distrofia de Becker (B). La distrofina se concentra de manera normal en la membrana superficial de cada fibra muscular, pero en la distrofia de Duchenne la proteína está ausente o es escasa en una muy pequeña proporción de fibras musculares. En la distrofia de Becker se observan fibras musculares hipertroficadas con escasa expresión de distrofina. Mediante la técnica de inmunotransferencia (arriba a la izquierda) se aprecia que el músculo normal presenta la banda A cerca de la porción superior del gel, lo que corresponde a la proteína de 427-kd que es la distrofina. En la distrofia de Duchenne la distrofina es indetectable (dos pacientes, D₁, D₂). En la distrofia de Becker, se observa una banda más tenue que ha migrado hacia una porción más inferior en el gel en relación con la proteína normal, y corresponde a una variante más pequeña y truncada de la proteína (dos pacientes, B₁, B₂). El análisis combinado (inmunolocalización e inmunoblot) de la distrofina es útil para el diagnóstico de este grupo de distrofias (distrofinopatías).

Si está ausente o muy disminuida, por lo general debido a pérdida de material genético (fig. 27-7), la interacción normal entre el sarcolema y la matriz extracelular está suprimida. Esto puede ocasionar el aumento observado en la fragilidad osmótica del músculo distrófico, el exceso de entrada de iones de calcio y liberación de enzimas musculares solubles tales como la creatina cinasa en suero. Otra información que sustenta esta hipótesis es el hecho de que la degradación del sarcolema antecede a la necrosis de células musculares y que la lámina basal está separada del sarcolema en etapa temprana de la distrofia muscular tipo Duchenne.

Entre las mutaciones del gen de la distrofina se encuentran las de tipo puntual, supresiones o duplicaciones que pueden producir proteínas anormales, por lo general truncadas. Estas proteínas mutadas pueden ubicarse de manera correcta en la superficie de la fibra muscular, pero mediante inmunohistoquímica se detecta que son escasas o ausentes en algunas zonas (fig. 27-7). La proteína anormal al parecer mantiene suficiente capacidad funcional para aparentar un fenotipo menos grave. Algunos pacientes presentan mutaciones que afectan a las proteínas o glucoproteínas de membrana, de manera que interrumpen la unión entre el citoesqueleto y la matriz extracelular (tabla 27-1; fig. 27-6). Esto hace que la distrofina pueda estar disminuida o tener una localización anormal cuando las otras proteínas están ausentes o mutadas, lo que hace más complicado el diagnóstico definitivo (v. a continuación).

Debido a que la causa de la distrofia muscular tipo Duchenne se hereda como una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, el

TABLA 27-1

Distrofias musculares de cadera

Distrofias musculares de cadera (DMC)*	Proteína defectuosa	Localización subcelular
LGMD1A	Miotilina	Sarcómero
LGMD1B	Lamina	Cubierta del núcleo
LGMD1C	Caveolina 3	Sarcolema
LGMD1D	?	-
LGMD1E	?	-
LGMD1F	?	-
LGMD1G	?	-
LGMD2A	Calpaína 3	Sarcoplasma
LGMD2B/ Miyoshi	Disferlina	Sarcolema
LGMD2C	γ-sarcoglucano	Sarcolema
LGMD2D	α-sarcoglucano	Sarcolema
LGMD2E	β-sarcoglucano	Sarcolema
LGMD2F	δ-sarcoglucano	Sarcolema
LGMD2G	Telatión	Sarcómero
LGMD2H	Trim32	Sarcoplasma
LGMD2I	Proteína relacionada con fukutina	Aparato de Golgi
LGMD2J	Titina	Sarcómero
LGMD2K	POMT1	Reticulo endoplasmático
LGMD2L	Eukutina	Aparato de Golgi
LGMD2M	DOMGnT1	Aparato de Golgi

*Las DMC1 presentan un patrón de herencia autosómico dominante, mientras que las DMC2 tienen una herencia autosómica recesiva.

Adaptado de "Diseases of Muscle." En Love S, Louis DN, Ellison DW, eds. Greenfield's Neuropathology, 8a ed. Nueva York: Oxford University Press, 2008.

gen anormal es transmitido por madres portadoras heterocigotas. Alrededor del 30% de los casos se debe a mutación somática espontánea. No fue sino hasta la actualidad, que las mujeres portadoras han podido ser detectadas a través de la medición repetida de creatina cinasa en suero, la cual está moderadamente aumentada en el 75% de los heterocigotos. La expresión del estado de portador es muy variable, quizás por las fluctuaciones en la inactivación aleatoria del cromosoma X. Mediante técnicas de inmunolocalización de la distrofina en la biopsia de músculo es posible identificar algunos portadores que presentan el patrón característico en mosaico por la presencia de miofibrillas defectuosas y normales. Mediante sondas moleculares se pueden detectar más de dos terceras partes de los casos de portadores de grandes deleciones del gen.



PATOLOGÍA: La evolución de la distrofia de tipo Duchenne consiste en 1) una necrosis inexorable de fibras musculares; 2) un proceso continuo de reparación y regeneración, y 3) fibrosis progresiva. En cierto momento el proceso degenerativo supera la capacidad de regeneración del músculo. A partir de entonces el número de fibras musculares disminuye de forma paulatina, siendo reemplazado por tejido conjuntivo fibroso y graso. En etapa terminal, las fibras de músculo esquelético desaparecen casi por completo (fig. 27-5), pero hay algunas escasas fibras musculares fusiformes (fibras intrafusales).

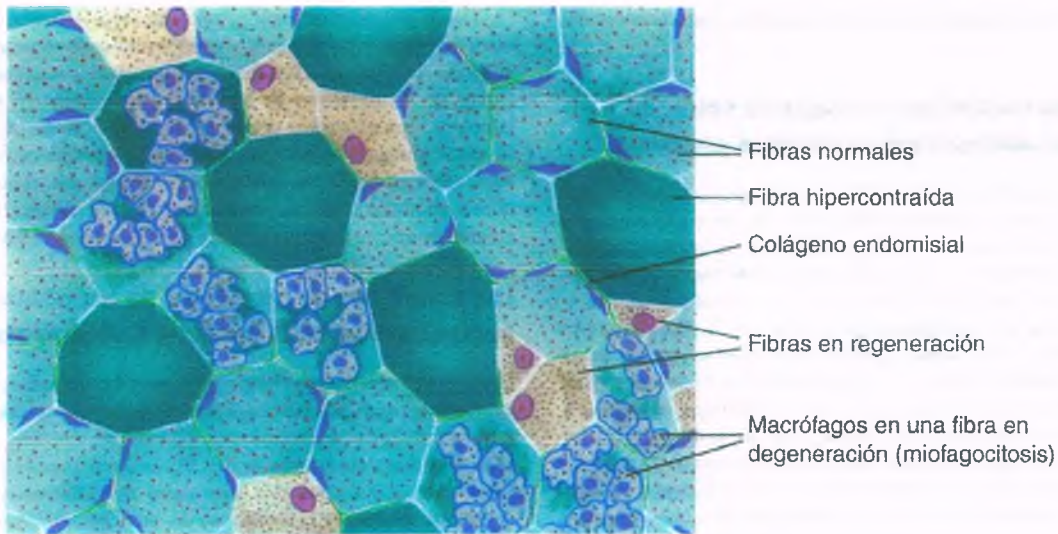


Figura 27-8. Distrofia muscular tipo Duchenne. Cambios patológicos en el músculo esquelético (imagen con técnica de tinción tricrómica de Gomori modificada). Algunas fibras están ligeramente crecidas y son de color más oscuro de lo normal. Esto corresponde a segmentos contraídos del sarcoplasma situados entre los segmentos con degeneración. Otras fibras se encuentran compactadas con macrófagos (miofagocitosis), que eliminan el sarcoplasma destruido. Otras fibras son más pequeñas de lo normal y presentan sarcoplasma granular. Estas fibras tienen núcleos aumentados de tamaño y aspecto vesicular con nucléolo prominente, y representan fibras en fase regenerativa. El desarrollo de fibrosis del endomisio es evidente por el depósito de colágeno alrededor de fibras musculares individuales. Los cambios son por tanto compatibles con una miopatía activa, no inflamatoria y crónica.

Al principio de la enfermedad, se observan fibras necróticas y regenerativa en pequeños grupos, junto con fibras dispersas, de mayor tamaño, hialinizadas y de color oscuro. Estas últimas se encuentran contraídas y se piensa que anteceden al proceso de necrosis de las fibras (figs. 27-8 y 27-9). La destrucción del sarcolema es uno de los cambios ultraestructurales más tempranos. Los macrófagos invaden las fibras necróticas y llevan a cabo una función más de limpieza que de un proceso inflamatorio.

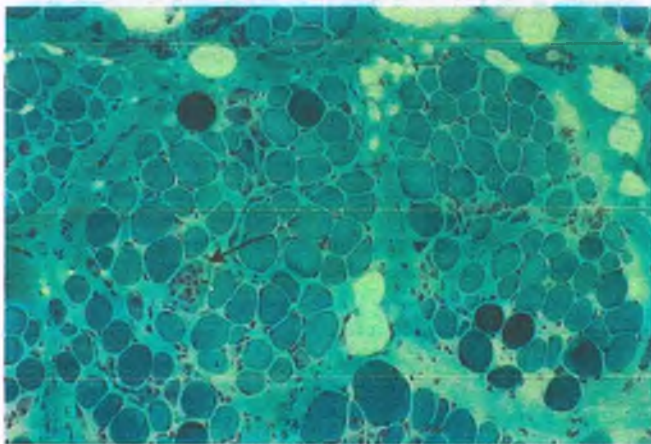


Figura 27-9. Distrofia muscular tipo Duchenne. Técnica de tinción tricrómica de Gomori modificada. Corte de músculo vasto lateral en el que se observan fibras musculares necróticas, algunas de las cuales están invadidas por macrófagos (flecha). Las estructuras teñidas de color más oscuro, de mayor tamaño, corresponden a fibras contraídas. La entrada de calcio a través de la superficie de la membrana dañada favorece los mecanismos que mantienen una concentración baja en reposo de Ca^{2+} y desencadena una contracción excesiva. Hay importante fibrosis del perimisio y el endomisio.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El diagnóstico de distrofia de Duchenne puede realizarse mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del ADN genómico de leucocitos. En la práctica, el diagnóstico utilizando esta técnica está limitado a casos con supresión de grandes fragmentos del gen. Alrededor del 30% de los pacientes presentan pequeños reordenamientos de las secuencias genéticas o mutaciones puntuales y pueden ser valorados mediante biopsia de músculo, en la que la distrofina es escasa o indetectable mediante técnica de inmunotransferencia (immunoblot) o inmunohistoquímica. El diagnóstico prenatal en muestras de vellosidades coriónica es útil, en especial cuando ya se conoce la mutación en algún otro miembro de la familia.

Los niños con distrofia muscular tipo Duchenne presentan un importante aumento de la concentración de creatina cinasa en suero desde el nacimiento y anomalías morfológicas musculares, incluso en el útero. La debilidad muscular no es detectable desde el punto de vista clínico durante el primer año de edad, pero suele hacerse evidente entre los 3 y 4 años de edad, principalmente en los cinturones pélvico y escapular (debilidad muscular proximal). Evoluciona de manera inexorable. Algunos casos desarrollan "seudohipertrofia" (crecimiento de los músculos cuando las fibras son reemplazadas por tejido fibroadiposo) de los músculos de la pantorrilla. Los pacientes suelen requerir el uso de silla de ruedas a la edad de 10 años y están postrados en cama a los 15. Suelen morir por complicaciones como una insuficiencia respiratoria ocasionada por el debilitamiento muscular o arritmias cardíacas debidas a daño en el miocardio. Otras manifestaciones extraesqueléticas incluyen la disfunción gastrointestinal (por degeneración del músculo liso) y la alteración de las funciones intelectuales. Muchos niños con distrofia de Duchenne presentan diversos grados de retraso mental, al parecer relacionado con la falta de distrofina en el SNC.

Aunque el cuadro clínico de los pacientes con distrofia de Becker suele ser más leve y de inicio más tardío, los pacientes con esta enfermedad presentan intolerancia al ejercicio por contracturas musculares, rabdomiólisis ocasional y mioglobulinuria. A diferencia de la distrofia de Duchenne, en la que la distrofina está prácticamente ausente, en la

distrofia de Becker es característica la presencia de la proteína truncada (fig. 27-7).

Las distrofias musculares de caderas son causadas por mutaciones en diversas proteínas

Las distrofias musculares de cadera (DMC) son un grupo de enfermedades ocasionadas por un defecto en diferentes proteínas y con diferentes modos de herencia (tabla 27-1). Aunque pueden estar implicadas diferentes proteínas, los pacientes con DMC presentan el mismo cuadro clínico caracterizado por una debilidad de los cinturones pélvico y escapular. Por lo general comienza en la infancia o en la edad adulta con debilidad muscular de diferente grado. Los pacientes pueden tener dificultad para caminar, correr o levantarse estando sentados. Es común la presencia de manifestaciones cardíacas. La histología es similar a todas las distrofias musculares, pero hay algunas que presentan características particulares poco habituales tales como inflamación (LGMD2B, miopatía de Miyoshi) y vacuolas ribeteadas (LGMD1A), similar a lo que se observa en la miositis por cuerpos de inclusión (v. a continuación). Como resultado, para el diagnóstico adecuado es necesaria tanto una historia clínica detallada como un conjunto de pruebas de inmunohistoquímica, inmunotransferencia y genéticas. Las DMC (2C a 2F) también son conocidas como sarcoglicanopatías.

Las distrofias musculares congénitas se manifiestan al nacimiento o poco tiempo después

Estas enfermedades se caracterizan por hipotonía, debilidad y contracturas (tabla 27-2). Dependiendo de la variedad, los pacientes también pueden presentar leucoencefalopatía (degeneración de la materia blanca), malformaciones cerebrales y daño ocular.

TABLA 27-2

Miopatías congénitas causadas por anomalías en el sarcolema o la matriz extracelular

Distrofia muscular congénita (DMC)	Proteína	Localización y/o Función de la Proteína
DMC con deficiencia de miosina	Laminina $\alpha 2$	Matriz extracelular
Síndrome de Ullrich	Colágeno VI	Matriz extracelular
Deficiencia de integrina $\alpha 7$	Integrina $\alpha 7$	Membrana plasmática
DMC de Fukuyama	Fukutina	Posible sustrato para la glucosiltransferasa
Músculo-ojo-cerebro	POMGnT1 (O-manosa β -1,2-N-acetil-glucosaminil-transferasa)	Glucosiltransferasa
Síndrome de Walker-Warburg	POMT1 (protein-O-manosil-transferasa) Proteína relacionada con fukutina	Glucosiltransferasa Quizás en la transferasa de azúcares fosforados
Síndrome de columna vertebral rígida	Selenoproteína N1	Glucoproteína del retículo endoplasmático

Adaptado de "Diseases of Muscle." En Love S, Louis DN, Ellison DW, eds. Greenfield's Neuropathology, 8ª ed. Nueva York: Oxford University Press, 2008.

Desde el punto de vista patológico, estas enfermedades semejan otras distrofias musculares con grado variable de fibrosis e infiltración grasa del músculo. Muchos de estos trastornos se relacionan con mutaciones en las proteínas de la matriz extracelular (p. ej., colágenos, laminina, integrinas) o glucosilación anormal de α -distroglicano (α -distroglicanopatías) y en el retículo sarcoplasmático (distrofia muscular con rigidez de columna). Obsérvese que algunas de las proteínas afectadas también son responsables de ciertas distrofias musculares de cadera, aunque se trata de mutaciones diferentes.

Los síndromes de repetición de secuencias de nucleótidos pueden producir distrofias musculares

Diversas enfermedades genéticas humanas son causadas por un número anormal de repeticiones intragénicas de secuencias de oligonucleótidos. Aun cuando la distrofia miotónica y la distrofia muscular oculofaríngea corresponden a síndromes de repetición de secuencias de tres nucleótidos, dan lugar a patologías musculares muy diferentes. Sin embargo, en ambas se observa el fenómeno de "anticipación" (es decir, inicio a edad temprana y aumento de la gravedad de los síntomas en generaciones siguientes relacionadas con aumento en el número de repeticiones de la secuencia anormal).

La distrofia miotónica es la forma más común de distrofia muscular del adulto

La distrofia miotónica es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por una relajación anormalmente lenta del músculo (miotonía), debilitamiento muscular progresivo y caquexia. La prevalencia se calcula que es hasta de 14 casos por cada 100 000, aunque podría ser mayor dada la dificultad para detectar a los individuos con afectación mínima. La edad de inicio y gravedad de los síntomas son muy variables. La distrofia miotónica puede ser clasificada como de inicio en la edad adulta o congénita.

PATOGENIA MOLECULAR: Las dos variedades de distrofia miotónica (DM1 y DM2) se hereda de forma autosómica dominante y son resultado de mutaciones en diferentes genes. La DM1 se debe a una expansión de la secuencia de repetición CTG cerca del extremo 3' del gen para la proteína cinasa DM, el cual codifica para una cinasa de serina-treonina. En condiciones normales, hay menos de 30 copias de esta secuencia de tres nucleótidos, pero puede haber 50 o más en los pacientes con distrofia miotónica leve. Hasta el momento no se comprende del todo el mecanismo por el cual la expansión de repeticiones de la secuencia CTG produce daño en la distrofia miotónica, al igual que sucede con otras enfermedades por repetición de trinucleótidos, (v. cap. 1). La DM2 es causada por la expansión de una secuencia de cuatro nucleótidos de repetición CCTG en el primer intrón del gen ZNF9.

PATOLOGÍA: La patología de la distrofia miotónica del adulto es muy variable, incluso entre los músculos del mismo paciente. La mayoría de los pacientes presenta atrofia de fibras tipo I e hipertrofia de las fibras tipo II. Una característica constante es la presencia de núcleos situados internamente. La reacción de la ATPasa presenta muchas fibras en anillo, con concentración circunferencial de sarcoplasma intensamente teñido. En estas fibras, los sarcómeros externos están distribuidos en circunferencia, en lugar del patrón habitual longitudinal siguiendo el eje de la fibra (fig. 27-10). La necrosis y regeneración, aunque presentes en algunas ocasiones, no son muy evidentes (como sucede en la distrofia muscular tipo Duchenne).

Los músculos en la distrofia congénita miotónica presentan atrofia de miofibrillas, núcleos centrales y falla en la diferenciación de las fibras.

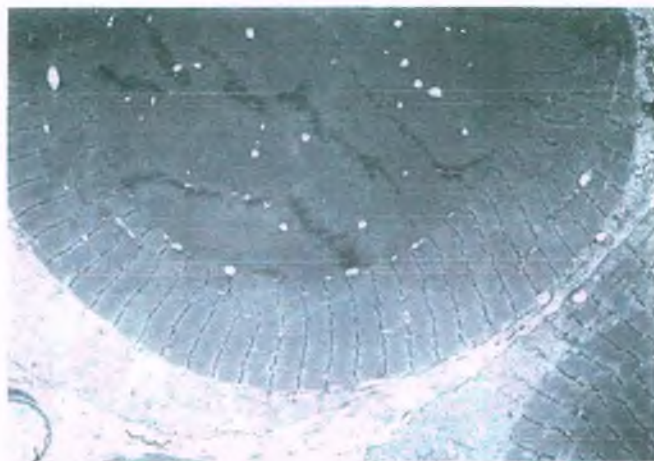


Figura 27-10. Fibra en anillo. Microfotografía electrónica (amplificación a 1900 aumentos). Los sarcómeros externos tienen una orientación perpendicular al eje de las miofibrillas.

Estas características se asemejan a la miopatía miotubular ligada al cromosoma X (v. a continuación).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En la DM1, se observa debilidad muscular de evolución lenta y rigidez, principalmente en las extremidades distales (la debilidad proximal es más común en la DM2). La debilidad facial y de los músculos del cuello así, como la ptosis, son característicos de la DM1, pero menos frecuentes en la DM2. Las manifestaciones extramusculares presentes en algunos casos de distrofia miotónica incluyen cataratas, atrofia testicular con disminución de la fertilidad y diversos grados de alteraciones de la personalidad. Algunos pacientes presentan alteraciones en el músculo liso, con trastornos gastrointestinales, de la vesícula biliar y el útero. Otras características incluyen alopecia frontal, atrofia gonadal, cataratas y anomalías endocrinas. Se han reportado arritmias cardíacas y, con menos frecuencia, miocardiopatía.

El diagnóstico se hace según en las características clínicas, los antecedentes familiares y las características en la electromiografía, como son las descargas miotónicas. La identificación de la expansión de la secuencia de repetición CTG (DM1) o CCTG (DM2) es predictiva *in útero* y puede ser útil para el diagnóstico.

La distrofia miotónica congénita sólo se observa en recién nacidos de mujeres con DM1 que cursan con síntomas de la enfermedad. Los recién nacidos presentan debilidad muscular grave. La miotonía es mínima o ausente, pero se agrava más tarde en la niñez. Un número importante de estos pacientes presenta retraso mental. No se ha identificado DM2 congénita.

La distrofia muscular oculofaríngea suele presentarse en los adultos

La distrofia muscular oculofaríngea se suele diagnosticar en la edad adulta (después de los 45 años) y es con mayor frecuencia una enfermedad con herencia autosómica dominante. Hay una forma de transmisión autosómica recesiva. Los pacientes desarrollan ptosis palpebral y disfagia de evolución lenta, así como debilidad en otros grupos musculares incluyendo la cara y extremidades. La forma autosómica dominante es prevalente entre los francocanadienses de Quebec y los judíos bukhara en Israel. Tanto la forma autosómica dominante como la recesiva se deben a un incremento anormal en el número de secuencias repetidas GCG dentro del gen 1 de la proteína de fijación nuclear poly(A). En la biopsia de músculo se observan inclusiones

intranucleares, vacuolas ribeteadas e inclusiones filamentosas similares a las que se observan en la miositis de cuerpos de inclusión (v. a continuación y fig. 27-15). A diferencia de esta última, las inclusiones intranucleares contienen inclusiones filamentosas de 8.5 nm.

La distrofia muscular facioescapulohumeral suele comenzar en la niñez

La distrofia muscular facioescapulohumeral es una distrofia muscular, que se transmite en forma autosómica dominante, relativamente común, y que se inicia en la niñez o la edad adulta temprana. Los pacientes presentan debilidad de músculos faciales y del cinturón escapular, es notable la prominencia escapular alada. También afecta a otros grupos musculares. La esperanza de vida suele ser normal y entre las manifestaciones extraesqueléticas se encuentran el bloqueo de rama cardíaca, la pérdida de la audición y la vasculopatía retiniana. La distrofia muscular facioescapulohumeral es causada por la supresión de un fragmento del ADN repetitivo en la región subtelomérica del cromosoma 4q. Así, los pacientes afectados presentan menos repeticiones de lo normal. Es común la inflamación por mononucleares, hasta el punto de semejar una miopatía inflamatoria como la polimiositis (v. a continuación), pero no tiene correlación con la evolución de la enfermedad. Es fundamental contar con una historia clínica detallada para hacer un diagnóstico apropiado.

Miopatías congénitas

Los recién nacidos en ocasiones presentan hipotonía generalizada, con disminución de los reflejos osteotendinosos, y músculos voluminosos. Muchos de estos niños presentan dificultades en la etapa perinatal por respiración débil y complicaciones pulmonares. Algunos cursan con hipotonía "maligna", que es progresiva y mortal en los primeros 12 meses de vida. Algunos ejemplos son la enfermedad Werdnig-Hoffman y la deficiencia infantil de maltasa ácida (enfermedad de Pompe).

En otros pacientes, la hipotonía puede persistir sin cambios o estos son mínimos. Pueden llegar a deambular y llevar una vida normal, aunque en ocasiones se acompaña de complicaciones esqueléticas secundarias a la hipotonía. Este grupo de pacientes se clasifica en la categoría de "miopatías congénitas". Los músculos de estos casos rara vez presentan alteraciones estructurales características en las miofibrillas. Tres de las formas más comunes de miopatías congénitas son la enfermedad de núcleo central (fig. 27-11), la miopatía por nemalina (bastones) (fig. 27-12) y la miopatía de núcleo central (fig. 27-13). En todas hay presencia de hipotonía congénita, disminución de reflejos osteotendinosos, disminución del volumen muscular y retraso en el desarrollo motor. En las tres enfermedades las anomalías morfológicas del músculo están limitadas a las fibras tipo I, con hipertrofia en algunos casos e hipotrofia en otros. Con frecuencia, las fibras tipo I son anormalmente evidentes o, posiblemente, hay falta de desarrollo de fibras tipo II. No hay necrosis o fibrosis activa de miofibrillas, y los pacientes tienen una concentración normal de creatina cinasa en suero.

La enfermedad de núcleo central se hereda de forma autosómica dominante y se caracteriza por hipotonía congénita y debilidad de músculos proximales



PATOGENIA MOLECULAR: Los pacientes afectados tienen disminución de los reflejos osteotendinosos y retraso en el desarrollo motor. La enfermedad ha sido

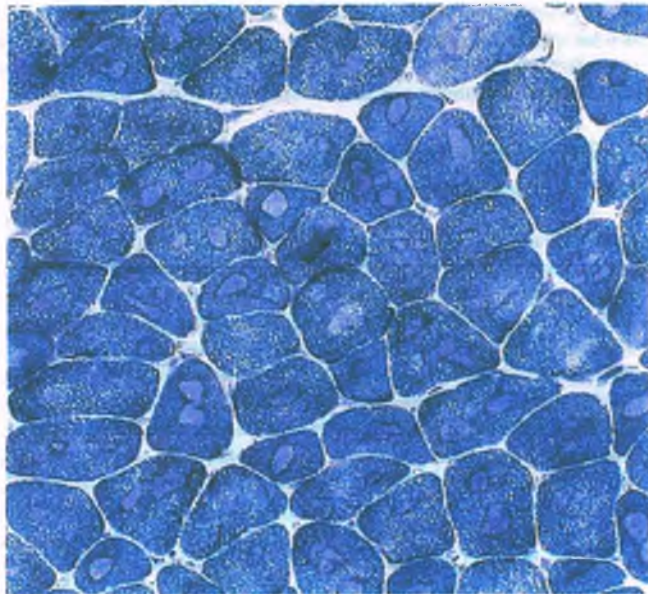


Figura 27-11. Enfermedad de núcleo central. Corte del músculo vasto lateral teñido con la técnica de reductasa DEMFEHe NADH-tetrazolium en la que se distingue una zona circular pálida en el centro de la mayor parte de las fibras musculares. Hay también una zona circundante de tinción excesiva alrededor de la lesión central. Todas las miofibrillas en este caso eran de tipo I, como lo demuestra la tinción de ATPasa miofibrilar (no mostrada) muy semejantes a las lesiones de núcleo en las formaciones en diana encontradas en las fibras musculares de enfermedades neurógenas (fig. 27-23).

relacionada con una mutación en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.1) que codifica para el receptor de rianodina, el canal del calcio en el retículo sarcoplasmático. Hay casos esporádicos ocasionales o con patrón de herencia autosómico recesivo. Los pacientes típicos pueden deambular, pero la fortaleza de los músculos sigue siendo menor de lo normal.

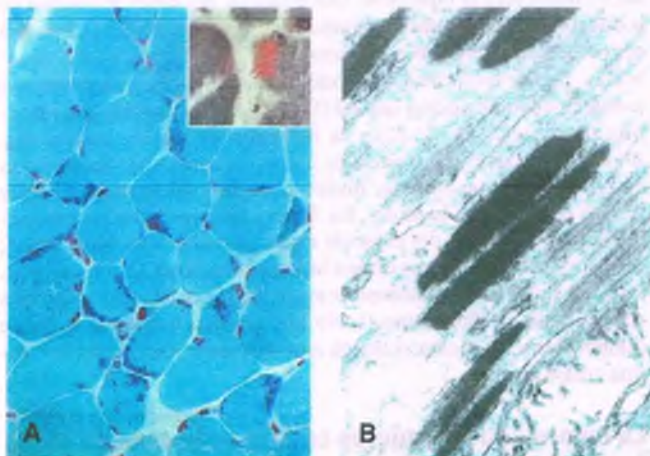


Figura 27-12. Miopatía de bastones (nemalina). **A.** Las fibras musculares contienen unos teñidos de bastones y gránulos (técnica de tinción tricrómica de Gomori modificada). Como se muestra en el recuadro, estos bastones tienden a localizarse en la periferia de la fibra cerca del núcleo. **B.** Al microscopio electrónico la misma biopsia muestra que las estructuras tienen forma de bastón y se derivan del disco Z.

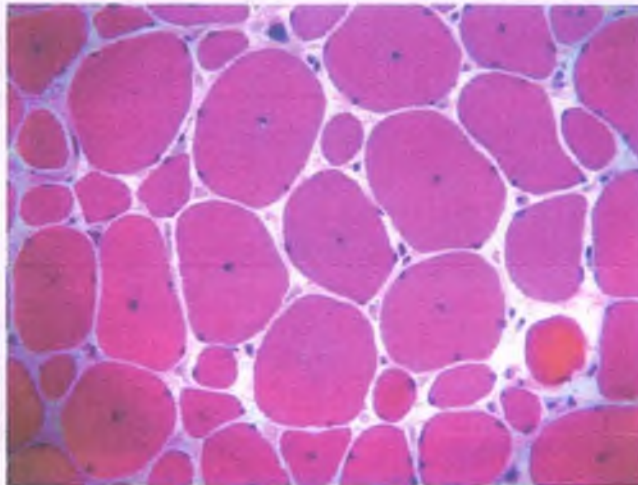


Figura 27-13. Miopatía nuclear central. Tinción de hematoxilina y eosina. Muchas fibras musculares contienen un solo núcleo central, y la mayor parte de las fibras musculares enfermas son muy pequeñas. Además, se observan líneas radiales emanando del núcleo central. Estas fibras se asemejan a la etapa final del miotubo durante el desarrollo fetal del músculo esquelético.



PATOLOGÍA: Hay un importante predominio de las fibras tipo I, que con frecuencia se presentan en la zona central del proceso de degeneración con pérdida de la capacidad de tinción con la técnica NADH-TR (fig. 27-11) y se extienden a lo largo de toda la fibra. Al microscopio electrónico, se aprecia la desaparición de mitocondrias y otros orgánulos membranosos en los núcleos centrales, con o sin desorganización de las miofibrillas. Los orgánulos membranosos tienden a condensarse alrededor del borde del núcleo central. En la periferia de la fibra muscular no hay hallazgos de importancia.

La anomalía del núcleo central puede semejar las fibras en diana presentes en caso de desnervación activa (fig. 27-23), aunque estas se caracterizan por tener un borde oscuro alrededor de zonas pálidas y no hay evidencia de desnervación en la enfermedad de núcleo central.

Las mutaciones del gen 1 para el receptor de rianodina también causan **hipertermia maligna**, una enfermedad potencialmente mortal desencadenada por la succinilcolina y algunos anestésicos, en particular el halotano, caracterizada por la rhabdomiólisis (v. cap. 8). Se debe tener en cuenta el riesgo de hipertermia maligna en algunos pacientes con enfermedad de núcleo central porque pueden coexistir en la misma persona. Sin embargo, los pacientes con hipertermia maligna con frecuencia no presentan cambios histológicos. La sospecha de hipertermia maligna se hace por el antecedente familiar y se confirma mediante una prueba de contracción muscular *in vitro*.

En la miopatía de bastones (nemalina) las inclusiones sarcoplasmáticas se derivan de la banda Z

La miopatía de bastones es un grupo de enfermedades en las que hay cúmulos de inclusiones en forma de bastones dentro del sarcoplasma del músculo esquelético. La enfermedad se llamaba en un principio miopatía nemalínica, debido a que las inclusiones dentro de la fibra muscular fueron interpretadas como madejas de hilo enredado. En realidad, son grupos de estructuras en forma de bastones.

En la forma clásica de miopatía congénita de bastones, los pacientes presentan hipotonía al nacimiento, diferente grado de retraso en el

desarrollo motor y alteraciones esqueléticas secundarias tales como xifoesciosis. Algunos muestran importantes daños en los músculos de la cara, la faringe y el cuello. Las formas tardías (de la infancia y del adulto) se caracterizan por la degeneración de algunos músculos, aumento en la concentración de creatina cinasa en suero y una evolución lenta o estacionaria.



PATOGENIA MOLECULAR: Se han descrito variantes con patrón de herencia autosómico dominante y recesivo. Los genes responsables de la miopatía de bastones mejor identificados son los de la nebulina (la más común), actina-a de músculo esquelético, tropomiosinas α y β y troponina T lenta. Las mutaciones en el gen para el receptor de rianodina también se relacionan con la formación de bastones nemalínicos.



PATOLOGÍA: Hay predominio variable de fibras tipo I y acumulación de estructuras en forma de bastón dentro del sarcoplasma. Los cúmulos de inclusiones por lo general se localizan en la región subsarcolematosa, cerca de los núcleos. Son de color rojo brillante a oscuro mediante la tinción tricrómica de Gomori modificada (fig. 27-12 A), pero con frecuencia no se observan con la técnica de hematoxilina y eosina. Estas inclusiones tienen forma de bastones y se originan en la banda Z, con la que tienen semejanza ultraestructural (fig. 27-12 B).

Los bastones se presentan en diferentes enfermedades neuromusculares, incluyendo la atrofia por deservación, la distrofia muscular y las miopatías inflamatorias. La tenotomía experimental (corte del tendón) induce la formación de bastones en el músculo cuando la inervación se mantiene intacta. Sin embargo en la miopatía de bastones, las inclusiones son la alteración patológica predominante.

La miopatía de núcleo central y la miopatía miotubular semejan la etapa miotubular de la embriogénesis



PATOGENIA MOLECULAR: La miopatía de núcleo central y la miopatía miotubular eran consideradas sinónimos con anterioridad. La miopatía de núcleo central es un grupo de enfermedades hereditarias heterogéneas desde el punto de vista clínico y genético que tienen en común la presencia de un núcleo de localización central en las células musculares esqueléticas. Se suele manifestar en la adolescencia y presenta un aumento moderado de la concentración de creatina cinasa en suero. Evoluciona de forma lenta y, al igual que la miopatía de bastones, se asemeja al llamado síndrome de distrofia muscular de cadera. Algunos pacientes presentan importante compromiso de los músculos de la cara y los extraoculares. En la mayoría de los casos hay ptosis bilateral. El gen responsable, dinamina 2, está involucrado en la endocitosis, el transporte a través de la membrana y el ensamblaje del centrosoma y la actina.

La miopatía miotubular es una enfermedad ligada al cromosoma X causada por mutaciones en el gen de la miotubularina. La miotubularina es una fosfatasa expresada en la mayoría de los tejidos que participa en las cascadas de señalización de la fosfatidilcolina, aunque su función precisa se desconoce. Desde el punto de vista clínico, la miopatía tubular se caracterizan por una importante hipotonía neonatal e insuficiencia respiratoria al nacimiento. Desde el punto de vista patológico, al igual que en la miopatía nuclear central, en la miopatía tubular los núcleos están situados en posición central dentro de ambos tipos de fibras.



PATOLOGÍA: En las biopsias hay predominio de las fibras tipo I (fig. 27-13), muchas de las cuales son pequeñas y redondas, con un solo núcleo central (de ahí el nombre de la enfermedad). Se asemeja a la etapa miotubular de la embriogénesis del músculo esquelético. Este aspecto inmaduro sugiere un posible defecto en la inervación de la fibra muscular, dado que la neurona motora inferior requiere una maduración posterior en relación con la fibra muscular. Sin embargo, las neuronas motoras inferiores de estos pacientes, incluida la placa neurona motora, no presentan anomalías demostrables.

Las formas de miopatía miotubular de inicio tardío se caracterizan desde el punto de vista morfológico por la presencia de fibras musculares más maduras, de mayor tamaño, con numerosas miofibrillas y un solo núcleo central.

Miopatías inflamatorias

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas, las cuales se caracterizan por debilidad muscular proximal simétrica, aumento en el nivel en suero de enzimas derivadas del músculo e inflamación no supurativa del músculo esquelético.

Se trata de enfermedades poco frecuentes, con una incidencia anual de 1 por cada 100 000 habitantes. *La dermatomiositis se presenta en niños y adultos, pero la polimiositis casi siempre aparece después de los 20 años de edad.* Ambas enfermedades son más frecuentes en mujeres que en hombres. Por el contrario, la miositis por cuerpos de inclusión por lo general se presenta después de los 50 años de edad y es tres veces más común en hombres que en mujeres.

Se piensa que estas miopatías tienen origen autoinmunitario debido a que 1) se presentan junto con otras enfermedades autoinmunitarias y del tejido conjuntivo; 2) los hallazgos patológicos sugieren daño de los miocitos por un mecanismo autoinmunitario; 3) existe presencia de autoanticuerpos en el suero, y 4) tanto la polimiositis como la dermatomiositis (pero no la miositis con cuerpos de inclusión) responden al tratamiento inmunodepresor. No se han identificado autoantígenos específicos en el músculo o los vasos sanguíneos, pero hay presencia de anticuerpos antinucleares y anticitoplasmáticos en todas estas enfermedades, con especificidad para diferentes antígenos.

Las características morfológicas más comunes de las miopatías inflamatorias son 1) presencia de células inflamatorias; 2) necrosis y fagocitosis de fibras musculares; 3) mezcla de fibras en regeneración y atroficas, y 4) fibrosis.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Todas las miopatías inflamatorias se manifiestan por debilidad muscular proximal y simétrica, que aumenta de forma gradual en el transcurso de semanas a meses. Los pacientes tienen problemas al realizar actividades simples que requieren el uso de los músculos proximales, incluyendo el levantamiento de objetos, subir escaleras o peinarse. La disfagia y la dificultad para mantener erguida la cabeza son reflejo de la debilidad de los músculos de la faringe y flexores del cuello. Algunos pacientes con miositis con cuerpos de inclusión presentan debilidad muscular distal de las extremidades, que equivale o excede la de los músculos proximales. En casos avanzados, puede afectar a los músculos respiratorios. El debilitamiento evoluciona en el transcurso de semanas o meses, y condiciona un desgaste muscular grave.

La dermatomiositis se distingue de otras miopatías por la presencia de un eritema característico en los párpados superiores, la cara, el tronco y, ocasionalmente, en otros sitios. Puede presentarse aislada o en asociación con esclerodermia, enfermedades mixtas del tejido conjuntivo y otras enfermedades autoinmunitarias. La presencia en hombres de edad madura se relaciona con mayor riesgo de cáncer epitelial, por lo general carcinoma pulmonar. La polimiositis y la miositis con cuerpos de inclusión no se relacionan con tumores.

En la polimiositis el daño muscular está mediado por células T citotóxicas

PATOGENIA MOLECULAR: En la polimiositis no hay microangiopatía detectable como sucede en la dermatomiositis (v. a continuación). En estas enfermedades, las fibras musculares sanas están inicialmente rodeadas por linfocitos T CD8⁺ (fig. 27-14) y macrófagos, después de que las fibras sufren degeneración. A diferencia del músculo normal, en la polimiositis el tejido muscular expresa antígenos del complejo principal de histocompatibilidad I. Es probable una etiología autoinmunitaria dado que las células T citotóxicas atacan los blancos antígenicos relacionados con las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad I.

Se desconoce la función patógena de los autoanticuerpos contra los antígenos antinucleares y ribonucleoproteínas citoplasmáticas en el daño muscular. En la polimiositis con frecuencia se detecta anti-Jo-1, un anticuerpo contra la histidilo ARNt sintetasa, junto con neumopatía intersticial, fenómeno de Raynaud y artritis no erosiva.

Las infecciones virales pueden anteceder a la polimiositis, pero los cultivos virales de músculo son negativos. Hay una miopatía inflamatoria indistinguible de la polimiositis presente en muchos casos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), pero se desconoce el papel que tiene el virus en esta enfermedad.

PATOLOGÍA: Las células inflamatorias infiltran el tejido conjuntivo principalmente dentro de los haces musculares (es decir, inflamación endomisial) e invade fibras musculares al parecer sanas (fig. 27-14). La angiopatía está ausente. Hay fibras aisladas en degeneración y otras en regeneración distribuidas en toda la fibra. En la polimiositis no hay atrofia perifascicular (v. a continuación).

La miositis por cuerpos de inclusión se caracteriza por la presencia de depósitos de amiloide-β

La miositis por cuerpos de inclusión se asemeja a la polimiositis desde el punto de vista patológico, con presencia de necrosis y regeneración de fibras únicas, con predominio de células T citotóxicas en el endomisio. Hay presencia de gránulos basófilos en el borde de las vacuolas hendidas (vacuolas ribeteadas) dentro de las fibras musculares. Las fibras también presentan pequeñas inclusiones citoplasmáticas eosinófilas, por lo general cercanas a las vacuolas ribeteadas (fig. 27-15 A, B). Dichas inclusiones se observan con la tinción de rojo Congo y representan una forma de amiloide intracelular (fig. 27-15 C) que presenta reacción inmunológica a la proteína de amiloide-β, el mismo tipo que se observa en las placas seniles de la enfermedad de Alzheimer. También presentan otras proteínas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, como tau fosforilada, α-sinucleína, ubiquitina y presenilinas (v. cap. 28). Parkin, una proteína asociada con la enfermedad de Parkinson hereditaria, así como con la proteína precursora de priones, también se ha localizado en los cuerpos de inclusión. La importancia patógena de estas inclusiones es desconocida. Hay pequeños grupos de fibras anguladas. Al microscopio electrónico, los gránulos de las vacuolas ribeteadas contienen espirales membranosas. Hay presencia de filamentos característicos cerca de las vacuolas ribeteadas (fig. 27-15 D). Entre las características patognomónicas de la miositis por cuerpos de inclusión se encuentran la presencia de cuerpos de inclusión positivos para la tinción de rojo Congo y filamentos característicos en el citoplasma (o rara vez en el núcleo) de las fibras musculares. Hay una variante con herencia autosómica recesiva que presenta las mismas características pero se manifiesta en la adolescencia o en la edad adulta.

La dermatomiositis es causada por una microangiopatía inmunitaria

PATOGENIA MOLECULAR: Esta miopatía se caracteriza por el depósito de complejos inmunitarios IgG, IgM y factores del complemento, incluyendo el complejo de ataque de membrana C5b-9 en las paredes de los capilares y otros

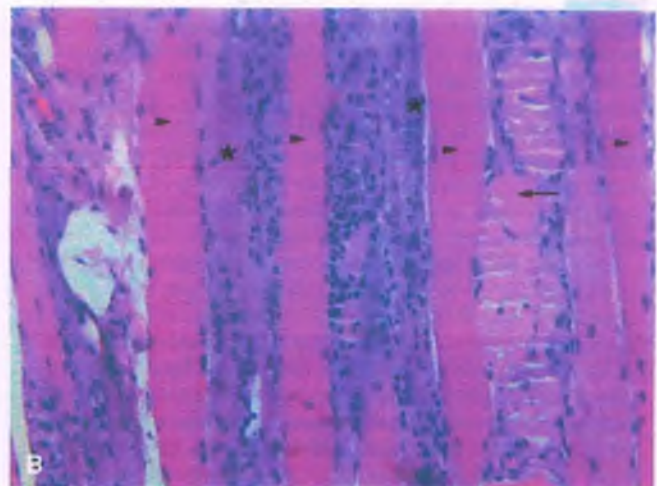
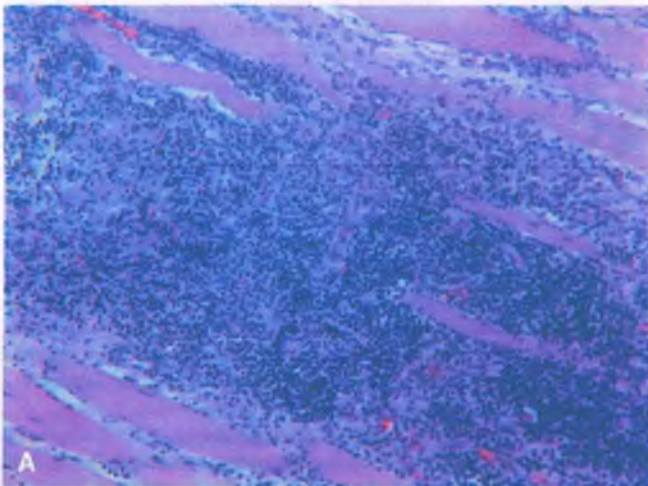


Figura 27-14. Polimiositis. A. Tinción de hematoxilina y eosina. Corte de músculo afectado por miopatía inflamatoria. Las células inflamatorias mononucleares infiltran principalmente el endomisio. En el área también se observa necrosis de una sola fibra. **B.** En la región de curación de la miopatía inflamatoria se observan fibras intactas (*puntas de flecha*), fibras necróticas (*flecha*) y fibras en regeneración caracterizadas por núcleos de mayor tamaño y citoplasma basófilo (*asterisco*).

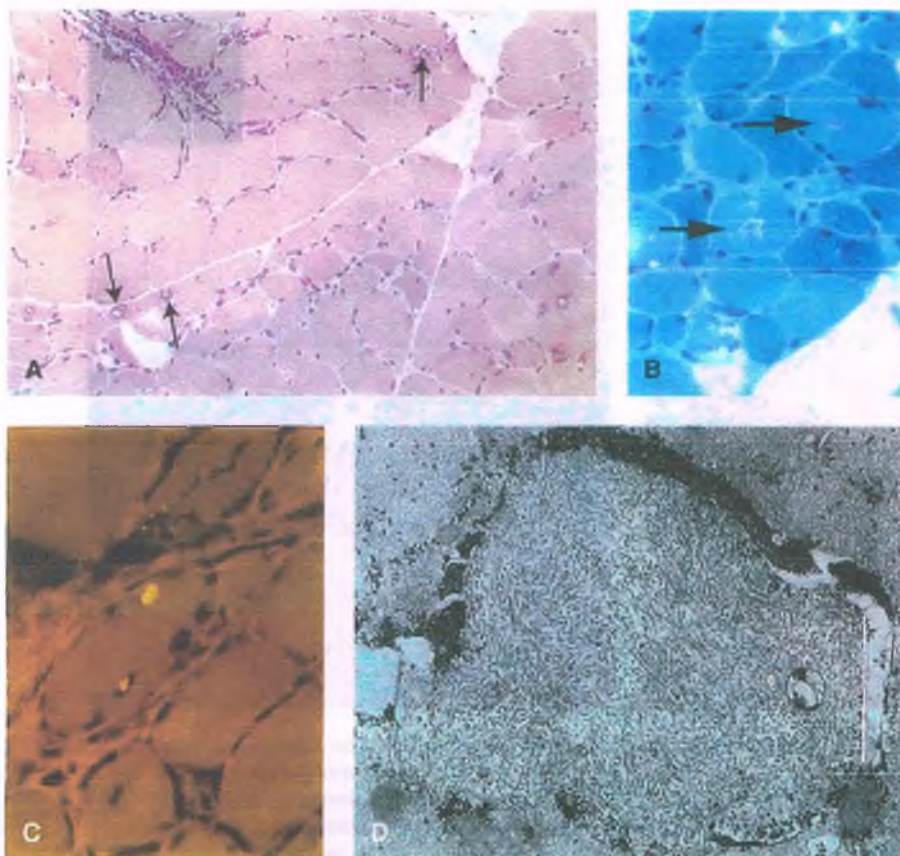


Figura 27-15. Miositis por cuerpos de inclusión. **A.** Tinción de hematoxilina y eosina. La miositis por cuerpos de inclusión se asemeja a la polimiositis, pero las fibras musculares también presentan vacuolas ribeteadas (*flechas*) que corresponden a lisosomas aumentados de tamaño. **B.** Con la tinción tricrómica de Gomori modificada se aprecian gránulos basófilos en los bordes de las vacuolas. **C.** Tinción de rojo Congo. Los cuerpos de inclusión muestran poca afinidad por el colorante “congofilia”, pero el color es más intenso debido a que se ha resaltado mediante excitación con fluorescencia. **D.** En la micro fotografía electrónica se observan los filamentos característicos en los cuerpos de inclusión amiloides.

vasos sanguíneos; 2) microangiopatía con pérdida de capilares; 3) signos de lesión y atrofia de miofibrillas, y 4) infiltrados perivasculares con linfocitos B y células T cooperadoras CD4⁺ (fig. 27-16). Estas características indican que el daño al músculo en la dermatomiositis está mediado principalmente por anticuerpos citotóxicos fijadores de complemento contra los capilares del músculo esquelético. El complemento identificado en los capilares antes de la inflamación o daño a las fibras musculares es el hallazgo más específico en la dermatomiositis. Se piensa que esta microangiopatía conlleva una lesión isquémica de fibras musculares individuales y que en algunos casos llega a producir atrofia de la fibra. Pueden aparecer verdaderos infartos cuando afecta a las arterias intramusculares mayores. El eritema, que caracteriza desde el punto de vista clínico a la dermatomiositis con respecto a otras miopatías inflamatorias, quizás se debe a esta misma microangiopatía.



PATOLOGÍA: Hay infiltración de linfocitos alrededor de los vasos sanguíneos y en el tejido conjuntivo del perimisio. Presencia de células B y T, con aumento de la proporción células T, CD4⁺(cooperadores): CD8⁺ (citotóxicos/supresores). La presencia de complejos inmunitarios en las paredes de los vasos sanguíneos (fig. 27-16, recuadro) se relaciona con una microangiopatía. Los vasos sanguíneos intramusculares presentan hiperplasia endotelial, trombos de fibrina y obstrucción de capilares. En la periferia de los fascículos se observan una o más capa de fibras atroficas (atrofia perifascicular; fig. 27-16). La combinación de atrofia perifascicular y complejos inmunitarios en las paredes capilares es prácticamente diagnóstica de dermatomiositis, aun sin presencia de inflamación. La

tinción anormal del tejido conjuntivo endomisial con la reacción de fosfatasa alcalina denota daño a los vasos sanguíneos.

Puede haber vasculitis del músculo esquelético como parte de una vasculitis sistémica

La vasculitis del músculo esquelético se presenta en la poliarteritis nudosa, la granulomatosis de Wegener, enfermedades vasculares del colágeno y enfermedades por hipersensibilidad mediada por complejos inmunitarios. En estos casos, el músculo esquelético puede presentar cambios neurogénicos secundarios y daño a los nervios.

Miastenia grave

La miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria adquirida caracterizada por fatiga anormal del músculo causada por anticuerpos contra el receptor de acetilcolina en la unión neuromuscular. Se presenta en todas las razas y es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres. Por lo general se inicia en adultos jóvenes, pero hay casos descritos tanto en niños como en personas muy ancianas.



PATOGENIA MOLECULAR: En la miastenia grave, los anticuerpos se unen a los receptores para acetilcolina de la placa neuromotora. La activación del complemento

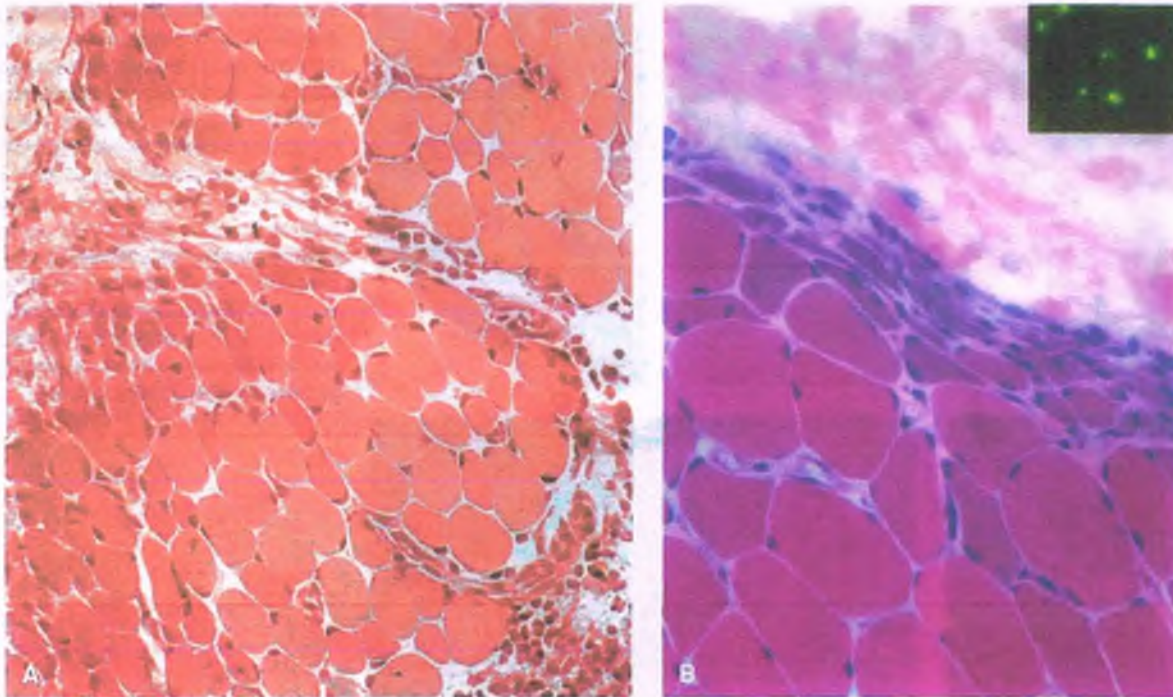


Figura 27-16. Dermatomyositis. **A.** Tinción de hematoxilina y eosina. Presencia de infiltrado de células inflamatorias, sobre todo en el perimio más que en el endomio. En la periferia de los fascículos musculares se observa principalmente atrofia y daño de fibras musculares, lo que da como resultado un patrón de lesión característico de la dermatomyositis, denominado atrofia perifascicular. **B.** La imagen con mayor aumento de la *atrofia perifascicular* permite apreciar el aplanamiento y la contracción de fibras en la periferia del fascículo. Mediante inmunofluorescencia (*recuadro*) se observa que las paredes de muchos de los capilares presentan C5b-9 (complejo de ataque de membrana), lo que indica la alteración característica de la microcirculación en la dermatomyositis. Algunas pocas fibras en regeneración también se tiñen con esta técnica.

conduce a derrame de las porciones terminales ricas en receptores para acetilcolina en los pliegues de la unión neuromuscular. Los anticuerpos IgG bivalentes también reaccionan de forma cruzada con los receptores proteínicos que persisten en la membrana postsináptica. Esto hace más rápida la endocitosis del receptor de acetilcolina en relación con la velocidad de remplazo por la fibra muscular. La combinación de la reducción del área de la membrana postsináptica, la disminución del número de receptores de acetilcolina por unidad de superficie y el ensanchamiento del espacio sináptico imposibilita la transmisión de señales, ocasionando debilidad muscular y tendencia anormal a la fatiga. Los anticuerpos contra el receptor no bloquean directamente la unión de la acetilcolina para evitar la conducción neuromuscular.

La mayoría de los pacientes con miastenia grave presentan hiperplasia del timo, y alrededor del 15% se acompaña de timoma. La extirpación quirúrgica del tejido tímico hiperplásico o del timoma es un tratamiento por lo general efectivo de la enfermedad. Los receptores de acetilcolina están presentes en la superficie de algunas células tímicas tanto en el timoma como en la hiperplasia del timo. Así, los linfocitos T del timo pueden activar a los linfocitos B para producir anticuerpos contra el receptor.



PATOLOGÍA: Con el microscopio óptico se puede observar atrofia de fibras tipo II y conjuntos localizados de linfocitos dentro de los fascículos. Sin embargo, con el microscopio electrónico se hace evidente que casi todas las placas terminales musculares son anormales, incluso en los músculos que no están debilitados. Se observa aplanamiento de los pliegues sarcolémicos secundarios por destrucción, pérdida de crestas y ensanchamiento de hendiduras.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La gravedad de la enfermedad es muy variable, y los síntomas tienden a agravarse y remitir como en otras enfermedades autoinmunitarias. La debilidad de los músculos extraoculares es por lo general grave y causa ptosis y diplopía. Algunas veces, la enfermedad está limitada a estos músculos. Por lo general, avanza alcanzando otros músculos (p. ej., aquellos relacionados con la deglución o los situados en el tórax y las extremidades). Los pacientes con miastenia grave con frecuencia presentan otras enfermedades autoinmunitarias.

La mortalidad general por miastenia grave es de alrededor del 10%, casi siempre porque el debilitamiento muscular conduce a insuficiencia respiratoria. Además de la timectomía, se usan corticoesteroides, metotrexato y medicamentos antiacetilcolinesterasa, tanto solos como combinados. La plasmaféresis reduce la cantidad de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, pero la mejoría clínica es de corta duración.

Síndrome de Lambert-Eaton

El síndrome de Lambert-Eaton es una enfermedad paraneoplásica que se manifiesta con debilidad, desgaste y fatiga de los músculos de las extremidades y el tronco. También conocido como **síndrome miasténico-miopático**, suele estar relacionado con el carcinoma pulmonar de células pequeñas, pero también con otras enfermedades malignas, y es raro en ausencia de algún cáncer subyacente. Los estudios neurofisiológicos sugieren un defecto en la liberación de acetilcolina en las terminales nerviosas. La IgG de los pacientes puede transferir la enfermedad a ratones en modelos experimentales. Los autoanticuerpos IgG patógenos actúan sobre los canales del calcio sensibles al voltaje

expresados en las terminales nerviosas motoras y en las células del cáncer pulmonar. Estos canales del calcio son necesarios para la liberación de acetilcolina y están muy disminuidos en las membranas presinápticas de estos pacientes, de manera que hay una reducción de la capacidad de conducción neuromuscular. El síndrome de Lambert-Eaton responde adecuadamente al tratamiento con corticoesteroides.

Enfermedades congénitas del metabolismo

El músculo esquelético está afectado dramáticamente por diversas enfermedades endocrinas y metabólicas, tales como el síndrome de Cushing, la enfermedad de Addison, el hipotiroidismo, hipertiroidismo (v. cap. 21) y complicaciones relacionadas con la insuficiencia hepática o renal. A continuación sólo se hará mención de las enfermedades hereditarias primarias del metabolismo musculoesquelético que dan lugar a alteraciones en la función muscular.

Las enfermedades por depósito de glucógeno son trastornos genéticos que afectan al músculo en grado variable

Las enfermedades por depósito de glucógeno (glucogenosis) se heredan de forma autosómica recesiva, y se caracterizan por una incapacidad para la degradación del glucógeno (v. cap. 6). Hay muchas glucogenosis, pero sólo algunas de ellas afectan al músculo esquelético. Sólo se describen las glucogenosis más importantes que afectan al músculo esquelético.

Glucogenosis tipo II (deficiencia de ácido maltasa [α -1,4-glucosidasa], enfermedad de Pompe)

PATOGENIA MOLECULAR: Hay varias mutaciones que afectan la actividad de la maltasa ácida muscular y que producen diferentes síndromes clínicos. La maltasa ácida es una enzima lisosomal que se expresa en todas las células y participa en la degradación del glucógeno. Cuando hay deficiencia de la enzima, el glucógeno no puede ser catalizado, por lo que se acumula dentro de los lisosomas y permanece unido a la membrana (fig. 27-17 B).



PATOLOGÍA: En todas las variantes de glucogenosis debidas a deficiencia de maltasa ácida, los cambios morfológicos son característicos y casi siempre patognomónicos (fig. 27-17 A). En la forma grave, la enfermedad de Pompe, el músculo presenta acumulación masiva de glucógeno unido a la membrana. Los miofilamentos y otros orgánulos sarcoplasmáticos están ausentes. De manera sorprendente, la regeneración es escasa, y hay presencia de células satélite al parecer inactivas en las superficies de las fibras musculares que han sido destruidas casi por completo por la enfermedad.

Las variantes tardía de la infancia, juvenil y de inicio en la adultez de las glucogenosis tipo II son más leves. Los cambios varían desde miopatía vacuolar evidente identificada en el estudio histológico de rutina hasta acumulación mínima de partículas de glucógeno unido a la membrana, que sólo son detectables mediante el microscopio electrónico. Las vacuolas observadas con el microscopio óptico pueden estar vacías o contener glucógeno.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La enfermedad de Pompe se presenta en neonatos y niños pequeños, y es la forma más grave de deficiencia de maltasa ácida. Los pacientes presentan hipotonía y arreflexia, y el cuadro clínico semeja la enfermedad de Werdnig-Hoffmann (v. a continuación en la sección sobre desnervación). Algunos pacientes presentan hipertrofia lingual y cardiomegalia, y mueren por insuficiencia cardíaca en los primeros 2 años de vida. Afecta a muchos tejidos, pero los más significativos son el músculo esquelético y cardíaco, el SNC y el hígado. La concentración de creatina cinasa en suero está moderadamente aumentada. Las formas de inicio tardío de la enfermedad suelen ser más leves pero de evolución inexorable. El glucógeno se acumula en otros órganos, pero las manifestaciones clínicas de la enfermedad suelen estar limitadas al músculo.

Glucogenosis tipo III (deficiencia de enzima desramificadora, enfermedad de Cori, dextrinosis límite, deficiencia de amilo-1,6-glucosidasa)



PATOGENIA MOLECULAR: Las glucogenosis tipo III son enfermedades raras, con patrón de herencia autosómico recesivo, que afectan a niños o adultos. Debido a

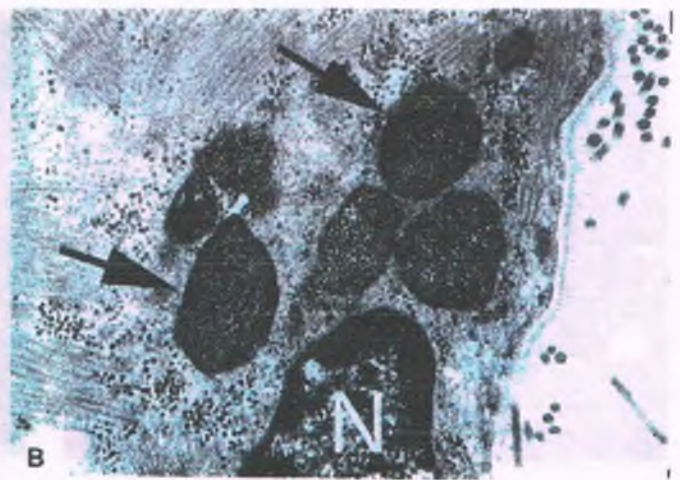
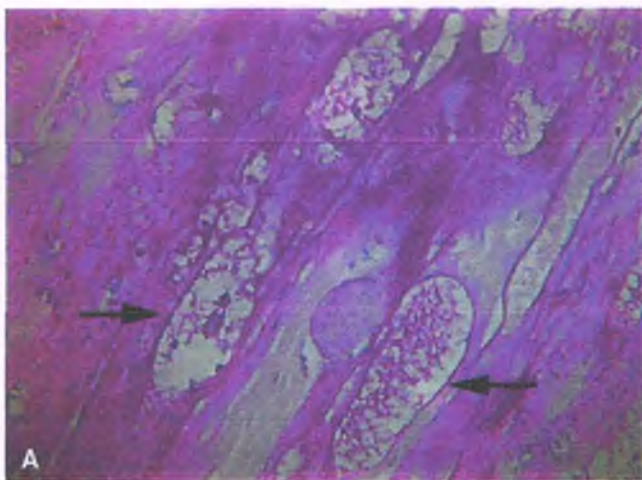


Figura 27-17. Deficiencia de maltasa ácida de inicio en la edad adulta. A. Mediante la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) se observan grandes vacuolas ocupadas con gránulos de glucógeno PAS-positivos (flechas). B. En la microfotografía electrónica se observan gránulos de glucógeno unidos a la membrana (flechas). La estructura señalada con N corresponde a un núcleo.

la ausencia de enzima desramificadora, la fosforilasa hidroliza los enlaces 1,4-glucosídicos de las cadenas de glucosa terminal del glucógeno, pero no más allá de los puntos de ramificación. Son habituales la hepatomegalia y el retraso del crecimiento. Los síntomas musculares varían, y el más grave y consistente se relaciona con una disfunción hepática en los niños.

Glucogenosis tipo V (enfermedad de McArdle, deficiencia de miofosforilasa)

PATOGENIA MOLECULAR: La glucogenosis tipo V es una miopatía metabólica más común, que por lo general no es progresiva y produce debilitamiento grave. La enzima deficiente, la miofosforilasa, es específica del músculo esquelético. Cuando esta enzima está ausente, el glucógeno presente en el músculo esquelético no puede ser dividido a cadenas 1,4-glucosídicas para producir glucosa para la obtención de energía durante la actividad física. De esta manera, se presentan contracturas musculares durante el ejercicio. Los pacientes tampoco pueden producir lactato durante el ejercicio anaerobio. Este defecto es el fundamento en la prueba metabólica para diagnosticar la enfermedad.

PATOLOGÍA: El tejido puede tener un aspecto completamente normal, excepto por la ausencia de actividad de la fosforilasa. Sin embargo, suele haber evidencias sutiles de acumulación anormal de gránulos de glucógeno dentro del sarcoplasma, principalmente en la región subsarcolémica (fig. 27-18). El diagnóstico específico se puede hacer mediante reacción histoquímica específica para miofosforilasa, pero debe ser confirmado mediante un estudio bioquímico de la actividad enzimática del músculo o por análisis de ADN genómico.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Si los pacientes evitan realizar ejercicio extenuante, la deficiencia de miofosforilasa no interfiere de manera importante con la vida diaria. Sin embargo, cuando se realiza ejercicio prolongado, vigoroso, puede ocasionar necrosis diseminada de miofibrillas y liberación de proteínas musculares solubles tales como la creatina cinasa y la mioglobina hacia

la circulación. De hecho, este fenómeno produce mioglobinuria e insuficiencia renal.

La biopsia de músculo se debe realizar varias semanas después del episodio sintomático para permitir la regeneración del músculo.

Glucogenosis tipo VII (deficiencia de fosfofructocinasa, enfermedad de Tarui)

PATOGENIA MOLECULAR: Las deficiencias de fosfofructocinasa es menos común que la enfermedad de MacArdle, pero produce un síndrome idéntico. La fosfofructocinasa cataliza la conversión de fructosa-6-fosfato hacia fructosa-1,6-difosfato, que es una enzima clave en la vía de Embden-Meyerhof. En el músculo, esta enzima posee cuatro subunidades idénticas (M^4), en tanto que los eritrocitos contienen dos sub unidades diferentes, (M y L), cada una bajo control genético por separado. La deficiencia genética de la subunidad muscular produce ausencia total de la actividad de la fosfofructocinasa muscular, pero reduce la de los eritrocitos en un 50%. En estos últimos, la enzima activa residual está formada por cuatro subunidades L normales.

Los pacientes con glucogenosis tipo VII con frecuencia presentan anemia leve o bajo grado de embolia, pero la histología muscular semeja a la enfermedad de MacArdle, excepto por que hay actividad de la fosforilasa. Por el contrario, mediante la reacción histoquímica para fosfofructocinasa la tinción es mínima o nula. El diagnóstico se confirma mediante análisis bioquímico de la actividad enzimática del músculo.

Las miopatías por lípidos son causadas por un defecto en el metabolismo de las grasas

En ocasiones, la biopsia de músculo de los pacientes con intolerancia al ejercicio o debilidad muscular presenta un exceso de lípidos neutrales. Esto tiene lugar en diferentes enfermedades metabólicas que afectan el metabolismo lipídico, de las cuales se han identificado más de una docena. En resumen, las miopatías lipídicas pueden incluir deficiencias en 1) el transporte de ácidos grasos al interior de las mitocondrias (síndromes por deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina-palmitila); 2) una variedad de enzimas que participan en la β -oxidación de ácidos grasos; 3) enzimas

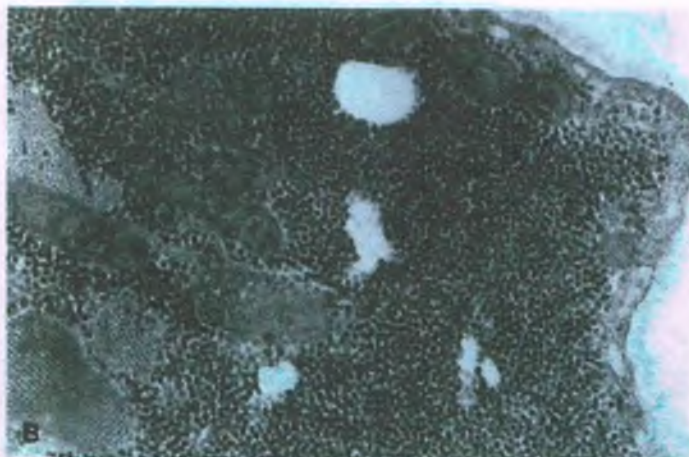
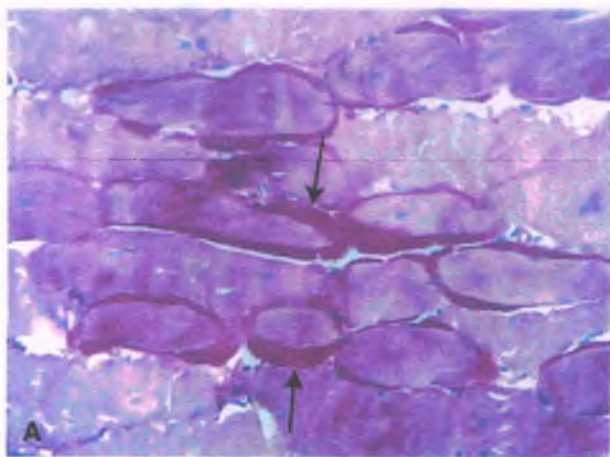


Figura 27-18. Enfermedad de MacArdle (deficiencia de miofosforilasa). A. Importante acumulación de glucógeno demostrada mediante la tinción de ácido periódico de Schiff (PAS) de distribución subsarcolémica (flechas). B. Con el microscopio electrónico se observa una masa anormal de partículas de glucógeno justo por debajo del sarcolema. El glucógeno no está rodeado por una membrana, a diferencia de los depósitos lisosomales de glucógeno en la deficiencia de maltasa ácida.

de la cadena respiratoria, y 4) el uso de triglicéridos. En esta sección, sólo se describen las alteraciones en el metabolismo de la carnitina.

Deficiencia de carnitina

La carnitina, que es sintetizada en el hígado y es abundante en el músculo esquelético, es necesaria para el transporte de ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria. La deficiencia de carnitina en el músculo es una enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por debilidad progresiva de músculos proximales y atrofia, con frecuencia acompañada de signos de desmielinización y neuropatía periférica. La ausencia de carnitina favorece la acumulación masiva de gotas de lípidos en el sarcoplasma fuera de la mitocondria, que es fácilmente identificable en las biopsias de músculo (fig. 27-19). En algunos casos, el tratamiento con carnitina oral mejora los síntomas. La deficiencia de carnitina en el músculo esquelético también se presenta como parte de algunas enfermedades sistémicas que afectan al SNC, al corazón y al hígado. Se acompaña de malformaciones estructurales de las mitocondrias.

Deficiencia de palmitoiltransferasa de carnitina

Como en la deficiencia de carnitina, los pacientes con deficiencia de palmitoiltransferasa de carnitina no pueden metabolizar ácidos grasos de cadena larga, lo que produce una incapacidad para el transporte de estos lípidos al interior de las mitocondrias para la β -oxidación. Después de realizar ejercicio intenso, estos pacientes presentan dolor muscular, y pueden desarrollar mioglobinuria. El ayuno prolongado puede ocasionar estos mismos síntomas. Después de estas manifestaciones, las fibras se regeneran y se recupera la estructura muscular. Las biopsias presentan características microscópicas normales, el diagnóstico se hace de acuerdo a la determinación bioquímica de la actividad de la enzima palmitoiltransferasa carnitina.

Las enfermedades mitocondriales se producen por mutaciones del ADN nuclear y mitocondrial

Los defectos hereditarios del metabolismo mitocondrial son raros, pero son un grupo importante desde el punto de vista conceptual. Históricamente,

las enfermedades del músculo fueron descritas primero y se denominaron miopatías mitocondriales, pero otras afectan al SNC y el músculo y se conocen como **encefalomiopatías mitocondriales**. Puede afectar al sistema nervioso, el músculo esquelético, el corazón, los riñones y otros órganos en diferentes combinaciones como parte de una enfermedad multisistémica.

Las enfermedades mitocondriales hereditarias se clasifican en dos grandes grupos desde el punto de vista genético; es decir, defectos en el ADN nuclear (ADNn) o en el ADN mitocondrial (ADNmt). Se han identificado mutaciones puntuales, supresiones y duplicaciones del ADNmt vinculadas a diversas encefalomiopatías mitocondriales graves. A continuación se describe este grupo de síndromes.

PATOGENIA MOLECULAR: Los genes para la mayoría de las proteínas mitocondriales están en el ADNn, pero el ADNmt codifica 13 de las aproximadamente 80 subunidades de polipéptidos de los complejos de la cadena respiratoria. Los defectos en estas proteínas producen encefalomiopatías mitocondriales.

A diferencia de la herencia mendeliana de las mutaciones del ADNn, las enfermedades mitocondriales se transmiten por el ADNmt materno, que sólo está presente en los óvulos. El cigoto y las células que se derivan presentan muchas mitocondrias, cada una de las cuales contiene ADN mitocondrial materno. Las mutaciones en el ADNmt se transmiten de manera aleatoria en las siguientes generaciones de células. Durante el desarrollo fetal o en edad posterior, algunas células pueden contener el genoma mutado en forma exclusiva (homoplasmia mutada), otras sólo tener genoma normal (homoplasmia de tipo natural) y otras más contener una población mixta mutada y normal de DNAm (heteroplasmia). La expresión clínica de la enfermedad producida por una mutación determinada del ADNmt depende de la proporción del contenido total de genoma mitocondrial mutado. *La fracción de ADNmt debe exceder un umbral crítico después del cual la enfermedad mitocondrial produce sintomatología.* Este umbral varía en diferentes órganos y quizás tiene relación con los requerimientos de energía celular.

PATOLOGÍA: En el músculo esquelético, los defectos en el ADNmt producen acumulación de mitocondrias, que pueden detectarse con la tinción tricrómica de Gomori modificada, con la que aparecen como zonas de material granular rojizo en el sarcoplasma (fig. 27-20 A). Esto es lo que se conoce como un patrón en **fibra rasgada roja**, dado el contorno irregular de estos depósitos alrededor de la fibra muscular. Las tres subunidades del complejo IV (citocromo oxidasa) son codificadas por el ADNmt y son necesarias para que el transportador de electrones ensamblado sea funcional. Las mutaciones patogénicas del ADNmt pueden impedir la actividad del complejo IV, de manera que las fibras rojas rasgadas por lo general son deficientes en actividad de la citocromo oxidasa (fig. 27-20 B). Por el contrario, se tiñe con intensidad para SDH (complejo II); este complejo es codificado en forma exclusiva por ADNn (fig. 27-20 C). Este aumento de SDH quizás es reflejo de la proliferación mitocondrial. Los defectos en las mitocondrias causan atrofia de miofibrillas y acumulación de lípidos y glucógeno en el sarcoplasma. En el nivel ultraestructural, las mitocondrias pueden presentar inclusiones paracrystalinas muy importantes (fig. 27-20 D).

La muerte de células nerviosas y astrocitosis se produce en el SNC. El aumento de fibras rojas rasgadas y fibras negativas a la reacción de la citocromo oxidasa también se observa en pacientes ancianos con debilidad muscular sin causa evidente ("citopatía mitocondrial del anciano"), quizás debida a un aumento en el número de mitocondrias mutadas debido a la edad avanzada. La fibras rojas

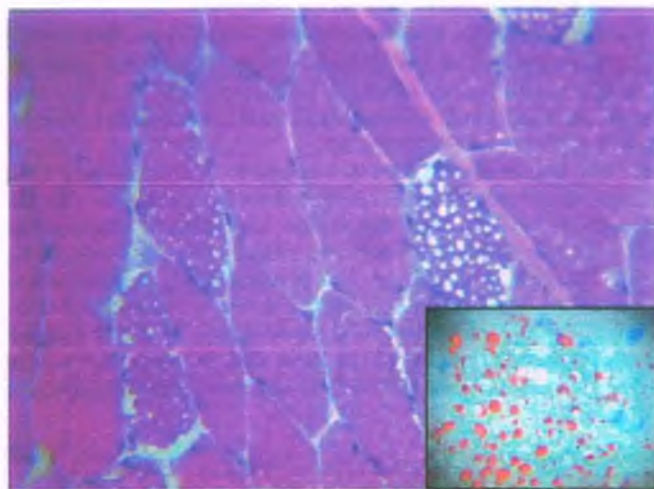


Figura 27-19. Miopatía por depósito de lípidos. Tinción de hematoxilina y eosina de un corte de tejido congelado. Se observan numerosas vacuolas citoplasmáticas en las fibras musculares. La tinción con rojo oleoso-orceína (recuadro) demuestra que las vacuolas citoplasmáticas contienen lípidos neutros.

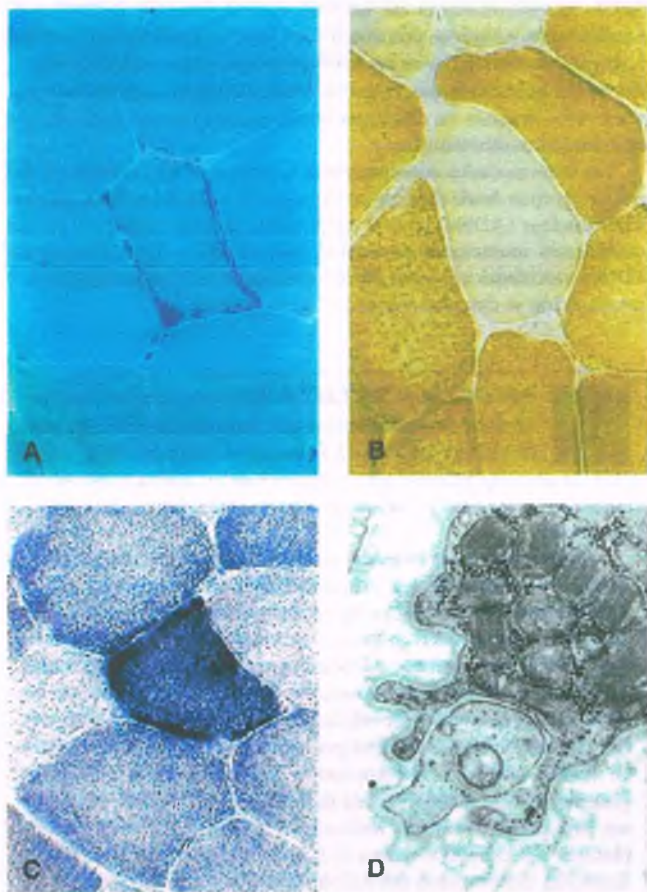


Figura 27-20. Miopatía mitocondrial causada por pérdida de ADN mitocondrial (ADNmt). A. Tinción tricrómica de Gomori modificada. Fibra roja rasgada con importante proliferación de mitocondrias de color rojizo y aspecto granular localizadas principalmente en la región subsarcolematosa. B. Fibra roja rasgada carente de tinción histoquímica con la citocromo oxidasa (fibra con centro pálido). Las tres subunidades de este transportador de electrones son codificadas por ADNmt, y las mutaciones interfieren con la función de la fibra. C. Tinción con succinato deshidrogenasa (SDH). Fibra roja rasgada con sobreexpresión de SDH, una enzima codificada en su totalidad por el ADN nuclear (ADNn). D. Imagen de microscopía electrónica en la que se observa que las mitocondrias tienen anomalías ultraestructurales, incluyendo inclusiones paracristalinas.

rasgadas, las fibras negativas a la citocromo oxidasa y las inclusiones intramitocondriales paracristalinas son características de la enfermedad mitocondrial, pero no son específicas, ya que también se presentan en algunas distrofias musculares, en la miositis con cuerpos de inclusión y después del tratamiento con azatioprina. Por otro lado, la ausencia de estos cambios no descarta la presencia de una enfermedad mitocondrial.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las manifestaciones clínicas de las encefalomiopatías varían, pero por lo general se inician en la infancia. Algunos pacientes comienzan con debilidad muscular y posteriormente con enfermedad cerebral. Otros presentan síntomas del SNC con o sin debilidad muscular, aun cuando la biopsia de músculo indique la presencia de enfermedad

mitocondrial. Otros órganos, como el corazón, están afectados como parte de la presentación multisistémica de la enfermedad.

Se han descrito tres síndromes neurológicos: 1) **síndrome de Kearns-Sayre** (oftalmoplejía progresiva, degeneración pigmentaria de la retina, arritmias cardíacas y otras características); 2) **MELAS** (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de tipo accidente vascular), y 3) **MERRF** (epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas). La mayoría de los pacientes con síndrome de Kearns-Sayre presenta importante pérdida de ADNmt que no tiene patrón familiar. Tanto el MELAS como el MERRF por lo general se deben a mutaciones puntuales en los genes mitocondriales para la transferencia de ARNs, casi siempre, aunque no exclusivamente, ARNt para leucina (MELAS) y ARNt para lisina (MERRF). Las enfermedades genéticas mitocondriales se heredan a través del ADNmt materno. Otros síndromes que afectan a las proteínas mitocondriales codificadas por los genes del núcleo se heredan con patrón autosómico o ligado al cromosoma X.

La deficiencia de mioadenilato desaminasa es una causa frecuente de debilidad muscular leve



PATOGENIA MOLECULAR: En el músculo esquelético existe gran cantidad de adenosina monofosfato desaminasa (AMPDA), particularmente en las fibras tipo II. La AMP-DA es importante para la regulación del ciclo de las purinas y para mantener una adecuada proporción entre adenosina trifosfato/adenosina difosfato (ATP/ADP) durante el ejercicio. Un grupo de pacientes con debilidad muscular proximal leve e intolerancia al ejercicio carecen por completo de actividad de la AMP-DA. Es una enfermedad autosómica recesiva común, presente en el 1 al 2% de todas las biopsias musculares. La deficiencia de AMP-DA podría no ser una entidad clínica por separado, sino más bien una situación desencadenada por otras enfermedades neuromusculares.

La parálisis periódica familiar se debe a un fallo en el flujo de electrólitos

La parálisis periódica familiar incluye diversas enfermedades autosómicas dominantes caracterizadas por debilidad muscular episódica e incluso parálisis total, seguida de recuperación rápida. Estos trastornos son resultado de anomalías en el flujo de sodio y potasio dentro y fuera de las células musculares. Durante un ataque, la superficie de la fibra muscular no puede propagar los potenciales de acción, aunque la entrada de calcio desencadena la contracción. En las biopsias de músculo obtenidas durante el período de ataque no se observan anomalías de inicio reciente. En una etapa más tardía, aparecen cambios miopáticos leves permanentes y vacuolas sarcoplasmáticas. Estas vacuolas constituyen retículo sarcoplasmático y túbulos transversos dilatados o remodelados. En algunos casos, un subgrupo distinto de fibras (tipo IIB) presenta numerosos agregados tubulares derivados de la red tubular del retículo sarcoplasmático.



PATOGENIA MOLECULAR: Hay tres síndromes de parálisis periódica con características clínicas y genéticas distintas, hipopotasiémico, hiperpotasiémico y normopotasiémico. El tipo hipopotasiémico está relacionado con mutaciones en el gen que codifica un canal del calcio regulado por voltaje en el músculo esquelético; las formas hiperpotasiémica y

normopotasiémica se deben a mutaciones en el gen *SCN4A* en el cromosoma 17q, que codifica para el canal del sodio.

Rabdomiólisis

La rabdomiólisis es la destrucción de fibras musculares esqueléticas con liberación de mioglobina hacia la circulación sanguínea, que puede causar mioglobinuria e insuficiencia renal aguda. Esta enfermedad puede ser aguda, subaguda o crónica. Durante la rabdomiólisis aguda, los músculos se inflaman, son dolorosos y presentan debilidad profunda.

Los episodios de rabdomiólisis pueden ser desencadenados por diversos estímulos. Pueden ser complicaciones o presentarse después de un episodio de gripe. Algunos pacientes desarrollan rabdomiólisis con ejercicio aparentemente leve y probablemente tienen alguna forma de miopatía metabólica. Hay un espectro de disfunción muscular, desde el dolor (mialgia) hasta la rabdomiólisis, bien identificado, que se presenta durante el tratamiento con estatinas para disminuir el colesterol. La biopsia obtenida después de la recuperación suele mostrar un músculo con características morfológicas normales. La rabdomiólisis también puede surgir a raíz de un golpe de calor o una hipertermia maligna. En ocasiones el alcoholismo se relaciona con la rabdomiólisis tanto aguda como crónica.

Los cambios patológicos en la rabdomiólisis corresponden a una miopatía activa no inflamatoria con necrosis diseminada en las fibras musculares y diversos grados de degeneración. Se observan conjuntos de macrófagos y otras células inflamatorias dentro y alrededor de las fibras musculares.

Desnervación

La patología de la desnervación es reflejo de una lesión en la neurona motora inferior. El daño a la neurona motora inferior puede ser detectado en la biopsia de músculo, pero el patrón de desnervación no permite identificar la causa de la lesión. La morfología puede indicar si la desnervación es reciente o crónica, pero no permite hacer una distinción entre, por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica, una enfermedad de neuronas motoras, y la neuropatía secundaria a diabetes mellitus. Las lesiones de neurona motora superior, como la esclerosis múltiple o el accidente vascular, producen parálisis y atrofia, pero las neuronas inferiores en estos casos están intactas. Los cambios patológicos son reflejo de una atrofia difusa inespecífica más que de una atrofia secundaria a desnervación.

Cuando las fibras de músculo esquelético pierden contacto con su neurona motora inferior, en todos los casos se atrofia, lo que da lugar a una pérdida progresiva de miofibrillas. En el corte transversal, las fibras atroficas presentan una configuración angular característica, secundaria a la compresión que ejercen las fibras musculares sanas que están alrededor (fig. 27-21). Si la fibra no se reinerva, la atrofia evoluciona hasta la pérdida total de miofibrillas, con condensación de núcleos en los conglomerados. En una etapa terminal, las fibras musculares desaparecen y son reemplazadas principalmente por tejido adiposo.

Al inicio de la desnervación, las fibras presentan atrofia angular diseminada de forma irregular. Conforme la enfermedad avanza, estas fibras se localizan primero en pequeños grupos, para formar posteriormente conjuntos más grandes (fig. 27-21 B). Se tiñen con gran intensidad mediante esterasa inespecífica (fig. 27-22) y NADH-TR, a diferencia de lo que sucede con la atrofia causada por desuso o desgaste. Mediante la tinción con ATPasa, se observa que las fibras desnervadas son una combinación de tipo I y tipo II: **la desnervación no es selectiva para un solo tipo de neurona motora.**

Las "fibras en diana" (fig. 27-23) se presentan en el 20% de los casos de desnervación. Este cambio al parecer transitorio se presenta durante o poco después de la desnervación o reinervación, e indica que el proceso está activo. La lesión consiste en una zona central pálida dentro de la fibra muscular, la cual está rodeada por una zona de condensación que de hecho está circunscrita por una zona normal del sarcoplasma. Las fibras en diana son difíciles de observar con la tinción de hematoxilina y eosina, pero con la tinción de NADH-TR es fácil observar la zona central con escasa coloración, como reflejo de la disminución o ausencia de mitocondrias.

Cada episodio de desnervación es seguido por un esfuerzo de reinervación; si la desnervación es de evolución lenta, la reinervación será similar. Las terminales nerviosas de reciente formación hacen sinapsis con la fibra muscular en el sitio previo en la placa neuromuscular. Al igual que en la fase miotubular durante el desarrollo embrionario, los receptores nicotínicos de acetilcolina (receptores externos a la unión) cubren a las fibras musculares poco después de la desnervación. El estado de desnervación induce la generación de nuevas terminales nerviosas en los nervios adyacentes que se hayan conservado. Con la reinervación, los receptores externos a la unión nuevamente desaparecen del sarcolema excepto en el sitio de contacto sináptico.

En la desnervación crónica, la reinervación de cada unidad motora conservada crece de forma gradual. Conforme un tipo específico de neurona motora inferior inerva a un determinado grupo de fibras, se puede observar un tipo de fibras musculares adyacentes a otro tipo distinto. Este patrón, conocido como **agrupamiento por tipo**, es patognomónico de la desnervación seguida por reinervación (fig. 27-21 C).

Los pacientes con importante agrupamiento de fibras con frecuencia tienen síntomas como contracturas musculares además de debilidad muscular progresiva. Después de un solo episodio de desnervación, como sucede en la poliomielitis, la reinervación por lo general conduce a una notoria recuperación de la fuerza muscular. Años más tarde, mediante biopsia, se confirma el patrón de agrupamiento por fibras, con núcleos picnóticos diseminados. En estos casos, no hay fibras atroficas angulares y fibras en diana.

En ocasiones, en la biopsia se observa un predominio anormal de un tipo de fibra muscular (sea tipo I o tipo II), denominado **predominio de tipo**. Es una evidencia común de desnervación. Es posible que en este caso el proceso de reinervación pudiera haber favorecido a un tipo de neurona motora inferior respecto a otro.

Ocasionalmente, las fibras musculares pueden presentar necrosis o regeneración en enfermedades neuropáticas. En estos pacientes, el aumento moderado en la concentración de creatina cinasa en suero indica degeneración del músculo. Esto es común en las formas de evolución lenta de atrofia muscular espinal (p. ej., enfermedad de Kugelberg-Welander y de Kennedy [atrofia muscular espinobulbar ligada al cromosoma X]).

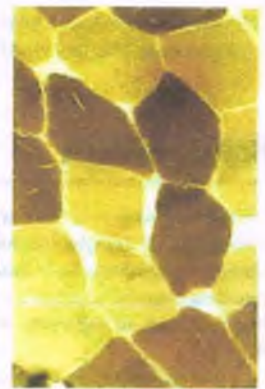
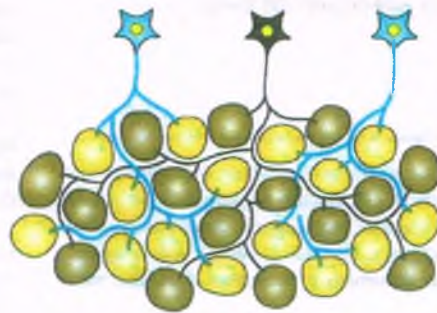
La atrofia muscular espinal se debe a una degeneración progresiva de las células del cuerno anterior

La atrofia muscular espinal es la segunda enfermedad autosómica recesiva más letal después de la fibrosis quística. La atrofia muscular espinal se clasifica en tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffmann), tipo II (intermedia) y tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander). En prácticamente todos los casos (99%) de atrofia muscular espinal, hay ausencia del gen para la supervivencia de la neurona motora (5q11.2-13.3).

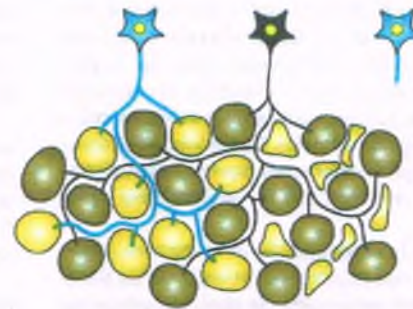
ENFERMEDAD DE WERNIG-HOFFMANN (ATROFIA MUSCULAR INFANTIL): En la enfermedad de Werdnig-Hoffmann los niños presentan debilidad muscular grave y progresiva, y rara vez sobreviven más allá del año de edad. La desnervación parece originarse en el útero después de la formación de las unidades motoras. Las características histológicas son prácticamente patognomónicas (fig.

Figura 27-21. Desnervación/reinervación. A. Como se observa en la microfotografía, mediante tinción con ATPasa, las fibras musculares tipo I (*pálidas*) y tipo II (*oscuras*) se encuentran intercaladas. En el esquema, dos neuronas (*azul*) inervan a las fibras musculares tipo I, y otras dos (*café*) inervan fibras tipo II. **B.** Desnervación; tinción de hematoxilina y eosina. En la desnervación temprana (leve), hay degeneración de partes del árbol axónico, lo que da como resultado atrofia angular de algunas fibras musculares tipo I y II (flechas). **C.** En la desnervación más avanzada (grave), todas las neuronas motoras inferiores o numerosos procesos axónicos presentan degeneración, formando pequeños grupos de fibras atroficas angulares (atrofia en grupo), que se observan como se muestra en la microfotografía. **D.** Reinervación; ATPasa miofibrilar. Conforme las neuronas sufren el proceso degenerativo, aquellas que se conservan dan lugar a nuevas terminales nerviosas y reinervan algunas de las fibras desnervadas. Estas fibras se convierten tanto en tipo I como en tipo II, de acuerdo al tipo de neurona que las reinerva. Este proceso da como resultado un menor número de unidades motoras que sin embargo son de mayor tamaño, así como la aparición de conjuntos de fibras de un tipo adyacentes a grupos del otro tipo, lo que produce un patrón conocido como "agrupamiento por tipo". En la imagen del microscopio se observa este tipo de agrupamiento. Esta imagen podría parecer normal excepto por la presencia de escasas fibras atroficas con la tinción con hematoxilina y eosina.

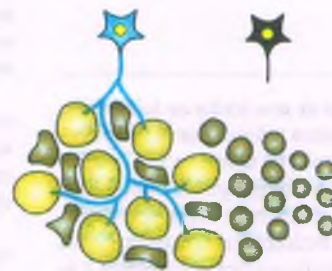
A Normal



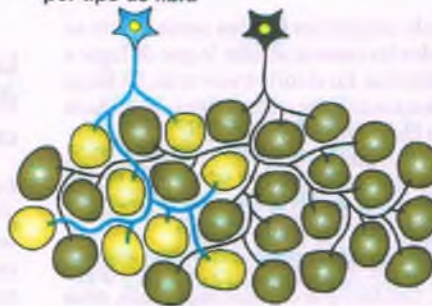
B Desnervación



C Atrofia en grupos



D Reinervación: agrupamiento por tipo de fibra



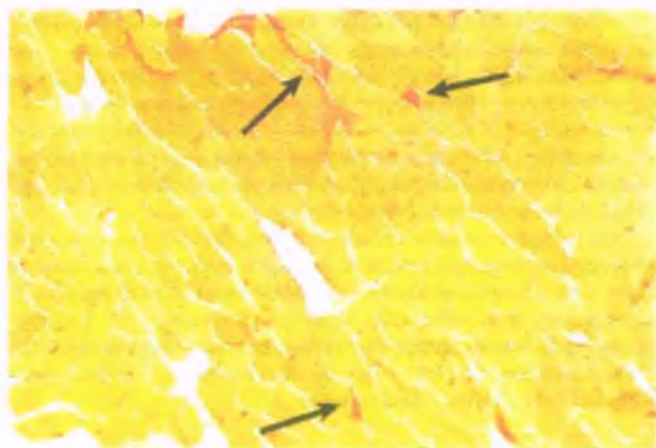


Figura 27-22. Desnervación. En este corte congelado de músculo bíceps sometido a una reacción con esterasa inespecífica, se observan escasas fibras atróficas angulares distribuidas de manera irregular (*flechas*) teñidas de color muy oscuro. Este patrón es muy característico de la atrofia por desnervación.

27-24). Se observan grupos de fibras atróficas, diminutas, redondas mediante la reacción con ATPasa tanto de tipo I como de tipo II. Hay también fascículos de fibras musculares normales y casi siempre grupos de fibras tipo I hipertróficas. Además de la ausencia del gen para la supervivencia de la neurona motora, hay un segundo gen (que codifica para la síntesis de una proteína inhibidora de la apoptosis neuronal) que se considera implicado en la patogenia de la enfermedad Werdnig-Hoffmann.

ENFERMEDAD DE KUGELBERG-WELANDER (ATROFIA MUSCULAR ESPINAL JUVENIL): Es una variante de inicio tardío de la atrofia muscular espinal y no necesariamente progresiva. Es frecuente que estos pacientes sean diagnosticados de distrofia muscular de cadera, pero el patrón electromiográfico de desnervación ayuda a hacer el diagnóstico. En las biopsias musculares se presentan características compatibles con una enfermedad neurogénica, pero que semejan una

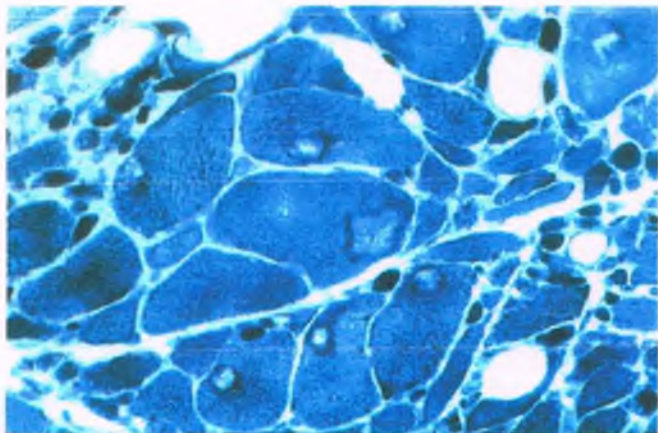


Figura 27-23. Fibra en diana. Corte transversal de músculo estriado tratado con tinción con reductasa de NADH-tetrazolio (NADH-TR) en la que destacan varias "fibras en diana," un hallazgo característico de algunos casos de desnervación. Debido a que la reacción enzimática origina un producto (formazán) que se fija de manera selectiva a los orgánulos membranosos, los centros de las zonas en diana aparecen desprovistos de mitocondrias y retículo sarcoplasmático. Las miofibrillas pueden estar íntegras o no.

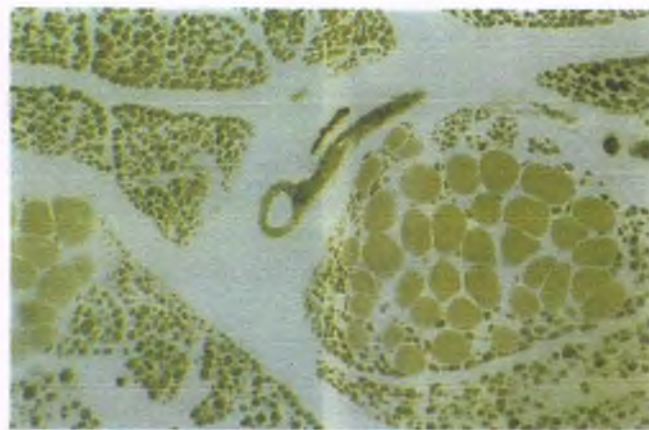


Figura 27-24. Enfermedad de Werdnig-Hoffman (atrofia muscular espinal infantil). Corte transversal de músculo esquelético teñido con ATPasa para miofibrillas obtenido de un lactante con hipotonía grave. Presenta grupos de fibras extremadamente atróficas tanto de tipo I redondas como de tipo II, además de conjuntos de fibras tipo I hipertróficas y pálidas.

miopatía en una pequeña muestra debido a la coexistencia de fibras necróticas y en regeneración.

La atrofia de fibras tipo II se asemeja a la miopatía por desnervación

Hay un patrón patológico en la biopsia de músculo que puede dar lugar a confusión, pues se presenta tanto en la atrofia por desuso o desgaste, como en otras enfermedades tales como el síndrome de neurona motora superior y la toxicidad por corticoesteroides. Esta atrofia difusa e inespecífica es de tipo angular selectivo de fibras tipo II, y tiene semejanza con la atrofia por desnervación con la tinción de hematoxilina y eosina. Sin embargo, la reacción con ATPasa demuestra que todas las fibras atróficas angulares son de tipo II (fig. 27-25), y no se tiñen de forma intensa con las reacciones de esterasa inespecífica o de NADH-TR.

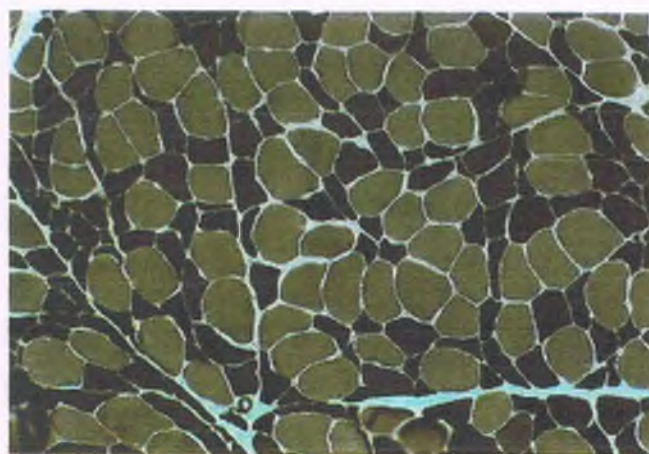


Figura 27-25. Atrofia de fibras tipo II. Esta biopsia fue obtenida del músculo vasto lateral de un hombre de 48 años de edad con debilidad muscular proximal secundaria a toxicidad endógena por corticoesteroides (síndrome de Cushing). Prácticamente todas las fibras angulares atrófica son de tipo II. Esta forma de atrofia se asemeja a la atrofia por desnervación cuando se observa con la tinción de hematoxilina y eosina.

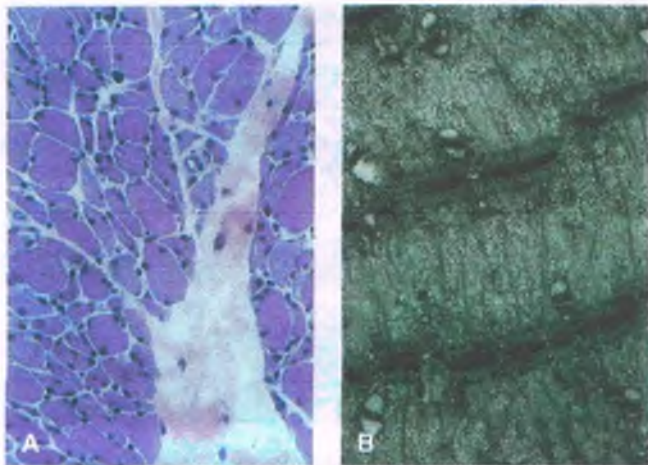


Figura 27-26. Miopatía del enfermo crítico. A. Este enfermedad se acompaña con frecuencia de atrofia muscular con fibras angulares (tinción de hematoxilina y eosina). B. Al microscopio electrónico, hay una pérdida notoria de filamentos gruesos de miosina, en tanto que los filamentos de actina- α (delgados) se mantienen intactos (compárese con la fig. 27-2).

La atrofia de fibras tipo II es común, y con frecuencia se relaciona con enfermedades crónicas.

MIOPATÍA POR ESTEROIDES: El tratamiento con corticoesteroides puede causar debilitamiento muscular con atrofia tipo II. Esta característica implica una consideración clínica de importancia, ya que los pacientes con polimiositis con frecuencia reciben altas dosis de corticoesteroides. Si la debilidad va en aumento, el médico debe decidir si se trata de una recurrencia de polimiositis, que requiere aumentar la dosis de corticoesteroides, o bien, miopatía por esteroides, en cuyo caso deberá disminuir la dosis de estos medicamentos.

Los pacientes con debilidad secundaria a toxicidad por corticoesteroides no presentan aumento en la concentración de creatina cinasa en suero, y en la biopsia se observa una atrofia selectiva de fibras tipo II, sin degeneración ni inflamación de las fibras musculares. Por el contrario, en la polimiositis recurrente, hay degeneración e inflamación de las fibras musculares, un proceso que da como resultado el aumento de la actividad de la creatina cinasa en suero.

La miopatía del enfermo crítico se relaciona con el tratamiento con corticoesteroides

Si los pacientes que están recibiendo altas dosis de esteroides y bloqueadores neuromusculares presentan importante debilidad a pesar de suspender los relajantes musculares, pueden estar cursando con **miopatía del enfermo crítico**, también conocida como **síndrome por agotamiento de cadenas pesadas de miosina**. Estos pacientes presenta pérdida de filamentos gruesos de miosina en las fibras musculares (fig. 27-26). Se desconoce el mecanismo preciso por el cual se agota la miosina, aunque es un hecho que los filamentos gruesos de miosina se recuperan al suspender los corticoesteroides, así como también se recupera la fuerza muscular.

El sistema nervioso

Gregory N. Fuller (sistema nervioso central) •
 J. Clay Goodman (sistema nervioso central) •
 Thomas W. Bouldin (sistema nervioso periférico)

SISTEMA NERVIOSO

Células del sistema nervioso

Regiones especializadas del sistema nervioso central

Aumento de la presión intracraneal y hernia

Edema cerebral
 Hidrocefalia

Traumatismo

Hematoma epidural
 Hematoma subdural
 Lesiones del parénquima

Enfermedades vasculares cerebrales

Accidente vascular isquémico
 Isquemia regional e infarto cerebral
 Hemorragia intracraneal

Enfermedades infecciosas

Infecciones bacterianas
 Infecciones por micobacterias y hongos
 Infecciones virales
 Infecciones parasitarias
 Enfermedades por priones (encefalopatías espongiiformes)

Enfermedades desmielinizantes

Esclerosis múltiple
 Neuromielitis óptica
 Encefalomiелitis postinfecciosa y posvacunal
 Leucodistrofias

Enfermedades tóxicas y metabólicas

Enfermedades metabólicas por depósito
 Fenilcetonuria
 Enfermedad de Wilson
 Enfermedades metabólicas sistémicas

Trastornos neurodegenerativos

Neurodegeneración cortical
 Neurodegeneración de ganglios basales
 Neurodegeneración cefalorraquídea
 Enfermedad de neurona motora

Trastornos neurológicos paraneoplásicos

Malformaciones congénitas

Defectos en la neurulación
 Defectos en la segmentación y escisión
 Defectos en la proliferación y migración
 Trastornos al final del desarrollo y perinatales
 Alteraciones cromosómicas

Neoplasias del sistema nervioso central

Meningioma
 Astrocitomas
 Oligodendroglioma
 Tumores ependimarios
 Tumores del plexo coroides
 Meduloblastoma y otros tumores neuroectodérmicos primitivos
 Tumor atípico teratoide/rabdoide
 Craneofaringioma
 Tumores de células germinales
 Hemangioblastoma
 Tumores neuronales
 Tumores glioneuronales mixtos
 Tumores parenquimatosos pineales (epifisarios)
 Linfoma primario del sistema nervioso central
 Quistes benignos del sistema nervioso central
 Enfermedad metastásica
 Neoplasias intracraneales hereditarias

SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Anatomía

Reacciones al daño

Degeneración axonal

Desmielinización segmentaria

Neuropatías periféricas
 Neuropatía diabética
 Neuropatía urémica
 Polineuropatía del enfermo crítico
 Neuropatía alcohólica
 Neuropatía nutricional
 Polirradicula-neuropatía desmielinizante aguda inflamatoria (síndrome de Guillain-Barré)

Ganglionitis de la raíz dorsal (neuropatía sensorial)

Neuropatía vasculítica

Neuropatías asociadas a gammapatía monoclonal

Neuropatía amiloidea

Neuropatía paraneoplásica

Neuropatía tóxica

Neuropatías hereditarias

Neuropatía como complicación de infección por VIH

Neuropatía axónica idiopática crónica

Traumatismo nervioso

Neuroma traumático

Neuroma plantar interdigital

Tumores

Schwannoma

Neurofibroma

EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Participa en el proceso sensorial así como en la capacidad de síntesis y el control motor, y es el órgano del pensamiento, las emociones, en pocas palabras, la personalidad, que es la base del carácter humano en sí mismo. La gran mayoría de sus operaciones tiene lugar sin una supervisión consciente. Las enfermedades del sistema nervioso central (SNC) afectan la esencia de nuestro ser como organismos sensibles, motivo quizás por el cual inspiran miedo y horror. Las enfermedades del sistema nervioso central son comunes durante el ciclo de la vida y son una de las principales causas de morbimortalidad. Algunos ejemplos incluyen los accidentes vasculares, la enfermedad de Alzheimer, el retraso mental, el traumatismo cerebral y la lesión de la médula espinal, la epilepsia, la migraña, la meningitis y los tumores.

TOPOGRAFÍA: Las funciones del sistema nervioso siguen una localización topográfica muy fina, de manera que procesos patológicos localizados pueden producir múltiples signos y síntomas que permiten al clínico adecuadamente capacitado localizar con precisión la zona afectada. Además, la mayor parte de las neuronas están organizadas de acuerdo a diferentes funciones, de manera que si sufren daño, darán lugar a algunas de las principales enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas. La vulnerabilidad selectiva de las diferentes células del sistema nervioso central y las regiones del SNC con enfermedades específicas es uno de los más importantes enigmas alrededor de las enfermedades neurológicas. Por ejemplo, la enfermedad de Huntington se caracteriza principalmente por una degeneración selectiva de neuronas del núcleo caudado; la enfermedad de Parkinson afecta principalmente el sistema estratonigral; la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se presenta en neuronas motoras superiores e inferiores específicas del cerebro, el tallo cerebral y la médula espinal. Algunas enfermedades infecciosas siguen un patrón topográfico: la poliomyelitis afecta a las células del cuerno anterior de la médula espinal y los núcleos motores del tallo cerebral, mientras que el herpes simple tiene preferencia por los lóbulos temporales. Las enfermedades vasculares y desmielinizantes tienen una distribución regional dentro del sistema nervioso, y algunos tumores cerebrales presentan predilección por ciertas zonas del cerebro. Se desconocen las razones por las cuales se da este fenómeno de vulnerabilidad topográfica.

EDAD: El sistema nervioso puede presentar enfermedades neurológicas durante todo el ciclo de la vida, pero algunas tienen preferencia por determinados grupos de edad. Por ejemplo, los errores congénitos del metabolismo, tales como la enfermedad de Tay-Sachs, las leucodistrofias y diversos tumores de la fosa posterior, predominan en la infancia. Cierta grado de imprudencia que acompaña a los jóvenes conlleva a un aumento en la frecuencia de traumatismo cerebral y lesión de la médula espinal durante la adolescencia y en la edad adulta temprana, que persiste hasta la edad madura en que disminuyen, para aumentar de nuevo con la vejez. La esclerosis múltiple tiene una importante preferencia por los adultos jóvenes, rara vez se inicia antes de la pubertad

o después de los 40 años de edad. Las enfermedades neuropsiquiátricas tales como la esquizofrenia con frecuencia aparecen al final de la adolescencia y en la edad adulta temprana, justo cuando el cerebro presenta importantes transformaciones en el neurodesarrollo. La enfermedad de Huntington se caracteriza por ser más común en jóvenes y adultos maduros, mientras que la enfermedad de Parkinson y el accidente vascular rara vez se presentan antes de la vejez y la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad que se relaciona con el proceso de envejecimiento cerebral.

Células del sistema nervioso

La diversidad y complejidad del sistema nervioso central se refleja en todos los niveles en que está organizado, desde la subespecialización morfológica y funcional de muchos de sus componentes celulares únicos hasta la localización regional de las funciones sensoriales, motoras y cognitivas.

MATERIA GRIS Y NEURÓPILO: La materia gris incluye todas las regiones del SNC ricas en neuronas, incluyendo la corteza cerebral, la corteza cerebelosa, los ganglios basales y la materia gris central de la médula espinal. Está constituida por los cuerpos celulares (pericarión) de las neuronas y los núcleos de las células de soporte en la glía, además de la delicada y compleja red en donde convergen las prolongaciones neuronales y gliales en una estructura denominada **neurópilo** (fig. 28-1). Los grupos localizados bien delimitados de cuerpos

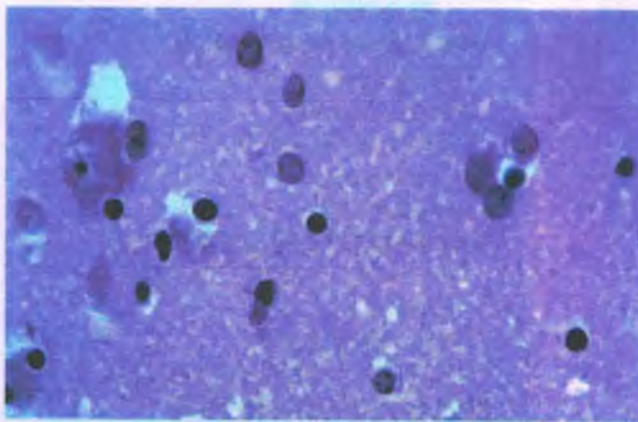


Figura 28-1. Materia gris y neurópilo. Por definición, la materia gris está compuesta por los cuerpos de las células neuronales. Además, también están presentes los núcleos de las células de la glía, los astrocitos y la oligodendroglía satélite. El resto de la fina malla que les rodea se denomina neurópilo, y está constituida por la intersección de axones, dendritas y procesos citoplasmáticos astrocíticos.

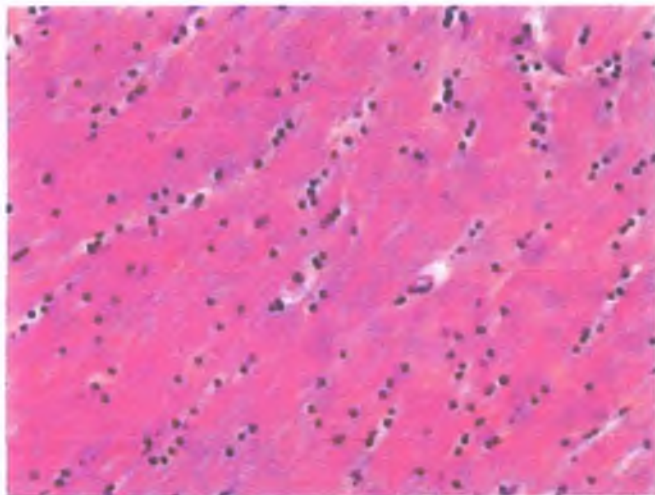


Figura 28-2. Materia blanca. A diferencia de la materia gris, la materia blanca está constituida casi por completo por axones mielinizados y células que producen y mantienen las vainas de mielina, la oligodendroglía, cuyos pequeños núcleos redondos pueden ser observados dentro de los haces de fibras nerviosas.

de células neuronales que comparten una tarea funcional común se conocen como “núcleos.”

MATERIA BLANCA: La materia blanca está constituida por haces compactos (trayectos, fascículos) de axones mielinizados con abundantes oligodendrocitos y astrocitos intercalados (fig. 28-2).

NEURONAS: La morfología de los diferentes subtipos de neuronas presentes en la materia gris varía como resultado de su especialización funcional, desde las grandes neuronas motoras y sensitivas principales hasta neuronas diminutas que corresponden a las “células granulares” (fig. 28-3 A). Por ejemplo, las neuronas pigmentadas, presentes de manera exclusiva en núcleos específicos del tallo cerebral, son una sub-

clase importante de neuronas que se caracterizan por presentar pigmento pardo citoplasmático de neuronamelanina, un derivado de la síntesis de neurotransmisores catecolaminérgicos (fig. 28-3 B). Estos grupos de neuronas catecolaminérgicas pigmentadas son suficientemente intensos para poder ser observados a simple vista en el mesencéfalo (substancia negra) y el puente (locus ceruleus).

ASTROCITOS: Los astrocitos superan en número hasta 10 veces a las neuronas y desempeñan un papel fundamental en el soporte y la regulación del microambiente del SNC. Son también uno de los dos tipos de células principales del SNC que responden a una gran variedad de factores de daño patológico en el sistema nervioso (el otro es la microglia). Una de las características más importantes de la respuesta aguda de los “astrocitos reactivos” es la sobreexpresión de la síntesis de proteína ácida fibrilar glial y su ensamblaje dentro de los filamentos intracitoplasmáticos intermedios, lo que produce cuerpos celulares prominentes y el desarrollo de procesos citoplasmáticos (fig. 28-4 A). Conforme avanza la edad, los procesos astrocíticos periféricos tienden a acumular cuerpos de inclusión esféricos, es decir, los cuerpos amiloides, que son polímeros de glucosa especialmente numerosos en la región subpial, subependimaria y perivascular, así como en los trayectos olfatorios (fig. 28-4 B). En los filamentos gliales intermedios hay densidades citoplasmáticas en franjas y fibras de Rosenthal (fig. 28-4 C) densamente compactas con proteínas citoplasmáticas atrapadas formando zonas de astrogliosis de larga evolución.

OLIGODENDROGLÍA: La oligodendroglía produce y mantiene las vainas de mielina de los axones en el SNC y por ende se pueden considerar la contraparte central de las células de Schwann en el sistema nervioso periférico. Los cuerpos celulares de la oligodendroglía están dominados por núcleos redondos uniformes que, en cortes de tejido fijados con parafina-formalina, están rodeados en forma característica por un delgado borde de color claro de citoplasma vacuolado (“halo perinuclear”) (fig. 28-5).

MICROGLÍA: La microglía proviene de fagocitos mononucleares del SNC que se originan en la médula ósea. En condiciones normales, se encuentran distribuidos de manera inespecífica en todo el cerebro y la médula espinal, pero responden con rapidez cuando se produce un daño al SNC como en casos de isquemia, traumatismo o infección viral.

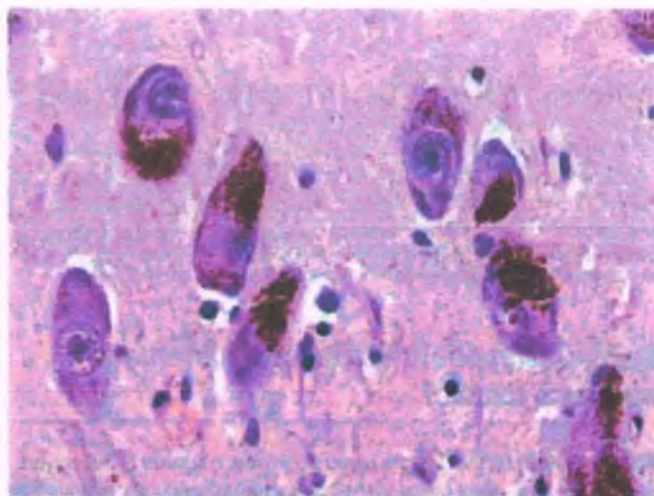
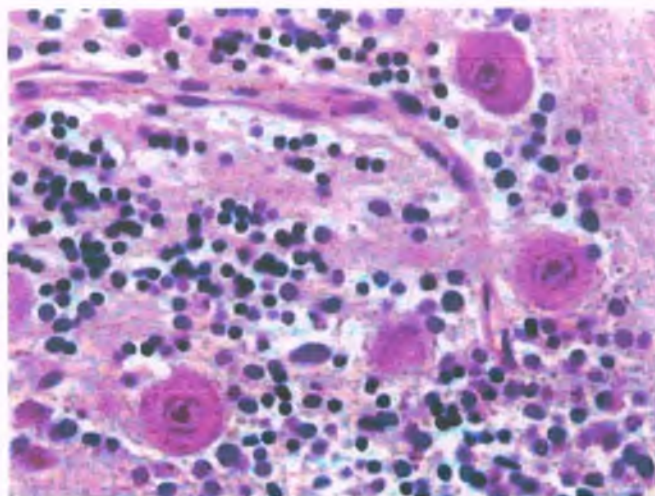


Figura 28-3. Neuronas. A. Las diferentes poblaciones neuronales del sistema nervioso central (SNC) cumplen varias funciones, y esta diversidad se refleja en su morfología. Un ejemplo ilustrativo de los extremos de esta situación son los grandes cuerpos de las células de Purkinje que contrastan con los diminutos cuerpos granulares de las neuronas de la corteza cerebelosa; ¡todo el cuerpo de las neuronas granulares no es mayor que el nucléolo de la célula de Purkinje! B. Las neuronas catecolaminérgicas pigmentadas con gran cantidad de neuronamelanina constituyen un ejemplo más de la gran diversidad de formas y funciones de las poblaciones neuronales en el SNC.

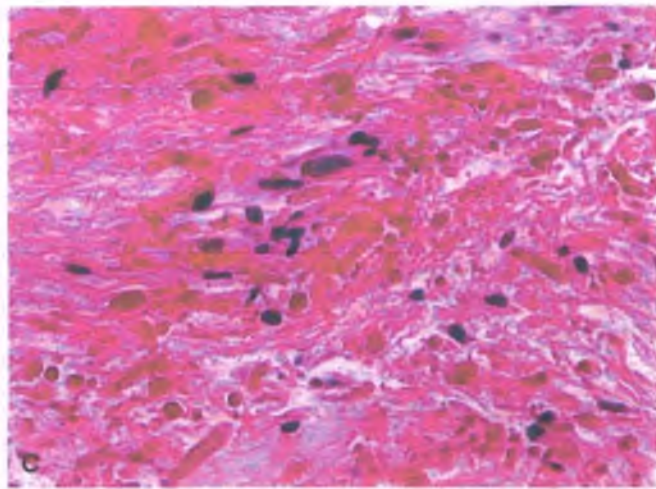
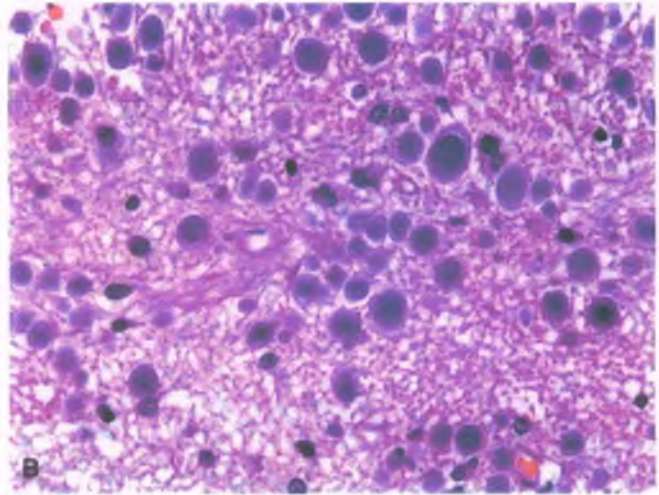
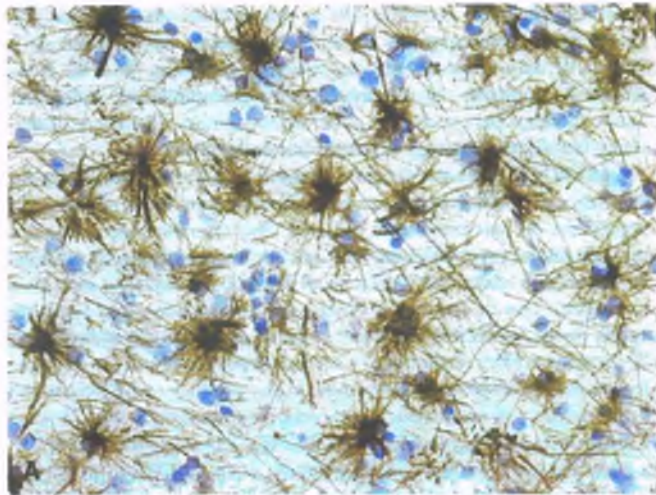


Figura 28-4. Astrocitos. A. Los astrocitos han sido considerados “los fibroblastos del sistema nervioso,” haciendo referencia a su papel como células de soporte ubicuas en el cerebro y la médula espinal, que responden ante cualquier daño en el tejido nervioso. Como queda evidenciado mediante tinción inmunológica contra la proteína ácida fibrilar glial, los astrocitos ocupan los dominios adyacentes y desarrollan procesos citoplasmáticos radiales en todas direcciones para ocupar todos los espacios libres. B. Conforme avanza la edad, los astrocitos tienden a desarrollar cuerpos de inclusión que contienen polímeros de glucosa, denominados **cuerpos amiloides**, en la porción distal de sus procesos celulares, en particular, alrededor de los vasos sanguíneos y en la parte inferior de la pía y el epéndimo. C. Las **fibras de Rosenthal** son otros cuerpos de inclusión astrocíticos formados en respuesta a la astrogliosis prolongada; están constituidos por filamentos intermedios de la glía densamente compactados junto con proteínas citoplasmáticas atrapadas (*flechas*).

Adoptan un fenotipo infiltrativo, caracterizado por núcleos delgados, alargados, que facilitan la migración a través del parénquima del SNC y la ubicación en el sitio de lesión (fig. 28-6 A,B).

EPÉNDIMO: El epéndimo es el recubrimiento de los sistemas ventriculares que forma una barrera entre el líquido cefalorraquídeo y el parénquima cerebral y que regula la transferencia del líquido entre estos dos compartimientos. La membrana ependimaria normal está formada por epitelio ciliado simple entre cuboideo y columnar (fig. 28-7).

Regiones especializadas del sistema nervioso central

PLEXO COROIDEO: El plexo coroideo produce líquido cefalorraquídeo (LCR). Se localiza en los ventrículos cerebrales incluyendo ambos cuernos temporales, el agujero interventricular de Monro, el techo del tercer ventrículo así como techo y cavidades laterales del cuarto ventrículo. El plexo coroideo está compuesto por epitelio cuboidal (derivado en biológicamente del epéndimo), que cubre la estructura fibrovascular (fig. 28-8 A). El centro altamente vascularizado es fundamental para la formación de LCR, y se desarrolla a partir de las leptomeninges (la piamadre y la aracnoides) y contiene nidos diseminados de células aracnoideas (meningoteliales) (fig. 28-8 B). Esto

explica la presencia ocasional de meningiomas “intraventriculares” (que en los hechos son meningiomas de plexos coroideos).

MENINGES: Hay tres capas meníngeas que cubren y protegen el SNC. La duramadre es la capa más externa y de mayor resistencia, constituida por una membrana fibrosa formada principalmente por colágeno. Su cara externa corresponde al periostio interno de los huesos del cráneo, mientras que su cara interna está unida de forma débil a la aracnoides subyacente mediante uniones celulares. Ambas capas de la duramadre se separan en diferentes sitios para formar los senos venosos de la duramadre, el mayor de los cuales es el seno sagital superior. La aracnoides subyacente se une a la duramadre ubicada encima a través de una capa cohesiva de células, la capa de células del borde de la duramadre. Esta capa es la vía que ofrece menos resistencia a la presión ejercida por líquidos patogénicos, que disecar con facilidad las uniones intercelulares débiles con lo que dan lugar a la formación de los llamados hematomas, higromas y empiemas “subdurales”. Por el contrario, la capa meníngea situada justo por debajo de la capa de células del borde de la duramadre, la barrera de células aracnoideas, forma una membrana limitante externa sólida en el espacio subaracnoideo, rico en uniones intercelulares (desmosomas) que le dan sostén, entrelazándose con los procesos de las células aracnoideas (meningoteliales). Es común la presencia de remolinos de células aracnoideas en las zonas más gruesas de la aracnoides (fig. 28-9); esta característica suele persistir en tumores derivados de la aracnoides (meningiomas).

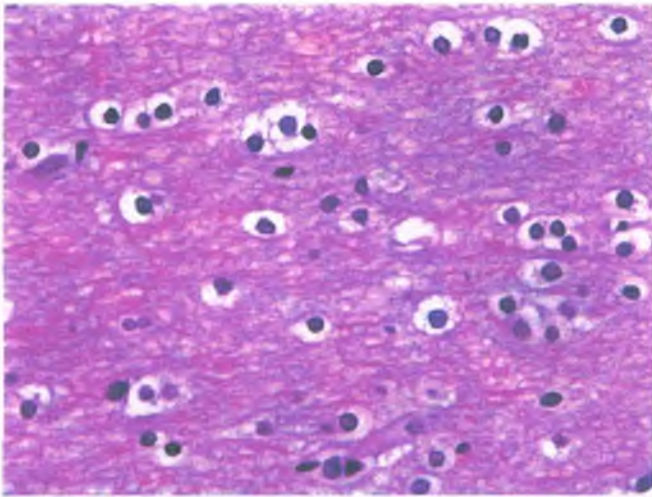


FIGURA 28-5. Oligodendroglía. La oligodendroglía está constituida por la vía productora de mielina en el sistema nervioso central (incluyendo los "nervios" ópticos, que en realidad son terminaciones del SNC). En el estudio histológico de rutina, la oligodendroglía es fácilmente identificable por la presencia de un patrón uniforme de núcleos pequeños redondos oscuros rodeados por un halo de citoplasma vacuolado (aspecto en "huevo estrellado"). Este aspecto característico se reproduce en los oligodendrogliomas neoplásicos.

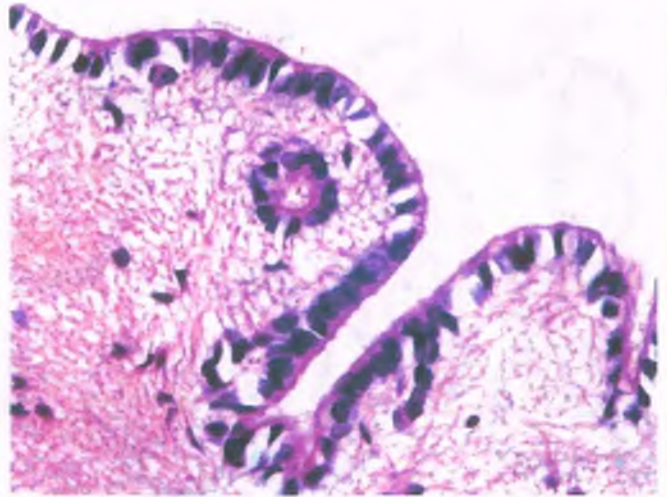


FIGURA 28-7. Epéndimo. Las células ependimarias forman una capa de epitelio cuboidal a columnar que recubre los ventrículos cerebrales y el canal central de la médula espinal. Los grupos de células ependimarias y verdaderas rosetas, como las que se observan en la imagen, están distribuidas de manera generalizada debajo del recubrimiento ependimario.

GLÁNDULA PINEAL: La glándula pineal contiene células parenquimatosas pineales (pineocitos), además de células de soporte gliales (astrocitos pineales), distribuidos en grupos celulares separados por tabiques colagenosos (fig. 28-10). Delgadas fibras nerviosas periféricas autosómicas provenientes de los cuerpos celulares de los ganglios cervicales superiores proporcionan inervación del sistema nervioso simpático (noradrenérgica).

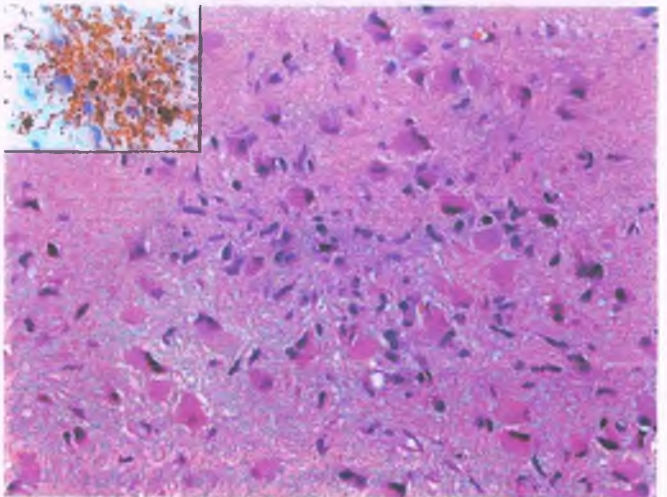
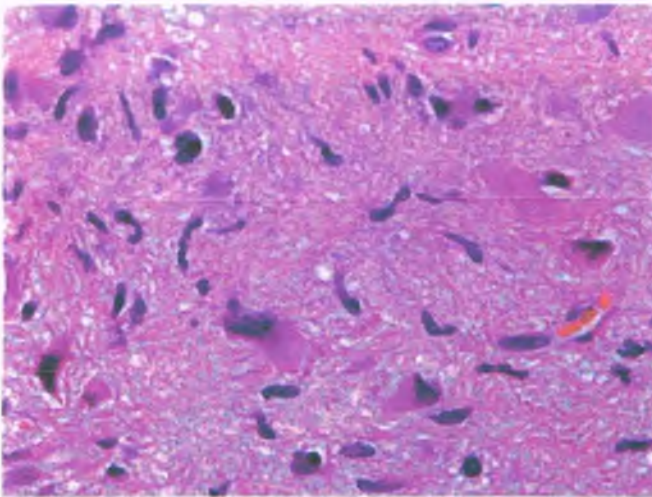


Figura 28-6. Microglía. A. La microglía es parte del sistema de monocitos-macrófagos en el cerebro y la médula espinal. Aunque es de poca importancia en el cerebro normal ("microglía en reposo"), se torna muy evidente cuando el sistema nervioso central (SNC) responde a una lesión y es fácilmente identificable por la presencia de núcleos alargados ("células en bastón"), lo que es reflejo de su fenotipo infiltrativo. B. Mediante la migración activa a través del parénquima del SNC, forman grupos alrededor de los sitios de lesión; dichas acumulaciones son conocidas como "nódulos microgliales". La microglía presenta una reacción inmunohistoquímica tensa con el marcador de macrófagos CD68 (recuadro).

El aumento de la presión intracraneal y la hernia se producen en caso de lesiones ocupativas

FACTORES ETIOLÓGICOS: Desde el punto de vista fisiopatológico, uno de los aspectos más importantes a considerar respecto al cerebro es que se encuentra dentro de una caja cerrada! El cerebro, el LCR y la sangre que entra y sale del cerebro forman parte del volumen intracraneal, el cual es fijo en el adulto.

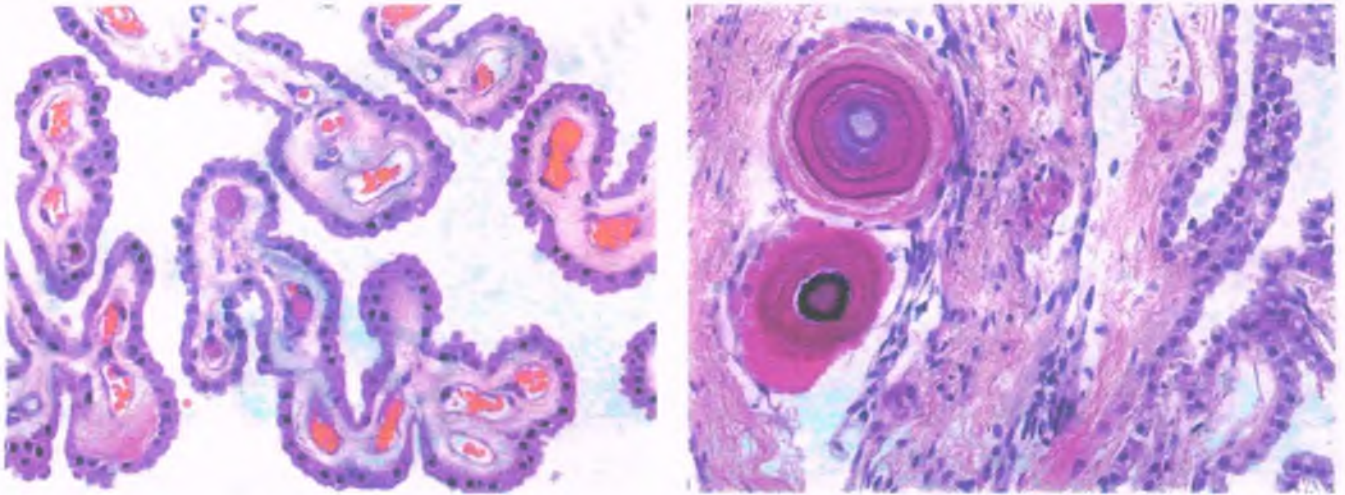


FIGURA 28-8. Plexo coroides. A. El plexo coroides es el órgano del sistema nervioso central (SNC) responsable de producir el líquido cefalorraquídeo y está constituido por innumerables papilas con un centro altamente vascularizado cubierto por epitelio cuboidal que se deriva del epéndimo embrionario. B. Dicho centro también contiene células aracnoides precursoras (meningoteliales) (en virtud de su origen embriológico a partir de la piamadre-aracnoides) que tiende a mineralizarse con la edad, formando cuerpos de psamoma (B).

Cualquier enfermedad que ocupe espacio lo hará a expensas del tejido cerebral, el LCR o la sangre. Esto es la expresión verbal de la hipótesis de Monro-Kellie, que establece:

$$\text{Volumen intracraneal} = \text{Volumen}_{\text{SNC}} + \text{Volumen}_{\text{LCR}} + \text{Volumen}_{\text{sanguíneo}} + \text{Volumen}_{\text{lesión}}$$

Las lesiones ocupativas se pueden presentar en enfermedades de diverso tipo, con excepción de los trastornos degenerativos. Algunos ejemplos son los tumores cerebrales, los abscesos, el edema cerebral por contusión después de un traumatismo y el accidente vascular.

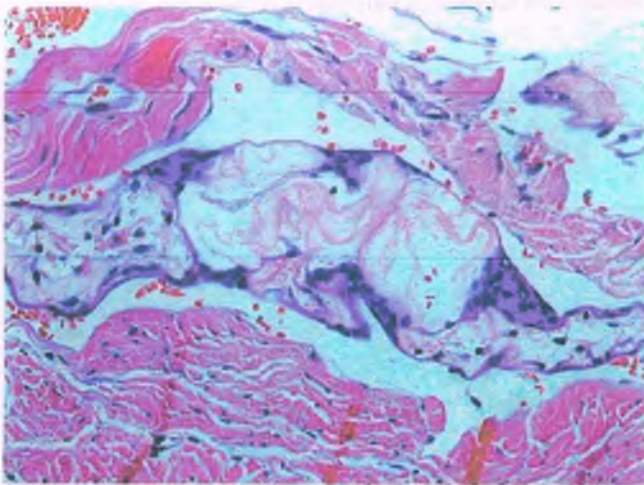


Figura 28-9. Vellosidades aracnoideas. La aracnoides forma el límite exterior del espacio de solenoide sub Arach y también sobresale en los senos dura lvenous, como se ve aquí, para formar las vellosidades aracnoideas, cuya función retorno isto cefalorraquídeo (LCR) en el sistema circulatorio venoso. Las vellosidades están cubiertas por una capa de células, denominadas meningoteliales Arach células tapa solenoide, que varían en espesor desde una sola célula a verticilos multicapa. **OJO falta la traducción de esta nota**

El resultado inmediato del aumento de volumen dentro de una cavidad cerrada es el aumento de la presión intracraneal (PIC). La PIC normal promedio es menor de 200 mm H₂O o 15 mm Hg para un paciente en posición de decúbito lateral. La presión puede ser medida mediante punción lumbar o a través de la colocación de un transductor de presión intracraneal. Conforme la PIC aumenta, el paciente presenta cefaleas, confusión y mareos, pudiendo desarrollar papiledema. En compensación, el volumen del LCR es disminuido; en tanto que las cavidades ventriculares son comprimidas hasta convertirse en pequeñas hendiduras y se produce el borramiento de surcos.

Si la lesión ocupa un volumen mayor del que es capaz de disminuir el volumen del LCR, entonces hay una reducción del volumen sanguíneo. La disminución del flujo sanguíneo cerebral puede tener un efecto adverso inmediato, ya que el cerebro depende de manera crítica del aporte ininterrumpido de oxígeno y nutrientes. Si crece todavía más, la

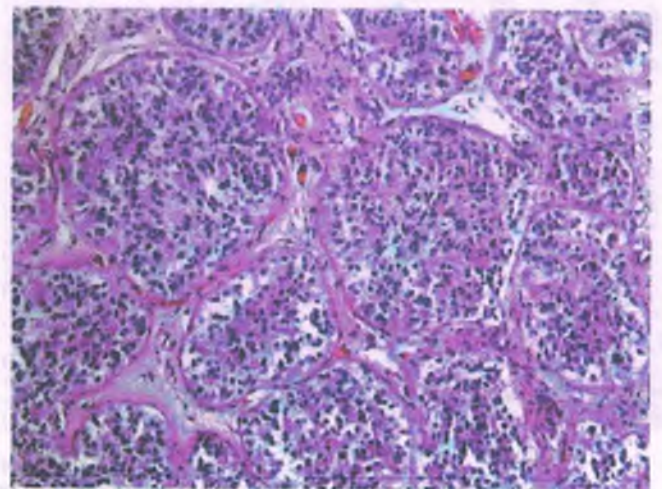


Figura 28-10. Glándula pineal. La pineal está formada por células parenquimatosas pineales (pineocitos) organizadas en lóbulos separados por un tabique fibrovascular.

única estructura disponible para "dar de sí" es el cerebro. El compartimento intracraneal se subdivide por la duramadre en el techo del cerebelo, que divide la bóveda craneana en los espacios supratentorial e intratentorial, en tanto que la hoz divide el compartimento supratentorial en los espacios derecho e izquierdo. Dependiendo de la masa ocupativa, el cerebro puede ser forzado hacia alguno de estos compartimentos; este desplazamiento es lo que se conoce como hernia cerebral.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

HERNIA CINGULADA: Si un hemisferio es forzado debajo de la hoz, el lóbulo cingulado es la primera parte de ese hemisferio en ser desplazada. Tales herniaciones se denominan herniaciones cinguladas o subfalcinas. Algunos pacientes con este tipo de hernia presentan confusión y marco. La arteria cerebral anterior también es desplazada debajo de la hoz cerebral, y puede presentarse un infarto de los vasos sanguíneos de esta zona, lo que conlleva una paresia de las extremidades inferiores contralaterales e incontinencia urinaria.

HERNIA UNCAL: Si un hemisferio es forzado más allá de un compartimento supratentorial a través del infratentorial, el lóbulo temporal medial (el uncus) es la primera porción del hemisferio que es desplazada; de esta manera, se habla de **hernia uncal** o **transtentorial** (fig. 28-11). El nervio oculomotor ipsilateral (par craneal III) es comprimido por el lóbulo temporal desplazado, lo cual conduce a una midriasis ipsilateral y la paresia de todos los músculos extraoculares, con excepción del recto lateral (par craneal VI) y del oblicuo superior (par craneal IV). La falta de oposición a la actividad del músculo recto lateral origina que el ojo tenga una desviación que lo hace ver como si "mirara" hacia el otro lado. La presencia de midriasis o la disminución

3.5 cm

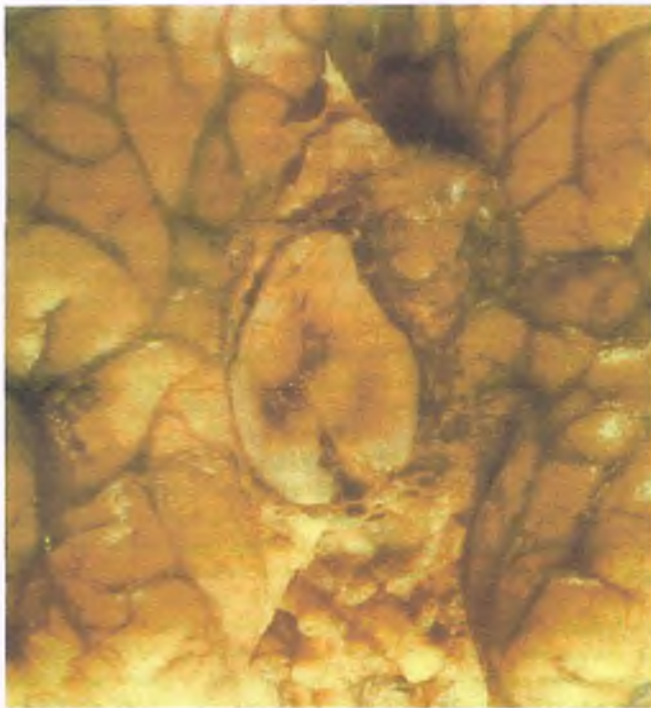


Figura 28-11. Hernia transtentorial. La hernia del uncus (flecha) de la circunvolución parahipocámpica desplaza hacia abajo al mesencéfalo, produciendo su deformación, con aumento de del eje anteroposterior y disminución del tamaño de derecha a izquierda. El nervio oculomotor puede estar abultado, produciendo parálisis del tercer par del mismo lado.

de la capacidad de respuesta pupilar es indicativa de daño grave y requiere atención inmediata para impedir la hernia.

Conforme avanza el desplazamiento medial, el mesencéfalo se aleja del hemisferio desplazado, de manera que el pedículo cerebral contralateral es comprimido hacia el tentorio de consistencia rígida. Dicha compresión del pedículo cerebral (**hendidura de Kernohan**) da como resultado una hemiparesia del mismo lado del cuerpo en el que se encuentra la masa. Una masa hemisférica causa en condiciones normales una hemiparesia en el lado contrario del cuerpo; la hemiparesia ipsilateral, la cual puede originar confusión para el diagnóstico clínico, se denomina signo "de falsa localización".

El desplazamiento hacia abajo y en dirección medial del hemisferio a través del tentorio abierto también puede producir la compresión de una o ambas arterias cerebrales posteriores, ya que éstas atraviesan desde el compartimento infratentorial hasta el espacio supratentorial ocupado. Esta compresión puede interrumpir el flujo sanguíneo hacia los lóbulos occipitales, lo que da como resultado un infarto que afecta los campos visuales sin una relación evidente que indique la presencia de masa. Esto produce infarto del lóbulo occipital, y los signos que produce también se denominan "falsa localización".

El síndrome de hernia uncal es de muy mal pronóstico, pero reversible si se extirpa la masa que lo origina. Las medidas temporales para disminuir la presión intracraneal incluyen la administración intravenosa de manitol para contraer el tejido cerebral por un mecanismo osmótico, y la hiperventilación para disminuir la presión de PCO2 para producir vasoconstricción cerebral; de esta manera disminuye el volumen sanguíneo del cerebro y, por ende, la presión. Estas acciones pueden hacer ganar suficiente tiempo para que el paciente sea sometido al tratamiento neuroquirúrgico definitivo.

HERNIA CENTRAL: Si ambos hemisferios presentan hernia transtentorial, se dice entonces que hay un síndrome de hernia central. Ambas pupilas se encuentran midriáticas; puede presentarse flacidez y coma. El desplazamiento inferior del tallo cerebral ocasiona la torsión de vasos sanguíneos en el lecho parenquimatoso dentro del mesencéfalo y el puente, ocasionando hemorragias lineales múltiples conocidas como **hemorragias de Duret** o hemorragias secundarias a hernia (fig. 28-12).

HERNIA DE AMÍGDALAS CEREBELOSAS: Si el compartimento infratentorial es ocupado tanto por contenido supratentorial o por una masa que se origina en el compartimento infratentorial, tanto el tallo cerebral como el cerebelo son forzados dentro del agujero magno. Las amígdalas cerebelosas y la médula comprimidas pueden producir la muerte por compromiso de los centros vitales de la médula. Esta situación grave es conocida como hernia de amígdalas.

FUNGUS CEREBRI: Cuando hay un defecto traumático o quirúrgico en el cráneo, el tejido cerebral debajo de la zona con aumento de la presión puede protruir a través de la abertura. Este proceso es conocido como **fungus cerebri** o cerebro en hongo.



Figura 28-12. Hemorragias Duret (flecha) en un caso de hernia transtentorial que predominan en la línea media y ocupan el tallo cerebral desde el mesencéfalo superior hasta la mitad del puente. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

Edema cerebral

El edema cerebral puede complicar cualquier proceso que origine aumento de la presión intracraneal y puede conducir a un círculo vicioso en el que el creciente edema origina un aumento de la presión, lo cual a su vez propicia un mayor edema.

FACTORES ETIOLÓGICOS: El edema cerebral es un aumento absoluto de la cantidad de agua en el tejido cerebral. El aumento de agua en este tejido está estrechamente controlado por la producción de LCR, su velocidad de salida de la bóveda craneana y el flujo de agua a través de la barrera hematoencefálica. La barrera hematoencefálica separa al cerebro de la circulación sanguínea, de manera que sólo las moléculas liposolubles, o moléculas que pueden acceder a sistemas de transporte especializado, pueden entrar al cerebro. El fundamento estructural de la barrera hematoencefálica son las uniones estrechas de las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos cerebrales. El agua ingresa al cerebro de manera descontrolada cuando la barrera está alterada o por fuerzas osmóticas que la atraviesan, suficientes para desplazar agua hacia el tejido cerebral. Hay tres formas principales de edema cerebral.

- **Edema citotóxico:** El agua es desplazada a través de la barrera hematoencefálica intacta y por un efecto osmótico desencadenado tanto por incapacidad dentro del cerebro para mantener la homeostasis osmótica como por una sobrecarga hídrica sistémica. En ambos casos, el agua es desviada hacia un gradiente de concentración menor en el tejido cerebral hasta alcanzar el equilibrio osmótico.
- **Edema vasógeno:** La alteración funcional de la barrera hematoencefálica permite la entrada descontrolada de líquido dentro de los tejidos. *Esta es la causa más común de edema* y se observa en caso de neoplasias, abscesos, meningitis, hemorragia, contusiones y envenenamiento por plomo. En caso de infartos es común la combinación de edema citotóxico y vasógeno. Estos procesos pueden alterar las propiedades de barrera del endotelio, o los vasos sanguíneos formados en los tumores pueden ser defectuosos desde su origen. El edema vasógeno con frecuencia responde de manera notable a la administración de corticoesteroides, que recuperan la integridad de la barrera hematoencefálica inclusive dentro de los tumores.
- **Edema intersticial:** En tanto que el edema citotóxico y el vasógeno involucran el flujo de líquido a través del endotelio, el edema intersticial se debe a una sobreproducción o la falta de salida de LCR, de manera que se filtra a través del recubrimiento ependimario de los ventrículos acumulándose dentro de la materia blanca.

La hidrocefalia puede ser no comunicante o comunicante

La hidrocefalia es la acumulación de LCR dentro de los ventrículos, lo que da como resultado la dilatación de estas estructuras (fig. 28-13). Cuando la distensión ventricular es suficientemente grande, el líquido se fuga a través de la membrana ependimaria hasta la materia blanca, causando un edema intersticial. La acumulación de LCR puede deberse a uno de dos procesos: 1) *sobreproducción de LCR, que es muy rara*, presente sólo en el contexto de tumores del plexo coroideo, e 2) *incapacidad del LCR para salir de la bóveda craneal, que es el mecanismo más común*. Si la obstrucción se produce dentro del sistema ventricular, los ventrículos proximales al sitio de obstrucción se dilatan, en tanto que aquellos por debajo se mantienen a salvo. Esta forma de hidrocefalia es **obstruktiva** o **no comunicante**. El sitio más frecuente de obstrucción es la porción más estrecha del sistema ventricular, el acueducto de Silvio que comunica el tercero y cuarto ventrículos.



Figura 28-13. Hidrocefalia. Corte horizontal del cerebro de un paciente que murió por un tumor cerebral que obstruía el acueducto de Silvio, en el que se observa importante dilatación de los ventrículos laterales.

Si la obstrucción se presenta después de que el LCR ha abandonado el sistema ventricular y se encuentra en las convexidades cerebrales o las granulaciones aracnoideas que conducen el líquido hacia el interior de los senos venosos, entonces todos los ventrículos se dilatan y este proceso es conocido como **hidrocefalia comunicante**, lo cual significa que los ventrículos tienen una comunicación sin obstáculos. La hidrocefalia comunicante puede complicar la hemorragia o la inflamación subaracnoidea, lo que da como resultado una cicatrización aracnoidea o puede ser resultado de una trombosis de los senos venosos de la duramadre en sí mismos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las características clínicas de la hidrocefalia dependen de la edad del paciente. En la infancia y la niñez, antes del cierre de las suturas craneales, el cráneo aumenta de tamaño algunas veces hasta proporciones grotescas como consecuencia de la dilatación de los ventrículos. Debido a que la hidrocefalia es común en lactantes y puede ser tratada mediante derivación, es fundamental medir el perímetro cefálico como parte de la exploración física pediátrica de rutina.

Después del cierre de las suturas craneales, la hidrocefalia no produce aumento del perímetro pero sí cefalea secundaria a un aumento de la presión intracraneal, confusión, mareo, papiledema y vómito. El crecimiento ventricular sucede a expensas del volumen de tejido cerebral de manera que en casos avanzados sólo persiste una delgada capa de unos cuantos milímetros. De manera notable, estas personas suelen mantener la capacidad cognitiva, aunque la presencia de espasticidad puede ocultar su verdadero grado de inteligencia.

En personas mayores, la hidrocefalia se puede desarrollar de manera lenta con crecimiento gradual de las cavidades ventriculares, que se expresa desde el punto de vista clínico como demencia progresiva, dificultad para la marcha e incontinencia urinaria conforme las fibras largas de la materia gris que conectan las porciones de la corteza con los centros motores inferiores son traccionadas, además de la expansión paulatina de los ventrículos. Esta situación por lo general se acompaña de una presión intracraneal basal normal, por lo que se conoce como **hidrocefalia con presión intracraneal normal**, y puede ser tratada mediante procedimientos de derivación. Si se realiza la medición a largo plazo de la presión del LCR, pueden identificarse episodios de aumento periódico de la presión intracraneal.

Todas las formas mencionadas de hidrocefalia dan como resultado la alteración de la dinámica del LCR y deben diferenciarse de la **hidrocefalia ex vacuo**, que es el crecimiento compensatorio de los ventrículos como respuesta a la pérdida de tejido del SNC por otras enfermedades.

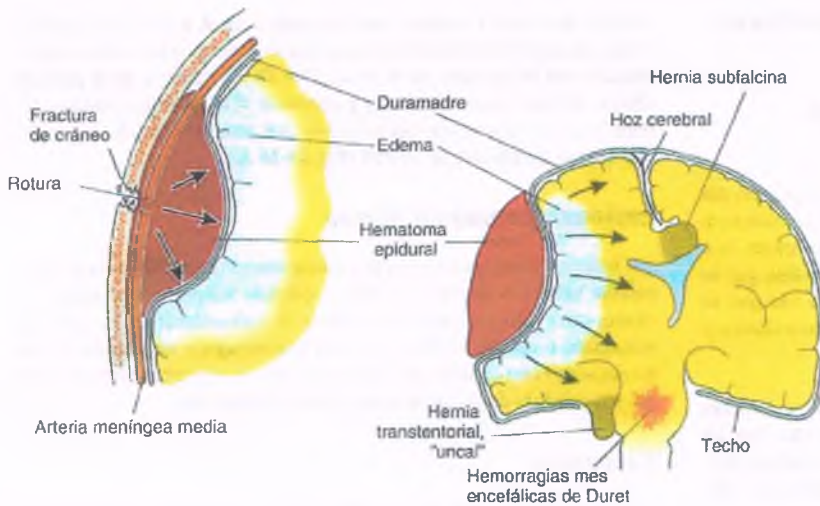


Figura 28-14. Desarrollo de un hematoma epidural. Laceración de la arteria meníngea media por un borde filoso de hueso, debido a una fractura del cráneo, que desencadena una hemorragia arterial que diseca la duramadre desde la calota, produciendo un hematoma expansivo. Después de un intervalo asintomático de varias horas, se produce una hernia subfalcina y transtentorial, y si el hematoma no es drenado, pueden presentarse hemorragias de Duret.

Esto se observa con mayor frecuencia en casos de atrofia cortical difusa, aunque la destrucción focal de este tipo se produce en un sitio de un infarto antiguo que puede originar el crecimiento compensatorio localizado del ventrículo.

Traumatismo



EPIDEMIOLOGÍA: Las lesiones físicas del cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico constituyen una de las principales causas de mortalidad y disminución de la productividad. Las poblaciones con alto riesgo de este tipo de lesiones son los niños, los hombres en la adolescencia tardía y la edad adulta temprana, así como los ancianos.



FACTORES ETIOLÓGICOS: El cerebro y la médula espinal se encuentran encerrados en una cavidad ósea protectora que sirve para amortiguar las fuerzas aplicadas a las delicadas estructuras del sistema nervioso; sin embargo, la selección evolutiva aún no da una respuesta adecuada a la necesidad de supervivencia ante situaciones de violencia interpersonal o accidentes por inmersión en piscinas de poca profundidad. Las lesiones del sistema nervioso se originan por la transferencia de energía cinética a los tejidos nerviosos, cuya gravedad está determinada por su intensidad y duración. Esta transferencia de energía puede destruir de forma directa los tejidos por lesiones penetrantes o puede ser transferida mediante movimiento y compresión de las estructuras nerviosas dentro de la cavidad craneana o el canal medular, que se caracteriza por ser un espacio cerrado. Es importante destacar que las lesiones extremas del cerebro y la médula espinal pueden producirse con un grado de lesión mínimo de los tejidos circundantes; por el contrario, una lesión muy importante de los tejidos superficiales puede tener lugar sin daño alguno del tejido nervioso subyacente.

El hematoma epidural es por lo general mortal

El hematoma epidural por lo general es resultado de un impacto en el cráneo con fractura, y a menos que sea tratado con prontitud conduce a la muerte. La duramadre intracraneal está unida de manera firme a la cara interna de la bóveda craneana, y por tanto es un análogo del perisostio intracraneal. Las arterias meníngeas medias se encuentran en cavidades dentro de la capa interna del hueso entre la duramadre y el cráneo, y sus ramas atraviesan la zona temporoparietal. El hueso temporal es uno de los más delgados del cráneo y es particularmente vulnerable a fracturas, por lo que un traumatismo menor lo puede

fragmentar, lo cual desencadena finalmente la rotura de las ramas de la arteria meníngea media, lo cual a su vez origina una hemorragia epidural que pone en riesgo la vida (fig. 28-14).



PATOLOGÍA: La sección de la arteria meníngea media permite la salida de sangre con presión arterial dentro del espacio epidural, y con ello la separación de la duramadre del hueso del cráneo. La duramadre se encuentra unida con firmeza al cráneo en las líneas de sutura coronales; en consecuencia, la acumulación de sangre en el espacio epidural no se extiende más allá de estos límites. Esto origina que haya una acumulación de sangre fresca en forma de domo que se detiene en donde se localizan las líneas de sutura coronales (fig. 28-15)



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Hasta una tercera parte de los pacientes no pierde la conciencia al momento de sufrir la lesión desencadenante, y puede tener un "intervalo de lucidez" en el que mantiene el estado de alerta por varias horas, mientras la sangre que sale a presión se acumula dentro del espacio epidural. Cuando el hematoma alcanza un volumen de 30 a 50 ml, aparecen los síntomas de masa ocupativa. Los hematomas epidurales



Figura 28-15. Hematoma epidural. Masa discoide por una hemorragia reciente encima de la duramadre, que cubre la corteza frontoparietal pero que no pasa de las suturas coronales.

evolucionan de manera invariable y, cuando no son identificados y drenados, producen la muerte en un lapso de 24 a 48 h.

El hematoma subdural evoluciona de forma más lenta que el hematoma epidural

El hematoma subdural es una causa importante de muerte después del traumatismo craneoencefálico por caídas, situaciones de violencia interpersonal, accidentes automovilísticos y deportes de contacto. Los hematomas se expanden de forma más lenta que los epidurales, por lo que la evolución clínica es también más tardía, pero una vez que se alcanza el umbral crítico de presión intracraneal, el deterioro clínico y la muerte se producen de manera rápida y terrible.



PATOLOGÍA: Los hemisferios cerebrales se encuentran flotando en el LCR, unidos de manera muy laxa con los vasos sanguíneos y los nervios craneales. El drenaje sanguíneo de los hemisferios cerebrales fluye a través de las venas que atraviesan el espacio subaracnoideo y la aracnoides hasta llegar a la duramadre y entrar al seno dural. No hay un verdadero espacio subdural por sí mismo, pero la capa interna de las células meningoteliales de la duramadre tienen menor número de uniones estrechas que aquellas en las capas más externas de la duramadre. La fuerza de tracción tiende a separar estas células, permitiendo la fuga de sangre entre las células. Dado que el sangrado en estos casos tiene una baja presión por ser venosa, se desarrolla de forma lenta y puede ser interrumpido de forma espontánea después de que la acumulación produce un efecto de taponamiento local. El sangrado dentro de la duramadre puede extenderse con rapidez más allá de las suturas coronales, causando que el hematoma se extienda de forma indefinida en dirección anterior a posterior en el cráneo (fig. 28-16). Se produce la formación de tejido de granulación en respuesta a la presencia de sangre, y los delgados capilares de los tejidos pueden sangrar, ocasionando la acumulación gradual de sangre de forma subaguda y dando lugar finalmente a un hematoma subdural crónico. La sangre y el tejido de granulación se encuentran rodeados por una capa de tejido conjuntivo fibroso, "las membranas" características del hematoma subdural crónico. Los fibroblastos originan en primer lugar una membrana en la superficie craneal del hematoma, la **membrana externa**, y posteriormente migran desde esta membrana para invadir el hematoma subyacente y formar una membrana fibrosa debajo del coágulo sanguíneo. Esta **membrana interna** es visible alrededor de 2 semanas después (fig. 28-17). El hematoma subdural puede desarrollarse de tres maneras. Puede ser 1) reabsorbido y dejar sólo una pequeña cantidad de hemosiderina residual, 2) puede mantenerse estático y quizás calcificarse o 3) puede crecer como resultado de microhemorragias recurrentes dentro del **tejido de granulación**.

La expansión del hematoma, junto con el inicio de los síntomas, por lo general es resultado de la recurrencia del sangrado, por lo general en un lapso de 6 meses. Dado que el tejido de granulación es vulnerable a traumatismos mínimos, incluso aquellos causados por una sacudida de la cabeza, un hematoma subdural puede volver a sangrar y originar un nuevo hematoma debajo la membrana externa. Los episodios de recurrencia esporádica del sangrado extienden la lesión de forma periódica a intervalos impredecibles. Debido a que el sangrado se produce en la zona celular limítrofe de la cara interna de la duramadre más que en el espacio subdural, no se observa sangre en el LCR. Además de tejido de granulación y sangre, hay otros componentes celulares, como células plasmáticas, linfocitos y hematopoyesis extramedular, que contribuyen a la dinámica celular del hematoma subdural que libera citocinas, lo que da como resultado un edema cerebral en el tejido subyacente.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los hematomas subdurales producen diversos signos y síntomas. La tracción de las meninges induce cefaleas, compresión de la corteza

motora, que a su vez origina paresia contralateral, e irritación cortical focal, que puede desencadenar crisis convulsivas. Los hematomas subdurales son bilaterales en el 15 al 20% de los casos, y estos pueden afectar las funciones cognitivas y conducir al diagnóstico erróneo de demencia. La recurrencia del sangrado con extensión puede ocasionar una hernia transtentorial mortal (fig. 28-16 A).

Lesiones parenquimatosas

Las lesiones parenquimatosas por traumatismo del cerebro y la médula espinal varían en gravedad, desde la pérdida temporal de ciertas funciones con evidencia mínima o ausente de daño estructural en casos de concusión o un daño intermedio con hemorragia y necrosis de tejidos en pacientes con contusiones, hasta una rotura importante de estructuras y la pérdida de la función en caso de laceraciones.

Concusión

La **concusión** es la pérdida transitoria de la conciencia ocasionada por la aplicación de una fuerza biomecánica sobre el sistema nervioso central. Un choque que ocasione un hematoma epidural no necesariamente produce concusión. El estado de conciencia depende del buen funcionamiento de la formación reticular del tallo cerebral, capaz de interactuar con los dos hemisferios cerebrales, y se pierde cuando hay daño de la formación reticular o de ambos hemisferios cerebrales. El ejemplo clásico de concusión se presenta en el ring de boxeo como consecuencia del impacto que sacude el cráneo hacia adelante y hacia atrás, con frecuencia con un componente rotatorio. Estos movimientos originan una aceleración rotacional rápida del tallo cerebral y causan la disfunción de las neuronas de la formación reticular. Por el contrario, un golpe en la región temporoparietal puede ocasionar la fractura de cráneo y un hematoma epidural mortal, pero no causa la pérdida de la conciencia debido a que no se produce el movimiento lateral de los hemisferios cerebrales.

De manera típica, la concusión no se relaciona con hallazgos neuropatológicos macroscópicos, y debido a que esta situación no es mortal, no es posible realizar estudios microscópicos. Los avances más recientes en obtención de imágenes con tensor de difusión indican que el daño axonal produce la desconexión funcional del sistema reticular con respecto a los hemisferios cerebrales. El daño axonal y la desconexión también pueden explicar las alteraciones cognitivas y de la memoria, el vértigo y la sensación de "de que algo no anda bien" que refieren algunas personas con traumatismo craneoencefálico "leve".

Contusión cerebral



FACTORES ETIOLÓGICOS: Una contusión cerebral es básicamente una lesión cerebral en una región de tejido con rotura y salida de sangre, que se presenta por lo general cuando el cerebro se fricciona con los bordes óseos irregulares del cráneo como resultado de un proceso de aceleración o desaceleración brusca. Si un objeto en movimiento impacta en el cráneo la aceleración que le imparte al cráneo afecta a la delicada estructura del cerebro. Por el contrario, cuando hay una caída, esto da lugar a una desaceleración brusca. Cuando se produce una contusión en el sitio de impacto, la lesión es referida como **de golpe**. (fig. 28-18). Si el lado cerebral opuesto al sitio del impacto alcanza el cráneo, las contusiones resultantes serán del lado contrario al punto de contacto inicial, por lo que se denominan **lesión por contragolpe**. Las lesiones por golpe alcanzan su máximo cuando la cabeza se encuentra estacionaria y es golpeada por un objeto, en tanto que las contusiones por contragolpe son más graves cuando la cabeza está en movimiento y se detiene de forma brusca. Si un individuo es atacado por un asaltante con un bate de béisbol, se presenta una importante contusión por golpe. Por el contrario, si una persona cae de una escalera, se presenta una importante lesión por contragolpe.

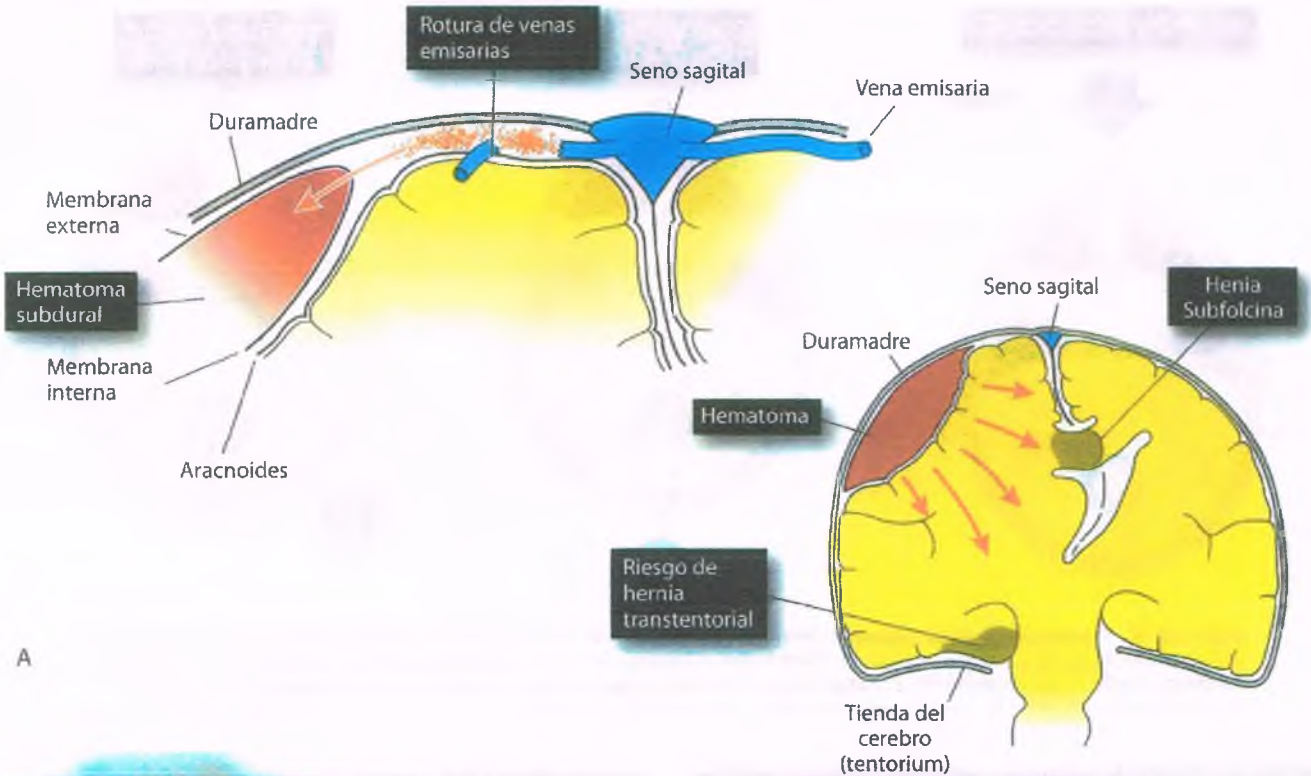


Figura 28-16. Desarrollo de un hematoma subdural. A. Con el traumatismo craneoencefálico, la duramadre se desplaza con el cráneo, y la aracnoides se mueve con el cerebro. Como resultado, las venas emisarias son rotas en el sitio de paso entre la duramadre y la aracnoides. El sangrado venoso origina un hematoma dentro del espacio subdural, caracterizado por ser distensible. La hernia transtentorial subsecuente pone en riesgo la vida. B. El hemisferio derecho presenta una gran acumulación de sangre en el "espacio subdural", que da lugar a la rotura de las venas emisarias.



Figura 28-17. Hematoma subdural crónico con membranas circundantes bien desarrolladas. La membrana gruesa (flecha) es la membrana externa en tanto que la membrana interna se encuentra adyacente al tejido cerebral. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)



PATOLOGÍA: Si el impacto es leve, la contusión cerebral se limita a la corteza y las crestas de las circunvoluciones (fig. 28-19 A). Si es de mayor intensidad puede expandir la corteza, produciendo cavidades que pueden extenderse hasta la sustancia blanca o lacerar la corteza, ocasionando una hemorragia intraparenquimatosa (fig. 28-19 B). En conjunto, el edema y la hemorragia en una lesión contusa pueden dar lugar a la expansión de la lesión en los siguientes días, poniendo en riesgo la vida a causa de un aumento de la presión intracraneal.

Las contusiones producen un daño permanente en el cerebro. El tejido lesionado, necrótico, es fagocitado por macrófagos y después eliminado en su mayor parte a través de la circulación sanguínea. Posteriormente, se produce una astrocitosis que favorece la formación de una cicatriz en el sitio de la lesión, la cual puede persistir como evidencia del acontecimiento traumático. Habitualmente hay presencia de restos de hemosiderina, que confieren un color anaranjado o pardo que caracteriza las lesiones antiguas (fig. 28-20).

Daño axonal difuso

El daño axonal difuso es una consecuencia muy común del traumatismo craneoencefálico que puede originar déficits neurológicos graves y, en

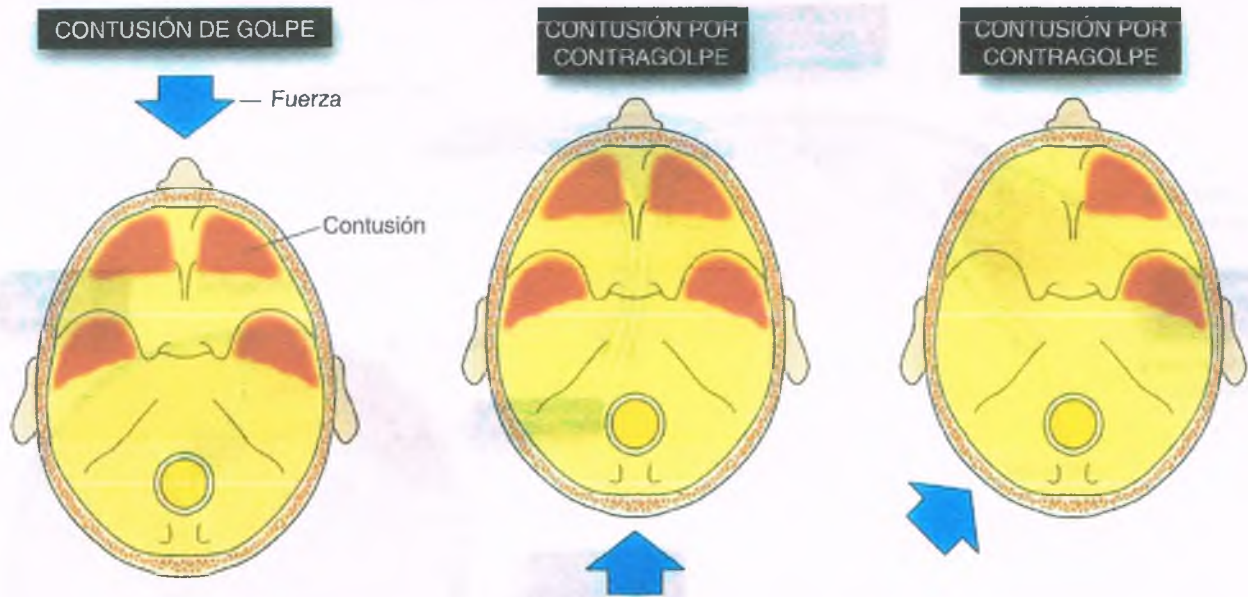


Figura 28-18. Biomecánicas de la contusión cerebral. Los hemisferios cerebrales se encuentran flotando en el líquido cefalorraquídeo. La desaceleración y aceleración rápidas del cráneo ocasionan que la corteza impacte con fuerza contra las fosas anterior y media. La localización de la contusión está determinada por la dirección de la fuerza y la anatomía intracraneal.

pacientes sin evidencia de hematomas, contusiones o desgarros evidentes. Los avances en los estudios de imagen permiten identificar y cuantificar mejor este tipo de lesiones, y es al parecer una de las principales causas de morbimortalidad. Hay también un interés creciente en el daño axonal difuso como componente de las lesiones producidas por dispositivos explosivos utilizados en conflictos bélicos y contra la población civil.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Las superficies parasagittales de los hemisferios cerebrales se encuentran unidas por vellosidades aracnoideas (**granulaciones de Pacchioni**), mientras que las porciones laterales se movilizan de manera más libre. Esta característica anatómica, junto con la diferente densidad de la

sustancia blanca y gris, permite la generación de fuerzas de estiramiento entre diferentes regiones cerebrales, ocasionando lesiones axonales por tracción. Este mecanismo puede ocasionar la deformación o la rotura de axones, ocasionando una pérdida inmediata de la función. Estudios experimentales demuestran que el daño axonal difuso se establece en un período de horas a días, de manera que los axones pueden presentar lesión por un mecanismo primario, que impide el transporte axonal, y disrupción citoesquelética, que conduce a la acumulación de axoplasma en los sitios dañados, seguidos de la separación física de los axones para formar zonas de retracción esféricas. Debido a que el daño axonal difuso es un proceso que se establece de forma paulatina y no un acontecimiento agudo catastrófico que destruye los axones de manera

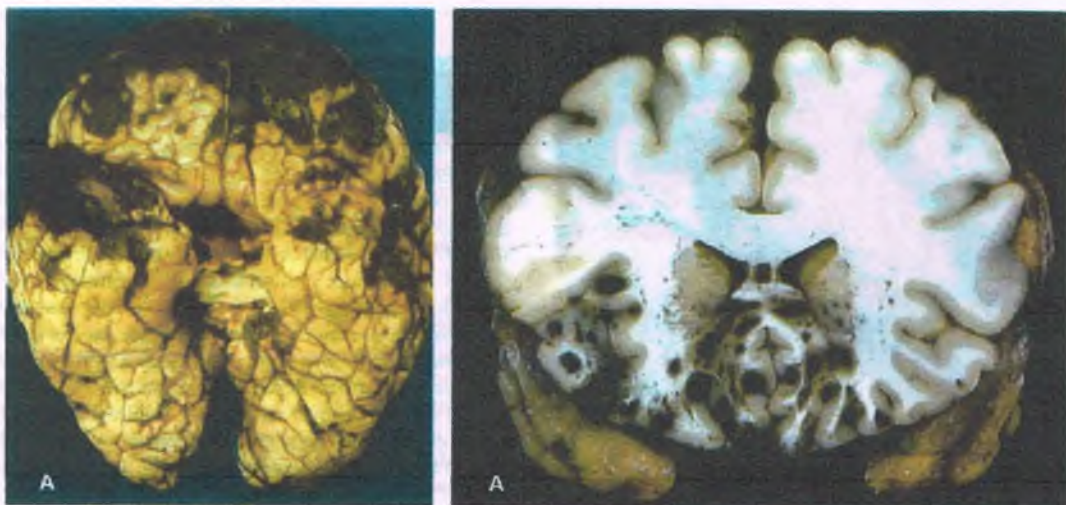


Figura 28-19. Contusiones agudas cerebrales. A. Después de un accidente automovilístico, este cerebro muestra necrosis y hemorragia en los lóbulos frontal y temporal. B. Además, se observan algunas hemorragias debajo de la sustancia blanca. (A y B cortesía del Dr. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)



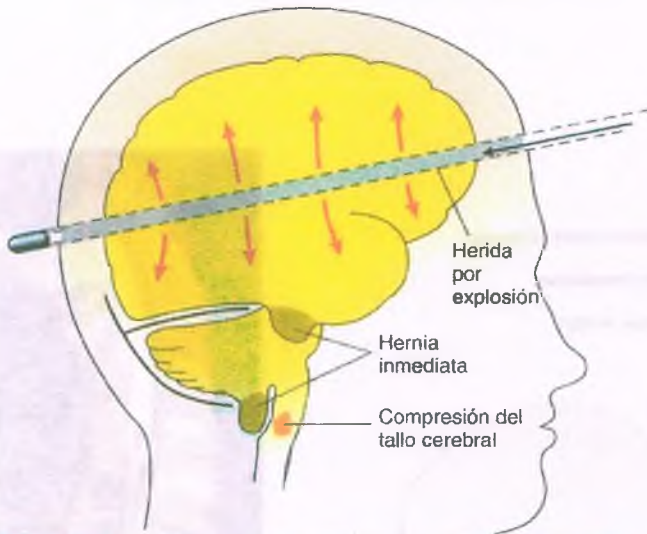
Figura 28-20. Contusiones cerebrales remotas. Grandes contusiones frontales y muy pequeñas temporales fueron reabsorbidas por macrófagos, dejando una cicatriz residual teñida con hemosiderina. También, obsérvese cómo involucra los bulbos olfatorios, motivo por el cual la anosmia (pérdida del sentido del olfato) es la neuropatía craneal más común después de un traumatismo craneoencefálico.

inmediata, se tiene la oportunidad de interrumpir el proceso y conservar la integridad estructural de los axones. Si una lesión es suficientemente grave, la pérdida funcional de la actividad axonal puede originar que el paciente entre de inmediato en estado comatoso, aunque en los estudios de imagen sólo se observan pequeñas hemorragias y edema focal, particularmente en el cuerpo caloso y el mesencéfalo. Sin embargo, hay mayor presencia de inflamación axonal y retracción esferoidea en la sustancia blanca cerebral, el cuerpo caloso y el tallo cerebral. Esto puede hacerse notar mediante tinción inmunológica para la proteína precursora de amiloide (PPA), que en condiciones normales es transportada a lo largo de los axones y se acumula en los sitios de lesión en donde está interrumpido el transporte. Mediante estudio de imagen con tensor de difusión, un tipo especial de imagen por resonancia magnética (RM), es posible detectar el daño axonal difuso.

Lesión cerebral por traumatismo penetrante

PATOGENIA MOLECULAR: Los objetos penetrantes, como proyectiles de bala y armas blancas, entran en el cráneo y atraviesan la masa encefálica a diferente velocidad. En ausencia de un daño directo a centros vitales en el cerebro, el riesgo inmediato que pone en riesgo la vida es la hemorragia (fig. 28-21).

A. HERIDA POR PROYECTIL A ALTA VELOCIDAD



B. HERIDA POR PROYECTIL A BAJA VELOCIDAD

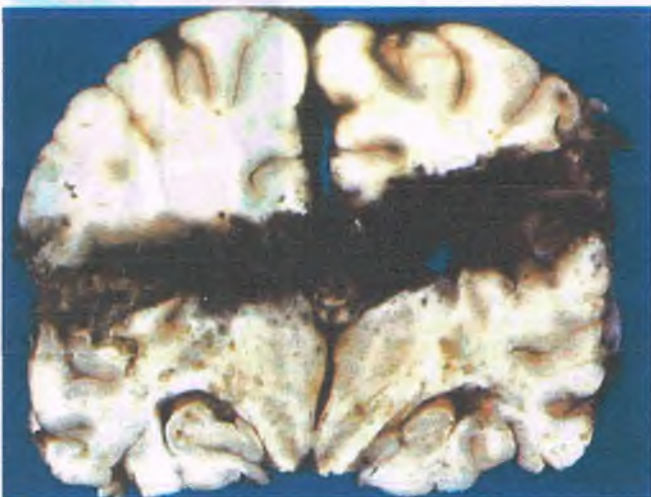
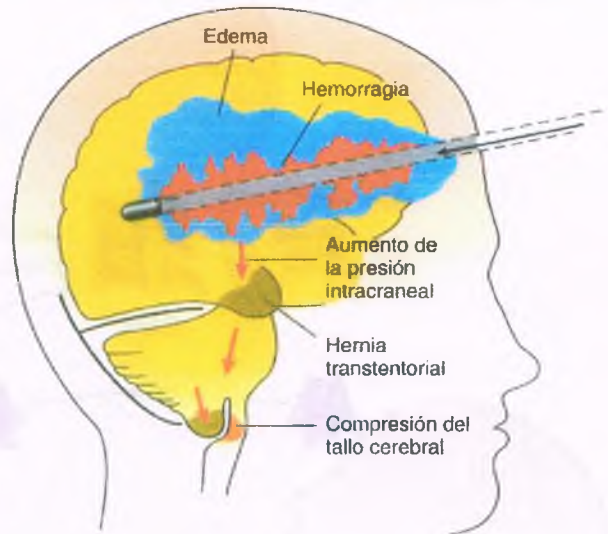


FIGURA 28-21. Consecuencias de las lesiones por proyectil de alta y baja velocidad. A. El "efecto explosivo" de un proyectil a alta velocidad causa un aumento inmediato de la presión supratentorial y produce la muerte por compresión del cerebelo y la médula en el agujero magno. B. Un proyectil a baja velocidad aumenta la presión de una forma más gradual al producir hemorragia y edema. C. Trayecto de una bala en una lesión penetrante de extremo a extremo. (Cortesía del Dr. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

El grado de daño producido por un proyectil depende entonces de la cantidad de energía cinética involucrada. La energía cinética es igual a la masa multiplicada por la velocidad al cuadrado; así, se puede observar que la velocidad es el factor clave para determinar el daño. La energía cinética de una bala a gran velocidad destruye los tejidos por acción de su propia masa, así como por una zona de explosión centrifuga cuyo diámetro está determinado por la energía cinética original del proyectil. Así, una bala a alta velocidad puede ocasionar un aumento explosivo en la presión intracraneal, que obliga a la hernia de las amígdalas cerebelosas dentro del agujero magno, ocasionando la muerte inmediata.

Lesión medular espinal

FACTORES ETIOLÓGICOS: Las lesiones traumáticas de la médula espinal pueden deberse al daño directo por heridas penetrantes (p. ej., por arma blanca, balas) o indirecto por fracturas o desplazamiento vertebral. La médula espinal puede presen-

tar una contusión no solamente en el sitio del daño, sino también por arriba o por abajo del lugar del traumatismo. La lesión traumática puede complicarse por compromiso del riego sanguíneo arterial a la médula, que da como resultado un infarto.

Los cuerpos vertebrales están separados por los discos intervertebrales y son estabilizados manteniendo su alineamiento a través de dos ligamentos longitudinales y los procesos óseos posteriores. El ligamento espinal anterior se adhiere a la cara ventral de los cuerpos vertebrales, mientras que el ligamento espinal posterior se encuentra adosado a la cara dorsal de la columna vertebral. Después de la flexión o la extensión extremas, la angulación de la porción ósea de la columna vertebral obliga a la médula espinal a entrar en contacto con las estructuras óseas o interfiere con la circulación regional.

Las consecuencias de la lesión medular espinal dependen de la intensidad del traumatismo. La **contusión de la médula espinal** es la lesión más leve, que produce una alteración transitoria y reversible del funcionamiento medular. La **contusión de la médula espinal** es resultado de un traumatismo más grave, que puede ser desde un golpe menor transitorio hasta una necrosis hemorrágica de la médula espinal (fig. 28-22). La necrosis y el edema de la médula espinal causados por

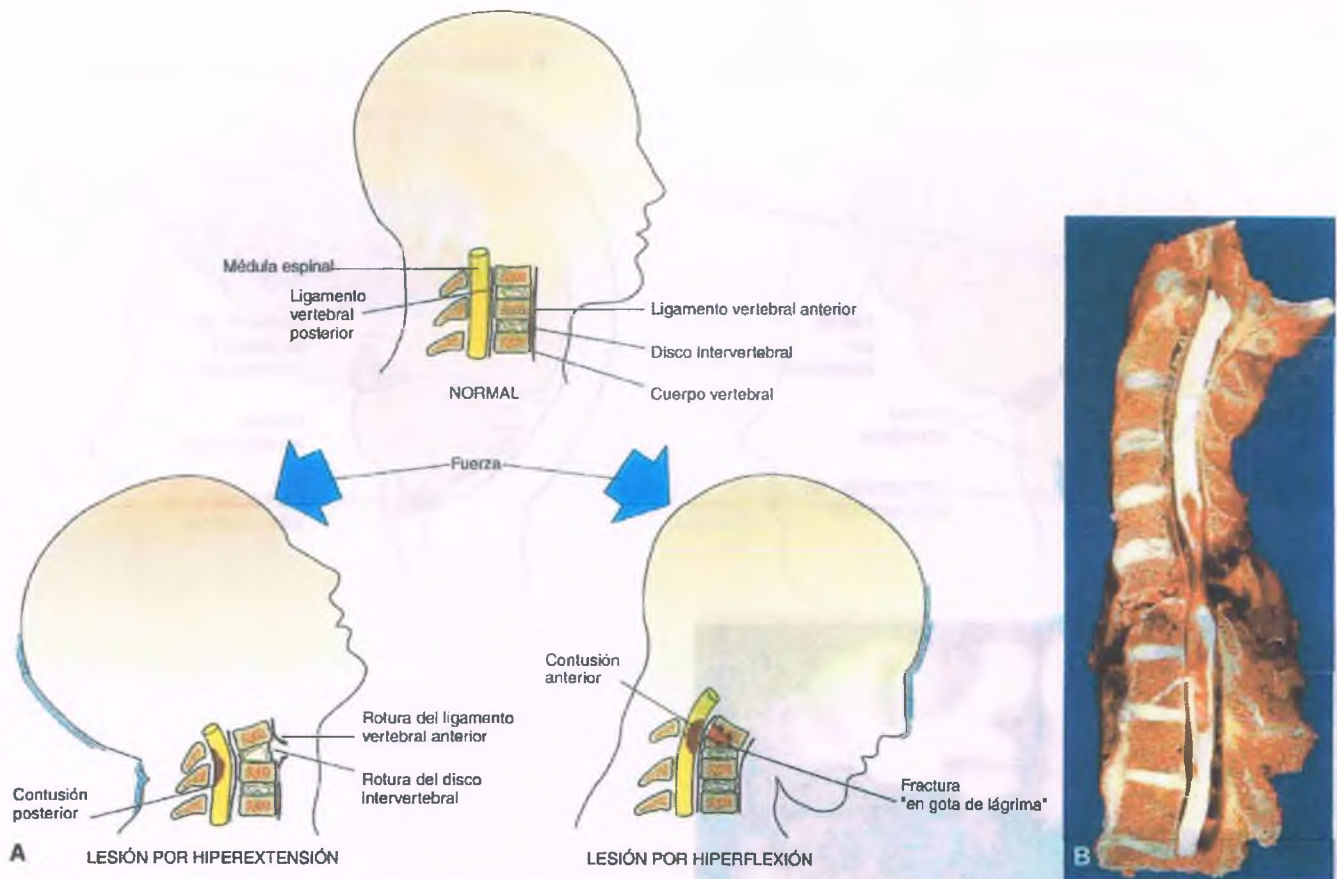


Figura 28-22. Lesión en la columna. A. Numerosos ángulos de diferente fuerza aplicada pueden ser muy vulnerables a la columna cervical. Posteriores (hiperextensión) y anterior (hiperflexión), las lesiones son las más comunes. Lesión de hiperextensión provoca la rotura del ligamento cruzado anterior columna vertebral y angulación posterior excesivo. Lesiones hiperflexión provoca la compresión asociada con una "lágrima" fractura de un cuerpo vertebral y produce una angulación excesiva hacia adelante de la cuerda. Fractura luxación de B. de la columna vertebral puede causar contusión en la médula espinal, laceración, necrosis o transección franca. La preservación de una relativamente pequeña área de sección transversal de la médula espinal puede tener importantes efectos beneficiosos sobre la recuperación. (Cortesía del Dr. Stephen F. Vogel, Universidad de Duke.

una contusión grave se conocen como **mielomalacia**, y la presencia de un hematoma dentro de la médula espinal se denomina **hematomielia**. Las laceraciones y la sección transversal de la médula espinal suelen ser producidas por heridas penetrantes o fracturas vertebrales con gran desplazamiento. Son irreversibles y producen la pérdida total de la función por debajo del nivel de la lesión. Pueden producir parálisis de las extremidades inferiores (**paraplejía**) o de las cuatro extremidades (**cuadriplejía**), dependiendo del nivel de la lesión y su magnitud. La preservación de un 10 a un 15% de la superficie de corte transversal de la médula espinal garantiza una recuperación funcional mucho mejor que el corte total.

Enfermedades vasculares cerebrales

El accidente vascular es la tercera causa de muerte después del infarto de miocardio y el cáncer. Como en otros sitios, las enfermedades vasculares pueden ocasionar obstrucción de vasos, produciendo isquemia, o bien, rotura de estos, dando como resultado una hemorragia. Los trastornos vasculares del sistema nervioso pueden ocasionar 1) disminución del flujo sanguíneo (isquemia), ya sea generalizado o local, que puede ocasionar necrosis (infarto) si dura el tiempo suficiente, o 2) rotura de estructuras vasculares, produciendo una hemorragia que puede ser intraparenquimatosa o en el espacio subaracnoideo.

Es común la presencia de un accidente vascular isquémico después de un choque

FACTORES ETIOLÓGICOS: El cerebro recibe cerca del 20% del gasto cardíaco basal. La glucólisis aeróbica es prácticamente la única fuente de energía del tejido cerebral maduro. Las reservas de glucógeno del SNC son escasas y las de oxígeno prácticamente nulas; por tanto, es indispensable un aporte ininterrumpido de sangre oxigenada para mantener la integridad cerebral. El riego sanguíneo cerebral proviene de las arterias carótidas internas y las vertebrales. Las carótidas constituyen la "circulación anterior", que irriga la mayor parte de las estructuras superficiales y profundas de los hemisferios cerebrales; las arterias vertebrales son responsables de la "circulación posterior", que alimenta el tallo cerebral, el cerebelo y el territorio de las arterias cerebrales posteriores. Los circuitos posterior y anterior se anastomosan a través del polígono de Willis. Esta red anastomótica situada en la base del cerebro es de anatomía muy variable, pero en algunos individuos afortunados, el riego sanguíneo es suficiente para que a pesar de la obstrucción total de ambas carótidas y una arteria vertebral el paciente se mantenga asintomático. A pesar de estas complejas ventajas hemodinámicas, muchas personas presentan isquemia generalizada o local que conlleva un infarto cerebral. La isquemia general produce daños difusos del tejido cerebral, lo que produce una **encefalopatía isquémica**. La **isquemia generalizada puede ser secundaria a un paro cardiorrespiratorio o a la hipotensión grave por choque grave**. Si la falta de perfusión es breve (minutos), las funciones neurológicas se recuperan con prontitud, produciendo sólo una confusión postisquémica transitoria. Algunos pacientes se recuperan de forma más lenta, pero pueden presentar una limitación leve de las funciones cerebrales superiores, que puede afectar la recuperación por completo de sus actividades. El daño más grave puede ocasionar demencia y espasticidad. Cuando el período isquémico es prolongado, el paciente puede no recuperar el estado consciente, presentar postura de decorticación y crisis convulsivas, o inclusive permanecer en estado vegetativo de manera indefinida.

Aunque todo el cerebro presente una perfusión inadecuada, se observa una notable focalización de las alteraciones patológicas. Ciertas poblaciones de células tienen una vulnerabilidad selectiva al daño

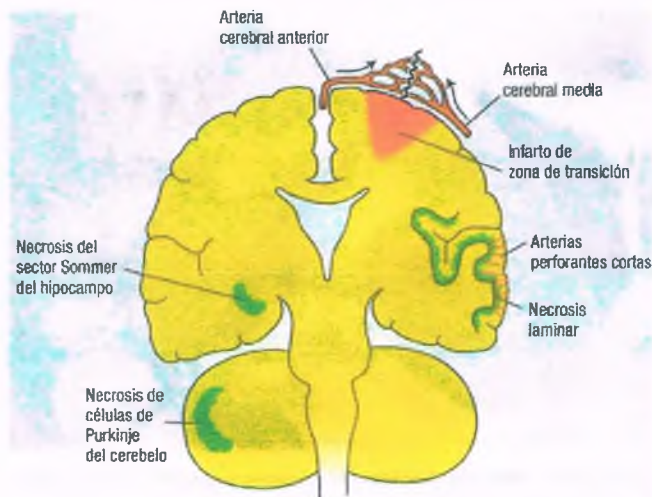


Figura 28-23. Mecanismos de lesión por isquemia generalizada. Una lesión general produce daño que es reflejo de la estructura vascular (infartos limítrofes, necrosis laminar) y la vulnerabilidad selectiva de ciertos sistemas de neuronas individuales (células piramidales del sector Sommer, células de Purkinje, necrosis laminar). En la necrosis laminar influyen factores tanto reológicos (flujo sanguíneo) como neuroquímicos (toxicidad por excitación).

isquémico, incluyendo las grandes neuronas ubicadas en el sector Sommer del hipocampo, las células de Purkinje del cerebelo y las neuronas de las capas 3 y 5 de la corteza cerebral (fig. 28-23).

Se desconoce el mecanismo de dicha vulnerabilidad selectiva, pero quizás tenga relación con los requerimientos del metabolismo energético local, factores hemodinámicos y neurotransmisores regionales. En particular, cuando la isquemia ocasiona una falta de aporte de energía al cerebro, las membranas se despolarizan, permitiendo la liberación descontrolada de los aminoácidos neurotransmisores glutamato y aspartato. Estos neurotransmisores se unen a los canales catiónicos regulados por ligando en la célula postsináptica, propiciando la abertura de las compuertas para la entrada de calcio y sodio. El sodio despolariza la membrana celular, mientras que el calcio activa las proteasas intracelulares y disminuye la producción de energía por las mitocondrias, incrementando la falta de aporte energético y magnificando el daño celular. La lesión ocasionada "por la liberación anormal de neurotransmisores se denomina **excitotoxicidad**". Este mecanismo podría participar en trastornos neurodegenerativos y en la epilepsia, así como en el accidente vascular. En la toxicidad por excitación neuronal, las zonas de daño cerebral dependen de la presencia de neurotransmisores tóxicos a nivel local. Por ejemplo, la alta concentración de aminoácidos neurotransmisores aumenta la vulnerabilidad de la capa media de la corteza al daño isquémico, lo que da como resultado una banda de necrosis en esta región, mientras que las capas superficial y profunda de la corteza cerebral se encuentran relativamente respetadas en ambos lados de la lesión. Debido a que el tejido infartado es infiltrado por macrófagos, adquiere un aspecto notable característico denominado "**necrosis laminar**" (fig. 28-24).

Por factores hemodinámicos, se producen **infartos limítrofes**, que se presentan en las uniones de las principales zonas de irrigación arterial (fig. 28-25). Estas zonas corresponden a las regiones menos irrigadas por las arterias, de manera que al disminuir la presión de perfusión, son las primeras en desarrollar insuficiencia. La zona limítrofe clásica se localiza en la porción distal de los territorios irrigados por las arterias cerebral anterior y media (fig. 28-25). En casos de isquemia generalizada, esta región en ambos hemisferios puede infartarse, produciendo infartos simétricos parasagittales en forma de cuña de gran convexidad.



Figura 28-24. Necrosis laminar. Un paciente que sufrió anoxia prolongada durante un episodio de arritmia cardíaca desarrolló necrosis selectiva de algunas capas de la corteza cerebral (flechas). (Cortesía del Dr. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

La isquemia regional ocasiona infartos cerebrales localizados

La alta prevalencia y el carácter progresivo de la aterosclerosis se refleja en el hecho de que la enfermedad vascular cerebral obstructiva sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad. La aterosclerosis predispone a trombosis vascular y acontecimientos embólicos que pueden producir isquemia localizada y más adelante infarto cerebral.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Los infartos cerebrales suelen clasificarse en "hemorrágicos" o "blandos". En general, los infartos causados por embolización son hemorrágicos, en tanto que aquellos desencadenados por trombosis local son isquémicos (o blandos). Los émbolos obstruyen de manera súbita el flujo sanguíneo vascular, después de lo cual los segmentos distales de los vasos sanguíneos afectados se tornan necróticos, con presencia de sangrado en la región durante la fase de reperusión (fig. 28-26 A). Las placas ateroscleróticas en las arterias carótidas común e internas pueden propiciar la formación de émbolos, pero el corazón también es una fuente importante de estos, sea por infección o algún defecto valvular, presencia de una pared endocárdica hipocinética trombogénica por un infarto al miocardio previo o trombos auriculares secundarios a fibrilación auricular, en particular cuando se relaciona con insuficiencia mitral. La embolia grasa y la trombosis venosa profunda de la circulación venosa sistémica pueden alcanzar el cerebro a través de un agujero oval permeable mediante embolización paradójica. Los émbolos tumorales, por lo común debidos a un mixoma auricular, o los émbolos amnióticos son causas bien identificadas aunque raras.

PATOLOGÍA: La mayor parte de los infartos causados por trombosis son isquémicos o blandos y son difíciles de observar durante varias horas, después de lo cual es notable el reblanqueamiento y el descoloramiento del tejido (fig. 28-26 B). Al cabo de 3 a 5 días se observan inflamación y licuefacción, tiempo durante el cual el paciente se encuentra en peligro porque el infarto ejerce un efecto de masa. Posteriormente el infarto madura en el transcurso de semanas a meses, para dar lugar a un espacio quístico (fig. 28-27), en ocasiones acompañado por un crecimiento compensatorio de los ventrículos. Si el flujo sanguíneo se recupera hacia un infarto blando, como suele ocurrir en padecimientos embólicos o por compresión vascular,

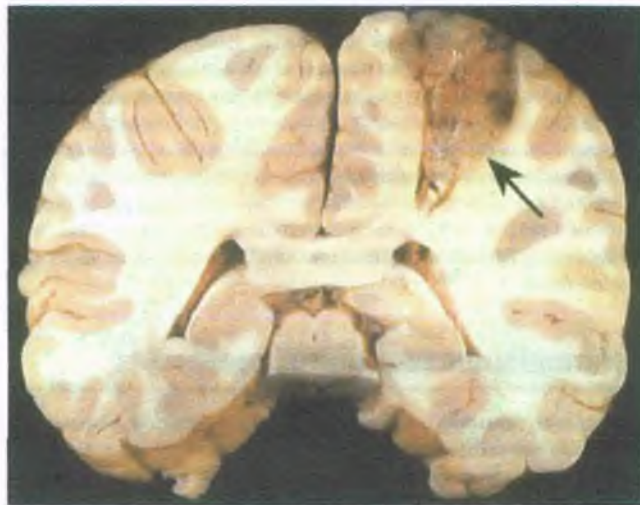


Figura 28-24. Hidrográficas del infarto de cuencas. En una hipoperfusión global, las zonas más precarias de perfusión se encuentran en las porciones distales de la superposición de los vasos cerebrales principales. Aquí un infarto agudo se ve en la cuenca de las arterias cerebral anterior y media (flecha). (Cortesía del Dr. Stephen F. Vogel, Universidad de Duke.)

suele haber sangrado hacia los tejidos reblanqueados, lo que origina un infarto hemorrágico, que es fácilmente identificable a simple vista o mediante estudios radiológicos (fig. 28-28).

Como sucede con otros tejidos, el patrón de cambios histopatológicos sucesivos permite calcular la edad del infarto. Si un paciente sobrevive durante algunos minutos o varias horas, no se observan cambios. Si el paciente sobrevive durante 6 a 24 h, aparecen en el sitio de infarto neuronas eosinófilas contraídas ("neuronas rojas") con núcleos picnóticos (fig. 28-29), en tanto que macroscópicamente, la zona de infarto presenta una ligera decoloración y el reblanqueamiento con borramiento del borde entre la sustancia gris y la blanca. Estos cambios son más evidentes conforme el infarto envejece. A las 24 a 72 h el tejido es infiltrado por neutrófilos y los vasos sanguíneos son muy evidentes. El tejido es de consistencia blanda y se encuentra edematoso hasta el punto de producir un efecto de masa con consecuencias mortales.

Entre las 72 y las 96 h, los neutrófilos son sustituidos por macrófagos, que eliminan los restos del infarto a una velocidad de 1 ml por mes. En esta etapa, el tejido infartado tiene una consistencia extremadamente suave. En la segunda semana, la proliferación de astrocitos supera la de los macrófagos, y durante las siguientes semanas a meses, forma una densa red fibrilar glial alrededor del tejido muerto, mientras los macrófagos eliminan los restos del tejido infartado, de manera que la lesión se transforma en un quiste recubierto por glía atravesado en algunos puntos por delgadas capas gliales y pequeños vasos sanguíneos, además de un recubrimiento de lípidos residuales y macrófagos ocupados con hemosiderina.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La diversidad de déficits neurológicos causados por el accidente vascular es reflejo directo de la versatilidad funcional del cerebro. Por ejemplo, las prolongadas y delgadas arterias estriadas, que se originan en la arteria cerebral media proximal, suelen ser obstruidas por aterosclerosis y trombosis. Los infartos resultantes con frecuencia afectan la cápsula interna produciendo hemiplejía (fig. 28-26 A). De la misma manera, la trifurcación de la arteria cerebral media es un sitio predilecto para el alojamiento de émbolos y de trombosis secundaria al daño aterosclerótico. La obstrucción de la arteria cerebral media en esta zona

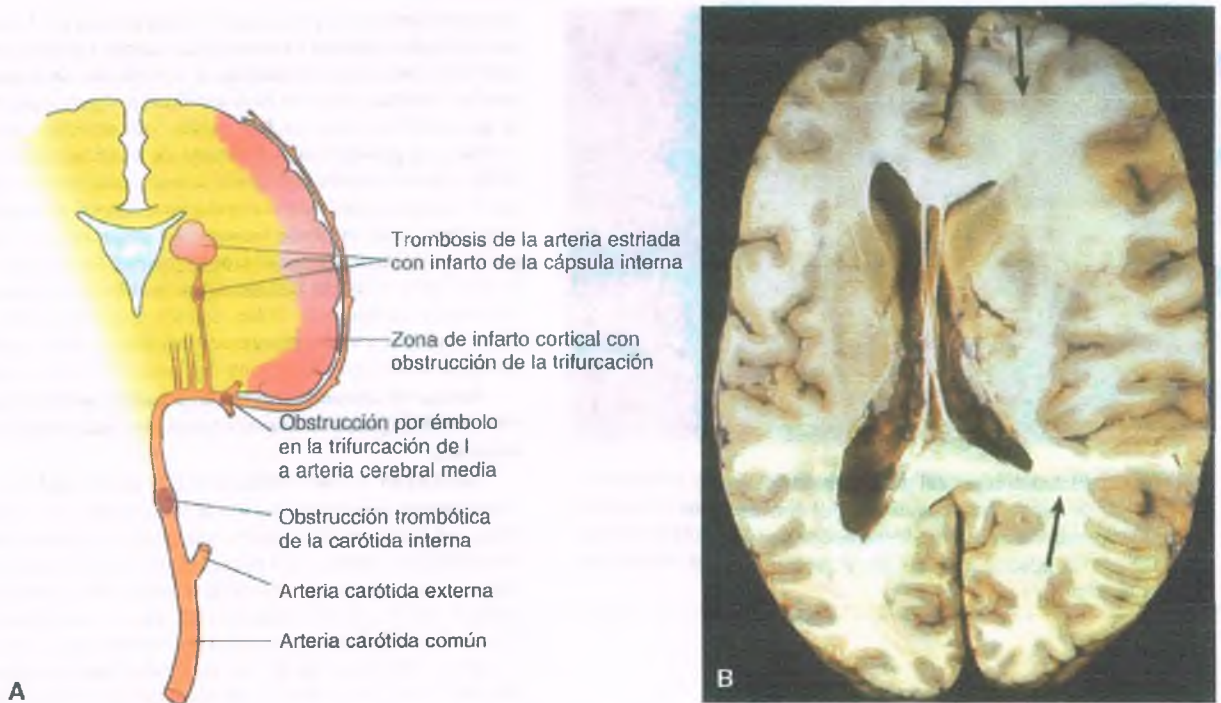


Figura 28-26. A. Distribución de los infartos cerebrales. La localización normal de los vasos cerebrales define el patrón y el tamaño de los infartos y, en consecuencia, su sintomatología. La obstrucción de la trifurcación causa infartos corticales con déficit motor y sensorial y con frecuencia afasia. La obstrucción de la rama estriada que atraviesa la cápsula interna puede causar déficit motor. **B. Distribución del infarto agudo de la arteria cerebral media.** Corte axial del cerebro de un paciente que presentó trombosis de la arteria cerebral media, en el que se observa un gran infarto en el hemisferio derecho (*entre flechas*) con presencia de inflamación y zonas de menor coloración de tonalidad café. (Cortesía del Dr. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

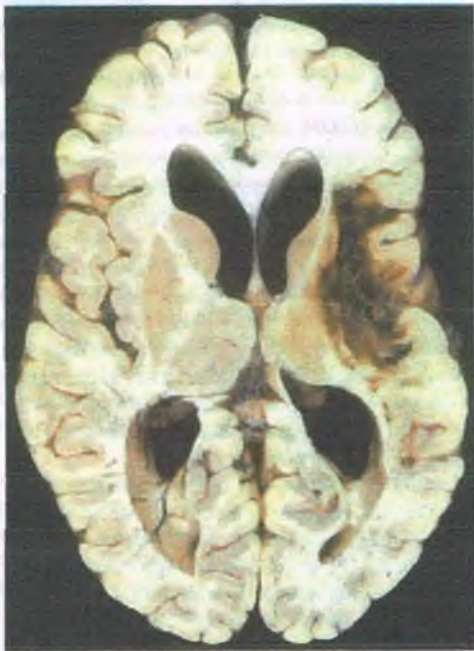


Figura 28-27. Distribución del infarto a distancia de la arteria cerebral media. Corte axial de cerebro en el que se observa la distribución de un infarto a distancia de la arteria cerebral media. El cerebro mostrado en la figura 28-26 B se transformaría hasta este estado en caso de que el infarto de gran tamaño fuese reabsorbido por los macrófagos. (Cortesía del Dr. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

disminuye de forma importante el riego sanguíneo de la corteza hemisférica, produciendo un déficit motor y sensorial. Si involucra al hemisferio dominante, se desarrolla afasia.

La isquemia localizada puede relacionarse con tres síndromes clínicos distintos:

- **Ataque isquémico transitorio (AIT)** se refiere a una disfunción cerebral focal de menos de 24 h de duración, que por lo general se presenta sólo por unos cuantos minutos. Aunque la recuperación neurológica suele ser total, la AIT conlleva un alto riesgo de infarto

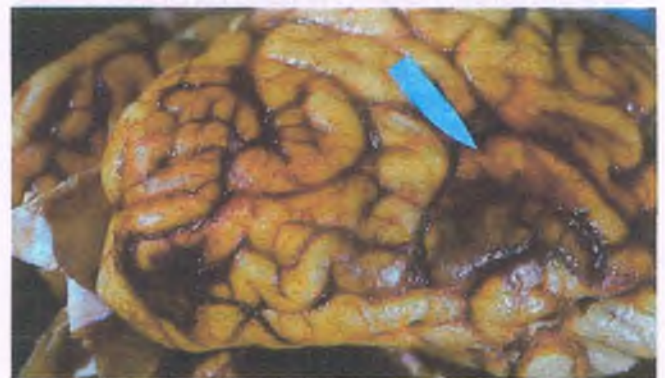


Figura 28-8. Infarto embólico hemorrágico. Un émbolo proveniente de la carótida liberado durante un procedimiento de endoarterectomía dio como resultado el infarto hemorrágico en el territorio de la arteria cerebral media (*flecha*). Estos infartos hemorrágicos se pueden extender por sangrado o franca hemorragia y llegan a poner en riesgo la vida.

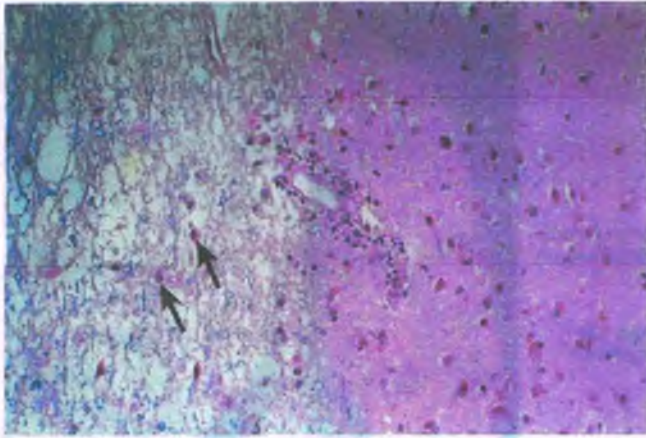


Figura 28-29. Histopatología del infarto cerebral agudo. Infarto cerebral de 18 h de evolución (*izquierda*) en el que se observan edema, neuronas hipereosinófilas y leucocitos polimorfonucleares perivasculares. También se pueden apreciar los núcleos picnóticos de neuronas muertas (*flechas*).

cerebral. Los AIT, al igual que la angina, son advertencias de disfunción en el riego sanguíneo de un órgano crítico, y su presencia suele conducir al diagnóstico y a implementar medidas terapéuticas. Un paciente con AIT tiene riesgo de presentar más adelante infarto cerebral; cerca de una tercera parte de los casos con AIT presentará accidente vascular en los próximos 5 años del acontecimiento inicial, pero el período de mayor riesgo se produce en los 30 días posteriores; en una tercera parte los AIT simplemente continúan, y en el otro grupo no se volverá a presentar acontecimiento alguno. *Aunque los AIT con frecuencia se consideran precursores del accidente vascular, debe señalarse que muchas personas (50 al 85%) que presentan un infarto cerebral nunca tuvieron como antecedente un AIT.* Si un AIT dura más de unos cuantos minutos, se produce cierto grado de daño de los tejidos que puede ser identificado en el estudio de resonancia magnética (RM) en las secuencias de inversión de la difusión del agua.

- **Accidente vascular cerebral en evolución** hace referencia a la evolución en pausas de los síntomas neurológicos conforme se observa al paciente. Este síndrome es reflejo de la propagación del trombo en las arterias carótida o basilares, y representa una situación de inestabilidad clínica que requiere un tratamiento urgente.
- **Accidente vascular cerebral concluido** es el término utilizado para referirse al déficit neurológico estable o fijo causado por un infarto cerebral. Dos a 3 días después de concluido el infarto cerebral, puede haber suficientes componentes citotóxicos cerebrales y edema vasógeno en el sitio del infarto para aumentar la presión intracraneal y producir una hernia.

Enfermedad vascular cerebral obstructiva regional



PATOLOGÍA: Las diferentes enfermedades vasculares cerebrales obstructivas que producen infartos cerebrales pueden ser clasificadas por el calibre y el tipo de vasos sanguíneos involucrados.

GRANDES ARTERIAS INTRACRANEALES Y EXTRACRANEALES: Estas arterias son sitios frecuente de aterosclerosis. De manera destacada, las placas ateroscleróticas se presentan con mayor frecuencia en la arteria carótida común y su bifurcación en las ramas externa e interna. La obstrucción de una arteria carótida interna afecta el hemis-

ferio ipsolateral, pero esto puede ser compensado por la variabilidad de la circulación colateral a través de las arterias comunicante anterior y posterior. Con mayor frecuencia, la obstrucción de la arteria carótida produce infartos ubicados en la totalidad o alguna parte de la zona de irrigación de la arteria cerebral media. Las consecuencias de las enfermedades de grandes vasos dependen de la estructura del polígono de Willis. De esta manera, una arteria comunicante anterior de gran calibre puede ayudar a mantener la circulación colateral manteniendo el flujo sanguíneo hacia un lóbulo frontal cuya irrigación esté comprometida por obstrucción de la arteria carótida interna. La arteria cerebral media es obstruida con mayor frecuencia por trombosis resultante de aterosclerosis del polígono de Willis. Debido a que el calibre de los vasos disminuye de manera importante en la trifurcación de la arteria cerebral media, es el sitio que se obstruye con mayor frecuencia por émbolos.

Aunque la aterosclerosis es la principal causa de infarto isquémico, también puede ser causado tanto por disección arterial como por vasculitis.

ARTERIAS Y ARTERIOLAS DEL PARÉNQUIMA: Estos vasos presentan aterosclerosis con menor frecuencia, pero suelen presentar daño por hipertensión y pueden disminuir su calibre a causa de una aterosclerosis, provocando pequeños infartos en los territorios irrigados por vasos penetrantes profundos. Estos infartos por lo general son menores de 15 mm de diámetro y se denominan **infartos lagunares**. Dependiendo de la especialización de la microrregión irrigada, los síntomas pueden variar desde ausentes hasta hemiparesia contralateral profunda por un infarto de la cápsula interna o sólo pérdida de la sensibilidad en el hemicuerpo causada por un infarto lagunar del tálamo. Cuando son múltiples, dichos miniinfartos pueden originar un déficit cognitivo conocido como **demencia por múltiples infartos**.

Por **encefalopatía hipertensiva** se entienden las complicaciones neurológicas agudas de la hipertensión maligna. Como sucede en otros órganos, la hipertensión puede causar necrosis fibrinoide de pequeñas arterias y arteriolas, así como hemorragias diminutas (**petequias**). El edema cerebral puede aparecer como complicación de la patología vascular. La encefalopatía hipertensiva suele manifestarse desde el punto de vista clínico por cefalea y vómito que evoluciona hasta el coma y la muerte. Con el tratamiento antihipertensivo moderno, son raros los casos de hipertensión maligna.

MICROCIRCULACIÓN: Los capilares pueden ser obstruidos por pequeños émbolos, formados, por ejemplo, por grasa o aire. Los **émbolos de grasa**, habitualmente originados en una fractura ósea, atraviesan la circulación hasta llegar a los vasos sanguíneos cerebrales hasta el punto en que su diámetro supera el calibre de dichos vasos, por lo que obstruyen el flujo de sangre. El endotelio capilar distal presenta hipoxia y se torna permeable, desarrollando petequias, principalmente en la sustancia blanca (fig. 28-30). Los **émbolos aéreos** liberan muchas pequeñas burbujas que se fragmentan conforme avanzan en la circulación al atravesar bifurcaciones vasculares, hasta el punto en que impiden el flujo vascular en los capilares y los vasos más delgados. En estos casos, las petequias están menos limitadas a la sustancia blanca que lo que sucede con los émbolos grasos.

CIRCULACIÓN VENOSA: Las venas cerebrales drenan hacia los grandes senos venosos, el mayor de los cuales corresponde al seno sagital, que recibe el drenaje venoso de las porciones superiores de los hemisferios cerebrales. La trombosis del seno venoso en el cerebro es una posible complicación mortal de la deshidratación, la flebitis causada por infecciones en sitios adyacentes, como mastoiditis, la obstrucción por una neoplasia como el meningioma o la anemia de células falciformes. Dado que la obstrucción venosa puede originar estasis por gravedad, la trombosis abrupta del seno sagital puede ocasionar infarto hemorrágico bilateral de los lóbulos frontales (fig. 28-31). Una obstrucción de evolución más lenta del seno (p. ej., causada por invasión por un meningioma) permite el reclutamiento de vasos sanguíneos colaterales a través del seno sagital inferior, el cual se encuentran el borde inferior de la hoz y drena hacia el seno recto.

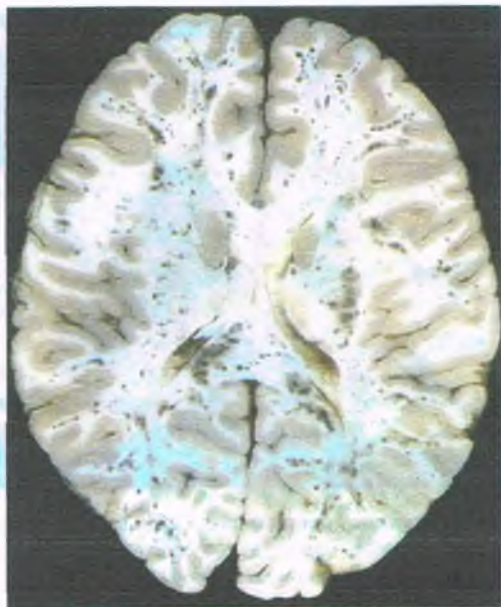


FIGURA 28-30. Embolismo graso. Corte axial del cerebro de un paciente politraumatizado con múltiples fracturas óseas que ocasionaron embolia grasa cerebral, manifestada por numerosas petequias diminutas diseminadas en la sustancia blanca que corresponden a los sitios de alojamiento de los émbolos en la microcirculación. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)



Figura 28-31. Trombosis del seno sagital superior. Presencia de un trombo ocupando la apertura del seno sagital superior. El trombo impide el drenaje venoso del hemisferio cerebral, ocasionando infartos hemorrágicos bilaterales de los hemisferios cerebrales. La trombosis venosa se presenta en estados de hipercoagulabilidad como la deshidratación, el embarazo, los defectos hereditarios de la trombólisis, la enfermedad de células falciformes o la extensión de una infección o una neoplasia hacia el seno. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

La hemorragia intracraneal puede ser intraparenquimatosa o localizarse en el espacio subaracnoideo

FACTORES ETIOLÓGICOS: La hemorragia intraparenquimatosa es denominada hemorragia intracerebral, y por lo general se produce por la rotura de pequeños vasos frágiles o malformaciones vasculares. La hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurismas o malformaciones vasculares.

Hemorragia intracerebral

PATOLOGÍA: Las hemorragias cerebrales que se producen sin traumatismo de por medio suelen ser ocasionadas por malformaciones vasculares o como consecuencia de una hipertensión de larga evolución. La **hemorragia intracerebral hipertensiva** se presenta en regiones específicas, que en orden de frecuencia son: 1) ganglios basales-tálamo (65%), 2) puente (15%) y 3) cerebelo (8%). La hemorragia intracerebral hipertensiva también puede presentarse en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, en donde se denomina **hemorragia intracerebral hipertensiva lobular**. La hemorragia intracerebral hipertensiva lobular puede ser el indicio de una angiopatía amiloidea, una malformación vascular, una coagulopatía o un sangrado dentro de un tumor, además de simple hemorragia hipertensiva.

La hipertensión compromete la integridad de las arteriolas cerebrales causando depósitos de lípidos y material hialino en sus paredes, una alteración referida como **lipohialinosis**. Los **aneurismas de Bouchard**, están localizados principalmente a lo largo del tronco de las arteriolas más que en los sitios de bifurcación (fig. 28-32).



Figura 28-32. Aneurisma de Charcot-Bouchard. La combinación de pequeños vasos sanguíneos perforantes y una alta presión de perfusión conduce a pequeños microaneurismas que pueden romperse, ocasionando una hemorragia intracerebral. El tratamiento efectivo de la hipertensión reduce la formación de microaneurismas y la frecuencia de hemorragia intracerebral. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

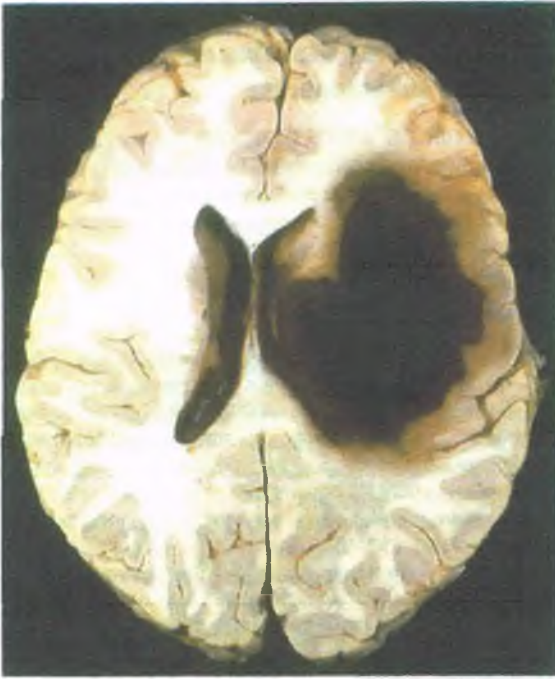


Figura 28-33. Hemorragia intracerebral de ganglios basales. Paciente hipertenso con sangrado de ganglios basales que produjo cefalea aguda intensa, hemiparesia contralateral y deterioro rápido del estado de conciencia. El núcleo cerebral profundo (ganglios basales) y el tálamo son las localizaciones más comunes de las hemorragias intracerebrales. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El inicio de los síntomas de la hemorragia cerebral hipertensiva es abrupto. Un paciente puede pasar de forma súbita de una cefalea intensa al estado de coma. Las hemorragias intracerebrales hipertensivas de los ganglios basales pueden ocasionar hemiparesia contralateral. Si un hematoma se extiende de forma progresiva, como suele suceder durante el primer día de evolución, puede producir la muerte cuando alcanza un umbral de volumen crítico de alrededor de 30 ml. Un hematoma en crecimiento puede causar la muerte por hernia transtentorial o por rotura dentro de un ventrículo lateral, que a su vez llevan a una hemorragia intraventricular masiva (fig. 28-33).

HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR: La extensión de la hemorragia intracerebral hipertensiva dentro del ventrículo expande con rapidez todo el sistema ventricular con sangre, incluyendo el cuarto ventrículo (fig. 28-34). La sangre puede emerger por el agujero de Magendie y Luschka. La muerte puede ser ocasionada por la distensión del cuarto ventrículo y la compresión de centros vitales de la médula. El drenaje ventricular permite reducir la presión intracraneal y retirar la sangre intraventricular.

HEMORRAGIA PONTINA: En esta situación catastrófica, la pérdida del estado de conciencia es resultado del daño a la formación reticular, una lesión que ensombrece otros déficits específicos de pares craneales. La hemorragia por lo general se inicia en la porción media del puente cerebral (fig. 28-35). Tiende a invadir centros vitales en la médula con mínimo aumento de volumen, lo que por lo general ocasiona la muerte o una discapacidad grave.

HEMORRAGIA CEREBELOSA: El sangrado en el cerebelo produce ataxia de inicio súbito junto con una intensa cefalea occipital y vómito (fig. 28-36). La expansión del hematoma pone en riesgo la vida al comprimir la médula o por hernia cerebelosa a través del agujero



Figura 28-34. Hemorragia intraventricular. Corte sagital de un cerebro en el que se observan las cavidades ventriculares ocupadas con sangre proveniente de una hemorragia intracerebral más anterior en los ganglios basales. El paciente murió rápidamente por compresión del tallo cerebral por la acumulación de sangre en el cuarto ventrículo.

magno. El drenaje quirúrgico del hematoma permite salvar la vida con escasas secuelas neurológicas, en tanto que la intervención quirúrgica para hematomas intracerebrales ubicados en otros sitios es de poca o nula utilidad.

Además de la hipertensión, la hemorragia intracerebral espontánea puede ser ocasionada por sangrado de una malformación arteriovenosa, erosión de vasos sanguíneos por una neoplasia primaria o secundaria, daño endotelial como sucede en infecciones por rickettsias,



Figura 28-35. Pontine hemorragia. La ruptura de microaneurismas en el puente conduce a la rápida disminución del nivel de conciencia como resultado de la interrupción del sistema de activación reticular. Múltiples neuropatías craneales, la mirada desalineada, alteraciones pupilares, parálisis y falta de regulación de la respiración y el sistema cardiovascular son comunes. Esta es la segunda localización más común de hemorragia intracraneal y hemorragia en el puente es a menudo letal. (Cortesía del Dr. Stephen F. Vogel, Universidad de Duke.)

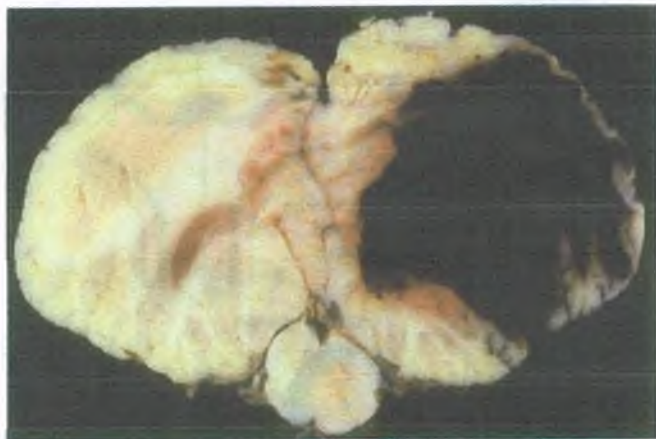


Figura 28-36. Hemorragia cerebelosa. La hemorragia intracerebelosa produce cefalea occipital de inicio agudo, náusea, vómito, mareo y ataxia. Si el hematoma se extiende con rapidez, puede ocasionar la muerte por compresión medular. El drenaje quirúrgico de la lesión puede salvar la vida del paciente y es una urgencia neuroquirúrgica. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

diátesis hemorrágica o infarto por émbolos y hemorragia secundaria dentro de una zona de necrosis (conversión hemorrágica).

ANGIOPATÍA AMILOIDEA: Esta alteración vascular se origina por depósito de proteína β amiloide en las paredes de los vasos, haciéndolas débiles y friables (fig. 28-37). Afecta principalmente a los pequeños vasos intraparenquimatosos en la sustancia blanca lobular, y su rotura puede ocasionar hemorragia intracerebral hipertensiva lobular. La angiopatía amiloide es más frecuente conforme aumenta la edad y es una causa importante de hemorragia intracerebral hipertensiva en el anciano, en quienes la angiopatía puede coexistir con enfermedad de

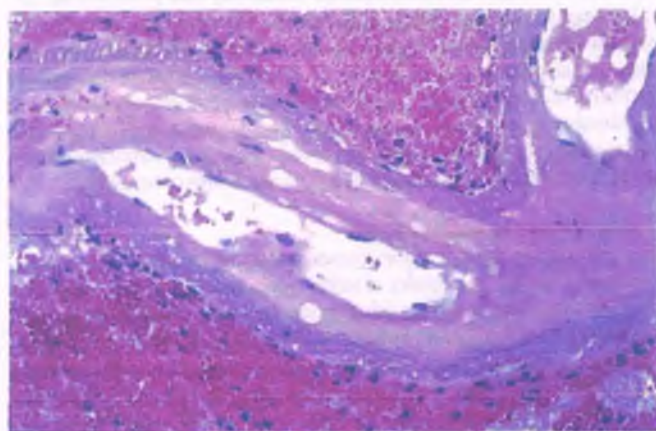


Figura 28-36. Angiopatia amiloide. Aunque la hipertensión es el más causa común de hemorragia intracerebral en el clásico de localizations—ganglios basales y el tálamo, el puente y cerebellum—hemorragia en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales tiene una gama más amplia de posibles etiologías. Estas hemorragias, llamadas hemorragias lobares, pueden ser causados por angiopatía amiloide en el que amiloide se deposita en las paredes de los vasos, haciéndolos débil y friable. Esta es la misma proteína que está implicada en la formación de placa en la enfermedad de Alzheimer, angiopatía amiloide y enfermedad de Alzheimer suelen coexistir.

Alzheimer, una enfermedad neurodegenerativa en la que existe alteración en la síntesis de la proteína β amiloide (v. a continuación).

Hemorragia subaracnoidea

El aumento de la presión intravascular y el debilitamiento de las paredes arteriales conduce a la formación de aneurismas cerebrales que pueden romperse, ocasionando hemorragia subaracnoidea. Los aneurismas rotos causan alrededor del 85% de las hemorragias subaracnoideas, mientras que las malformaciones vasculares explican el restante 15%.

Aneurismas saculares (en racimo)

Los aneurismas saculares son evaginaciones globosas que pueden romperse ocasionando hemorragia subaracnoidea. Tienen a presentarse en los sitios de ramificación de los vasos cerebrales o cerca del polígono de Willis (fig. 28-38).



PATOLOGÍA: Cuando un vaso sanguíneo en desarrollo se divide en dos ramas, la capa muscular puede no desarrollarse adecuadamente en el sitio de separación, creando una zona de adelgazamiento congénito de la capa muscular cubierta sólo por endotelio, la membrana elástica interna y la delgada capa adventicia. Con el tiempo, la presión ejercida por el flujo sanguíneo pulsátil proveniente de los vasos principales expande el defecto congénito. La membrana interna elástica puede sufrir degeneración o fragmentarse, después de lo cual el saco aneurismático sólo queda recubierto por la adventicia. Hay un proceso de remodelación activa de la pared vascular que quizás contribuye a la evolución del aneurisma.

Más del 90% de los aneurismas saculares se presentan en las ramificaciones proximales de la circulación anterior irrigada por el sistema carotídeo; sin embargo, algunos se originan en las ramas de la circulación posterior, en particular de las arterias comunicante posterior y cerebrales posteriores (fig. 28-39). Se distribuyen por igual en las uniones de 1) arterias cerebral anterior y comunicante anterior, 2) carótida interna-comunicante posterior-cerebral anterior-coroideas anteriores y 3) trifurcación de la arteria cerebral media. En el 15 al 20% de los casos, se presentan múltiples aneurismas. La incidencia de aneurismas cerebrales aumenta en caso de poliquistosis renal, coartación de la aorta y síndrome de hernia Ehlers-Danlos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La rotura de un aneurisma sacular produce una hemorragia subaracnoidea que pone en riesgo la vida, con una mortalidad del 35% durante la hemorragia inicial. La sangre puede ser expulsada a alta presión como corresponde a la circulación arterial, produciendo hemorragia intracerebral o intraventricular hasta en una tercera parte de los pacientes. La sangre en el espacio subaracnoideo irrita los vasos sanguíneos sensibles al dolor y la duramadre, ocasionando una cefalea intensa que el paciente suele describir como “el peor dolor de cabeza en mi vida”. Puede evolucionar con rapidez al estado de coma. Aquellos que sobreviven 3 a 4 días pueden desarrollar vasoespasmo, lo que influye en el nivel de conciencia, y déficits neurológicos focalizados. Los supervivientes del episodio inicial con frecuencia presentan recurrencia del sangrado en un plazo de 21 días, y el 50% de estos casos fallece. El tratamiento está encaminado a prevenir la recurrencia del sangrado mediante el aislamiento del aneurisma de la circulación, utilizando la obstrucción quirúrgica del pedículo vascular que conecta el saco aneurismático con el vaso sanguíneo principal. La colocación de una grapa metálica en el pedículo del aneurisma impide el sangrado. Otra alternativa es el uso de la técnica endovascular para insertar un catéter a través de la arteria femoral, que es guiado hasta la circulación cerebral y a través del cual se colocan bobinas metálicas muy delgadas y trombogénicas dentro de los sacos aneurismáticos para propiciar su hemostasia. Este procedimiento es menos invasivo que la colocación de grapas y es al parecer igualmente efectivo y duradero.

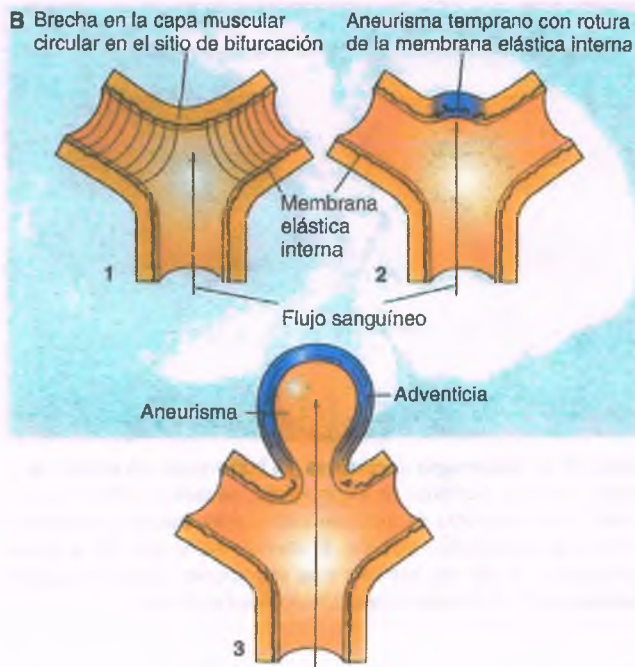
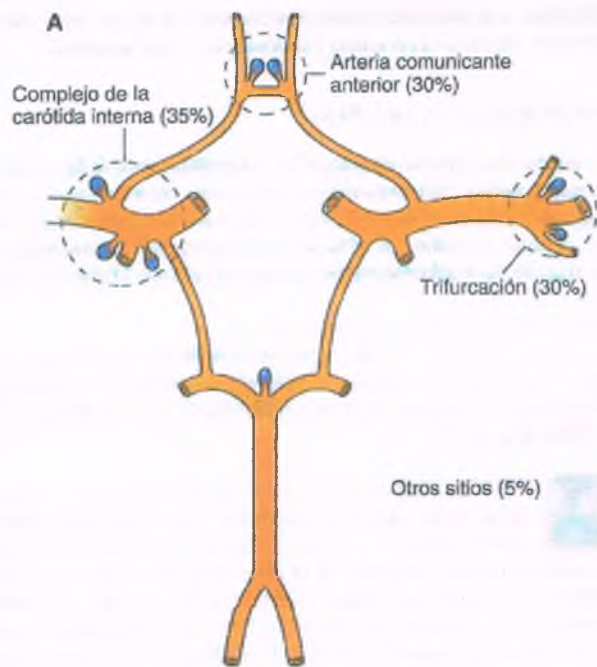


Figura 28-38. Fisiopatología del aneurisma sacular. A. Incidencia de aneurismas saculares (aneurismas en racimo), los cuales se presentan con mayor frecuencia en las ramas de la carótida proximal como se muestra en el esquema. B. La lesión aparece como consecuencia de la sangre a presión sobre un defecto producido en etapa embrionaria temprana en los sitios de bifurcación de las paredes vasculares.

En ocasiones, el aneurisma sacular en el lugar de rotura se ensancha hasta formar una masa que puede comprimir los nervios craneales y producir una parálisis o comprometer estructuras parenquimatosas e inducir síntomas neurológicos. De manera clásica, por ejemplo, un aneurisma de la arteria comunicante posterior puede comprimir el tercer par craneal, lo que da lugar a una parálisis aislada del nervio oculomotor con dilatación pupilar.

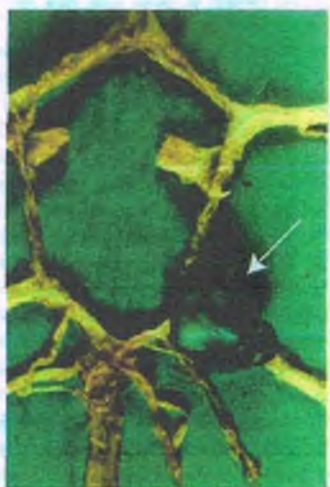


Figura 28-39. Aneurisma en mora. Aneurisma sacular (flecha) en la arteria cerebral posterior. El color oscuro se debe a la presencia de sangre en la región subaracnoidea por rotura del aneurisma.

Aneurismas micóticos (infecciosos)

Las infecciones, sean bacterianas o por hongos, de la pared arterial pueden originar una dilatación localizada conocida como aneurisma micótico. Éstos suelen aparecer como resultado de émbolos sépticos provenientes de una válvula cardíaca infectada. El émbolo suele atravesar la circulación carotídea para alojarse en la *vasa vasorum* de la rama distal de la arteria cerebral media, en donde hay una proliferación de microorganismos que induce inflamación y destrucción de la pared arterial afectada, dando lugar a la formación de un aneurisma. Los aneurismas micóticos se presentan en la circulación cerebral distal, al contrario de lo que sucede con los aneurismas saculares, que suelen ser proximales. La rotura de un aneurisma puede causar una hemorragia intracerebral o subaracnoidea. En otros casos, los microorganismos pueden ser liberados y producir abscesos cerebrales o meningitis.

Aneurismas ateroscleróticos

Los aneurismas causados por aterosclerosis se localizan con mayor frecuencia en las principales arterias cerebrales (vertebral, basilar y carótida interna) que son los sitios donde predomina las placas ateroscleróticas. La sustitución fibrosa de la media y la destrucción de la membrana elástica interna debilitan la pared arterial, dando lugar a una dilatación aneurismática. Conforme aumentan de tamaño, los aneurismas ateroscleróticos tienden a adoptar una configuración fusiforme y alargada. Un aneurisma aterosclerótico en crecimiento puede comprimir nervios craneales o el parénquima, ocasionando déficits neurológicos localizados. Por ejemplo, un aneurisma arterioesclerótico de la arteria basilar puede invadir el ángulo cerebelopontino, comprimiendo el octavo par craneal, que a su vez produce hipoacusia y vértigo. Los aneurismas basilares puede comprimir el V par craneal causando neuralgia del trigémino, o bien el VII par craneal que se manifiesta por espasmo hemifacial. Los aneurismas ateroscleróticos rara vez producen hemorragia subaracnoidea por rotura, pero la hemorragia al interior de la placa puede conducir a una obstrucción vascular o a una trombosis arterial e infarto isquémico.

Malformaciones vasculares

Las malformaciones vasculares se originan durante el desarrollo embrionario, pero se hacen evidentes como resultado de la angiogenia, el remodelamiento vascular y el reclutamiento de vasos en el parénquima normal. Se denominan de acuerdo al tipo de canales vasculares presentes en la malformación y en función de que el parénquima neuroglial involucrado sea normal, gliótico o ausente. Las malformaciones vasculares pueden sangrar causando hemorragia subaracnoidea o intraparenquimatosa, o ambas. También pueden propiciar la irritación de la corteza cerebral normal, dando como resultado crisis convulsivas, o pueden alterar el riego sanguíneo de estructuras adyacentes propiciando déficits neurológicos focalizados.

MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA: Una malformación arteriovenosa es una maraña de arterias y venas de diferente calibre y grosor de sus paredes, separadas por parénquima gliótico anormal (fig. 28-40). Los vasos sanguíneos anormales se forman durante la embriogenia como resultado de la comunicación focal entre las arterias y las venas cerebrales sin capilares de por medio. Los vasos sanguíneos anormales resultantes se localizan de manera característica en la corteza cerebral y la sustancia blanca subyacente contigua. La malformación suele aumentar de volumen con el tiempo y tiende a reclutar vasos sanguíneos de los tejidos circundantes.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Pueden aparecer crisis convulsivas debido a la irritación del tejido nervioso, déficits neurológicos localizados causados por insuficiencia vascular y hemorragias intracraneales, por lo general subaracnoideas o intracerebrales, más frecuentes en la segunda o tercera década de la vida. La hemorragia no suele ser grave, pero puede ser recurrente.

ANGIOMA CAVERNOSO: Esta malformación congénita es menos frecuente que las malformaciones arteriovenosas, y consiste en conductos vasculares de paredes delgadas, irregulares y gran capacidad sin presencia de parénquima nervioso. Aunque la mayor parte de los angiomas cavernosos son asintomáticos, pueden ocasionar hemorragia intracraneal, crisis convulsivas o alteraciones neurológicas focales. Los angiomas cavernosos pueden ser múltiples en el 15 al 20% de los casos. Muchos pacientes presentan malformaciones cavernosas cerebrales autosómicas dominantes (MCC), de las cuales la forma más común, MCC1, se debe a mutaciones en el gen *krit*.

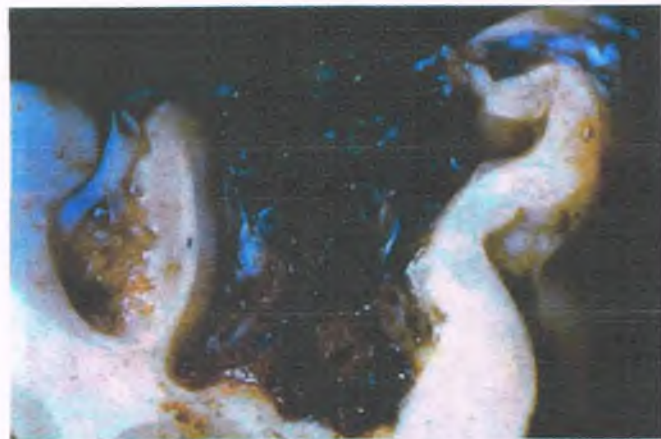


Figura 28-40. Malformación arteriovenosa. En la imagen se observa un conjunto desorganizado de arterias y venas dentro de la sustancia cerebral que se extienden hasta la superficie. Las malformaciones arteriovenosas pueden dar lugar a hemorragia subaracnoidea, cuando presentan sangrado superficial, o hemorragia intraparenquimatosa, si hay rotura de canales vasculares más profundos. La hemorragia no suele ser catastrófica como sucede con la hemorragia subaracnoidea aneurismática o la hemorragia intracerebral hipertensiva.

TELANGIECTASIAS: Este grupo localizado de vasos sanguíneos de tipo capilar con paredes delgadas y dilatación uniforme dentro del parénquima nervioso normal, rara vez da lugar a crisis convulsivas o rotura. Suelen identificarse de manera accidental cuando se realizan estudios de imagen por otra indicación o durante la autopsia.

ANGIOMA VENOSO: Esta malformación consiste en la presencia de una o pocas venas dilatadas dentro del parénquima normal. Se encuentran distribuidos de forma aleatoria en la médula espinal o el cerebro y por lo general son asintomáticos.

Enfermedades infecciosas

Muchas de las infecciones del sistema nervioso son devastadoras y mortales si no reciben tratamiento. La evolución clínica puede ser rápida y agresiva o bien lenta y progresiva, y pueden confundirse con muchas otras enfermedades. La vigilancia clínica, a través de la evaluación diagnóstica y la adecuada respuesta terapéutica, son esenciales para el tratamiento efectivo. El contexto clínico de la infección del sistema nervioso es de primordial importancia. La edad del paciente, su situación socioeconómica, la presencia de conductas de riesgo, el estado inmunológico y los antecedentes de viajes son muy importantes de considerar cuando se evalúan infecciones del SNC. La presencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la inmunodeficiencia congénita, el deterioro socioeconómico, los cambios ambientales, el bioterrorismo y los viajes internacionales, así como la inmigración, continúan siendo determinantes en la epidemiología de las enfermedades infecciosas.

En la evaluación de las infecciones del SNC se deben tomar en cuenta tres aspectos: la localización y la magnitud de la infección, la naturaleza de la respuesta del hospedador a la infección y el microorganismo desencadenante.

El **empiema** en el espacio epidural o subdural suele deberse al traumatismo o la diseminación desde un foco infeccioso contiguo en los senos u oídos. Este tipo de infecciones suelen ser de origen bacteriano.

En la **leptomeningitis (meningitis)** la respuesta inflamatoria y la mayor parte de los microorganismos causales se localizan en el LCR dentro del espacio subaracnoideo. La intensidad de la respuesta inflamatoria puede afectar el parénquima, produciendo edema cerebral y vasculitis con trombosis, hemorragia o infarto. La lucha entre el hospedador y los microorganismos puede involucrar al parénquima, dando como resultado una **cerebritis**. Entre las complicaciones a largo plazo de la meningitis se encuentran los derrames, la obstrucción al flujo de LCR con hidrocefalia y las neuropatías craneales, en particular la hipoacusia por daño del octavo par craneal.

Las **cerebritis** es una infección parenquimatosa purulenta por lo general de origen bacteriano o micótico. El tejido cerebral se encuentra reblandecido y los bordes de la infección no son fácilmente identificables. Si el hospedador puede montar una respuesta capaz de contener la infección, se forma un absceso cerebral al formarse una cápsula en el sitio de lesión. Los abscesos presentan abundantes leucocitos polimorfonucleares dentro de un centro necrótico rodeado por tejido de granulación, una cápsula fibrovascular densa y una corteza gliótica.

La **encefalitis**, al igual que la cerebritis, es una infección parenquimatosa, pero el término es más utilizado para referirse a las infecciones virales con necrosis, infiltración linfocítica perivascular y nódulos microgliales. Pueden observarse inclusiones virales intranucleares o intracitoplasmáticas así como también gliosis, desmielinización y un patrón esponjoso.

Diferentes tipos de agentes infecciosos originan diversos tipos de respuesta inflamatoria del hospedador, y aun cuando no es absoluto, el tipo de reacción inflamatoria puede ser un indicio del agente infeccioso causal. Las infecciones bacterianas tienden a producir una intensa respuesta con polimorfonucleares (purulenta). Los hongos y las micobacterias originan una respuesta granulomatosa menos intensa. En las infecciones virales, hay predominio de linfocitos, mientras que los pro-

tozoarios desencadenan una respuesta con predominio de infiltrado linfoplasmacítico. Los parásitos metazoarios se caracterizan por producir inflamación con predominio de eosinófilos y linfocitos. La respuesta del hospedador a priones no suele producir inflamación, sino más bien una intensa gliosis.

Las infecciones bacterianas producen inflamación en el espacio subaracnoideo

Esta respuesta, llamada **leptomeningitis**, se localiza entre las capas meníngeas correspondientes a la piamadre y la aracnoides. El LCR que ocupa este compartimento es un excelente medio de cultivo para la mayor parte de las bacterias. La respuesta inflamatoria a la infección en el LCR varía según la virulencia del microorganismo y la duración de la infección. Se pueden identificar cambios en los componentes celulares del LCR, así como en otros parámetros como la concentración de glucosa y proteínas. En ocasiones los organismos pueden ser observados mediante el estudio de LCR con el microscopio, y pueden ser plenamente identificados mediante cultivo, pruebas de antigenicidad y en algunos casos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los signos y síntomas de la meningitis incluyen cefalea, vómito, fiebre, alteración del estado mental y crisis convulsivas. Entre los signos clásicos de la inflamación meníngea se encuentran la rigidez del cuello, el dolor en las rodillas al flexionar la cadera (signo de Kernig) y la flexión de rodilla/cadera al flexionar el cuello (signo de Brudzinski). En los extremos de la vida (recién nacido y anciano) las manifestaciones clínicas suelen ser más variables. Los recién nacidos pueden presentar inestabilidad autonómica y crisis convulsivas fragmentarias, en tanto que los ancianos pueden manifestar alteración del estado mental, fiebre o cefalea.

Meningitis bacteriana



FACTORES ETIOLÓGICOS: Debido a que la mayor parte de las bacterias desencadenan una respuesta inflamatoria purulenta, la presencia de neutrófilos en el LCR es una fuerte evidencia de meningitis. En muchos casos, el LCR presenta una disminución de la concentración de glucosa y un aumento de proteínas. La causa de meningitis bacteriana varía de acuerdo a la edad. En el periodo neonatal predominan las bacterias gramnegativas como *Escherichia coli* y estreptococo β -hemolítico, mientras que en la infancia temprana sin antecedente de vacunación es más común *Haemophilus influenzae*, y *Neisseria meningitidis* lo es en adolescentes y adultos jóvenes. A partir de esa edad es más común *Streptococcus pneumoniae*. En la Figura 28-41 A se muestran las vías de entrada a la cavidad craneal.

ESCHERICHIA COLI: En recién nacidos, que no han desarrollado suficiente resistencia contra las bacterias gramnegativas, la principal causa de meningitis es *E. coli*. La transferencia transplacentaria de inmunoglobulina materna G (IgG) protege al recién nacido contra muchas bacterias, pero *E. coli* y otros microorganismos gramnegativos similares requieren neutralización mediante IgM, que no atraviesa la placenta. De esta manera, en niños pequeños los microorganismos gramnegativos producen con rapidez meningitis purulenta con una elevada mortalidad.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE: La exposición ambiental a *H. influenzae*, un microorganismo gramnegativo, es relativamente tardía, y la incidencia de meningitis por esta causa alcanza su máximo entre los 3 meses y los 3 años de edad. La incidencia de meningitis por *H. influenzae* ha disminuido en los últimos años gracias a la implementación de esquemas de vacunación contra este organismo.

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE: El neumococo es la principal causa de meningitis en etapas tardías de la vida. Los pacientes con antecedente de fractura de la base del cráneo con fuga de LCR tienen

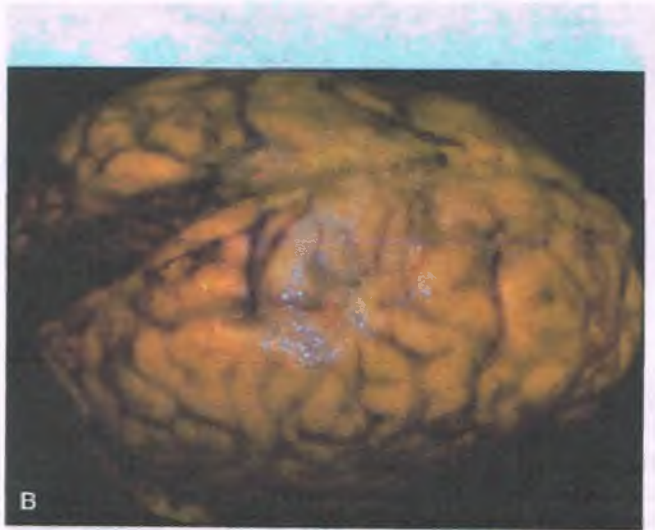
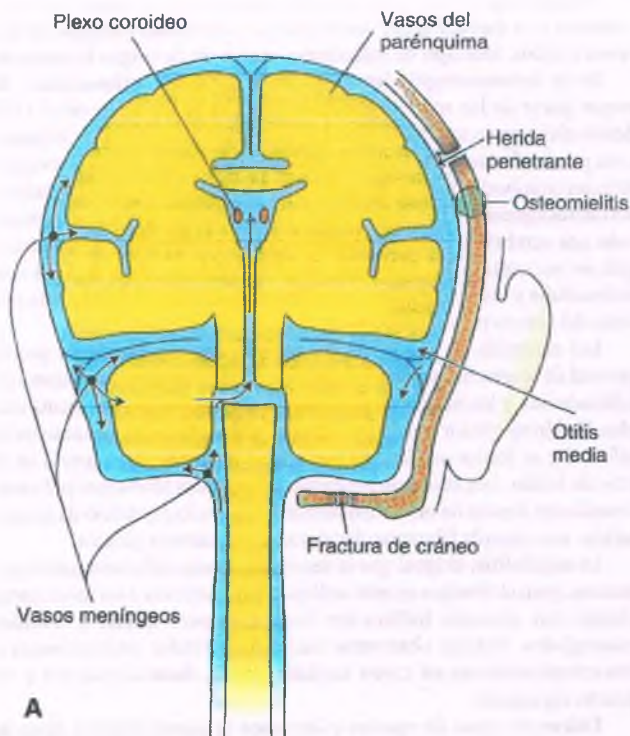


Figura 28-41. Meningitis purulenta. A. Vías de entrada de microorganismos infecciosos dentro de la cavidad craneana. B. Presencia de exudado purulento de consistencia cremosa que opaca las leptomeninges en un caso de meningitis bacteriana. Las venas superficiales se observan ingurgitadas y pueden desarrollar trombosis, al igual que las arterias superficiales del cerebro, dando lugar a infartos.

una incidencia muy elevada de meningitis neumocócica, que con frecuencia recurre después del tratamiento. Los alcohólicos y pacientes aspléncicos tienen mayor susceptibilidad para este tipo de meningitis.

NEISSERIA MENINGITIDIS: El meningococo habita en la nasofaringe, y la transmisión por vía respiratoria en lugares con hacinamiento (p. ej., escuelas o cuarteles) puede originar "meningitis epidémica". Al inicio, la bacteriemia causa fiebre, malestar y eritema petequial, pero la coagulopatía intravascular puede dar lugar a una hemorragia suprarrenal mortal (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). La bacteriemia meningocócica sin tratamiento suele dar lugar a una meningitis aguda fulminante. Se dispone de una vacuna polivalente cuya aplicación se recomienda en toda la población joven; esta vacuna es extremadamente efectiva, pero hay algunas cepas de *N. meningitidis* que no están cubiertas. También es importante recordar que la vacuna no está disponible en todas las regiones del mundo. En 1996, en el "cinturón de meningitis" en África subsahariana, se presentó la más grande epidemia de meningitis por meningococos en la historia, con más de 250000 casos y 25000 muertes.

LISTERIA MONOCYTOGENES: La meningitis por listeria ha aumentado en todos los grupos de edad y corresponde hasta a un 10% de todos los casos de meningitis bacteriana. La evolución es menos fulminante que en otros tipos de meningitis bacterianas y la respuesta celular en el LCR se caracteriza por un predominio de linfocitos.

BACILLUS ANTHRACIS: El ántrax produce meningitis hemorrágica fulminante hasta en el 50% de los casos. Durante los ataques bioterroristas en 2001, el caso índice fue diagnosticado por la presencia de grandes bacilos grampositivos en el LCR.



PATOLOGÍA: En la meningitis bacteriana, se observa un exudado de leucocitos y fibrina que opacifica la aracnoides.

El exudado puede ser leve y difícil de identificar a simple vista o muy evidente, hasta el punto de impedir la vista de los vasos sanguíneos. El exudado purulento es más evidente sobre los hemisferios cerebrales (fig. 28-41 B), pero puede estar presente en la base del cerebro y en los espacios intracraneal a intraespinal y subaracnoideo. Aunque la piamadre es una barrera efectiva contra la diseminación intraparenquimatosa de la infección, la meningitis rara vez tiene como complicación un absceso cerebral. La piamadre forma manguitos que rodean a los vasos sanguíneos que penetran al cerebro (espacios de Virchow-Robinson) en continuidad con el espacio subaracnoideo. El espacio subaracnoideo, incluyendo los espacios de Virchow-Robinson, suele estar ocupado por abundantes neutrófilos y microorganismos (fig. 28-42). Se requiere una intensa respuesta por parte del hospedador para eliminar la infección, pero en ocasiones produce importante daño vascular y a los propios neutrófilos por liberación de sustancias citotóxicas, tales como radicales libres y citocinas producidas por las células inflamatorias. También, estas células compiten por el aporte de glucosa al cerebro; la disminución de la concentración de glucosa en LCR en la meningitis bacteriana es causada más por su consumo por las células inflamatorias que por las bacterias. En la práctica clínica actual, se suelen administrar corticosteroides junto con antibióticos para disminuir el daño inducido por la respuesta inflamatoria del hospedador.

Abscesos cerebrales



PATOLOGÍA: Un absceso intraparenquimatoso localizado se inicia cuando las bacterias u hongos se alojan dentro de los neutrófilos, desencadenando una respuesta inflamatoria aguda acompañada de edema, conocida como **cerebritis**. El tejido adquiere una consistencia blanda o semilíquida, y al cabo de unos días aparece necrosis por licuefacción, que da lugar a una masa en expansión que puede poner en riesgo la vida al producir hernia o rotura dentro de un ventrículo (fig. 28-43). Esto origina una intensa respuesta de astrogliosis reactiva, y los fibroblastos aparecen en el cerebro siguiendo un patrón raro, invadiendo los capilares cerebrales para encapsular el absceso en

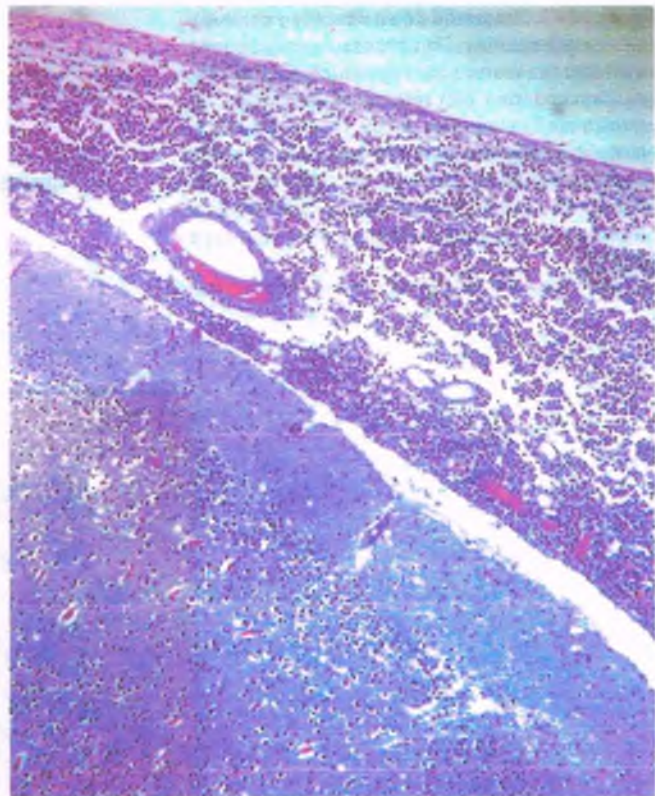


Figura 28-42 Meningitis bacteriana. Corte visto al microscopio en el que se observan numerosos neutrófilos en el espacio subaracnoideo.

formación. Conforme el absceso madura en el transcurso de días o semanas, aparecen tres capas que rodean el centro constituido por material de desecho purulento: una capa interna formada por abundante tejido de granulación, en la que el hospedador y los agentes infecciosos libran una intensa batalla, una segunda capa formada por una intrincada red de fibroblastos y colágeno, una corteza duramadre que rodea tanto al centro como el tejido de granulación, y finalmente una zona de intensa astrogliosis, activación microglial y edema (fig. 28-44). La capa de tejido de granulación carece de barrera hematoencefálica, por lo que presenta cierto grado de fuga del medio de contraste, produciendo un delgado anillo de reforzamiento. Si el absceso no es drenado o tratado con antibióticos, la presión ejercida en su interior puede expulsar microbios hacia el parénquima adyacente dando lugar a abscesos secundarios. O bien, el absceso puede romperse originando un daño catastrófico al interior de los ventrículos. Las bacterias que causan abscesos cerebrales con frecuencia son anaerobios o microaerófilos, y algunos de ellos son difíciles de aislar mediante cultivo. Por lo general se diseminan hacia el cerebro por vía hematogena provenientes del corazón o los pulmones; dada la liberación repetitiva de microorganismos hacia la circulación, en el 15 al 20% de los casos los abscesos son múltiples. La invasión al cerebro también puede ser resultado de la diseminación por contigüidad a partir de la infección de un seno frontal o mastoideo o heridas neuroquirúrgicas infectadas.

Neurosifilis

La sífilis es causada por la espiroqueta, *Treponema pallidum*, que por su transmisión venérea ha mantenido su carácter de azote de la humanidad durante siglos. El microorganismo ingresa al torrente sanguíneo a partir de la lesión primaria, el chancro (v. cap. 9). La sífilis secundaria se caracteriza por eritema maculopapular en la piel y membranas mucosas. La presencia de escasos linfocitos y células plasmáticas con aumento

Figura 28-43. Desarrollo de un absceso cerebral y sus complicaciones. Un absceso cerebral puede ocasionar la muerte por la producción de abscesos secundarios con rotura intraventricular; en otros casos, la muerte se debe a una hernia transtentorial. El absceso está formado por un centro necrótico purulento, una capa de tejido de granulación, otra capa de tejido fibroso y, finalmente, el absceso se encuentra arrodillado por una capa gliótica.

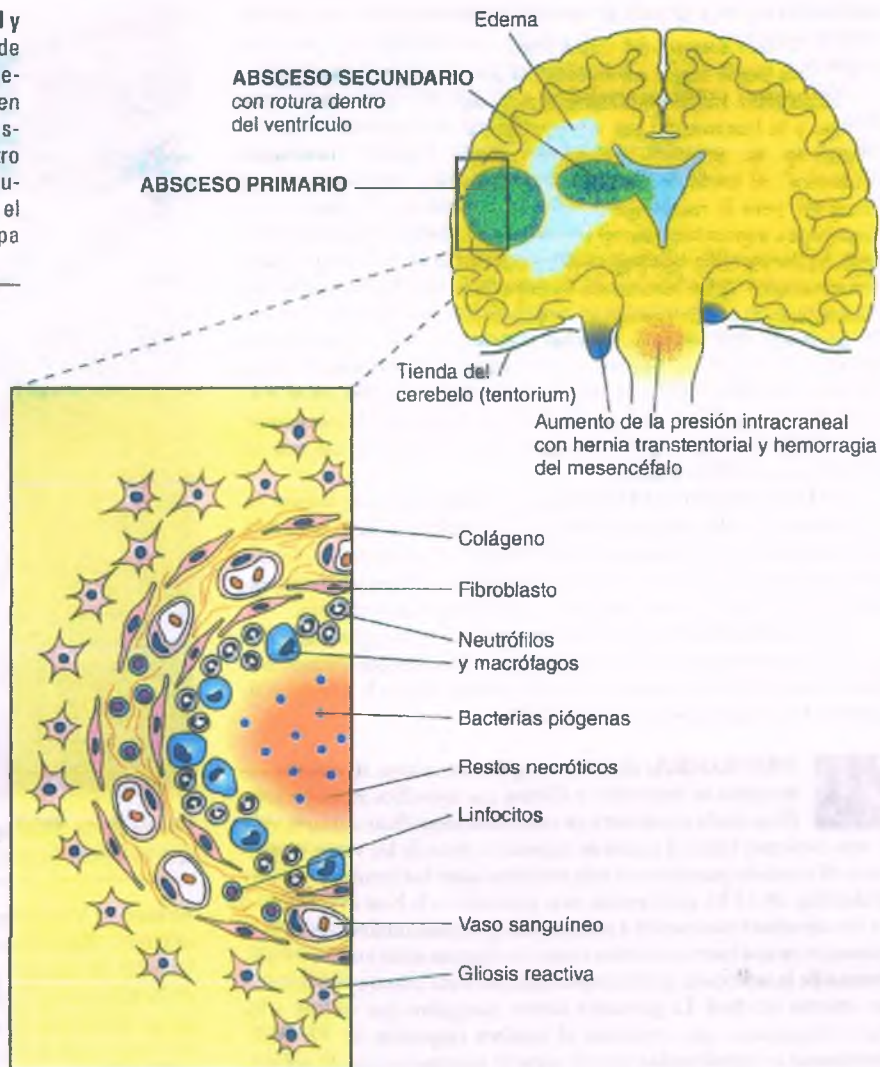


Figura 28-44. Absceso cerebral. Muestra de un hombre joven con endocarditis bacteriana que desarrolló un absceso en el ganglio basal izquierdo.

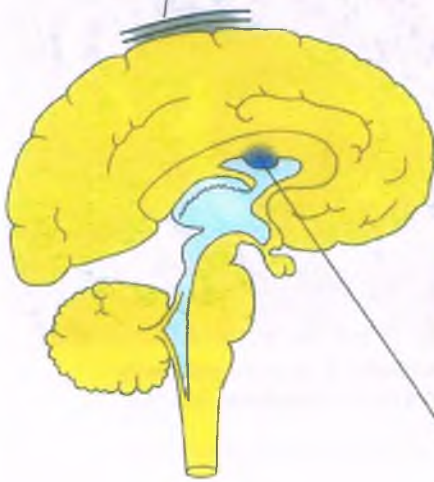
de proteínas en el LCR es reflejo de la entrada de espiroquetas desde la circulación hacia las meninges, ocasionando meningitis transitoria y por lo general asintomática. Los microorganismos por lo general no sobreviven lo suficiente y el LCR regresa a su estado normal. Sin embargo, en algunas ocasiones la presencia transitoria de espiroquetas desencadena una respuesta fibroblástica en las meninges, acompañada por endoarteritis obliterante, que induce múltiples pequeños infartos en la corteza cerebral o el tallo. El epónimo clásico de infartos del tallo cerebral descritos en los siglos XVIII y XIX eran producidos en su mayor parte por endoarteritis obliterante sífilítica. Las células plasmáticas, características de la inflamación por sífilis, rodean a las arteriolas de la corteza cerebral en la sífilis meningovascular (fig. 28-45).

Tabes dorsal

La **tabes dorsal** es el fallo en el funcionamiento de la médula espinal dorsal, que se manifiesta por la pérdida de la sensibilidad de la posición articular y el tacto fino (fig. 28-46). Las raíces nerviosas dorsales proximales a las raíces de los ganglios dorsales son alcanzadas por un anillo cónico de membrana aracnoidea ocupada con LCR, que puede ser el sitio de inflamación sífilítica.

1. SÍFILIS MENINGOVASCULAR

- Engrosamiento de las meninges
- Endoarteritis obliterante activa con células plasmáticas



2. PARESIA GENERALIZADA (demencia paralítica)



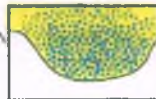
- Pérdida neuronal focal con aspecto "arrastrado por el viento"



- Astrogliosis



- Formación de células en bastón de la microglía



- Granulaciones ependimarias

3. TABES DORSAL (degeneración de la columna posterior)

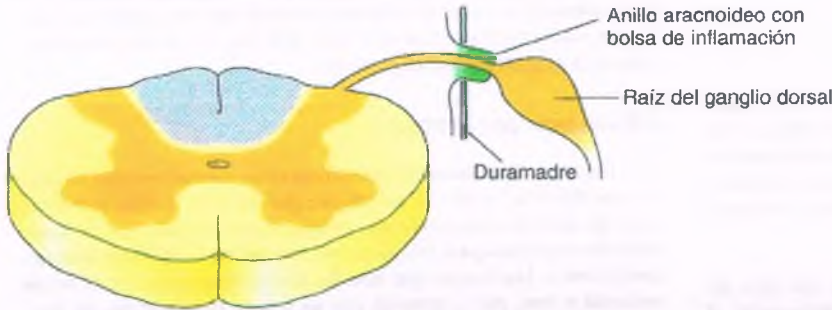


Figura 28-46. Tabes dorsal. Médula espinal de un paciente con sífilis terciaria en la que se observa la degeneración de la columna posterior (con tinción argéntica). El paciente no podía caminar sin referentes visuales por pérdida de la propiocepción.

Figura 28-45. Sífilis del sistema nervioso central. Las características principales de la neurosis son la inflamación meningo-vascular, que produce paquimeningitis e infartos causados por endoarteritis obliterante, la tabes dorsal causada por inflamación de las raíces posteriores y las meninges y la lesión intraparenquimato-osa, que origina demencia.

El tejido fibroso formado como consecuencia de la inflamación comprime las raíces nerviosas, causando degeneración axonal (walleriana). Dado que los axones que siguen una dirección cefálica en las columnas posteriores no hacen sinapsis con las neuronas intramedulares, a diferencia de sus aferentes espino-talámicas, la degeneración walleriana que se inicia en los nervios espinales dorsales se extiende a lo largo del fascículo posterior. Los pacientes pierden la sensibilidad de la posición de las piernas y requieren de referencias visuales para situar en el espacio tanto los pies como el resto de las extremidades inferiores. En la oscuridad o mientras cierran los ojos, los pacientes pierden el equilibrio y pueden caer. Esta incapacidad para mantenerse de pie con los ojos cerrados es conocida como signo de Romberg positivo y es reflejo de una disfunción grave de la columna posterior de la médula espinal.

Demencia luética o sifilítica

El *T. pallidum* puede permanecer en estado latente en el cerebro durante décadas. Las espiroquetas se replican de forma lenta y escapan a los mecanismos de erradicación, lo que produce demencia y psicosis años después de la infección inicial. Las características morfológicas incluyen pérdida localizada de neuronas corticales, deformación de células nerviosas residuales ("aspecto despeinado por el viento"), importante gliosis y transformación de la microglía hacia formas alargadas con inclusiones férricas ("células en bastón") acompañadas con ependimitis nodular.

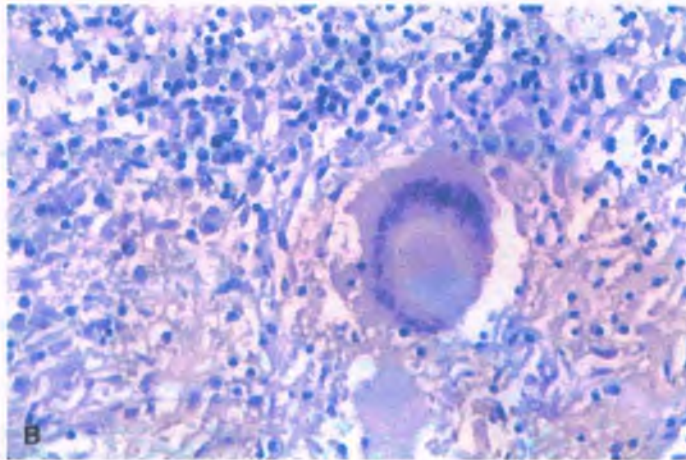
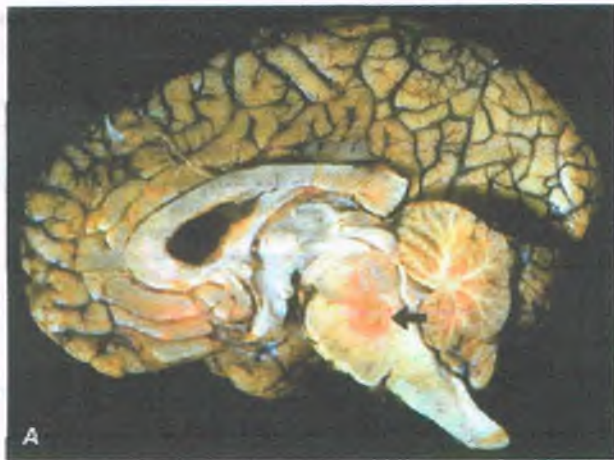


Figura 28-47. Tuberculoma. A. Focos de necrosis caseosa en el puente y el mesencéfalo (flecha). B. Microfotografía en la que se observan necrosis caseosa, macrófagos y células gigantes de Langerhans dentro de un tuberculoma. Cuando el tuberculoma se rompe en el líquido cefalorraquídeo, se produce meningitis tuberculosa.

Las infecciones del sistema nervioso con micobacterias y hongos producen una respuesta granulomatosa



PATOLOGÍA: Las infecciones por micobacterias y hongos evolucionan de manera más lenta que las bacterianas. Las células gigantes multinucleadas se encuentran entremezcladas con linfocitos y células plasmáticas. El exudado tiende a acumularse en la base del cerebro, alrededor del tallo cerebral, en lugar de las concavidades, como sucede en la meningitis bacteriana.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: En este tipo de meningitis basilar crónica puede producirse obstrucción al flujo de LCR a través del agujero de Magendie y Luschka, lo que origina hidrocefalia, cefalea, náusea y vómito. Pueden presentarse parálisis de múltiples nervios craneales, ya que muchos de estos se originan a partir del tallo cerebral que atraviesa la zona de exudado.

Meningitis tuberculosa y tuberculoma



PATOLOGÍA: La meningitis tuberculosa es una infección crónica que produce una respuesta granulomatosa en el hospedador caracterizada por células gigantes multinucleadas y linfocitos alrededor de zonas de necrosis caseosa (fig. 28-47). Al igual que la neurosis, la meningitis tuberculosa puede producir fibrosis meníngea, hidrocefalia comunicante y arteritis, que puede causar infartos. Dado que la meningitis tuberculosa tiene predilección por la base del cerebro, estos infartos suelen estar localizados en las arterias perforante estriada y del tallo cerebral. La meningitis tuberculosa sin tratamiento conduce a la muerte en 4 a 6 semanas, pero puede evolucionar de forma aún más rápida en pacientes inmunodeprimidos. La tuberculosis parenquimatosa produce tuberculomas, que son masas individuales con necrosis caseosa central rodeada de inflamación granulomatosa (fig. 28-48). En algunas regiones del mundo en las que la tuberculosis es endémica, los granulomas micobacterianos son la causa más común de masas cerebrales. En la niñez, estos granulomas tienden a localizarse en la fosa posterior, que es también el sitio más común de tumores cerebrales en los niños. Los tuberculomas confluentes se observan en las infecciones por tuberculosis miliar. La meningitis tuberculosa suele ser reflejo de una diseminación hematógena a partir de un foco pulmonar primario, como es la rotura de un granuloma intraparenquimatoso,

hacia el LCR que provoca meningitis. La enfermedad de Pott es la tuberculosis de la columna vertebral, en la que una masa granulomatosa epidural destruye la porción ósea de la columna, originando la compresión de la médula espinal (fig. 28-49).

Infecciones por hongos

Las infecciones micóticas del sistema nervioso central son con frecuencia oportunistas, lo que se manifiesta por el ciclo de vida saprofito lento de estos microorganismos, aunque algunos pueden ser suficientemente virulentos para producir enfermedad en individuos inmunocompetentes. Los hongos que invaden los tejidos pueden ser de forma redonda u oval, por lo general, con un patrón de gemación, en levaduras o hifas ramificadas. En algunas infecciones, se observan tanto

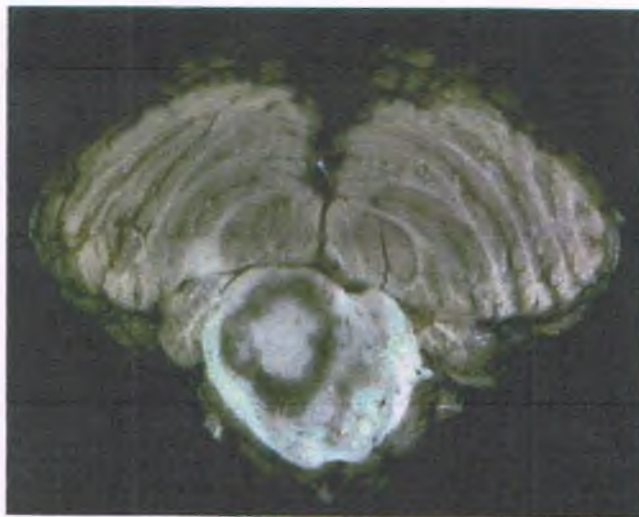


Figura 28-48. Tuberculoma. Foco de necrosis caseosa presente en el puente y el mesencéfalo. En algunas partes del mundo en donde la tuberculosis es endémica, los tuberculomas están entre las primeras causas de masas cerebrales. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)



Figura 28-49. Enfermedad de Pott. La tuberculosis de la columna vertebral produce un colapso lento de las vértebras y su angulación aguda (deformidad en "joroba"). La compresión de la médula espinal puede dar lugar a manifestaciones mielopáticas (Cortesía de Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

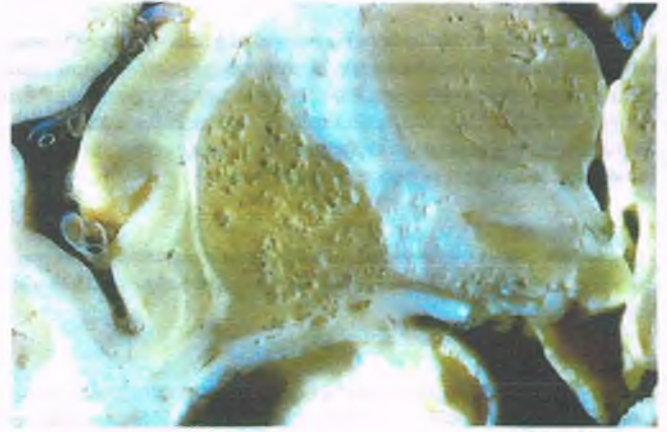


Figura 28-50. Abscesos criptocócicos en "burbuja de jabón". Los microorganismos encapsulados son abundantes en el espacio de Virchow-Robin y en los microabscesos dentro del parénquima cerebral. La cápsula del hongo tiene un aspecto brillante y transparente que semeja burbujas de jabón. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

levaduras como hifas en los tejidos infectados. Esta dicotomía morfológica permite la identificación provisional del hongo en los cortes de tejido, pero el diagnóstico definitivo requiere de la confirmación mediante estudios antigénicos, PCR o crecimiento en cultivo.

Criptococo



EPIDEMIOLOGÍA: La meningitis por hongos más común es la criptocócica. En la mayoría de los casos, el *Cryptococcus* actúa de forma oportunista en pacientes con inmunodeficiencia, pero en algunos casos raros puede producir meningitis en hospedadores inmunocompetentes. El *Cryptococcus neoformans* entra al organismo mediante inhalación, siendo los pájaros su principal reservorio. La inhalación de excremento de estos animales que contiene el hongo desencadena la infección pulmonar, que puede limitarse a estos órganos pero también puede diseminarse hacia otros sitios, incluyendo el cerebro.



PATOLOGÍA: La reacción meníngea producida por *C. neoformans* se caracteriza por ser granulomatosa, con focos de infección con aspecto de discretos nódulos blanquecinos, con un diámetro de aproximadamente 1 mm. *C. neoformans* puede permanecer confinado en el espacio subaracnoideo, pero en algunos casos la infección se disemina hacia el parénquima cerebral. La cápsula micótica gelatinosa es de aspecto transparente y brillante, por lo que se les ha comparado con burbujas de jabón y se les da el nombre de abscesos en "burbujas de jabón" (fig. 28-50).

Estos microorganismos son particularmente abundantes en los espacios de Virchow-Robin. Ocasionalmente se observan células gigantes multinucleadas, en ocasiones con microorganismos fagocitados en su interior, acompañadas por escasas células epitelioideas y unos cuantos linfocitos. Estos hongos son encapsulados, presentan gemación de levaduras cuyo tamaño es grande en comparación con otros hongos (5 a 15).

Presentan una capa externa gelatinosa, que se aprecia como un halo de color claro alrededor del microorganismo, cuya imagen puede ser reforzada agregando una gota de LCR mezclada con tinta china (fig. 28-51). Esta cápsula protege al hongo de la respuesta inmunitaria del hospedador, lo cual explica el porqué de la mínima respuesta inflamatoria en estos casos. La cápsula posee antígenos específicos que pueden ser detectados en el LCR mediante la prueba con látex contra el antígeno criptocócico.

Coccidioidomicosis

La coccidioidomicosis es una enfermedad debida a la presencia de levaduras del organismo *Coccidioides immitis* en los tejidos, endémica en regiones áridas del suroeste y en el valle de San Joaquín en California. La infección pulmonar inicial es por lo general asintomática y rara vez se disemina. En algunas ocasiones se observa una combinación de inflamación supurativa y granulomatosa, con arteritis que puede complicarse con infartos. El hongo se observa en los tejidos como esférulas refringentes muy llamativas, que forman endosporas retráctiles.

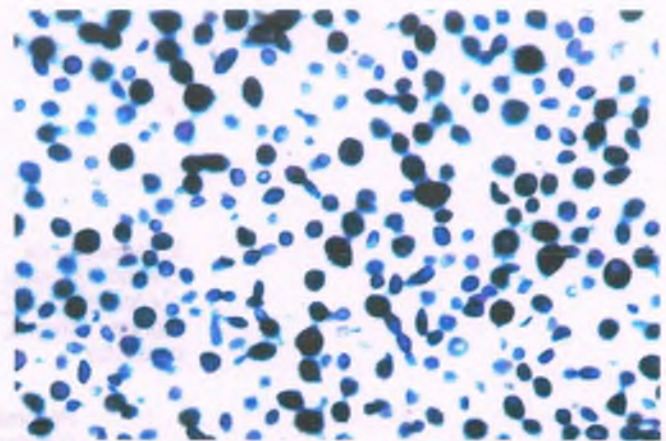


Figura 28-51. Meningitis criptocócica. Los criptococos varían en tamaño (5 a 15 μm de diámetro), lo que las coloca entre los mayores hongos productores de levaduras (tinción de GMS). Se reproducen por gemación. (Cortesía Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

Histoplasmosis

La histoplasmosis es endémica en la cuenca del Mississippi y por lo general causa infecciones pulmonares asintomáticas, pero en algunos casos raros pueden observarse pequeñas levaduras intracitoplasmáticas del hongo (*Histoplasma capsulatum*) dentro de los macrófagos en el SNC. Esto ocasiona una meningitis crónica en la que la superficie del cerebro puede estar recubierta por pequeños granulomas.

Blastomicosis

La blastomicosis es una causa rara de meningitis micótica que es producida por *Blastomyces dermatitidis*. El hongo produce levaduras de base ancha.

Mucormicosis

La mucormicosis (*Rhizopus species*) es una infección producida por un hongo que forma hifas, angioinvasivo, no tabicado, más frecuente en pacientes diabéticos mal controlados o con inmunodeficiencia. Puede invadir los grandes vasos sanguíneos de la base del cráneo, la órbita y el cuello, produciendo obstrucción e infarto distal. En algunos casos, el diagnóstico se sospecha por la presencia de una coloración negra de la mucosa nasal secundaria al infarto.

Aspergilosis

Aspergillus es un hongo angiogénico, tabicado, que forma hifas (*Aspergillus fumigatus*), común en pacientes inmunocomprometidos. La invasión a los vasos sanguíneos produce múltiples abscesos necróticos de color grisáceo dentro del parénquima. El pulmón es el principal sitio de infección, pero el cerebro es el segundo órgano más afectado.

Candidiasis

La candidiasis se debe a la infección por un hongo oportunista ubicuo (*Candida albicans*) que presenta morfología tanto de levaduras como de pseudohifas en los tejidos infectados. Es común en pacientes inmunocomprometidos, dando lugar a numerosos microabscesos. Por regla general produce invasión sistémica, y en estudios de autopsia en grandes hospitales es la infección micótica sistémica más común.

Infecciones virales

Las infecciones virales del SNC producen manifestaciones muy diversas, desde meningitis viral, que no pone en riesgo la vida, hasta encefalitis viral muy grave, con destrucción del parénquima. Pueden desarrollarse en el lapso de unas horas o durante décadas. Además de producir infecciones, los virus han sido implicados en algunas enfermedades autoinmunitarias y neurodegenerativas.

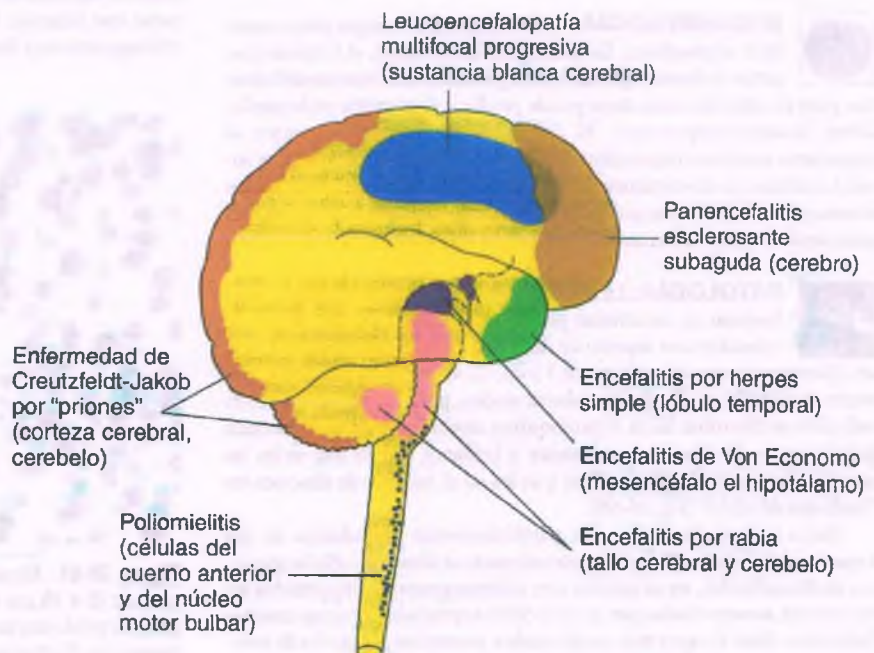
Meningitis viral

La infección de las meninges es quizás la infección viral más común del SNC, que es por lo general benigna y se resuelve sin dejar secuelas. Los agentes causales más comunes son enterovirus (p.ej., virus coxsackie B, y ecovirus), pero los virus de la parotiditis, de la coriomeningitis linfocítica, de Epstein-Barr y del herpes simple pueden producirla en algunos casos. La meningitis viral (una enfermedad propia de los niños y adultos jóvenes) se caracteriza por fiebre de inicio súbito con intensa cefalea. El LCR presenta linfocitosis y ligero aumento en la concentración de proteínas, pero a diferencia de la meningitis bacteriana no se observa disminución de la concentración de glucosa en el LCR.

Encefalitis viral

Las manifestaciones de las infecciones virales del parénquima del SNC son heterogéneas desde el punto de vista clínico y patológico (fig. 28-52). Por ejemplo, la poliomielitis afecta las neuronas motoras de la médula espinal y el tallo cerebral, en tanto que el herpes simple afecta los lóbulos temporales. La panencefalitis esclerosante subaguda se presenta en la sustancia gris, mientras que la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad de la sustancia blanca. Los mecanismos de tropismo viral pueden ser debidos a la fijación específica de los virus en determinados sitios de las membranas plasmáticas de las células del SNC, la capacidad de los virus para permanecer latentes o la replicación selectiva en microambientes intracelulares específicos. Los virus pueden explotar los sistemas de transporte axonal para atravesar

Figura 28-52. Distribución de lesiones por diferentes encefalitis virales.



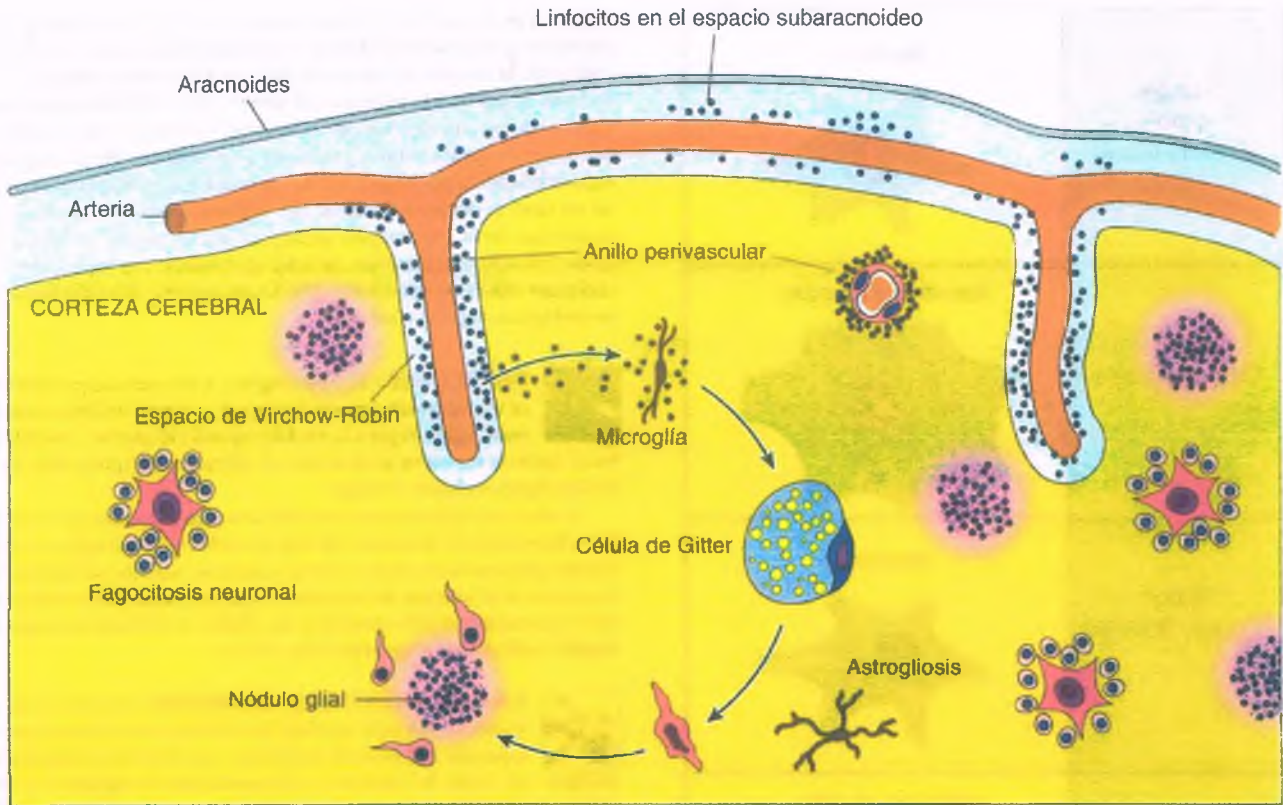


Figura 28-53. Tipos de lesiones por encefalitis viral.

de un sitio a otro más distante del sitio de entrada, como sucede con los virus de la rabia y del herpes.

PATOLOGÍA: La mayor parte de las infecciones del SNC se caracterizan por la presencia de linfocitos y macrófagos perivasculares, así como la activación microglial y la gliosis (fig. 28-53). Estas alteraciones no son específicas de infecciones por virus, pero la presencia de inclusiones virales apoya el diagnóstico (fig. 28-54). Desafortunadamente, no se observan cuerpos de inclusión en todas las infecciones virales. Las partículas virales también pueden ser observadas mediante microscopía electrónica, pero en la actualidad se utilizan cada vez más la hibridación *in situ*, la PCR y técnicas de inmunohistoquímica para establecer el diagnóstico.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El inicio de la mayoría de las encefalitis virales es súbito. La presencia de déficits neurológicos más específicos (p. ej., la parálisis en la poliomielitis o la disfagia en la rabia) se debe a la localización de la infección. Aunque la mayoría de las encefalitis son de evolución rápida, esto es variable. Por ejemplo, la evolución clínica de la panencefalitis esclerosante subaguda puede durar varios años. Los virus del herpes simple y de la varicela-zóster pueden mantenerse latentes en los ganglios sensoriales durante años, para ser reactivados décadas después de la infección inicial.

Poliomielitis

El término **poliomielitis** se refiere a cualquier tipo de inflamación de la sustancia gris de la médula espinal, pero en un sentido más común se usa para la infección por el poliovirus. Éste es un enterovirus, caracterizado por ser pequeño, estar formado por una sola cadena de ARN y carecer de envoltura.

Las evidencias históricas indican que la poliomielitis se presentó de manera epidémica desde la antigüedad. Las personas afectadas elimi-

nan grandes cantidades del virus a través de las heces, y se disemina por vía fecal-oral.

PATOLOGÍA: Los sitios de unión en las neuronas motoras permiten a los virus entrar y replicarse dentro de estas células. Las células infectadas pueden presentar cromatólisis, después de lo cual son fagocitadas por macrófagos (neuronofagia). La respuesta inflamatoria inicial transitoria incluye la presencia de neutrófilos, a la cual siguen los linfocitos rodeando los vasos sanguíneos de la médula espinal y el tallo cerebral. La corteza motora por lo general no presenta inflamación, pero puede contener nódulos microgliales, que son grupos localizados de células de la microglía y linfocitos. La respuesta inmunitaria del hospedador contra los virus, aunque limitada, puede evitar el avance clínico de la enfermedad. El estudio de cortes de médula espinal de casos de poliomielitis resuelta muestra escasez de neuronas, con degeneración secundaria de las raíces ventrales y los nervios periféricos correspondientes.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Posteriores a la infección con el poliovirus, aparecen síntomas inespecíficos tales como fiebre, mal estado general y cefalea, a la que siguen, durante varios días, signos y síntomas de meningitis y posteriormente la parálisis. En casos graves, los músculos del cuello, el tronco y las cuatro extremidades pueden perder fuerza, y en algunos casos hay parálisis de los músculos respiratorios, lo que pone en riesgo la vida. Los pacientes con formas más leves presentan parálisis asimétrica y en parches, principalmente de las extremidades inferiores.

La mejoría comienza después de 1 semana, y sólo algunos de los músculos afectados presentan parálisis permanente. La mortalidad varía del 5 al 25%, por lo general debido a una insuficiencia respiratoria. El desarrollo de una vacuna efectiva contra el virus de la polio en los años cincuenta ha permitido eliminar la enfermedad en la mayor parte del mundo.






Herpes simple (Cowdry tipo A)	Neurona 
Citomegalovirus	Neurona o astrocito 
Rabia (cuerpos de Negri)	Neurona 
Leucoencefalopatía Multifocal progresiva	Oligodendroglia 
Panencefalitis Esclerosante subaguda	Neurona 

Figura 28-54. Cuerpos de inclusión en las encefalitis virales.

Rabia



EPIDEMIOLOGÍA: La rabia es una encefalitis causada por un virus de una sola cadena de ARN con envoltura que pertenece al grupo de los rabdovirus. Los principales reservorios del virus son perros, lobos, zorros y zorrillos, pero también puede encontrarse en murciélagos y otros animales domésticos, incluyendo ganado vacuno, caprino y porcino. El virus de la rabia se transmite a los seres humanos a través de saliva contaminada, mediante una mordedura. En los Estados Unidos, en donde los perros son vacunados de forma rutinaria contra la rabia, los pocos casos de infección por este virus (1 a 5 por año) se deben por lo

general a la exposición a murciélagos con el virus. Sin embargo, en algunas regiones de Asia, África y Sudamérica, en donde la rabia es endémica, la mayoría de las infecciones en humanos se deben a mordeduras de perro, y la enfermedad mata a más de 50 000 personas al año. Se han producido casos de transmisión yatrógena por trasplante de córneas, órganos sólidos y tendones. La rabia es rara en los países industrializados, por lo que resulta un diagnóstico difícil de considerar en caso de órganos donados. Sin embargo, debido a que las consecuencias de la transmisión yatrógena son la muerte de todos los casos con síntomas terribles, se tiene un extremo cuidado al obtener cualquier tejido de donadores que hayan muerto por enfermedades neurológicas atípicas o extrañas.



PATOLOGÍA: El virus ingresa a los nervios periféricos y es transportado por vía retrógrada a través del flujo axoplásmico para llegar a la médula espinal y el cerebro. Los intervalos de latencia varían en proporción a la distancia de transporte, desde 10 días hasta inclusive 3 meses.

Se observan linfocitos perivasculares, escasas neuronas con cromatolisis y fagocitosis de neuronas, además de nódulos de microglía. La inflamación predomina en el tallo cerebral y afecta al cerebelo y el hipotálamo. La presencia de cuerpos de inclusión virales citoplasmáticos eosinófilos en el hipocampo, el tallo cerebral y las células de Purkinje (cuerpos de Negri) confirman el diagnóstico (fig. 28-55).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La destrucción de neuronas del tallo cerebral por el virus de la rabia ocasiona espasmo doloroso de la faringe, produciendo odinofagia y disfagia, así como la tendencia a la aspiración de líquidos, lo cual explica el término original de "hidrofobia". Los síntomas clínicos también son reflejo de una encefalopatía generalizada, con irritabilidad, agitación, crisis convulsivas y delirio. Hasta en el 15% de los casos, la rabia se presenta de forma paralizante, similar al síndrome de Guillain-Barré más que una forma de encefalopatía con agitación. El LCR presenta una respuesta característica que incluye 1) el aumento moderado de linfocitos, 2) un ligero aumento de proteínas y 3) glucosa y presión del LCR normales. Una vez que aparecen los síntomas, la enfermedad evoluciona en forma progresiva hasta la muerte en un lapso de una a varias semanas. La vacunación urgente contra la rabia y la aplicación de globulina hiperinmunitaria están indicados para la profilaxis postexposición.

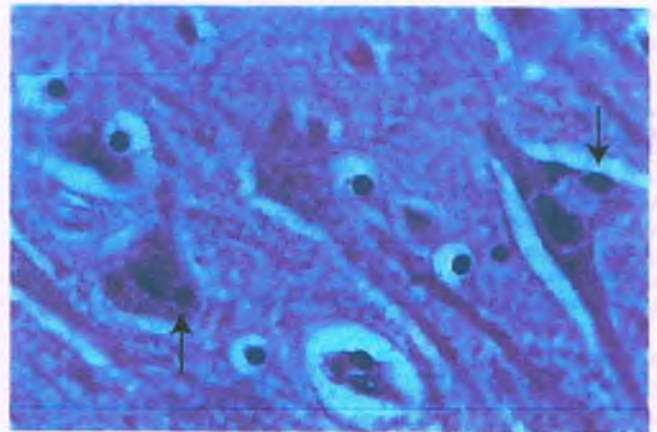


Figura 28-55. Cuerpos de Negri. La encefalitis por el virus de la rabia se caracteriza por la presencia de cuerpos de inclusión eosinófilos citoplasmáticos redondos que semejan eritrocitos (flechas).

Virus del herpes

Entre los virus del herpes se encuentran el herpes simple (tipos 1 y 2), el virus varicela-zóster, el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr y el virus simiano B.

HERPES SIMPLE TIPO 1: El virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) produce la mayor parte de los llamados "fuegos labiales." La región en donde aparecen lesiones vesiculares en los labios está inervada por los axones sensitivos del ganglio del trigémino. El VHS-1 puede permanecer latente en el ganglio del trigémino, en donde prolifera durante períodos de estrés y se transmite de forma centrífuga a través del tronco del nervio hasta los labios. La reactivación y diseminación del VHS-1 hacia el SNC da lugar a una encefalitis por herpes, que es la causa más común de encefalitis viral esporádica (es decir, no epidémica).



PATOLOGÍA: Esta encefalitis se localiza principalmente en uno o ambos lóbulos temporales. La encefalitis herpética es una infección fulminante. Los lóbulos temporales presentan edema, hemorragia y necrosis (fig. 28-56). La respuesta inflamatoria se caracteriza por el predominio de linfocitos con distribución perivascular (fig. 28-57). Las arteriolas y las arterias de pequeño calibre se tornan hemorrágicas y edematosas. Hay presencia de inclusiones intranucleares eosinófilas, por lo general rodeadas por un halo (Cowdry A), tanto en las neuronas como en las células de la glía (fig. 28-58). El diagnóstico se puede hacer mediante la detección de proteínas virales mediante inmunohistoquímica. El diagnóstico definitivo se hace con mayor frecuencia mediante PCR del ICR y cultivo viral.

HERPES SIMPLE TIPO 2: En las mujeres, el virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2) producen lesiones vesiculares en la vulva (**herpes**



Figura 28-56. Encefalitis por herpes simple. A la inspección macroscópica, los lóbulos temporales se observan edematosos y con necrosis hemorrágica. Los pacientes pueden presentar alteraciones de la memoria y crisis convulsivas complejas parciales como resultado del daño selectivo de los lóbulos temporales. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

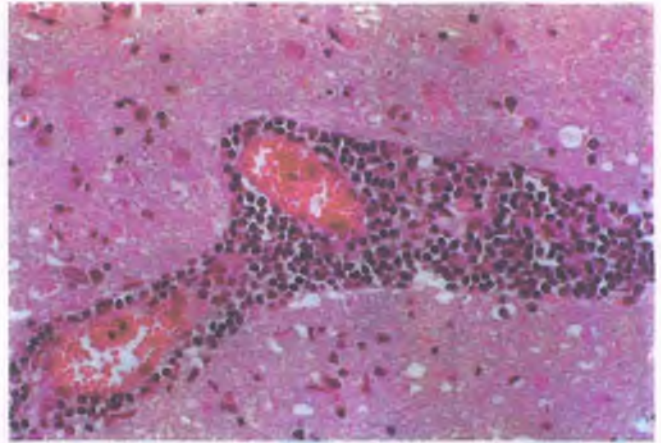


Figura 28-57. Encefalitis por herpes simple. Al microscopio, la muestra presenta intensa inflamación linfocítica perivascular. Este hallazgo es indicio de la presencia de una inflamación activa, pero no es específico para la etiología.

genital), aunado a una infección latente de los ganglios pélvicos. Los recién nacidos pueden adquirir el VHS-2 al pasar a través del canal del parto y desarrollar más adelante una encefalitis fulminante que causa una importante necrosis licuefactiva del cerebro y el cerebelo.

VARICELA-ZÓSTER: El virus del herpes zóster (VHZ) produce la varicela, que es una enfermedad exantemática de la infancia, después de lo cual el VHZ puede permanecer latente en los ganglios de las raíces dorsales. En etapa tardía de la vida, en particular después de los 60 años de edad, el virus puede reactivarse y transportarse hasta las terminales sensitivas de los axones en la piel, ocasionando erupciones vesiculares cutáneas extremadamente dolorosas denominadas "herpes" que siguen la distribución de los dermatomas inervados por las raíces de los ganglios dorsales en las que se localiza el virus. Esta infección produce mínima inflamación y rara vez se disemina al SNC. Presenta cuerpos de inclusión intranucleares Cowdry A similares a los observados en el herpes simple. En casos raros, el VHZ puede producir la muerte por encefalitis, y el virus ha sido implicado en la arteritis aislada de células gigantes en

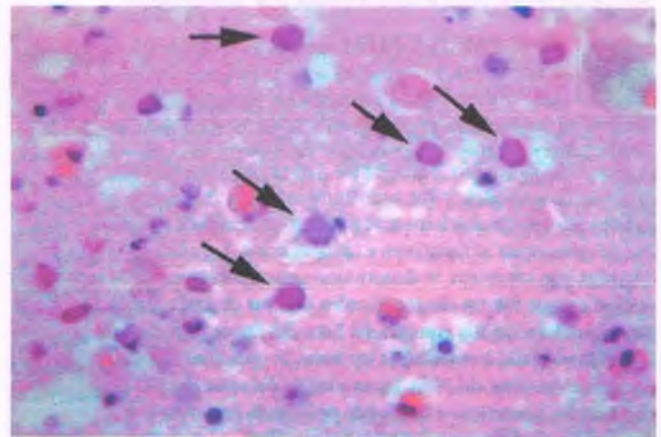


Figura 28-58. La encefalitis herpética. Las neuronas infectadas muestran intranuclear, inclusiones virales eosinófilas (Cowdry A inclusiones) que llenan los núcleos (flechas). La presencia de estos hallazgos es muy valiosa para orientar la evaluación diagnóstica como un número limitado de virus producen Cowdry A inclusiones.

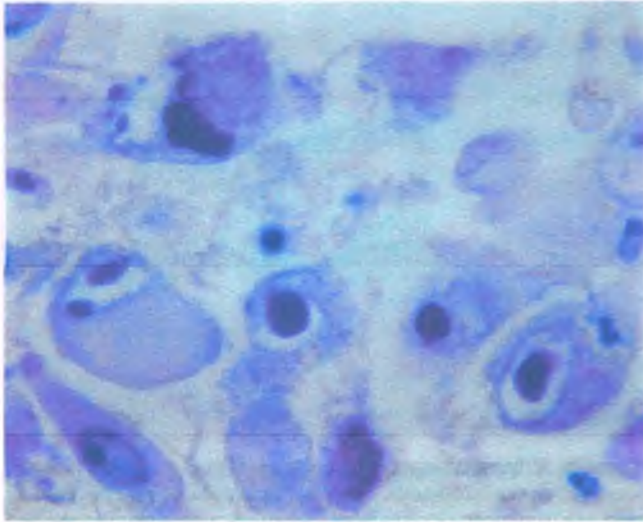


Figura 28-59. Ependimitis por citomegalovirus. Las células ependimarias presentan grandes inclusiones intranucleares en células infectadas con crecimiento grotesco.

el SNC, que originaría un infarto. Las lesiones herpéticas son indicio de la reactivación de una infección latente por VHZ, y pueden ser la primera manifestación de una enfermedad inmunológica. El dolor y la erupción vesicular pueden ser muy intensas e incapacitantes, pero en la actualidad se cuenta con una vacuna contra el VHZ que se recomienda aplicar en individuos mayores de 60 años de edad.

CITOMEGALOVIRUS: El citomegalovirus (CMV) atraviesa la placenta e induce una encefalitis *in útero*. Las lesiones en el SNC embrionario se caracterizan por necrosis y calcificación periventricular. Dada la proximidad de estas lesiones con el tercer ventrículo y el acueducto, pueden originar hidrocefalia obstructiva. El CMV es parte del complejo de "TORCH" (toxoplasmosis, otras [sífilis congénita y virus], rubeola, citomegalovirus y virus del herpes simple) en los recién nacidos. En los adultos, el CMV produce encefalitis en hospedadores inmunocomprometidos. Se observan inclusiones virales eosinófilas en el núcleo y el citoplasma de astrocitos y neuronas, más evidentes en los núcleos de mayor tamaño, en donde se observan mejor definidos y rodeados por un halo (fig. 28-59).

Encefalitis virales transmitidas por artrópodos



EPIDEMIOLOGÍA: Los virus transmitidos por artrópodos, o arbovirus, se contagian entre vertebrados mediante vectores hematófagos (p. ej., mosquitos, garrapatas). Los principales tipos de parvovirus que producen encefalitis en el humano son los Togaviridae, Bunyaviridae y Flaviviridae. Las infecciones por arbovirus son zoonosis de animales, y los seres humanos son infectados cuando son picados por artrópodos hematófagos. Los seres humanos no son reservorios de estos virus, ni favorecen su propagación. Las diferentes encefalitis causadas por arbovirus se denominan principalmente por el lugar geográfico en que fueron diagnosticados por vez primera (tabla 28-1); por ejemplo, las encefalitis equinas del Este, del Oeste y venezolana; la encefalitis de San Luis; la encefalitis japonesa B; encefalitis de California, y la encefalitis del oeste del Nilo. La encefalitis del oeste del Nilo ha eclipsado en términos numéricos a las demás encefalitis por arbovirus en los Estados Unidos desde su aparición inicial en 1999.



PATOLOGÍA: Las lesiones presentes en diversas encefalitis por arbovirus se asemejan entre sí, y varían desde la meningitis leve con escasos linfocitos hasta la inflamación intensa de la sustancia gris, la trombosis de capilares y una importante necrosis. Las neuronas infectadas no presentan inclusiones. En los focos necró-

Tabla 28-1

Encefalitis virales transmitidas por insectos

Virus	Insecto vector	Distribución
Encefalitis de San Luis	Mosquito	América del Norte y del Sur
Encefalitis equina del Oeste	Mosquito	América del Norte y del Sur
Encefalitis equina venezolana	Mosquito	América del Norte y del Sur
Encefalitis equina del Este	Mosquito	América del Norte
Encefalitis de California	Mosquito	América del Norte
Encefalitis del valle de Murray	Mosquito	Australia, nueva Papúa
Encefalitis japonesa B	Mosquito	Este y sudeste asiático
Encefalitis por picadura de garrapata	Garrapata	Europa del Este, países escandinavos
Encefalitis del oeste del Nilo	Mosquito	Mundial

tics, se observa la fagocitosis de neuronas, y si el paciente sobrevive, se producen desmielinización y gliosis. La encefalitis del oeste del Nilo es propensa a aparecer en la médula espinal, y puede producir un síndrome que clínicamente no se diferencia de una poliomielitis clásica.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las encefalitis transmitidas por artrópodos comparten muchas características, pero cada una tiene una evolución diferente. Por ejemplo, la encefalitis equina del Este se caracteriza por ser una enfermedad fulminante potencialmente mortal, en tanto que la encefalitis equina venezolana tiende a presentar una evolución más benigna. Los casos leves de encefalitis por arbovirus pueden semejar un resfriado y ni siquiera ser diagnosticados como encefalitis. En casos más graves, el inicio es súbito, por lo general con fiebre elevada, cefalea, vómito y signos meníngeos, seguidos de letargia y coma. El riesgo de muerte es más alto en los extremos de la vida, y aquellos que sobreviven suelen presentar alteraciones cognitivas y crisis convulsivas.

Panencefalitis esclerosante subaguda



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La panencefalitis esclerosante subaguda es una infección viral crónica y mortal del tejido cerebral, causada por el virus del sarampión. Identificada por vez primera en 1933 como "encefalitis subaguda por cuerpos de inclusión", la panencefalitis esclerosante subaguda tiene un inicio gradual, por lo general en la niñez, caracterizado por un déficit cognitivo con alteraciones conductuales en el transcurso de meses a años, que lleva finalmente a la muerte. El LCR se caracteriza por un aumento de anticuerpos contra el virus del sarampión. La evolución es prolongada, la inflamación se presenta principalmente en la sustancia gris cerebral. En los adultos, la panencefalitis esclerosante subaguda suele tener una evolución más rápida.



PATOLOGÍA: La panencefalitis esclerosante subaguda es consecuencia de la infección por el virus del sarampión, y la mayor parte de los pacientes refieren el antecedente del tabla clínico del sarampión. La panencefalitis esclerosante subaguda se presenta 6 a 8 años

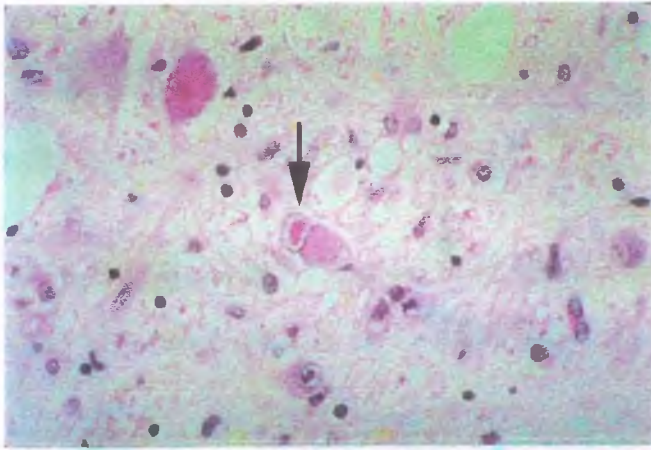


Figura 28- 60. Panencefalitis esclerosante subaguda. El cerebro presenta pérdida de mielina y gliosis reactiva. Se puede observar una inclusión internuclear (flecha).

después de la infección inicial, y es causada por el virus del sarampión con un defecto en la expresión de la proteína viral M (matriz). Las inclusiones intranucleares son muy evidentes en las neuronas y la oligodendroglía, además de una importante gliosis en la sustancia blanca y gris afectadas, un patrón de pérdida de mielina en parches y la presencia de linfocitos y macrófagos perivascular (fig. 28-60). Las inclusiones intranucleares son basófilas y están rodeadas por un halo prominente. Las neuronas afectadas pueden contener ovillos neurofibrilares.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad infecciosa desmielinizante cada vez más frecuente causada por poliovirus ubicuos que infectan los oligodendrocitos, originando citólisis y desmielinización multifocal en parches. También infectan a los astrocitos, pero en lugar de ocasionar necrosis desarrollan pleomorfismo extremo.

FACTORES ETIOLÓGICOS: El virus JC es un poliovirus, estrechamente relacionado con el virus simiano 40 (vs 40). Las siglas "JC" derivan de las iniciales del primer paciente en quien se describió la enfermedad. Este virus está presente en más del 50% de las personas, en quienes reside en forma latente en la médula ósea después de adquirirla de forma asintomática en una etapa temprana de la vida. Si el hospedador presenta inmunodeficiencia, se desarrolla viremia por cepas virales específicas que tienen tendencia a dañar los nervios.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La enfermedad se presenta principalmente en pacientes inmunocomprometidos, en quienes se manifiesta por demencia, debilidad y disminución de la agudeza visual, y por lo general conduce a la muerte en un plazo de 6 meses. La LMP es una complicación terminal en pacientes inmunodeprimidos, como son aquellos bajo tratamiento por cáncer o lupus eritematoso, receptores de trasplante de órganos y personas con SIDA. La LMP puede presentarse como complicación por el uso de fármacos que inhiben la adherencia de las células T a las células endoteliales como parte del tratamiento de enfermedades inmunológicas. El natalizumab pertenece a este tipo de medicamentos y fue retirado temporalmente del mercado después de la aparición de LMP en pacientes que recibieron el medicamento para tratar la esclerosis múltiple o la enfermedad de Crohn. En la actualidad el medicamento ha sido reintroducido para su uso clínico siguiendo pautas muy estrictas.

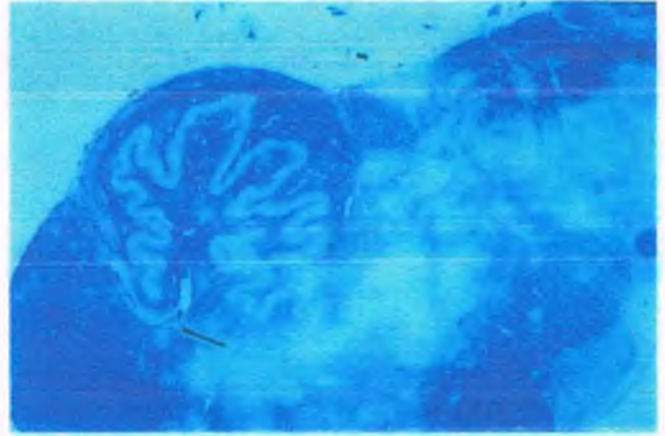


Figura 28- 61. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Tinción con azul rápido luxol de la médula espinal en la que se observa la pérdida de mielina con un patrón en parches

PATOLOGÍA: Las lesiones características en la LMP son la presencia de múltiples focos discretos diseminados de desmielinización, adyacentes a la unión entre la sustancia gris y la blanca en los hemisferios cerebrales y el tallo cerebral (fig. 28-61). Se caracterizan por ser esféricas y tener un diámetro de varios milímetros con una región central carente de mielina. Los axones están conservados, se observan unos cuantos oligodendrocitos y en la lesión hay abundante infiltrado con macrófagos. El borde de la zona es mielinizada, hay oligodendrocitos con núcleos aumentados de tamaño ocupados por inclusiones intranucleares en "vidrio despolido" de densidad homogénea, hipercromáticas y carentes de halo. Mediante microscopio electrónico se corrobora la presencia de viriones esféricos intranucleares de aspecto cristalino de 35 a 40 nm de diámetro (fig. 28-62). Los astrocitos infectados son altamente pleomórficos y pueden contener múltiples núcleos irregulares con cromatina densa (fig. 28-63). Dichos astrocitos pueden ser tan pleomórficos que en ocasiones pueden dar lugar al diagnóstico de astrocitoma.

Virus de la inmunodeficiencia humana

En el SIDA son comunes los trastornos neurológicos. Algunos pacientes presentan infecciones oportunistas del SNC, tales como toxoplasmosis,

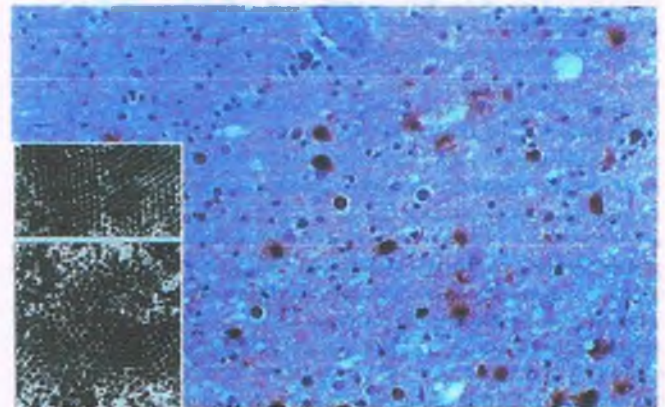


Figura 28-62. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Muestra con tinción inmunohistoquímica para el virus JC en la que se observan numerosas células de la oligodendroglía infectadas dentro de la sustancia blanca cerebral. Mediante microscopio electrónico, se observan partículas virales intranucleares de aspecto paracrystalino (recuadros).

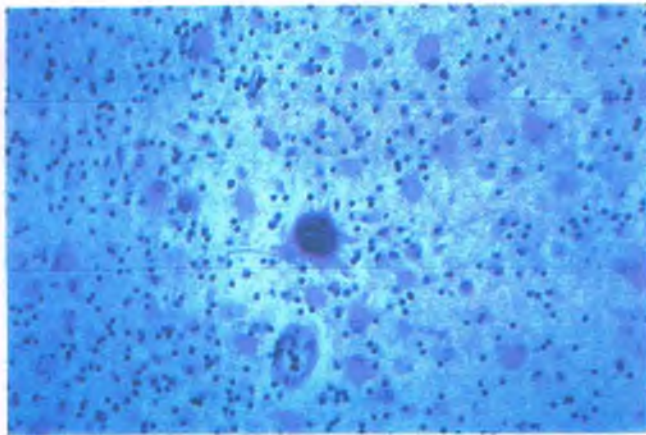


Figura 28-63. Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Se observa un astrocito de aspecto bizarro (al centro) que puede tener un aspecto neoplásico. La presencia de macrófagos e inclusiones en vidrio despulido orienta el diagnóstico hacia LMP en lugar de una neoplasia.

citomegalovirus, herpes simple o LMP, o bien presentan linfoma primario del SNC secundario a virus de Epstein-Barr. En el SIDA, la meningitis criptocócica es la infección meníngea micótica más común, la toxoplasmosis es la causa más común de masa intracraneal y el linfoma primario del SNC es el tipo de neoplasia más frecuente. Estas enfermedades se consideran indicadores de SIDA; esto es, su presencia en cualquier paciente debe llevar a sospechar el diagnóstico de la inmunodeficiencia. Hay muchas otras infecciones oportunistas del sistema nervioso que pueden complicar el SIDA, por lo que es importante recordar que el tabla clínico puede ser más fulminante o atípico que en otros pacientes inmunocomprometidos.

Encefalopatía por VIH

Muchos pacientes con SIDA presentan encefalopatía difusa atribuible a la infección activa del SNC por el retrovirus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), también llamada indistintamente encefalopatía por VIH (EVIH) o bien trastorno neurológico asociado a VIH. La demencia, que era la manifestación clínica más común de EVIH, presenta variedades de dificultad cognitiva leve hasta muy grave, caracterizada por enlentecimiento del pensamiento (bradifrenia) por lo general acompañada de una importante bradicinesia que puede semejar la enfermedad de Parkinson. Los macrófagos y las células de la microglía en el SNC se encuentran infectados por el VIH-1. La infección de las neuronas y los astrocitos quizás no da lugar a manifestaciones clínicas. Más bien, estas células son dañadas de manera indirecta por las citocinas o las proteínas virales neurotóxicas, que producen daño celular oxidativo.

El advenimiento del tratamiento antirretroviral intensivo o muy activo ha prolongado de manera dramática la expectativa y la calidad de vida de los pacientes con SIDA, incluyendo una importante disminución en la frecuencia de infecciones oportunistas y de linfoma primario del SNC. La mayor parte de los medicamentos utilizados como parte del tratamiento antirretroviral no atraviesan la barrera hematoencefálica y, dado que los virus entran al SNC a través de monocitos infectados presentes en la sangre muy poco tiempo después de ingresar al cuerpo, el tratamiento antirretroviral no ha logrado modificar la incidencia EVIH. Aun así, la presencia de casos de demencia franca se han vuelto menos frecuentes, pero la coexistencia de alteraciones sensoriales, motoras y otros defectos causantes de trastorno motor cognitivo menor) se observa hasta en el 30% de los pacientes positivos para VIH-1. Conforme los pacientes positivos para VIH-1 envejecen, esta prevalencia aumenta al agregarse aproximadamente el 5% de la población positiva para VIH-1 cada año. El tratamiento antirretroviral inten-

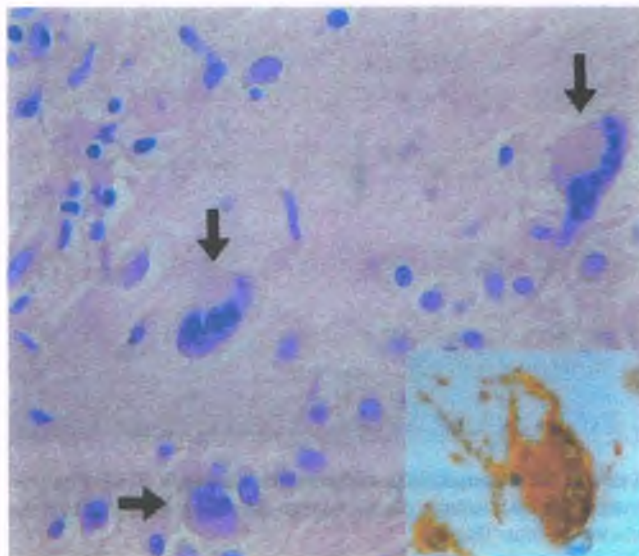


Figura 28-64. Encefalitis o encefalopatía por virus de la inmunodeficiencia humana (EVIH). Presencia de células gigantes multinucleadas (flechas), por lo general de localización perivascular, característica de la encefalitis por VIH. Recuadro. Tinción inmunohistoquímica con anti-p24 del VIH.

sivo también puede complicarse con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria. En el cerebro, el este síndrome puede ocasionar un edema cerebral potencialmente mortal y la exacerbación de los síntomas focales, así como contribuir a una EVIH fulminante.



PATOLOGÍA: La EVIH se caracteriza por atrofia cerebral leve, dilatación de los ventrículos laterales y ligera prominencia de circunvoluciones y surcos. Los cambios histológicos más habituales se observan en las sustancias grises y blanca subcorticales. Las células gigantes multinucleadas de origen monocítico/macrófago se relacionan con nódulos de microglía (fig. 28-64). Además, es común la presencia de palidez de las zonas de mielina como reflejo de un proceso de desmielinización difusa, intensa astrocitosis y pérdida neuronal (fig. 28-65).

La **mielopatía vacuolar** es otro trastorno atribuible a la infección por VIH, aunque es menos frecuente que la encefalopatía. Se caracteriza por una vacuolización importante de las columnas posterior y lateral de la médula espinal, principalmente a nivel dorsal. El tabla clínico se caracteriza por ataxia y paraparesia espástica.

Entre las infecciones parasitarias del sistema nervioso central se encuentran las producidas por protozoarios y metazoarios

Infecciones por protozoarios

- La **toxoplasmosis** es una infección producida por un protozoario ubicuo contra el cual la mayor parte de la población posee inmunidad protectora. Los pacientes con inmunodeficiencia pierden la capacidad de limitar la proliferación de este microorganismo. Se caracteriza por la presencia de pequeños taquizoitos en forma de coma y grandes quistes formados por múltiples microorganismos (bradizoítos) asociados a inflamación crónica, necrosis tisular y vasculitis. La toxoplasmosis es la causa más frecuente de masas intracraneales múltiples en pacientes con SIDA (fig. 28-66).

Naegleria spp. causa meningoencefalitis amebiana primaria, un tipo de meningitis fulminante que conduce con rapidez a la muerte, caracterizado por edema cerebral difuso. La inoculación cerebral

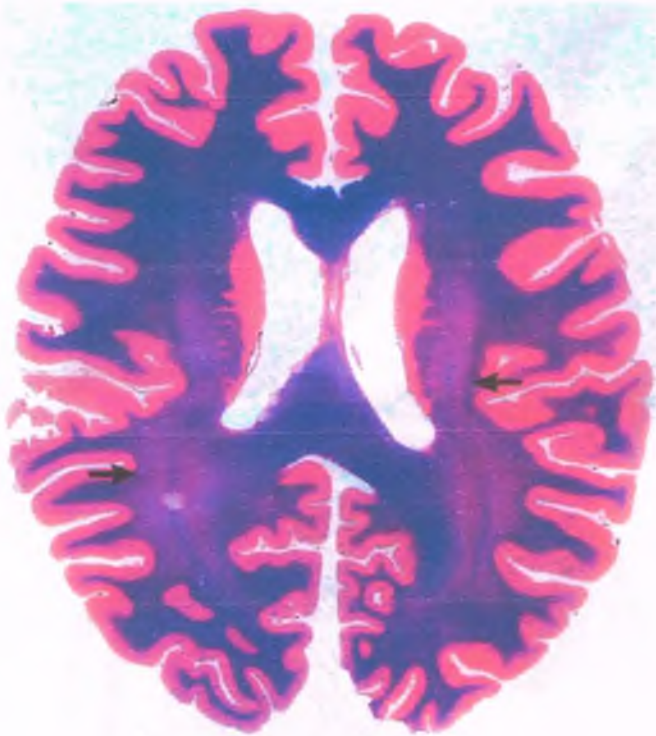


Figura 28-65. Encefalitis o encefalopatía por virus de la inmunodeficiencia humana (EVIH). Corte axial del cerebro de un paciente con EVIH en el que se observa la palidez simétrica de la zona de mielina (flechas) causada por la EVIH. La desmielinización ocasionada por leucoencefalopatía multifocal progresiva tiene un aspecto menos simétrico y sigue un patrón en parches. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

tiene lugar por vía nasal a través de la lámina cribiforme en personas que nadan en aguas estancadas a temperatura templada. Los trofozoítos de *Naegleria* tienen semejanza con los macrófagos (fig. 28-67).

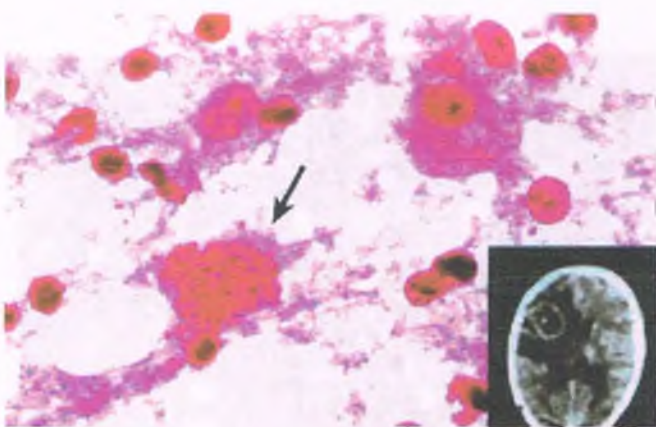


Figura 28-66. Toxoplasmosis en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Un paciente previamente asintomático presentó una masa irregular rodeada por edema que fue considerada en un principio como una neoplasia de alto grado. Se identificaron bradizoítos de *Toxoplasma gondii* (flecha) en un fondo inflamatorio necrótico. La toxoplasmosis es la masa más común en pacientes con SIDA y es un indicador de infección por VIH.

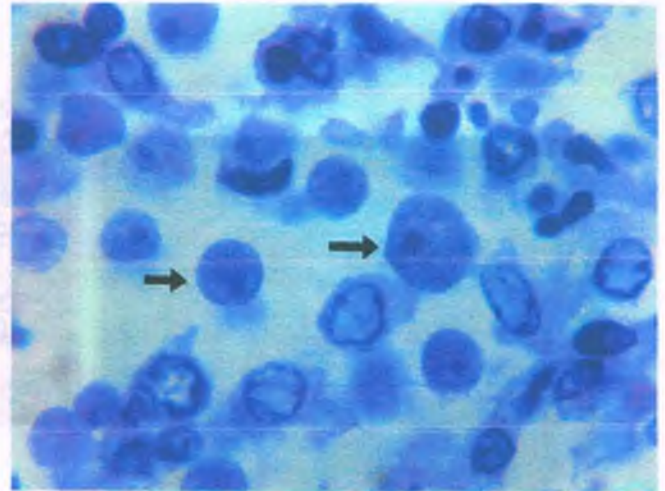


Figura 28-67. Meningoencefalitis por Naegleria. Estos microorganismos amebianos (flechas) guardan semejanza con los macrófagos, pero se diferencian por tener un nucléolo mucho más prominente.

- *Acanthamoeba* produce encefalitis granulomatosa amebiana, una enfermedad subaguda, por lo general mortal, caracterizada por múltiples abscesos granulomatosos. Esta situación se observa principalmente en hospedadores inmunocomprometidos.
- *Entamoeba histolytica* produce un absceso cerebral amebiano a partir de la diseminación desde el aparato gastrointestinal o un foco hepático. Las amebas en los cortes de tejido son difíciles de distinguir de los macrófagos espumosos.
- El **paludismo del SNC** es causado con mayor frecuencia por *Plasmodium falciparum*. Durante los ataques de paludismo cerebral, el LCR presenta un aumento en la cantidad de proteínas y de la presión, pero es rara la presencia de pleocitosis. En casos mortales, el tejido cerebral presenta edema difuso sin ninguna otra alteración evidente, aunque puede haber microinfartos con gliosis (granulomas de Dürck) en la sustancia blanca o múltiples pequeñas hemorragias. Tanto los infartos como las microhemorragias pueden ser causadas por la obstrucción del flujo sanguíneo en los pequeños vasos como resultado de la presencia de parásitos en el torrente sanguíneo o parasitemia.

La gravedad del paludismo cerebral también tiene relación con la liberación del factor de necrosis tumoral por el sistema inmunitario del hospedador.

Infecciones del sistema nervioso por metazoarios

- La **cisticercosis** es causada por la infección por *Taenia solium*, la lombriz del cerdo, que puede producir múltiples quistes parasitarios de hasta 1 cm de diámetro en el parénquima cerebral, dentro de los ventrículos o en las cisternas basales. La enfermedad intraparenquimatosa por lo general produce síntomas cuando el microorganismo muere y es reconocido por el sistema inmunitario del hospedador (fig. 28-68). Una forma peculiar de esta infección es la neurocisticercosis racemosa, caracterizada por la presencia de grupos en forma de racimo de uvas y capas de tejido del parásito sin organismos enteros. La cisticercosis racemosa puede ser considerada como un cultivo de tejido invertebrado en el LCR y es resistente al tratamiento, que suele ser efectivo contra los parásitos intactos. El tratamiento de la neurocisticercosis puede producir un edema cerebral masivo por la intensa respuesta inmunitaria del hospedador ante la exposición súbita al tejido necrótico del metazoario. Desde una perspectiva de salud general, la neurocisticercosis es una de las causas más comunes de epilepsia y de masas intracraneales.
- La **equinococosis** es causada por *Taenia echinococcus* o *Echinococcus granulosus*, la lombriz del perro, y produce quistes cerebrales por lo

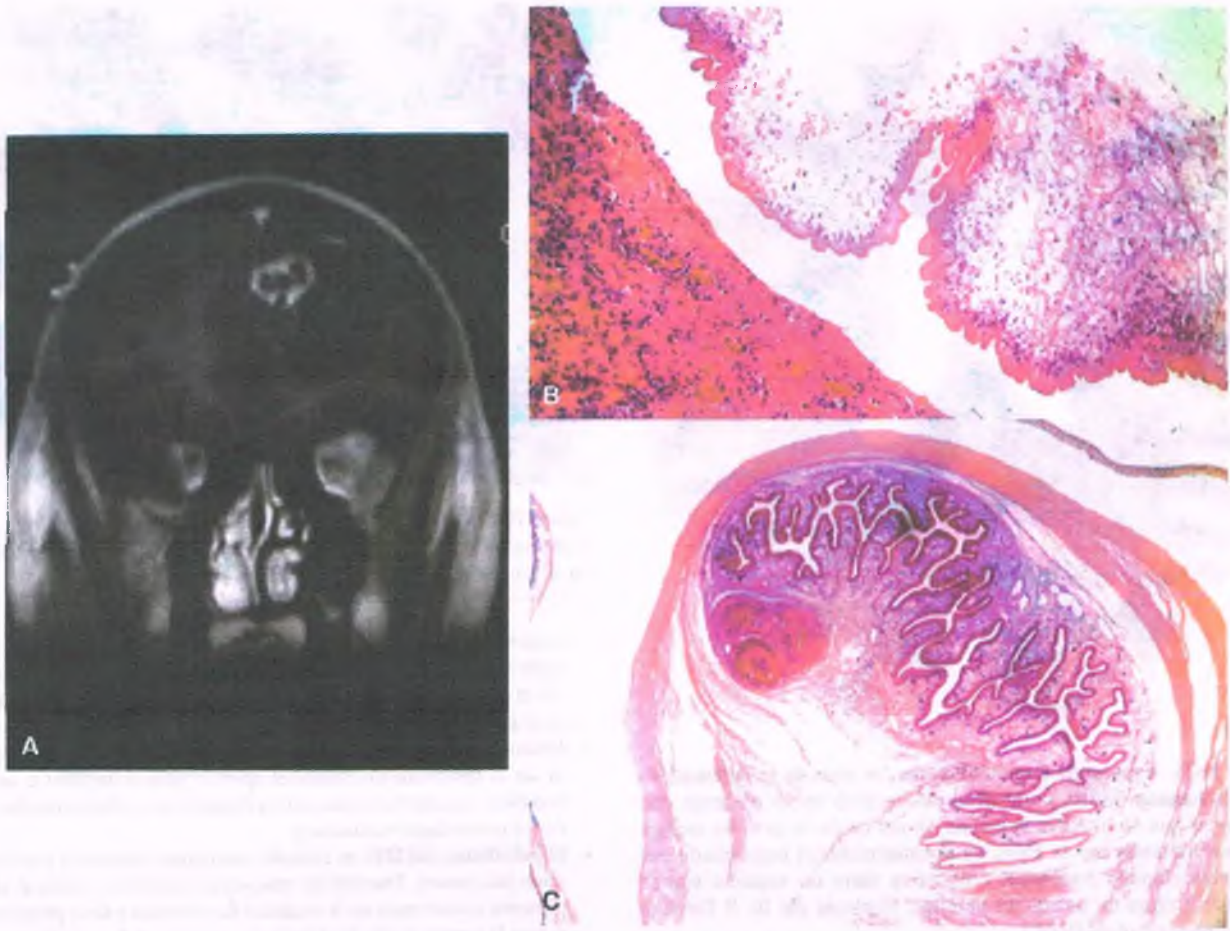


Figura 28-68. Neurocisticercosis. A. Aspecto radiológico. La invasión cerebral por *Taenia solium* puede dar lugar a una o múltiples masas de contraste reforzado con edema circundante. B. Conforme el parásito comienza a morir y es detectado por el sistema inmunitario del hospedador, las lesiones

general solitarios y que pueden alcanzar gran tamaño, a diferencia de los quistes múltiples más pequeños presentes en la cisticercosis.

Las lesiones cerebrales con frecuencia se acompañan de quistes hepáticos.

La triquinosis se debe a una infección del músculo esquelético y cardíaco por *Trichinella spiralis*, lo cual produce una miositis eosinófila aguda durante la fase invasiva. Posteriormente las larvas mueren y se calcifican, produciendo fibrosis e inflamación de bajo grado. La infección rara vez alcanza el SNC, en donde produce meningitis aséptica linfocítica-eosinófila.

Las enfermedades por priones (encefalopatías espongiformes) son enfermedades neurodegenerativas transmisibles causadas por partículas que contienen proteínas modificadas

Las enfermedades priónicas se caracterizan desde el punto de vista clínico por la presencia de ataxia y demencia de evolución rápida, y desde el punto de vista patológico por la acumulación de proteínas priónicas fibrilares o insolubles, la degeneración de neuronas y un patrón de vacuolización denominado **encefalopatía espongiforme**

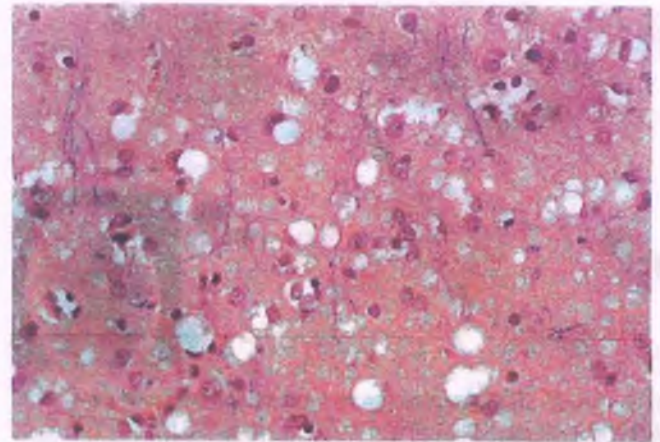


Figura 28-69. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. La degeneración espongiforme de la sustancia gris se caracteriza por vacuolas tanto aisladas como en grupos, sin evidencia de inflamación. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

(fig. 28-69). Las encefalopatías espongiiformes son notables desde la perspectiva biológica porque el agente infeccioso causal carece de ácidos nucleicos. Estos agentes infecciosos se denominan priones (partículas infecciosas proteináceas).



EPIDEMIOLOGÍA: Entre las encefalopatías espongiiformes clásicas en el ser humano se incluyen varias enfermedades: kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker e insomnio familiar mortal (tabla 28-2). Enfermedades similares se presentan en los animales, como el prurigo lumbar o *scrapie* en ovejas y cabras, la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB; enfermedad de vacas locas), encefalopatía transmisible del visón y la enfermedad debilitante crónica de ciervos y alces. La EEB es de particular interés porque resultó de la introducción inadvertida de alimentos contaminados por priones a las reses, con lo que se pudo establecer que estas partículas pueden ser transmitidas por vía oral. La EEB es también transmitida con mayor facilidad y no presenta



Figura 28-70. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. El único modo de "reproducción" del prión es la conversión autocatalítica de una proteína nativa priónica celular rica en hélices- α hacia una forma patógena rica en la variante en hojas β , que tiene mayor tendencia a agregarse.

la especificidad de especie que tienen otros priones. Esta enfermedad diezmo la industria de la producción bovina en el Reino Unido y se ha diseminado a otras regiones del mundo y a otras especies, incluyendo animales en zoológicos, mascotas y seres humanos.

Tabla 28-2

Enfermedades priónicas

I. En humanos

A. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)

1. Esporádica (85% de todos los casos de ECJ; incidencia 1 caso por cada millón de personas a nivel mundial)
2. Mutación hereditaria del gen priónico, transmisión autosómica dominante (15% de todos los casos de ECJ)
3. Yatrógena
 - a. Inyección hormonal: hormona del crecimiento humana, gonadotropinas hipofisaria humana
 - b. Injertos de tejido: duramadre, córnea, pericardio
 - c. Dispositivos médicos: electrodos a profundidad, instrumentos quirúrgicos (aún no se ha demostrado en forma definitiva)

4. Nuevas variantes de ECJ (vECJ)

- B. Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (mutación hereditaria del gen priónico, transmisión autosómica dominante)
- C. Insomnio familiar mortal (mutación hereditaria de un gen priónico, herencia autosómica dominante)
- D. Kuru (limitado a la población Fore de Papúa Nueva Guinea, anteriormente transmitida por rituales funerarios caníbales)

II. En animales

- A. Prurigo lumbar o *scrapie* (en ovejas y cabras)
- B. Encefalopatía espongiiforme bovina (EEB; "enfermedad de vacas locas")
- C. Encefalopatía transmisible del visón
- D. Encefalopatía espongiiforme de felinos
- E. Encefalopatía espongiiforme de animales exóticos ungulados en cautiverio (antílope nyala, órice, gacela o gemsbok, antílope común, antílope órice árabe, kudu mayor)
- F. Enfermedad crónica desgastante de venados y alces
- G. Transmisión experimental a múltiples especies, incluyendo primates y ratones transgénicos



PATOGENIA MOLECULAR: El acontecimiento molecular desencadenante en las enfermedades por priones es la conversión de una proteína nativa rica en hélices- α hacia una isoforma patógena rica en hojas β que tiende a polimerizarse formando fibrillas (figs. 28-70 y 28-71). En forma única, la conversión de la proteína nativa a la forma patógena es autocatalizada por la forma patógena misma. La proteína patógena genera más proteína de este tipo a partir del suministro ilimitado de proteína nativa. La proteína nativa es codificada por el gen del prión humano (*PRNP*), ubicado en el brazo corto del cromosoma 20, que contiene un exón único que codifica 254 residuos de aminoácidos. El producto del gen para el prión normal, la proteína priónica (*PrP*), es una glucoproteína de superficie celular expresada de manera constitutiva que se une al plasmalema neuronal mediante un anclaje glucolipídico. La *PrP* es producida en todo el cuerpo, pero la mayor concentración de ARNm para *PrP* se encuentra en las neuronas del SNC. Su función es desconocida. La proteína priónica celular normal, denominada *PrP* o *PrP^C*, y la proteína priónica patógena (infecciosa), conocida como *PrP scrapie* o *PrP^{SC}*, poseen la misma secuencia primaria de aminoácidos pero distinta conformación tridimensional y diferentes patrones de glucosilación. Específicamente, la *PrP^C* es rica en la configuración en hélice- α , mientras que la configuración en hoja plegada β es la preponderante en la *PrP^{SC}*. La configuración patógena es extremadamente estable, de manera que la *PrP^{SC}* es muy resistente a las técnicas convencionales de eliminación de microbios. Si la *PrP^{SC}* tiene acceso al tejido cerebral, ya sea mediante la transmisión por infección o bien por plegamiento anormal espontáneo de la proteína nativa, esto originará el cambio de las demás proteínas *PrP^C*, transformándolas en *PrP^{SC}* patógena, dando lugar a un proceso de expansión exponencial y autocatalítica de la proteína anormal. La presencia masiva de *PrP^{SC}* altera el funcionamiento celular y da como resultado un proceso neurodegenerativo por mecanismos todavía por determinar, pero que quizá son similares a los de otras enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la formación de fibrillas (fibrilogenia).

Todas las encefalopatías espongiiformes son transmisibles y hay casos documentados de transmisión inadvertida de la ECJ después de la administración de hormona del crecimiento humana de origen hipofisario, después de un trasplante de córneas de un donante enfermo, por instrumental neuroquirúrgico mal esterilizado y por colocación de implantes quirúrgicos de duramadre contaminados (tabla 28-2).

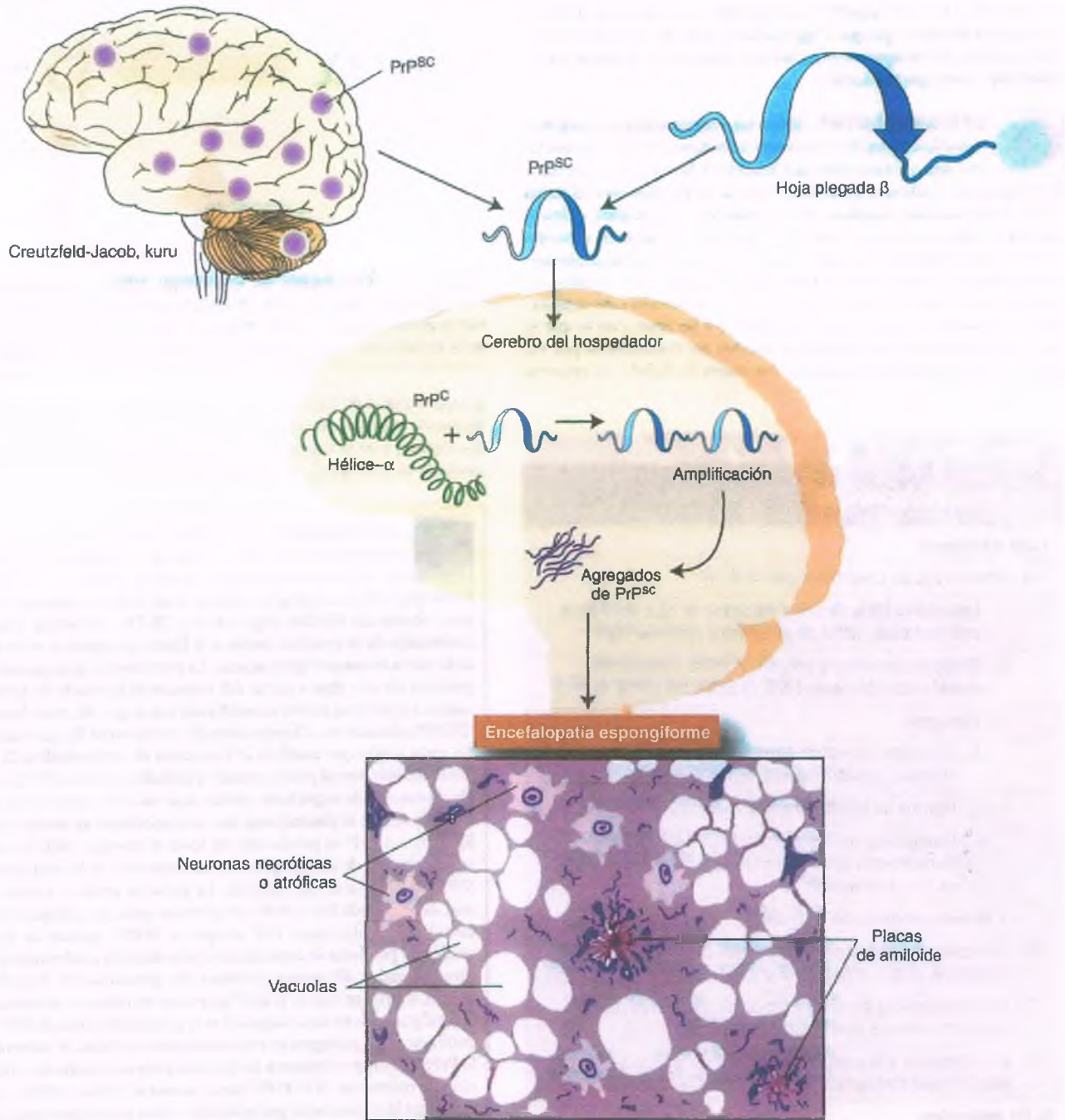


Figura 28-71. Patogénesis molecular de las enfermedades por priones.



PATOLOGÍA: Las enfermedades por priones se caracterizan por degeneración neuronal; gliosis; degeneración espongiforme; abundantes microquistes, transparentes y por lo general confluentes en los neutrófilos, y cúmulos de priones insolubles que forman placas extracelulares (fig. 28-71). Estos cambios son más comunes en la sustancia gris cortical, pero también pueden presentarse en los núcleos más profundos de los ganglios basales, el tálamo, el hipotálamo y el cerebelo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las diversas enfermedades priónicas en el humano tienen diferentes características.

KURU: En 1956, un médico de Nueva Guinea describió el kuru como una enfermedad neurológica progresiva y mortal, en miembros de una tribu aislada conocida como los Fore. La enfermedad debe su nombre al término equivalente a "temblor" en su lengua. La transmisión del kuru fue relacionada con el canibalismo ritual funerario en el que mujeres y niños comían cerebros de familiares muertos.

El kuru fue la primera enfermedad humana por priones en la que se demostró su carácter transmisible. Adquirió proporciones epidémicas en la población Fore, pero desapareció cuando dejaron de practicar el canibalismo. La característica inicial más importante del kuru es la ataxia de las extremidades y el tronco, debida a un importante daño al cerebelo. En

el 70% de los casos, hay acumulación de proteínas priónicas fibrilares insolubles en forma de placas extracelulares. Los cambios espongiiformes están presentes en ambos hemisferios cerebrales y en el cerebelo.

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB: La ECJ es la forma más común de encefalopatía espongiiforme. Los síntomas comienzan de forma lenta, pero por lo general en 6 meses a 3 años, de manera que los pacientes presentan una demencia grave que conduce a la muerte. El importante daño al cerebelo produce ataxia, que ayuda a diferenciar la ECJ de la enfermedad de Alzheimer. Hay presencia de mioclonías durante algunas semanas o meses en la etapa de deterioro del paciente. La ECJ puede ser clasificada en cuatro tipos con base en su etiología: esporádica, familiar, yatrógena y nueva variante:

- **ECJ esporádica:** La variante esporádica se presenta en todo el mundo, con una incidencia de 1 por millón de habitantes, y representa el 75% de todos los casos de ECJ. Se desconoce la forma de adquisición; estos pacientes no muestran las mutaciones asociadas con las formas hereditarias de ECJ u otras enfermedades por priones, y no hay antecedente de exposición yatrógena. Un polimorfismo en el codón 129 de la PRNP confiere una susceptibilidad diferencial para la ECJ: la homocigosidad tanto para la metionina (M) como para la valina (V) en este codón confiere una susceptibilidad desproporcionadamente alta para enfermedades priónicas, mientras que los heterocigotos (M/V) son resistentes. Las frecuencias de los diferentes codones en la población caucásica son del 51% M/V, el 37% M/M y el 12% V/V.
- **ECJ hereditaria:** La ECJ familiar constituye el 15% de las enfermedades por priones, con una incidencia de 1 en 10 millones. Se han identificado varias mutaciones en la PRNP en diferentes familias. En estos casos, la Pr^{PC} presenta mayor tendencia al plegamiento anormal hacia la isoforma patógena. La PRNP mutada causa ECJ familiar, insomnio familiar mortal y enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker.
- **ECJ yatrógena:** Como se menciona en la tabla 28-2, hay varias causas yatrogénicas de ECJ, aunque la mayor parte han sido descartadas en la actualidad. De esta manera, hoy en día se utiliza hormona del crecimiento humana recombinante en lugar de la obtenida de la hipófisis. Cuando las biopsias cerebrales o autopsias se realizan en casos de enfermedades priónicas, se siguen protocolos especiales para limitar la exposición del personal y los pacientes a los priones. Cuando es posible se utiliza instrumental desechable y las superficies e instrumentos son tratados con NaOH₂N. Las técnicas de esterilización con autoclave y la mayor parte de los desinfectantes convencionales no pueden erradicar este agente infeccioso resistente.
- **Nueva variante de ECJ (vECJ o nvECJ):** Esta forma fue identificada mediante un programa de vigilancia en Reino Unido después de la epidemia de EEB (v. anteriormente) producida entre 1980 y 1996. Se encontró un grupo de pacientes que diferían de otros casos de ECJ esporádica en varias características primordiales, entre las que destaca la edad de presentación. La edad promedio de inicio de los síntomas en la ECJ esporádica es de 65 años; en caso de la vECJ es de 26 años. También, los pacientes con vECJ tienen una duración de la enfermedad más prolongada (mediana, 12 meses frente a 4 meses) y un tabla clínico atípico, incluyendo diversos cambios en la conducta o alteraciones en la sensibilidad (disestesias) y ninguno de los cambios electroencefalográficos (EEG) habituales en la ECJ esporádica. En la autopsia, la vECJ se caracteriza por cambios espongiiformes muy notables en los ganglios basales y el tálamo, y placas extensas de PrP en el cerebro y el cerebelo. Estas placas se caracterizan por el hecho de guardar semejanza con las que se observan en el kuru. Finalmente, en el cerebro de los pacientes con vECJ hay mucha mayor cantidad de PrP de la que se observa en los individuos con ECJ esporádica. El análisis físico-químico demostró que la PrP^{SC} de la vECJ tiene características diferentes a la PrP^{SC} de la ECJ, pero similar a los priones de la EEB que se transmiten a los ratones y los primates. De esta manera, la EEB

es considerada la fuente de origen de la nvECJ. La evidencia actual indica que los casos de vECJ alcanzaron un número máximo que se encuentra en descenso. Es motivo de preocupación, que prácticamente todos los casos de vECJ eran homocigotos para el codón 129 (quienes son más susceptibles), y un caso reciente en un paciente heterocigoto podría ser el precursor de un tipo de vECJ con un período de incubación más largo en esta población.

Enfermedades desmielinizantes

En las enfermedades desmielinizantes el problema principal es la alteración de la homeostasis de la mielina, incluyendo la formación de mielina anormal (**desmielinización**), destrucción de la ya existente (**desmielinización**) o alteración en su metabolismo (**leucodistrofias**). La mielina central es producida por los oligodendrocitos, mientras que la periférica es producida por las células de Schwann. Ambos tipos de mielina tienen características bioquímicas diferentes. Desde un punto de vista práctico, el límite entre el SNC y el sistema nervioso periférico puede ser considerado como el punto de transición entre la mielina producida por los oligodendrocitos y la sintetizada por las células de Schwann. Esta transición suele producirse de 2 a 3 mm después del sitio de salida de los pares craneales o las raíces medulares a partir del tallo cerebral o la médula espinal. Las enfermedades de la mielina afectan tanto la central como la periférica, o ambas.

La esclerosis múltiple es la enfermedad desmielinizante más común



EPIDEMIOLOGÍA: La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante crónica del SNC más común en adultos jóvenes en los Estados Unidos. Su prevalencia es de 1 por cada 1000. La EM se caracteriza por períodos de exacerbación y remisión durante varios años. Se torna sintomática a una edad promedio de 30 años, y su frecuencia es el doble en mujeres que en hombres.



PATOGENIA MOLECULAR: La etiología de la EM sigue siendo desconocida, pero los estudios experimentales y clínicos indican que hay una predisposición genética y una patogenia inmunitaria. La EM es principalmente una enfermedad de clima templado. Las personas que emigran antes de los 15 años de edad desde regiones con baja prevalencia de EM hacia regiones endémicas más templadas tienen mayor riesgo de presentar la enfermedad, lo que indica que hay factores ambientales de importancia para la enfermedad.

Se piensa que la enfermedad tiene una predisposición genética por el hecho de haber agrupación familiar de la enfermedad, mayor riesgo en familiares de segundo y tercer grado de pacientes con EM y concordancia del 25% para EM en gemelos monocigotos. La susceptibilidad también está relacionada con el número de alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (p. ej., HLA-DR2), lo que implica un mecanismo inmunitario involucrado en su patogenia.

Las evidencias que sustentan la participación de mecanismos inmunitarios en la EM también se desprenden del aspecto de las lesiones al estudio microscópico. Por ejemplo, las lesiones por EM crónica se caracterizan por la presencia de linfocitos perivasculares, macrófagos y múltiples células T CD4⁺ (subtipo cooperadoras-inductoras), así como CD8⁺. Inclusive, las células T CD4⁺ del LCR de pacientes con EM son oligoclonales. Aunque no se ha podido identificar ningún antígeno diana específico, la información indica que hay una respuesta inmunitaria contra una proteína específica del SNC. La posibilidad de mecanismo inmunitario se apoya todavía más por la producción experimental de una enfermedad autoinmu-

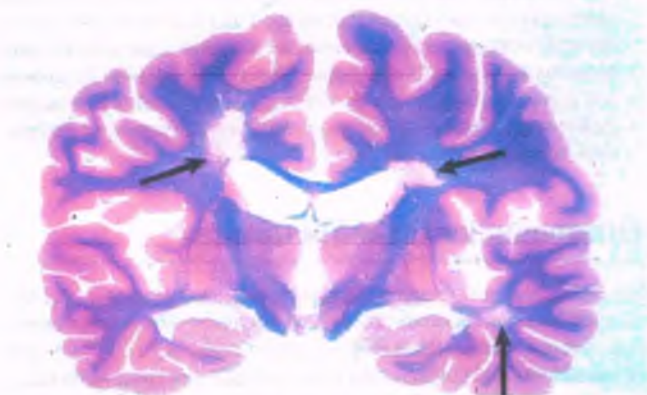


Figura 28-72. Esclerosis múltiple. Corte coronal de todo el cerebro teñido para mielina de un paciente con esclerosis múltiple de larga evolución en el que se observan zonas o placas carentes de mielina (*flechas*) y desmielinización periventricular característica particularmente notable en los ángulos superiores de los ventrículos laterales. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

nitaria desencadenada por un antígeno específico, mediada por células T, denominada **encefalitis alérgica experimental**. La inyección de una proteína básica de la mielina en forma experimental, incluyendo primates, provoca una enfermedad desmielinizante similar a la EM. No obstante, a diferencia de la EM, la **encefalitis alérgica experimental** es una enfermedad monofásica. Aunque se han propuesto diversos virus en la etiología de la EM, hasta el momento no hay evidencia suficiente para asegurar la participación de algún agente infeccioso en su origen.



PATOLOGÍA: La característica primordial de la EM es la placa de desmielinización (figs. 28-72 y 28-73). Estas lesiones, rara vez de más de 2 cm de diámetro, se acumulan en gran número en el cerebro y la médula espinal (fig. 28-74). Son discretas, con un contorno redondo y liso, por lo general presentes en la sustancia blanca, aunque pueden extenderse hasta la sustancia gris. Estas lesiones predominan en los nervios ópticos, el quiasma óptico, la sustancia

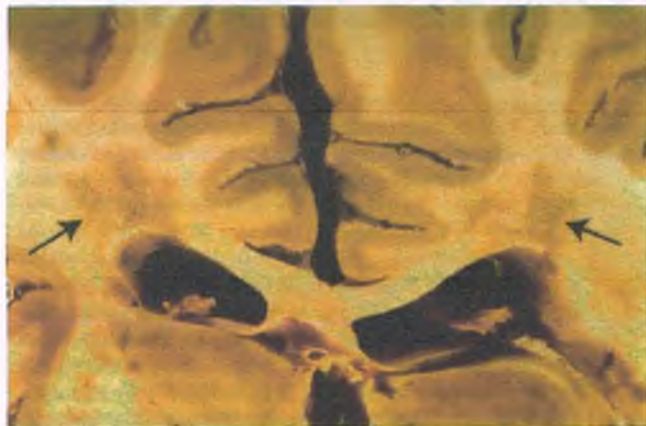


Figura 28-73. Esclerosis múltiple. En este corte coronal de tejido en fresco se observan zonas más oscuras que corresponden a las placas periventriculares, ligeramente irregulares (*flechas*) como reflejo de la pérdida de mielina, que es la que produce el aspecto blanco brillante que caracteriza a la sustancia blanca cerebral.



Figura 28-74. Esclerosis múltiple. Materia blanca subcortical de un paciente con esclerosis múltiple en la que se observan múltiples zonas de desmielinización, irregulares, pequeñas y parcialmente confluentes (*flechas*). La mielina normal intacta se tiñe de color azul en este corte preparado con la técnica de azul rápido de Luxol.

blanca paraventricular y la médula espinal, aunque puede afectar cualquier parte del SNC.

La placa en evolución se caracteriza por la pérdida selectiva de mielina en una región de conservación axonal relativa, con acumulación de linfocitos alrededor de venas y arterias, y la entrada de macrófagos, acompañada de un importante edema.

Los cuerpos neuronales dentro de los límites de la placa están notablemente respetados, pero puede haber degeneración axonal. El número de oligodendrocitos está moderadamente disminuido. Conforme las placas perduran, se vuelven más discretas y el edema disminuye. Esta secuencia indica el carácter focalizado de la lesión, su selectividad y su gravedad, ya que la desmielinización es total dentro de la placa. Usualmente, los axones situados dentro de las placas se desmielinizan de forma súbita. Las placas más antiguas son densas y glióticas.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La EM suele presentarse en la tercera o cuarta décadas de la vida, y se caracteriza por episodios súbitos y breves de exacerbación clínica, intercalados con períodos de relativa estabilidad. El criterio clínico esencial para la EM es la diseminación de lesiones en el espacio y el tiempo; esto es, afecta múltiples áreas separadas del SNC en diferentes momentos. La manera de entender la actividad de la enfermedad fue revolucionada por el uso de los estudios de RM en serie, en los cuales se puede observar la evolución de la EM a pesar de estar al parecer inactiva desde el punto de vista clínico. Hay aparición e involución de nuevas placas, que sólo producen manifestaciones clínicas en algunas ocasiones. Entre los criterios más recientes para el diagnóstico de la EM, se incluyen estudios de imagen que permiten evidenciar la distribución de placas en el espacio en el estudio inicial y su diseminación con el tiempo mediante estudios de imagen en serie. De esta manera, la EM es considerada una enfermedad activa aún en el lapso que transcurre entre una exacerbación y otra. El tratamiento está enfocado a suprimir la actividad de la enfermedad utilizando diferentes inmunomoduladores, como el interferón- β , y la eficacia determinada mediante RM se ha convertido en una meta en los estudios de evaluación de medicamentos y de tratamiento clínico. Los estudios neuropatológicos demuestran un aumento de la actividad inflamatoria en los cerebros de los pacientes con EM en el período entre dos exacerbaciones.

Muchos pacientes con EM siguen una evolución clínica caracterizada por remisiones y recurrencias, pero algunos otros siguen un curso inexorable sin remisiones. Cada exacerbación es reflejo de la formación de nuevas placas desmielinizadas por EM. Habitualmente, la EM se inicia con síntomas secundarios a una lesión en los nervios ópticos, el

tallo cerebral o la médula espinal. El primer síntoma suele ser visión borrosa o la pérdida de la visión de un solo ojo secundaria a una neuritis óptica. Cuando la lesión inicial se localiza en el tallo cerebral, pueden presentarse diplopia y vértigo. En particular, la presencia de oftalmoplejía internuclear, causada por una disrupción del fascículo longitudinal medial, indica con mucha certeza una enfermedad desmielinizante cuando se presenta en una persona joven. La desmielinización aguda dentro de la médula espinal se denomina **mielitis transversa**, y produce debilidad de una o ambas extremidades inferiores y síntomas sensoriales como entumecimiento. Muchos de los síntomas iniciales son reversibles en parte al cabo de unos cuantos meses.

A pesar de que la mayoría de los pacientes presenta una evolución caracterizada por recurrencias y remisiones crónicas, el déficit neurológico es acumulativo e inexorable. Incluso en las placas menos activas puede haber destrucción axonal, que conlleva la presencia de lesiones irreversibles. En casos establecidos, el grado de compromiso funcional es muy variable, desde discapacidad mínima hasta grave, invalidez, con parálisis generalizada, disartria, ataxia, alteraciones graves de la visión, incontinencia y demencia. Los pacientes con discapacidad grave suelen morir por parálisis respiratoria o infecciones de las vías urinarias. La mayoría de los pacientes con EM sobreviven 20 a 30 años después del inicio de los síntomas.

La neuromielitis óptica es una enfermedad desmielinizante común en Japón

La neuromielitis óptica es una enfermedad desmielinizante con una predilección muy notable por los nervios ópticos y la médula espinal. Aunque se consideraba una variante simple de la EM, la neuromielitis óptica es reconocida en la actualidad como una enfermedad producida por autoanticuerpos contra un canal hídrico, la acuaporina 4, por lo que su fisiopatología es muy distinta de aquella de la EM. Este trastorno responde muy poco al tratamiento convencional para la EM.

Las encefalomyelitis postinfecciosa y posvacunal son respuestas inmunitarias contra antígenos virales

Algunas infecciones virales (p. ej., sarampión, varicela, rubéola), en casos raros, producen encefalomyelitis en un lapso de 3 a 21 días después de su presentación inicial. La enfermedad se caracteriza por desmielinización perivascular focal y abundante infiltrado de células mononucleares alrededor de las vénulas de pequeño y mediano calibre de la sustancia blanca del cerebro y la médula espinal. Se piensa que esta enfermedad es de origen inmunitario, pero su patogenia precisa es desconocida. Entre las manifestaciones iniciales de encefalomyelitis postinfecciosa se encuentran cefalea, vómito, fiebre y signos de irritación meníngea, a la cual puede seguir paraplejía, incontinencia y estupor. Hasta un 15 al 20% de los pacientes muere. Puede presentarse un síndrome similar, **encefalomyelitis posvacunal**, después de la inmunización contra algunos agentes infecciosos (p. ej., varicela, rabia) (fig. 28-75). El uso de vacunas de mayor pureza que están libres de contaminantes que propicien reacción antigénica cruzada ha disminuido de forma notable la frecuencia de esta complicación.

Las leucodistrofias son enfermedades hereditarias de la formación y conservación de la mielina

Estas enfermedades con frecuencia tienen impacto tanto en la mielina central como en la periférica, y suelen manifestarse en la infancia y la niñez, aunque también hay fenotipos propios del adulto. La alteración de la mielina central produce ceguera, espasticidad y pérdida de funciones previamente adquiridas durante el desarrollo, mientras que la pérdida de mielina periférica produce debilidad y ausencia de reflejos.



Figura 28-75. Encefalomyelitis posvacunal que afecta la médula espinal con notable pérdida de mielina en las regiones lateral y anterior de la médula vista desde el lado izquierdo.

Leucodistrofia metacromática

La leucodistrofia metacromática, la más común de las leucodistrofias, es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la acumulación de un cerebrosido (galactosil sulfátido) en la sustancia blanca del cerebro y los nervios periféricos. La leucodistrofia metacromática predomina en la infancia, pero hay algunos casos raros en jóvenes o adultos. Produce la muerte al cabo de varios años.



PATOGENIA MOLECULAR: La leucodistrofia metacromática es una deficiencia en la actividad de la arilsulfatasa. Esta enzima lisosomal está involucrada en la degradación de los sulfátidos de mielina. En consecuencia, hay acumulación progresiva de sulfátidos dentro de los lisosomas de las células de Schwann que forman la mielina y los oligodendrocitos.



PATOLOGÍA: En la leucodistrofia metacromática, los sulfátidos acumulados forman gránulos esféricos citoplasmáticos, de 15 micrones a 20 micrones de diámetro, los cuales presentan tinción metacromática con violeta de genciana y azul de toluidina. La tinción normal es ortocromática; esto es, que la violeta de genciana o el azul de toluidina tiñen el tejido de color violeta o azul respectivamente. En la metacromasia el color obtenido se modifica: los tejidos teñidos con violeta de genciana o azul de toluidina se observan con un color café oscuro o rojizo. El cerebro presenta pérdida difusa de mielina, acumulación de material metacromático en la sustancia blanca y astrocitosis. La desmielinización de los nervios periféricos es menos grave.

Enfermedad de Krabbe



PATOGENIA MOLECULAR: La enfermedad de Krabbe se caracteriza por una evolución rápida y mortal, tiene un patrón de herencia autosómico recesivo y es causada por una deficiencia de galactosidasa- β y de galactocerebrosidos. La enfermedad aparece en la infancia y se caracteriza por la presencia de cúmulos perivasculariales de mononucleares y "células globoides" multinucleadas dentro de la sustancia blanca, lo que da lugar a la otra denominación de la enfermedad como **leucodistrofia de células globoides**. Las células globoides son simples macrófagos multinucleados que contienen galactocerebrosido aún sin digerir (galactosilceramida).

La enfermedad de Krabbe se manifiesta en los primeros meses de vida y evoluciona hasta la muerte en un lapso de 1 a 2 años. Se caracteriza por déficits motor, sensorial y cognitivo graves debido al daño difuso del sistema nervioso.



PATOLOGÍA: En la autopsia, el cerebro presenta un volumen disminuido, con importante pérdida de mielina y conservación de la corteza cerebral. Se observan zonas de aspecto marmolado que corresponden a regiones con desmielinización parcial y total. Es característica la astrocitosis grave, y conforme la desmielinización avanza, aparecen grupos de células globoides alrededor de los vasos sanguíneos. Estas células alcanzan un diámetro de hasta 50 μm , con hasta 20 núcleos periféricos. En la etapa terminal de la enfermedad, el número de células globoides disminuye, y en las zonas de mayor pérdida de mielina se observan escasas células globoides residuales. Al *microscopio electrónico*, se observa que las células globoides contienen inclusiones de tipo cristaloides de forma recta o tubular.

Adrenoleucodistrofia



PATOGENIA MOLECULAR: La adrenoleucodistrofia es una enfermedad hereditaria ligada al X (Xq28) caracterizada por una disfunción de la corteza suprarrenal y la desmielinización del sistema nervioso, asociados con una alta concentración de ácidos grasos saturados de cadena muy larga (AGSCML) en los tejidos y líquidos corporales. La mutación enzimática presente en la adrenoleucodistrofia impide la degradación de los AGSCML al impedir la activación normal de los AGSCML libres al agregar la coenzima A (CoA). Las características patológicas en el cerebro y la suprarrenal son resultado de la acumulación de ésteres anormales del colesterol y la toxicidad de los AGSCML.



PATOLOGÍA: En el cerebro hay desmielinización confluyente, bilateral y simétrica. Las lesiones más graves se encuentran en la sustancia blanca subcortical de la región parietooccipital, que se extiende en dirección anterior (sin dañar la corteza), dando como resultado una pérdida grave de axones mielinizados y oligodendrocitos. Es notable la presencia de gliosis e infiltrados perivasculares de células mononucleares (principalmente linfocitos) en las regiones afectadas. Hay macrófagos dispersos positivos para la tinción de ácido peryódico-Schiff (PAS) y contiene material positivo para colorante de Sudán. Afecta los nervios periféricos, pero en menor grado que al cerebro. Las glándulas suprarrenales se encuentran atroficas, y al microscopio electrónico las células corticales presentan inclusiones o hendiduras citoplasmáticas curvilíneas (laminares) patognomónicas, unidas a la membrana, que contienen AGSCML. Hay inclusiones similares en las células de Schwann y macrófagos del SNC.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La adrenoleucodistrofia se presenta en niños de 3 a 10 años de edad, y los síntomas neurológicos anteceden a los signos de insuficiencia suprarrenal. La enfermedad evoluciona con rapidez en un lapso de 2 a 4 años, y los pacientes pueden llegar con prontitud al estado vegetativo y permanecer en ese estado durante varios años antes de sobrevenir la muerte. La modificación de la composición y la cantidad de lípidos en la dieta utilizando una mezcla 4:1 de trioleato de glicerol y trierucato de glicerol ("aceite de Lorenzo") disminuye los AGSCML en suero y retrasa el avance de la enfermedad en algunos casos. Si el paciente sobrevive a la niñez, la dieta puede normalizarse.

Enfermedades tóxicas y metabólicas

Dado el enorme apetito del cerebro por el oxígeno, los aminoácidos y otros suministros metabólicos, no es de sorprender que este órgano presente mal funcionamiento como resultado de la carencia o uso

inadecuado de sustancias esenciales, intoxicación y enfermedades metabólicas hereditarias. Estos trastornos son de particular importancia, ya que la corrección de la alteración metabólica subyacente permite corregir el defecto funcional. En la mayoría de los casos, estas alteraciones, aunque tienen un notable efecto fisiológico, no tienen una correlación morfológica importante; sin embargo, en algunos casos, se pueden identificar alteraciones patológicas.

Las enfermedades metabólicas por almacenamiento se deben a la ausencia de enzimas clave

Las enfermedades neuronales por almacenamiento son enfermedades enzimáticas hereditarias que dan lugar a la acumulación de productos metabólicos normales dentro de los lisosomas. A diferencia de las leucodistrofias, en las que se produce ceguera y espasticidad, en las enfermedades neuronales por almacenamiento el impacto se da en las neuronas, lo cual da lugar a crisis convulsivas y deterioro cognitivo.

Enfermedad de Tay-Sachs

La enfermedad de Tay-Sachs es un trastorno autosómico recesivo y mortal originado por una deficiencia congénita de hexosaminidasa A. En consecuencia, el gangliósido se acumula en las neuronas del SNC. La enfermedad es mortal en la infancia y la niñez temprana. La lesión de la retina aumenta la transparencia macular, originando el signo característico de *manchas rojo cereza* en la mácula.

El cerebro es el principal sitio de almacenamiento de gangliósido, y su volumen se incrementa progresivamente durante la infancia. Se observan pequeñas gotas de lípidos en el citoplasma de las células nerviosas distendidas del SNC y del sistema nervioso periférico (fig. 28-76 A). Al microscopio electrónico se observa la presencia de lípidos dentro de los lisosomas, con un patrón arremolinado descrito como "Figuras de mielina" (fig. 28-76 B). El tejido nervioso desarrolla astrocitosis difusa. Los recién nacidos tienen un aspecto normal, pero a la edad de 6 meses presentan retraso en el desarrollo psicomotor. Posteriormente, se observa un deterioro progresivo que conlleva hipotonía flácida y retraso mental grave. Por lo general mueren antes de llegar al segundo año de vida.

Síndrome de Hurler

El síndrome de Hurler es una enfermedad autosómica recesiva del metabolismo del glucosaminoglucano que da como resultado la acumulación de mucopolisacáridos dentro de las neuronas. Las variantes clínicas de este síndrome se diferencian por el grado de involucramiento de los órganos viscerales y del sistema nervioso. Habitualmente la enfermedad se expresa en la infancia o la niñez temprana por talla baja, opacidades corneales, deformidades esqueléticas y hepatoesplenomegalia. La acumulación interneuronal extiende el compartimiento citoplasmático y se acompaña de astrocitosis y retraso mental progresivo.

Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad autosómica recesiva debida a una deficiencia genética de glucocerebrosidasa, lo cual da lugar a la acumulación de glucocerebrósido, principalmente en los macrófagos. El SNC está más afectado en la variedad infantil de la enfermedad de Gaucher (tipo II). Aunque la acumulación interneuronal de glucocerebrósido no es muy evidente, la pérdida de neuronas es grave y va acompañada de astrocitosis difusa. Estos niños presentan falla del crecimiento y mueren a edad temprana.

Enfermedad de Niemann-Pick

La enfermedad de Niemann-Pick es una enfermedad autosómica recesiva en la que hay almacenamiento interneuronal de esfingomielina

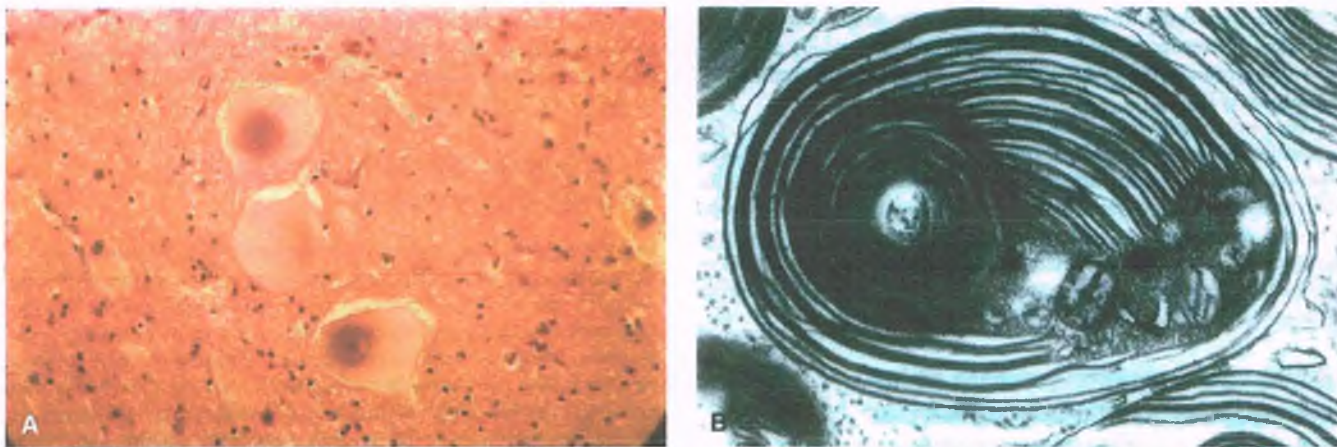


Figura 28-76. Enfermedad de Tay-Sachs A. El citoplasma de las neuronas se encuentra distendido por la acumulación de material de depósito eosinófilo. B. Desde el punto de vista estructural, se observan "cuerpos de mielina" con un patrón arremolinado, compuestos por gangliósidos presentes en el citoplasma.

como resultado de una deficiencia de esfingomielinasa. Las manifestaciones clínicas se presentan a edad temprana, y la enfermedad se caracteriza por retraso en el crecimiento y el desarrollo del niño. El sistema fagocítico mononuclear es el principal sitio de almacenamiento, pero es en el sistema nervioso donde predominan los síntomas durante la infancia. El cerebro se torna atrófico y presenta una importante astrocitosis. La degeneración retiniana puede producir manchas en rojo cereza similares a la enfermedad de Tay-Sachs.

Enfermedad de Alexander

La enfermedad de Alexander es un trastorno por depósito en los astrocitos. Es una enfermedad neurológica poco común presente en lactantes, niños y, rara vez, en adultos, que se caracteriza por la pérdida de mielina en el cerebro y abundantes cúmulos eosinófilos de proteína ácida fibrilar glial en los procesos astrocíticos (fibras de Rosenthal;

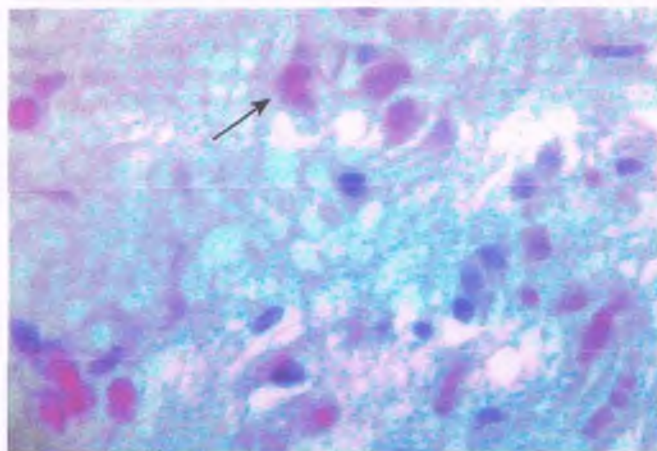


Figura 28-77. Enfermedad de Alexander. Esta enfermedad se debe a la mutación del gen que codifica para la proteína ácida fibrilar glial, y se caracteriza por la presencia de cúmulos de proteína ácida fibrilar situados dentro de cuerpos eosinófilos, llamadas fibras de Rosenthal (flechas). Las fibras de Rosenthal se observan en la enfermedad de Alexander, el astrocitoma pilocítico y como reacción en las zonas adyacentes a lesiones por compresión crónica.

fig. 28-77). Las fibras de Rosenthal son extraordinariamente abundantes, siguiendo una distribución perivascular o subpial. El cuadro clínico en los niños se caracteriza por retraso psicomotor, demencia progresiva y parálisis, y en algunos casos la muerte. Esta enfermedad es causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína ácida fibrilar glial. Se desconoce cómo este proceso impide la formación de mielina e induce la degeneración de oligodendrocitos y mielina.

La fenilcetonuria es una deficiencia de la enzima hidroxilasa de fenilalanina

La fenilcetonuria es una enfermedad autosómica recesiva (v. cap. 6) caracterizada por la acumulación de fenilalanina en la sangre y los tejidos debida a que su transformación a tirosina está suprimida. Esta enfermedad se manifiesta en los primeros meses de vida y produce retraso mental, crisis convulsivas y detención del desarrollo físico. El tratamiento consiste en la restricción de la fenilalanina en la dieta. Los pacientes que no son tratados rara vez alcanzan un coeficiente de inteligencia (CI) mayor de 50, pero aquellos que reciben tratamiento dietético mejoran. Dado que las complicaciones producidas por esta enfermedad son prevenibles, en la actualidad todos los recién nacidos son sometidos a pruebas para su detección. Aunque no presenta alteraciones morfológicas específicas, el cerebro puede tener un peso menor de lo normal y deficiencia en su mielinización.

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del cobre

La enfermedad de Wilson, también llamada "degeneración lenticular hepática" afecta al cerebro y el hígado, y es causada por mutaciones en el gen *WD* (v. cap. 14). Un defecto en la capacidad de excreción del cobre a través de la bilis ocasiona que se deposite en el cerebro.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las manifestaciones clínicas de la lesión cerebral consisten en alteraciones motoras con tendencia a la coreoatetosis, por lo general en la segunda década de la vida, pero los síntomas pueden empezar en etapa tan avanzada como la octava década. La alteración en los movimientos puede acompañarse de psicosis. Previo, durante o después de la aparición de síntomas neurológicos, puede desarrollarse una cirrosis, que puede dar como resultado una insuficiencia hepática. El depósito de cobre en el borde de la córnea produce una banda visible de color café-dorado, conocida como **anillo de Kayser-Fleischer**, visible durante la exploración con la lámpara de hendidura.

El núcleo lenticular del cerebro presenta un color dorado claro, y el 25% de los casos presenta pequeños quistes o hendiduras en el putamen o en las capas más profundas de la neocorteza. Son características la pérdida leve de neuronas y la gliosis.

Algunos pacientes que están "presintomáticos" nunca presentan un nivel suficientemente alto de cobre para acumularse en el cerebro o los ojos o producir cirrosis. El diagnóstico es fundamental, pues se trata de una enfermedad tratable que puede dar lugar a un daño irreversible del hígado y el SNC sin intervención terapéutica. Cualquier persona que presente hiperquinésia, en particular cuando se inicia en la edad adulta temprana acompañada de manifestaciones psiquiátricas o hepáticas, debe ser evaluada para descartar la enfermedad de Wilson.

La disfunción cerebral presente en las enfermedades metabólicas sistémicas se debe a la encefalopatía metabólica

El mal funcionamiento cerebral presente en las alteraciones metabólicas sistémicas causadas por enfermedad cardiopulmonar, renal, hepática o endocrina presente en forma aislada o combinada se denomina **encefalopatía metabólica**. Clínicamente, los pacientes presentan disminución del estado de conciencia, empezando por una dificultad para mantener la atención en ocasiones acompañada de cierta hiperactividad, que evolucionan hasta el letargo y finalmente la incapacidad para despertar, independientemente del grado de estimulación. El cambio en el estado de conciencia puede estar acompañado por temblor, asterixis y signos neurológicos multifocales cambiantes. En la tomografía computarizada y la resonancia magnética no se observan anomalías estructurales, en tanto que en el EEG se observa un eminente crecimiento progresivo de la actividad cortical rítmica, en ocasiones acompañada por descargas periódicas de amplitud elevada conocidas como ondas trifásicas (las ondas trifásicas son más comunes en la encefalopatía hepática, pero no son específicas de ésta). Desde el punto de vista bioquímico, la encefalopatía metabólica se caracteriza por la disminución de la utilización de glucosa y oxígeno por el cerebro, independientemente del factor desencadenante. No hay alteraciones morfológicas específicas de las encefalopatías metabólicas, aunque la presencia de astrocitos de Alzheimer tipo II son sugestivos pero no diagnósticos de la encefalopatía hepática.

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática es la expresión clínica común de la insuficiencia hepática, que se manifiesta por delirios y crisis convulsivas. En general, las manifestaciones clínicas son mucho más graves que los cambios

morfológicos, los cuales están limitados a la aparición de alteraciones en la astrogliá (denominados **astrocitos Alzheimer tipo II**) caracterizadas por núcleos de mayor tamaño y marginación de la cromatina nuclear, sobre todo en el tálamo.

Síndrome de desmielinización osmótica (mielinólisis central pontina)

La mielinólisis central pontina es una enfermedad desmielinizante rara del puente, en la que se presentan zonas discretas de desmielinización selectiva (fig. 28-78). Con frecuencia estas lesiones son demasiado pequeñas para dar manifestaciones clínicas, y sólo se descubren en la autopsia. En unos cuantos casos, pueden presentarse cuadriparesia, parálisis bulbar y síndrome de enclaustramiento. La mielinólisis central pontina se origina por la corrección muy rápida de la hiponatremia en alcohólicos, personas con desnutrición o pacientes con una importante alteración de los electrolitos, incluyendo aquellos con insuficiencia renal y receptores de trasplante hepático.

Deficiencias vitamínicas

Las deficiencias de vitaminas y sus consecuencias sistémicas se describen con mayor detalle en el capítulo 8.

Síndrome de Wernicke

El síndrome de Wernicke se debe a una deficiencia de tiamina (vitamina B¹) y se caracteriza desde el punto de vista clínico por un inicio rápido de alteraciones de la conciencia y el deterioro grave de la memoria de corto plazo, oftalmoplejía y nistagmo. Se acompaña de lesiones en el hipotálamo y los cuerpos mamilares, las regiones periacueductales del mesencéfalo y el techo del puente (fig. 28-79). Este síndrome es más común en alcohólicos crónicos, aunque puede presentarse en otros casos de deficiencia de tiamina en la dieta. Puede evolucionar de manera rápida hasta la muerte, pero también se recupera con la administración de tiamina. En casos mortales, hay formación de petequias alrededor de los capilares de los cuerpos mamilares, el hipotálamo, la región periacueductal y el piso del cuarto ventrículo (fig. 28-80). Con el tiempo, los depósitos de hemosiderina permiten identificar las regiones en donde se encontraban las petequias. Las neuronas y la mielina están por lo general respetadas, pero pueden ser muy notables la atrofia y la proliferación capilar de los cuerpos mamilares.

El **síndrome de Wernicke-Korsakoff** se caracteriza por la alteración de la memoria reciente, que con frecuencia es compensada mediante confabulación. Los cambios histológicos son similares a los

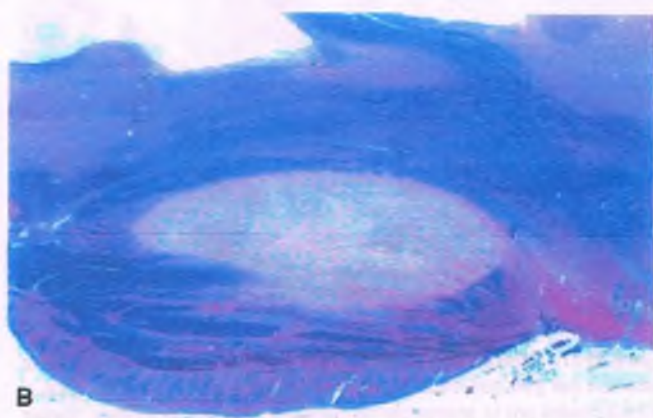


Figura 28-78. Síndrome de desmielinización osmótica con mielinólisis pontina central. A. Corte sagital del tallo cerebral en el que se observa una lesión de consistencia blanda, pálida, en la mitad del puente. B. Corte con tinción para mielina en el que se observan zonas bien delimitadas de pérdida de mielina de color rosado y forma ovoidea (A y B Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)



Figura 28-79. Encefalopatía de Wernicke. Corte coronal en el que se observan petequias hemorrágicas en los cuerpos mamilares y el tálamo anterior periventricular (*flechas*). (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

del síndrome de Wernicke, pero puede presentar notable degeneración de neuronas del núcleo medial-dorsal del tálamo.

Muchos alcohólicos crónicos presentan atrofia cerebral de causa desconocida y para la cual no se ha podido definir la participación de factores como la toxicidad por el alcohol, la malnutrición y otros. También se desconoce el origen de la atrofia de células de Purkinje y granulares del cerebelo. Estas alteraciones son comunes en el alcoholismo crónico y son causa de ataxia troncal, que persiste incluso durante los períodos de sobriedad.

Degeneración subaguda combinada

La degeneración subaguda combinada de la médula espinal se produce por deficiencia de vitamina B¹² (anemia perniciosa), y se acompaña de lesiones en las regiones posterolaterales de la médula espinal. En un principio, se observa la pérdida simétrica de mielina y axones a nivel dorsal de la médula espinal. En las lesiones agudas la astrocitosis es leve, pero con el tiempo, la médula espinal afectada muestra gliosis y atrofia,



Figura 28-80. Encefalopatía de Wernicke con presencia de hemorragia petequial de los cuerpos mamilares. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

en especial en las regiones posterolaterales de la médula. La presencia de una sensación de ardor en las plantas y otros tipos de parestesias pueden ser el primer indicio de esta enfermedad neurológica de evolución rápida y casi siempre irreversible. Puede producir debilitamiento de las cuatro extremidades, seguido de la disminución de la sensibilidad postural, la falta de coordinación motora y ataxia. Además de anemia perniciosa, la degeneración subaguda combinada puede aparecer como complicación en algunos casos raros de resección gástrica amplia y otros síndromes de mala absorción. Debido a que la vitamina B¹² no está presente en los vegetales, algunos tipos de vegetarianos extremos que excluyen de su dieta cualquier producto de origen animal, inclusive la leche y sus derivados o el huevo, pueden presentar degeneración subaguda combinada después de muchos años de alimentación estricta de este tipo.

La exposición yatrógena, ocupacional o recreacional al óxido nítrico puede ocasionar un **tabla clínica** con características morfológicas indistinguibles de la degeneración combinada sistémica. Este agente anestésico interfiere con las enzimas dependientes de la vitamina B¹². La mielopatía hipocúprica (disminución de cobre en suero) posterior a una cirugía bariátrica y la sobredosis de zinc producen un **tabla similar**.

Intoxicación

La neurotoxicología es uno de los aspectos más importantes de la neuropatología contemporánea. La amplitud de este campo excede los objetivos de este capítulo, por lo cual se hará énfasis en las lesiones tóxicas cerebrales más comunes y mejor estudiadas.

ETANOL: La ingestión aguda y crónica de alcohol tiene un amplio rango de efectos dañinos y repercusiones sociales como consecuencia de sus efectos sobre la conducta. Los signos y síntomas de la intoxicación aguda por alcohol, en el rango de 0.05 l a 0.1 mg/dl produce desinhibición en la coordinación motora; de 0,1 a 0.3 mg/dl, franco estado de ebriedad y ataxia; y de 0.3 a 0.35 mg/dl, intoxicación extrema con sopor, náusea y vómito. Una cantidad mayor de 0.35 mg/dl es potencialmente mortal por depresión respiratoria e incapacidad de prevenir la presencia de broncoaspiración. La intoxicación mortal es una consecuencia trágica que se presenta sobre todo en contextos competitivos, como sucede en los concursos de beber, iniciación en fraternidades estudiantiles y otros rituales juveniles.

El uso crónico de alcohol se relaciona con complicaciones neurológicas causadas por déficits nutricionales, incluyendo el síndrome de Wernicke-Korsakoff, y quizás neuropatía periférica; insuficiencia hepática con encefalopatía y degeneración hepatocerebral no wilsoniana, además de alteraciones metabólicas como la mielinólisis pontina central secundaria a una corrección rápida de la hiponatremia (fig. 28-81). En los alcohólicos también se observa necrosis central del cuerpo caloso, llamada enfermedad de Marchiafava-Bignami, que en un inicio se consideraba que era exclusiva de bebedores de vino tinto de origen italiano pero que en la actualidad se sabe que tiene una distribución mundial. Actualmente la enfermedad de Marchiafava-Bignami se considera parte de un síndrome de desmielinización osmótica causada por la corrección rápida de la hiponatremia. Se sabe menos acerca de la degeneración del vermis anterosuperior cerebeloso, que se produce principalmente en alcohólicos del sexo masculino, se manifiesta por ataxia troncal y es evidente macroscópicamente como atrofia del vermis (fig. 28-82).

METANOL: En su búsqueda por el etanol, los alcohólicos toman de vez en cuando metanol, el cual se oxida para dar lugar a formaldehído y ácido fórmico. Los pacientes que mueren por intoxicación por metanol presentan edema cerebral grave con necrosis hemorrágica de la región lateral del putamen. Se observa degeneración retiniana y de las células ganglionares, que explica la pérdida de la visión que afecta a estos pacientes. La ceguera puede presentarse con la ingestión de tan sólo 4 ml, mientras que la dosis letal está en el rango de 8 a 10 ml de metanol puro, aunque habitualmente se consumen 70 a 100 ml en casos mortales.

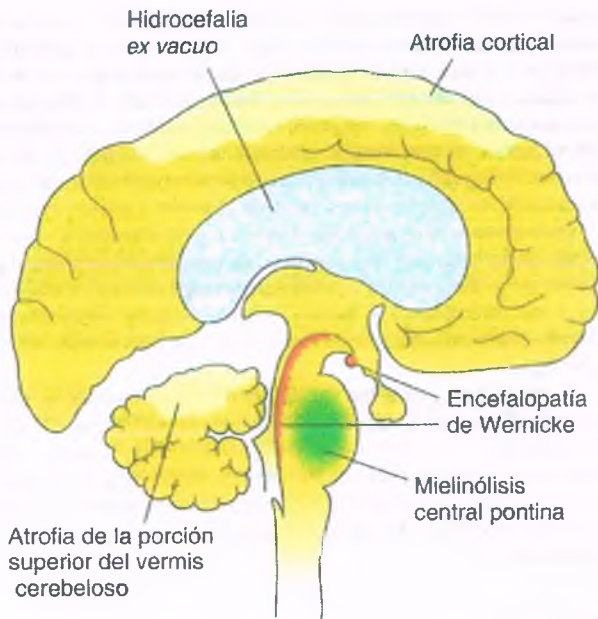


Figura 28-81. Regiones del cerebro que presentan lesiones asociadas a abuso crónico de etanol.

ETILENGLICOL: De manera similar, el etilenglicol (anticongelante para automóviles) es algunas veces ingerido en lugar del etanol o de manera accidental por niños o animales debido a que tiene un sabor dulce. Su producto metabólico es el oxalato. Produce acidosis orgánica

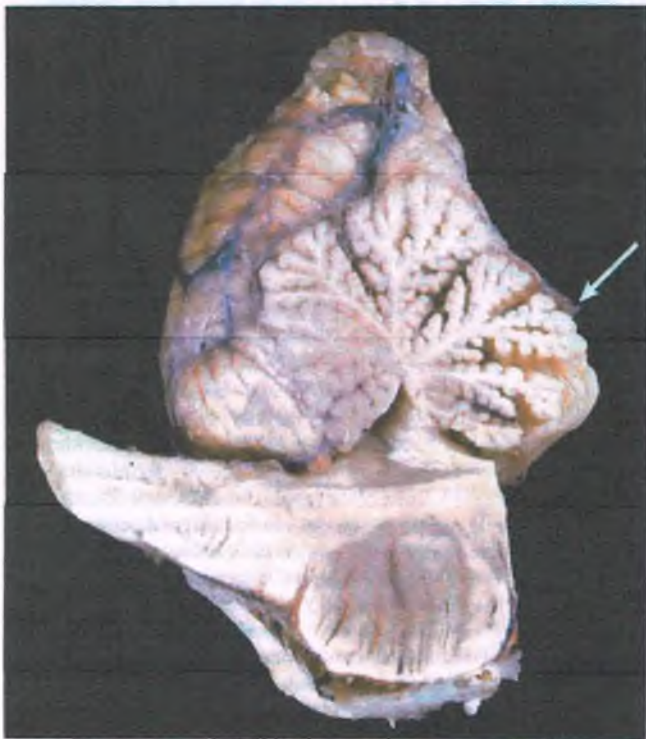


Figura 28-82. Alcoholismo crónico. Las porciones superior y anterior del vermis cerebeloso están atroficas (flecha), lo cual produce ataxia troncal. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

grave, que puede ocasionar insuficiencia renal, y los supervivientes pueden tener déficits neurológicos residuales. Puede haber depósito tisular de cristales de oxalato.

MONÓXIDO DE CARBONO (CO): Este gas incoloro, inodoro e insípido se produce por combustión incompleta. El CO se une con gran afinidad a la hemoglobina para formar carboxihemoglobina, con lo que disminuye la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre. La carboxihemoglobina es de color rojo, lo que imparte una coloración "rojo cereza" a los casos de envenenamiento por CO. La intoxicación grave da como resultado la necrosis licuefactiva bilateral del globo pálido, que es casi patognomónica. Pueden observarse otras regiones del SNC con daño isquémico. Se desconoce el mecanismo por el cual se produce daño selectivo del globo pálido, pero recientemente se descubrió que el CO puede actuar como un neurotransmisor, lo cual abre la posibilidad de que las regiones ricas en hierro hémico (como sucede con los ganglios basales) podrían utilizar el CO en condiciones fisiológicas limitadas para llevar a cabo la comunicación entre células. De manera análoga a lo que sucede con la capacidad de excitación neuronal por toxicidad de ciertos aminoácidos, el exceso del posible neurotransmisor CO podría producir daño en regiones en donde tiene un papel fisiológico en condiciones normales.

INTOXICACIÓN POR METALES: Diversos metales utilizados en la industria y la medicina pueden dar como resultado enfermedades neurológicas; además, las propiedades biocidas de algunos de ellos, como el arsénico y el talio, los han convertido en herramientas muy utilizadas por homicidas, casos de suicidio y como pesticidas.

- **Plomo:** La intoxicación por plomo produce una encefalopatía caracterizada por edema en caso de envenenamiento agudo, en especial durante la niñez. Se observa un exudado amorfo alrededor de los capilares y cierta proliferación vascular. Los niños pueden intoxicarse por ingestión de pinturas que contienen plomo o plomadas para cañas de pescar u otros usos. En los adultos, el envenenamiento produce con más frecuencia neuropatía en lugar de encefalopatía.
- **Mercurio:** La intoxicación crónica con mercurio inorgánico puede producir demencia, delirio, temblor, irritabilidad e insomnio. En la actualidad este tipo de intoxicación es raro, pero en el siglo XIX, diezmaba a los trabajadores de las minas de cinabrio, obreros de la industria de fabricación de sombreros (el personaje del "somerero loco" quizás tenga su origen en los rasgos psicológicos de los trabajadores de las fábricas de sombreros de fieltro que se exponían al mercurio, utilizado para procesar la materia prima para su confección), fábricas de espejo y de instrumentos científicos. Se observan atrofia cerebelosa y pérdida de células de Purkinje.
- En los países industrializados contemporáneos, es más frecuente el envenenamiento con mercurio orgánico. En la bahía de Minamata, en Japón, se desechaba hacia el mar cloruro de mercurio producido durante la fabricación de cloruro de vinilo. La cadena alimenticia marina concentraba el metal. La ingesta de pescados y mariscos contaminados por los pescadores y habitantes de la región causó la intoxicación o muerte de 1 500 personas. Se observaron atrofia cerebelosa y cortical cerebral y daño cortical en otros sitios, y los pacientes presentaban ataxia y ceguera. La neurotoxicidad congénita por la exposición en el útero a metilmercurio produce retraso mental grave, atetosis, ataxia y cuadriparesia espástica. Se observa atrofia grave del cerebro con leve atrofia cerebelosa, desorganización laminar cortical quizás como un indicio de un defecto en la migración y organización neuronal durante el desarrollo.
- **Arsénico:** La intoxicación por arsénico produce síntomas gastrointestinales, incluyendo náusea, vómito y diarrea; manifestaciones cutáneas, como hiperqueratosis y aumento de la pigmentación de plantas y palmas, así como líneas de Mees en las uñas, y una neuropatía axonal grave. En el cerebro, pueden presentarse edema y petequias. La exposición prolongada se relaciona con un mayor riesgo de cáncer.

- **Talio:** Al igual que el arsénico, se caracteriza por manifestaciones gastrointestinales y cutáneas entre las que destacan alopecia tardía y en ocasiones líneas de Mees, además de neuropatía axonal grave.
- **Manganeso:** Los trabajadores de minas de manganeso presentan daño a los ganglios basales, que produce parkinsonismo. Puede acompañarse de un tipo de psicosis conocido como "locura por manganeso".

Trastornos neurodegenerativos

Los trastornos neurodegenerativos se deben a la muerte de neuronas relacionadas desde el punto de vista funcional; en consecuencia, estas enfermedades pueden ser clasificadas de acuerdo al principal sitio funcional afectado. De esta manera, la degeneración cortical produce demencia, en los ganglios basales origina alteraciones motoras, la degeneración espinocefalar ocasiona ataxia y la de neurona motora condiciona la parálisis de neurona motora superior o inferior. Desde el punto de vista neuropatológico, en estos sistemas hay pérdida de neuronas. Con frecuencia se observan inclusiones celulares microscópicas características y acumulación de proteínas extracelulares propias de cada uno de estos trastornos, así como diferente grado de activación glial y microglial.

PATOGENIA MOLECULAR: El estudio bioquímico de la composición de los cúmulos de proteínas intracelulares y extracelulares ha llevado a conocer mejor estas enfermedades. En la actualidad las enfermedades neurodegenerativas se clasifican de acuerdo a los sistemas neuronales que afectan, así como a las características bioquímicas de las proteínas que se acumulan en estas células.

Las inclusiones intracelulares, en particular las intracitoplasmáticas, están estrechamente relacionadas con las enfermedades neurodegenerativas, ya que estas fueron algunas de las primeras características histológicas anormales descritas en las células del sistema nervioso. Las técnicas más modernas han demostrado que pueden funcionar como marcadores de estrés celular. Corresponden a sitios de depósito de desechos en el citoplasma que contienen proteínas celulares anormales y por choque térmico. Las evidencias apuntan a que un factor primordial en la patogenia molecular de estas enfermedades es una alteración en la homeostasis de proteínas (fig. 28-83; v. cap. 1).

Cuando una célula es sometida a estrés, la red de filamentos intermedios se colapsa, dando lugar a paquetes o cúmulos perinucleares. Esto puede deberse a un aumento de la fosforilación o una proteólisis como resultado de la entrada de calcio dentro de las células sometidas a estrés. Si el daño no es mortal, la célula lleva a cabo una respuesta de choque térmico, que aparece primero en las células expuestas al estrés térmico: las células producen diferentes proteínas que permiten recuperar la actividad funcional de las proteínas parcialmente desnaturalizadas o, si la degradación es demasiado grave como para permitir la restauración, las proteínas son combinadas con poliubiquitinadas para posteriormente ser sometidas a proteólisis, pero su estructura de hoja plegada β favorece su agregación, evitando su eliminación efectiva por medio de proteosomas u otras modalidades. Otras proteínas de estrés son las cristalinas y la familia de proteínas de choque térmico. Si las proteínas conjugadas con estas otras de estrés no son eliminadas de forma exitosa, los complejos forman inclusiones intracelulares.

Las inclusiones de los trastornos neurodegenerativos se deben al daño de las proteínas celulares nativas conjugadas con las producidas en respuesta al estrés. La respuesta al estrés es provocada siempre que la célula sufra algún daño; así, la presencia de inclusio-

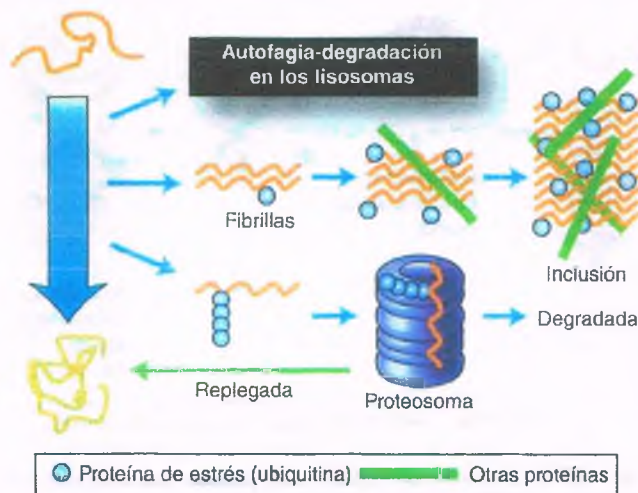


Figura 28-83. Posibles destinos de proteínas con plegamiento anormal. Muchas de las enfermedades neurodegenerativas parecen deberse, cuando menos en parte, a alteraciones en la homeostasis de las proteínas (proteostasis), que está determinada por diferentes vías celulares que controlan la síntesis, el plegamiento, el desplazamiento, la agregación, la desagregación y la degradación de las proteínas

nes como respuesta al estrés no permite identificar el factor desencadenante. Las inclusiones neuropatológicas están formadas por escasas permutaciones del citoesqueleto y proteínas de estrés, en realidad mucho menores que el número aparente de tipos de inclusiones que se describen. La ubiquitina está presente en muchas inclusiones intracelulares. Aunque por sí misma no es "diagnóstica" de alguna enfermedad en particular, la tinción para ubiquitina es la técnica más sensible para detectar los cúmulos de estas proteínas. Junto con las características morfológicas, la distribución celular y el contexto clínico, la tinción para ubiquitina puede ser útil para el diagnóstico. Se dispone de anticuerpos que permiten la identificación de proteínas unidas a ubiquitina tales como tau, neurofilamentos, α -sinucleína y otras. En resumen, las inclusiones proporcionan información limitada acerca del factor de estrés preciso que produce el daño celular, su composición bioquímica en muchos casos se sobrepone, y el diagnóstico final se suele hacer con base en datos clínicos, caracterización inmunohistoquímica de las inclusiones y análisis de las poblaciones celulares afectadas.

Estos agregados proteínicos pueden causar la enfermedad (fig. 28-84; tabla 28-3) por diferentes vías. El secuestro de una proteína u otras macromoléculas las hace inviables para funcionar de manera normal. Conforme los agregados crecen, pueden producir la obstrucción física de los axones, las dendritas o de la movilidad de materiales dentro del citoplasma. También pueden actuar como depósitos de ubiquitina, secuestrando la proteína que no puede ser reciclada, ya que las proteínas poliubiquitinadas no pueden sufrir el proceso proteasómico. De esta manera, se impide del reciclaje y la homeostasis de proteínas celulares. Conforme estas proteínas se acumulan, en un principio forman fibrillas ultraestructurales que pueden ser extremadamente citotóxicas. Así, al padecer estrés celular por diferentes causas, puede alterar la homeostasis proteínica y dar como resultado la formación de fibrillas tóxicas que por sí mismas pueden perpetuar y amplificar el estrés celular. En vista del paralelismo entre la amiloidosis cerebral y muchas de las enfermedades neurodegenerativas, el conocimiento de la patogenia de una enfermedad puede tener gran impacto para la comprensión de los mecanismos subyacentes en otros trastornos similares.

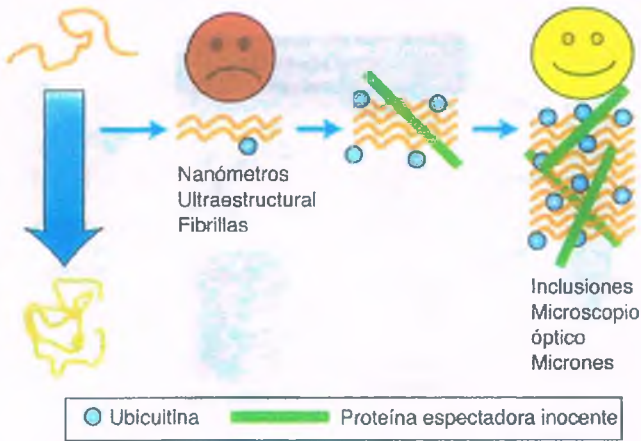


Figura 28-84. Formación de fibrillas e inclusiones. Las proteínas con plegamiento anormal tienden a la polimerización formando fibrillas extremadamente citotóxicas que sólo son visibles con el microscopio electrónico. La respuesta de estrés celular puede favorecer la hiperagregación de las inclusiones que son visibles con el microscopio óptico. Estas inclusiones pueden ser consideradas como "depósitos tóxicos", por lo que tendrían un papel protector.

Hay tres tipos principales de enfermedades neurodegenerativas corticales cerebrales

Las enfermedades neurodegenerativas corticales cerebrales poseen características clínicas, macroscópicas y microscópicas particulares, junto a la acumulación de diferentes proteínas polimerizadas (fig. 28-85). Estos tipos de degeneración cortical llevan finalmente a la demencia.

- La **enfermedad de Alzheimer (EA)** produce la mayor parte de los casos de demencia neurodegenerativa, y se caracteriza por la acumulación anormal de dos proteínas: β amiloide y tau.
- La **enfermedad de Pick**, que es el prototipo de demencia del lóbulo fronto-temporal, se caracteriza por la acumulación de proteína tau anormal y ausencia de β amiloide.

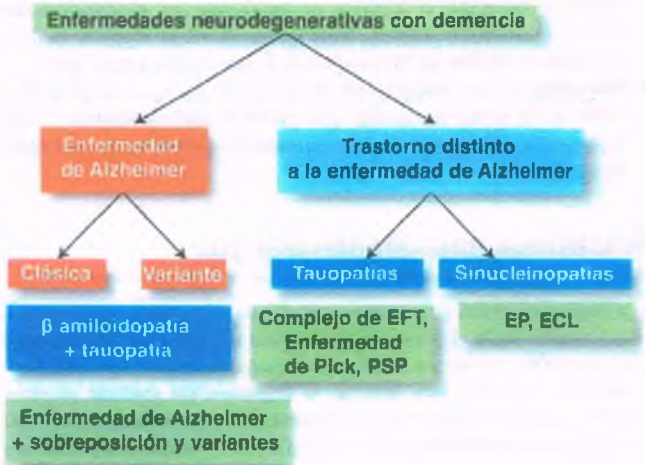


Figura 28-85. Fibrilogenia de proteínas. La clasificación molecular de las demencias y otras enfermedades neurodegenerativas se hace en la actualidad con base en las proteínas que sufren el proceso de fibrilogenia. La enfermedad de Alzheimer (EA) vendría a ser una combinación de una β -amiloidopatía y una tauopatía. La mayor parte de las enfermedades degenerativas de los lóbulos frontotemporales (EFT) tales como la enfermedad de Pick y la parálisis supranuclear progresiva (PSP) serían tauopatías puras. La demencia con cuerpos de Lewy y el complejo de la enfermedad de Parkinson (EP) son α -sinucleinopatías.

- La **demencia con cuerpos de Lewy** se caracteriza por la acumulación de la proteína α -sinucleína.

Enfermedad de Alzheimer

EPIDEMIOLOGÍA: La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurológico de evolución progresiva caracterizado desde el punto de vista clínico por pérdida de la memoria, alteraciones cognitivas y en algunos casos demencia. Aunque los pri-

Tabla 28-3

Enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por fibrilogenia

Enfermedad	Lesión	Componentes	Localización
Enfermedad de Alzheimer	Placas seniles Ovillos neurofibrilares	β amiloide Tau	Extracelular Intracitoplasmática
Esclerosis lateral amiotrófica	Esféroides	Neurofilamento Superóxido dismutasa (SOD-1) TDP43 FUS	Intracitoplasmática
Demencia con cuerpos de Lewy	Cuerpos de Lewy	α -sinucleína	Intracitoplasmática
Atrofia sistémica múltiple	Inclusiones gliales	α -sinucleína	Intracitoplasmática
Enfermedades por priones	Depósitos de priones	Priones	Extracelular
Enfermedades por repetición de trinucleótidos	Inclusiones	Secuencias de poliglutamina	Intranuclear y citoplasmática

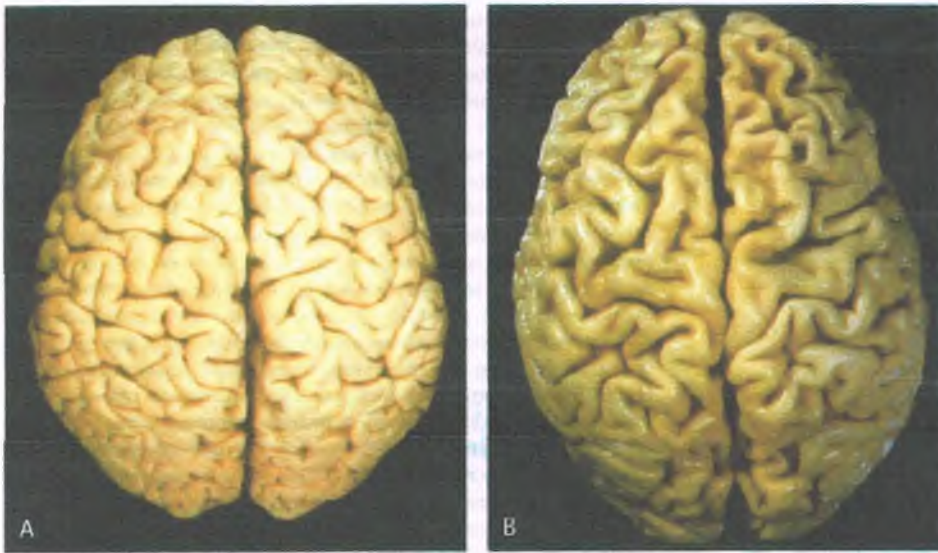


Figura 28-86. Atrofia cortical. Del lado izquierdo, un cerebro sano (A), y del lado derecho, un cerebro con atrofia cortical causada por la enfermedad de Alzheimer (B) en el que se observa aplastamiento de circunvoluciones y prominencia de surcos. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

meros casos de Alzheimer eran menores de 65 años y se decía que presentaban “demencia presenil”, en la actualidad el término se utilizan para referirse a la demencia acompañada de cambios patológicos característicos independientemente de la edad de presentación. *Es el tipo de demencia más común en los ancianos, al cual corresponden más de la mitad de todos los casos.* La prevalencia de la enfermedad tiene estrecha relación con la edad. En pacientes menores de 65 años, la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer es de aproximadamente el 1 al 2%, pero es de hasta el 40% o más en pacientes mayores de 85 años. Las mujeres la presentan con una frecuencia dos veces mayor que los hombres. La mayoría de los casos son esporádicos, pero hay variantes familiares reportadas.



PATOLOGÍA: Los cerebros con EA muestran atrofia cortical con hidrocefalia *ex vacuo* (figs. 28-86 y 28-87). El aplastamiento de circunvoluciones, el ensanchamiento de los surcos y la atrofia cortical son más evidentes en las regiones parahipocámpicas. Sin embargo, conforme la enfermedad avanza, la atrofia

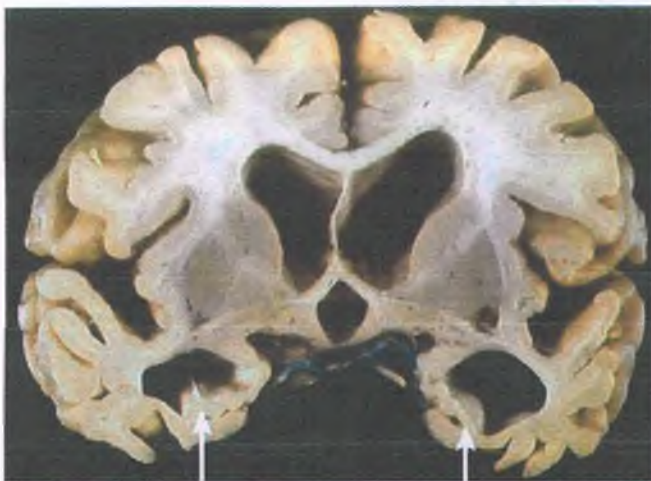


Figura 28-87. Atrofia cerebral con hidrocefalia *ex vacuo* en la enfermedad de Alzheimer. Obsérvese también la importante atrofia del hipocampo (flechas), que origina las alteraciones de la memoria reciente, característica de la enfermedad. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

de la corteza temporal, la frontal y la parietal se hace más grave. Las placas seniles y los ovillos neurofibrilares (ONF) son las características histológicas predominantes en la EA. En ancianos con alteraciones leves de la memoria y de las funciones cognitivas, se pueden identificar algunas placas y ovillos que hasta en el 50% de los casos son prodrómicos de EA.

PLACAS NEURÍTICAS: Las lesiones histológicas más notables, las placas seniles neuríticas, son depósitos esféricos *extracelulares* de β amiloide de varios micrones de diámetro. En una etapa terminal de la enfermedad, las placas seniles ocupan gran parte del volumen de la sustancia gris cerebral (fig. 28-88). Se tiñen positivamente utilizando colorantes especiales que se fijan al amiloide plano, tales como el rojo Congo y la tioflavina S o tinciones argénticas (argentófilas), que además de ser inmunorreactivas para la proteína β amiloide en el centro y la periferia. Se encuentran rodeadas por astrocitos y microglía reactivos y presentan procesos neuronales inflamados y deformados (neuritis distrófica). Aunque es necesaria la detección de las placas para el diagnóstico patológico de EA, su número y distribución no tienen correlación con la gravedad clínica de la enfermedad.

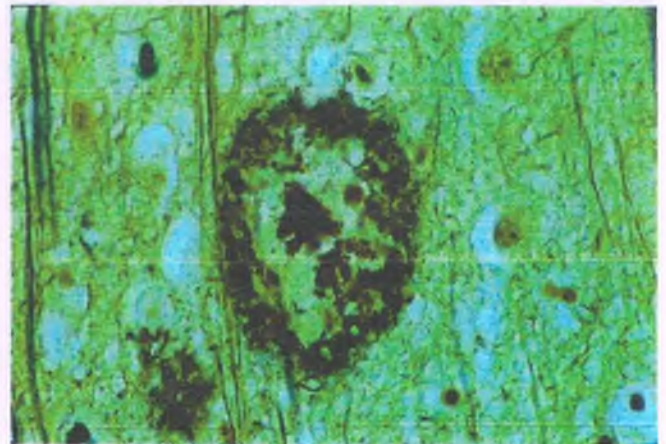


Figura 28-88. Las placas neuríticas son acumulaciones extracelulares de β amiloide en el centro con un borde de procesos neuríticos distróficos. El número de placas en la corteza cerebral no tiene una buena correlación con la gravedad de la demencia en la enfermedad de Alzheimer.

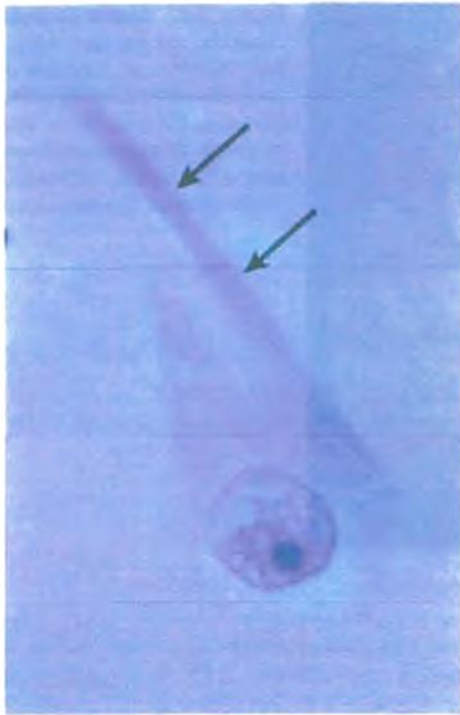


Figura 28-89. Los **ovillos neurofibrilares** son cúmulos de proteína tau polimerizada hiperfosforilada localizados dentro del citoplasma de las neuronas (*flechas*). La localización y densidad de los ovillos neurofibrilares tiene correlación con los síntomas clínicos.

OVILOS NEUROFIBRILARES: Los ONF son acumulaciones *intracitoplasmáticas* de filamentos tau polimerizados (fig. 28-89). Los ONF contienen ovillos irregulares de fibrilas que se tiñen con el colorante de rojo Congo y tioflavina S, y son inmunorreactivos para tau. Los ovillos están formados por pares de filamentos helicoidales de 10 nm de grosor. La inmunotransferencia tipo Western permite demostrar la abundancia de proteínas tau no solubles. La distribución de estos ovillos tiene correlación con la gravedad clínica de la EA. Los ovillos situados en la corteza

entorrinal y la circunvolución parahipocámpica pueden observarse en individuos asintomáticos décadas antes de la edad de inicio habitual de la EA, y pueden representar una de las fases más tempranas de la enfermedad. Conforme aparecen más lesiones de este tipo en la neocorteza temporal, se producen alteraciones cognitivas leves. Finalmente, cuando afecta a grandes áreas de la neocorteza, los núcleos profundos y el tallo cerebral, se presenta el tabla clínico completo de la enfermedad. Conforme este concepto de acumulación gradual de los ovillos neurofibrilares es considerado válido, los esfuerzos se dirigen cada vez más al diagnóstico precoz antes de la aparición de los síntomas así como al desarrollo de medicamentos que impidan el avance de la enfermedad. Los ONF no son exclusivos de la EA, puesto que también se presentan en otras enfermedades neurodegenerativas tales como la demencia pugilística (síndrome de borrachera por golpes en los boxeadores), parkinsonismo postencefálico, EIA Guam/complejo de demencia y parkinsonismo, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencias frontotemporales esporádicas y demencia frontotemporal hereditaria con parkinsonismo asociado a mutaciones en el cromosoma 17 (FTDP-17). Estas enfermedades neurodegenerativas hereditarias y esporádicas caracterizadas por la agregación de formas anormales de tau se denominan **tauopatías** y pueden compartir mecanismos de degeneración cerebral. **La enfermedad de Alzheimer es al mismo tiempo una tauopatía y una β amiloidopatía caracterizada por la presencia de ovillos y placas intracelulares y extracelulares, respectivamente.** En la EA y el envejecimiento normal los cambios histológicos son mínimos (degeneración granulovacuolar y cuerpos de Hirano), y aunque pueden llamar la atención carecen de importancia para el diagnóstico. La **degeneración granulovacuolar** está limitada en gran parte al citoplasma de las células piramidales hipocámpicas, en donde es evidente como zonas circulares claras que contienen gránulos basófilos y argentófilos (fig. 28-90 A). Los **cuerpos de Hirano**, al igual que la degeneración granulovacuolar, se presentan de forma casi exclusiva en las neuronas piramidales hipocámpicas, sobre todo en sus procesos (fig. 28-90 B). Los cuerpos de Hirano son bastones eosinófilos de 10 micrones a 15 micrones de grosor que se forman como efecto de procesos de polimerización.

PATOGENIA MOLECULAR: La causa de la enfermedad de Alzheimer no se conoce del todo, pero se han logrado avances significativos respecto al conocimiento del origen tanto de la acumulación de amiloide como de otros ONF presentes en la enfermedad.

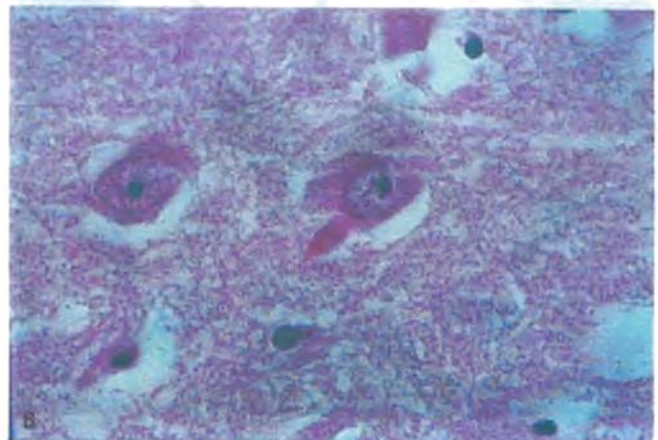
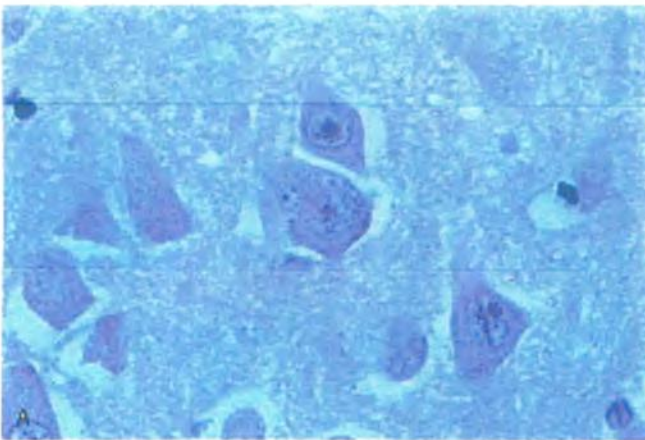


Figura 28-90. A. Degeneración granulovacuolar (*flechas*) presente en las neuronas piramidales del hipocampo tanto en el envejecimiento normal como en la enfermedad de Alzheimer. **B.** Los **cuerpos de Hirano** son cúmulos citoplasmáticos eosinófilos de actina (*flecha*) presentes en el citoplasma de las neuronas piramidales hipocámpicas tanto en el envejecimiento normal como en la enfermedad de Alzheimer.

- **Proteína β amiloide ($A\beta$):** Hay cada vez mayor evidencia que destaca la importancia del depósito de proteína $A\beta$ en las **placas neuríticas** de la enfermedad de Alzheimer. El centro de estas placas contiene una forma particular del péptido $A\beta$, con una longitud preponderante de 42 aminoácidos. La $A\beta$ proviene de la proteólisis de una proteína transmembrana PPA mucho más larga (de 695 aminoácidos). La PPA en toda su longitud posee una región extracelular; una secuencia transmembranal y un dominio citoplasmático.

La región que incluye la $A\beta$ ancla la porción amino terminal de la PPA a la membrana. Se desconoce el papel fisiológico de la PPA y de la $A\beta$. La degradación normal de la PPA incluye la división mediante proteólisis de la porción media del dominio $A\beta$, que libera un fragmento no amiloidógeno que se extiende desde la mitad del dominio $A\beta$ hasta la porción terminal amino de la PPA. La proteólisis de cada extremo del dominio $A\beta$ libera proteína $A\beta$ intacta y altamente amiloidógena que se acumula en las fibrillas de las placas seniles.

El depósito de $A\beta$ es al parecer indispensable para que se desarrolle la enfermedad de Alzheimer debido a lo siguiente:

1. Los pacientes con **síndrome de Down** (trisomía 21) presentan características clínicas y patológicas similares a la enfermedad de Alzheimer, incluyendo el depósito de $A\beta$ en las placas neuríticas, por lo general después de los 40 de edad. El gen para la PPA se localiza en el cromosoma 21, y la suma del producto del gen adicional presente en la trisomía 21 podría predisponer a la acumulación precoz de $A\beta$.
2. Algunos pacientes con enfermedad de Alzheimer familiar son portadores de genes mutados para PPA o para presenilina. Estas mutaciones producen un aumento de la producción de $A\beta$, la porción amiloidógena de la PPA.
3. Los ratones transgénicos que expresan los genes mutados para la PPA humana desarrollan placas seniles en el cerebro muy similares a las observadas en la enfermedad de Alzheimer. No obstante, estos ratones carecen de otras características fundamentales de la enfermedad de Alzheimer tales como la presencia de ONF y la evidencia de neurodegeneración, como la pérdida importante de neuronas.

Las células neuronales y de la glía son sitios de síntesis de la PPA en el cerebro, pero la $A\beta$ también se acumula en las paredes de los vasos sanguíneos cerebrales.

- **Ovillos neurofibrilares:** Los ONF están formados por pares de filamentos helicoidales que contienen proteína tau anormalmente fosforilada en sitios aberrantes, lo cual da como resultado una proteína que no se une a los microtúbulos, sino que se agrega formando los filamentos ya descritos. La salida de tau de los microtúbulos priva a las células del efecto estabilizador de estas estructuras que propor-

ciona tau, con lo cual se impide el transporte axonal y se compromete el funcionamiento neuronal. De modo alternativo, la formación de fibrillas a partir de conglomerados de tau hiperfosforilada es por sí misma citotóxica. Hay varios factores de riesgo genético para la EA. Las mutaciones en el gen para PPA se relacionan con variantes familiares de inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer. Otras asociaciones genéticas son (tabla 28-4) con el genotipo de la apolipoproteína E (apoE) y los genes para la presenilina 1 (PS1) y 2 (PS2).

APOLIPOPROTEÍNA E: La apoE es conocida desde hace tiempo por su participación en el metabolismo del colesterol. Su relevancia para la demencia fue descubierta en 1993, cuando se reportó que hay isoformas específicas de apoE que confieren una susceptibilidad diferencial para los subtipos esporádico y familiar de inicio tardío de la EA. El gen humano para la apoE se localiza en el cromosoma 19 (19q13.2). Los tres alelos comunes ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$) se presentan en norteamericanos con genotipos apoE. Hay mayor riesgo de EA familiar de inicio tardío y esporádica relacionado con la herencia del alelo $\epsilon 4$, en particular en homocigotos $\epsilon 4/\epsilon 4$, presente en el 2% de la población. Por el contrario, el alelo $\epsilon 2$ confiere cierto grado de protección. La edad a la cual aparecen los síntomas en la EA de inicio tardío también se correlaciona con el alelo $\epsilon 4$, de manera que los homocigotos $\epsilon 4/\epsilon 4$ presentan el inicio más temprano de los síntomas (menores de 70 años), mientras que los pacientes con el alelo $\epsilon 2$ tienen un inicio más tardío (después de los 90 años). El alelo $\epsilon 4$ también se correlaciona con mayor número de placas seniles en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero el genotipo apoE no es un determinante absoluto de la enfermedad y no permite predecir quién la desarrollará. Aún se desconoce la manera en que los diferentes alelos de la apoE influyen en el riesgo de enfermedad de Alzheimer.

PRESENILINA: Dos genes con importante homología se relacionan con diferentes agrupaciones familiares de EA. Las mutaciones del gen *PS1*, situado en el cromosoma 14, se relacionan con la forma más común de enfermedad de Alzheimer autosómica dominante de inicio temprano. El gen *PS2* se localiza en el cromosoma 1 y está asociado con la enfermedad de Alzheimer en familias alemanas de la región del Volga (tabla 28-4). Las mutaciones de la presenilina se presentan en la mitad de los casos de enfermedad de Alzheimer hereditaria, en comparación con sólo un pequeño porcentaje de genes mutados para PPA. Hay cierta evidencia de que las proteínas mutadas *PS1* y *PS2* alteran el procesamiento de la β -PPA favoreciendo una mayor producción y depósito de $A\beta$. Las células que procesan la PPA liberan fragmentos de $A\beta$ de diferente longitud, pero la variante $A\beta 42$ es al parecer la más amiloidógena. Es la molécula $A\beta$ cuya producción aumenta con la *PS1* mutada.

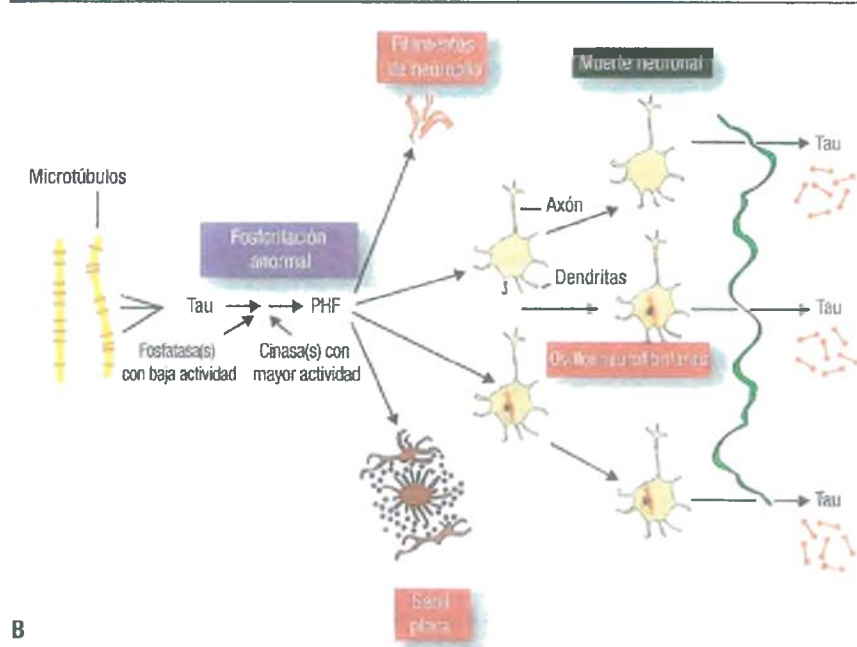
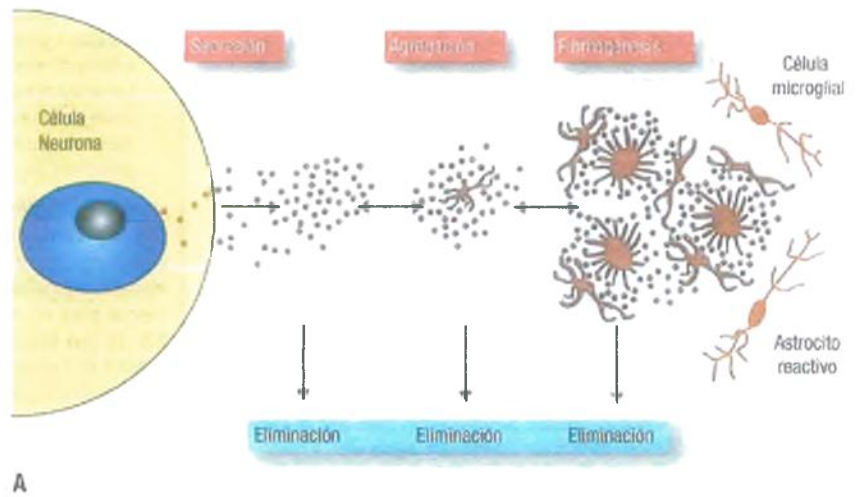
En la Figura 28-91 se muestran los mecanismos propuestos sobre el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Tabla 28-4

Factores genéticos relacionados con la enfermedad de Alzheimer

Gen	Cromosoma	Enfermedad asociada
Proteína precursora de amiloide (PPA)	21	Las mutaciones del gen para la PPA se relacionan con la enfermedad de Alzheimer familiar de inicio temprano
Presenilina 1 (PS1)	14	Las mutaciones del gen <i>PS1</i> se relacionan con la enfermedad de Alzheimer familiar de inicio temprano
Presenilina 2 (PS2)	1	Las mutaciones del gen <i>PS2</i> se relacionan con la enfermedad de Alzheimer familiar de personas provenientes de la región alemana del Volga
Apolipoproteína E (apoE)	19	La presencia del alelo $\epsilon 4$ se relaciona con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío tanto esporádica como hereditaria, además de iniciarse a edad más temprana

Figura 28-91. Mecanismos de la amiloidosis y de la degeneración cerebral en la enfermedad de Alzheimer. **A.** En este esquema se ilustra el mecanismo hipotético por el cual se forman las placas seniles (PS) a partir de péptidos solubles de A β producidos en el interior de las células y secretados hacia el espacio extracelular. La A β amiloidógena puede coincidir con cofactores inductores de la formación de fibrillas, lo cual da lugar a la *formación de fibrillas A* que se depositan en las PS (*extremo derecho*). Las PS están rodeadas por una astrocitosis reactiva y células de la microglía, las cuales secretan citocinas que pueden contribuir a la toxicidad de las PS. Estas fases pueden ser reversibles. La mayor eliminación o producción de A β , así como la modulación de la respuesta inflamatoria, pueden ser medidas terapéuticas efectivas para la enfermedad de Alzheimer, en combinación con tratamientos dirigidos contra la degeneración cerebral causada por los ovillos neurofibrilares (ONF). **B.** En este esquema se ilustra el mecanismo hipotético que lleva a la conversión de la proteína tau del sistema nervioso central (SNC) que recubre dos microtúbulos hacia pares de filamentos helicoidales (PFH). Los PFH se generan en el pericarión neuronal y sus procesos. El aumento de la actividad de la(s) cinasa(s) o la hipoactividad de la(s) fosfatasa(s) podría contribuir a este efecto. La tau anormalmente fosforilada forma PFH en los procesos neuronales (hilos de neuropilo) y en el pericarión neuronal (ONF). La tau en los PFH pierde su capacidad de unirse a los microtúbulos, lo que causa su despolimerización, la supresión del transporte axonal y la degeneración de neuronas. La acumulación de PFH en las neuronas puede exacerbar este proceso al impedir el transporte físico a través de las neuronas. La muerte de las neuronas afectadas puede liberar tau y aumentar su concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. La formación de ONF puede ser reversible, y los medicamentos que impiden su formación o que estabilizan los microtúbulos pueden ser efectivos para la enfermedad de Alzheimer.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes con EA suelen ser referidos para atención médica por pérdida gradual de la memoria y funciones cognitivas, dificultades con el lenguaje y cambios en la conducta. Aquellos con déficit cognitivo leve suelen ser detectados con frecuencia cada vez mayor, evolucionando hacia franca demencia a una tasa del 15% por año. La enfermedad de Alzheimer evoluciona de manera inexorable, de manera que una persona previamente inteligente y productiva puede desarrollar demencia, incapacidad para el habla, incontinencia urinaria y postración. Las complicaciones médicas más comunes que llevan a la muerte en estos casos son la bronconeumonía, las infecciones de vías urinarias y las úlceras por decúbito.

Degeneración lobular frontotemporal: Complejo de la enfermedad de Pick

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las degeneraciones frontotemporales (DFT) son principalmente tauopatías en las que los lóbulos frontal y temporal presentan el mayor impacto de la enfermedad inicial. El prototipo de enfermedad con epónimo de las DFT

es la **enfermedad de Pick**, la cual se manifiesta clínicamente por pérdida de funciones frontales, que se caracterizan por desinhibición, pérdida del juicio acerca de lo que es apropiado desde el punto de vista social e incapacidad para planear o anticipar las consecuencias de las acciones individuales. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han descrito familias con la enfermedad. La enfermedad de Pick esporádica produce síntomas en la madurez y evoluciona de manera progresiva hasta la muerte en un período de 3 a 10 años. Una persona reconocida en su entorno social puede convertirse en un individuo abandonado y desaliñado conforme avanza de manera trágica esta enfermedad. A diferencia de la EA, la cual suele comenzar con dificultades en la memoria, las DFT suelen iniciar con conductas inapropiadas muy disruptivas. Estas demencias convergen en sus manifestaciones clínicas en la fase terminal.

PATOLOGÍA: La atrofia cortical en la enfermedad de predomina sobre todo en las regiones frontotemporales (fig. 28-92) y puede alcanzar grandes proporciones, de manera que las circunvoluciones afectadas pueden estar tan disminuidas que adquieren el aspecto de bordes muy delgados (**atrofia "en filo de**



Figura 28-92. La atrofia cortical grave con predominio de atrofia frontotemporal es característica de las degeneraciones lobulares frontotemporales, tales como la enfermedad de Pick, pero también pueden observarse en la enfermedad de Alzheimer. La atrofia frontal tiene correlación con la pérdida de la capacidad de realizar funciones ejecutivas, la alteración de la capacidad de juicio y conductas de desinhibición.

navaja”). La corteza afectada tiene una disminución importante de neuronas y presenta una intensa astrocitosis. Las neuronas residuales contienen inclusiones citoplasmáticas de forma redonda argentófilas e inmunorreactivas para la proteína tau denominados **cuerpos de Pick** (fig. 28-93 A, B). Estas estructuras están formadas por conglomerados densos de filamentos rectos de proteína tau.

La enfermedad de Pick es prototípica de las DFT, pero hay otras enfermedades similares cuyas características moleculares han comenzado a ser descritas. En una cohorte de pacientes con manifestaciones clínicas de DFT, muchos presentaban enfermedad de Pick en la autopsia, pero un número significativo no. Con frecuencia, sus neuronas eran inmunorreactivas para ubiquitina, lo que implicaba la presencia de una proteína todavía no identificada como posible desencadenante de una respuesta de degradación no bien descrita. Fueron clasificadas como DFT-U por la inmunoreactividad a la ubiquitina. Varias de estas proteínas ya han sido identificadas. La proteína TDP43 merece una descripción breve, ya que su acumulación anormal se observa tanto en las DFT como en la enfermedad de neurona motora. Esta situación en común es reflejo del hecho cada vez más aceptado de la coexistencia clínica de la demencia frontotemporal y la enfermedad de neurona motora.

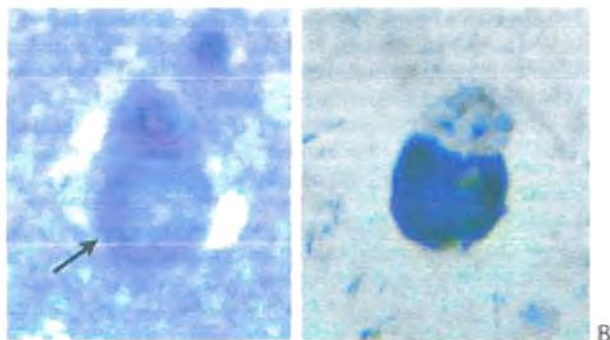


Figura 28-93. Cuerpos de Pick. A. En cortes teñidos con hematoxilina y eosina, los cuerpos de Pick son cúmulos intraneuronales de proteína tau que se caracterizan por ser basófilos, esféricos e intracitoplasmáticos (*flechas*). Tienden a ser más redondos que angulares, como sucede con los ovillos neurofibrilares (ONF) presentes en la enfermedad de Alzheimer, pero al igual que estos, son argentófilos (impregnación con sales de plata) (B).

Demencia con cuerpos de Lewy

La demencia con cuerpos de Lewy, también conocida como enfermedad por cuerpos de Lewy o por cuerpos de Lewy difusos, se caracteriza por la presencia de inclusiones inmunorreactivas intracitoplasmáticas de α -sinucleína en un número relativamente pequeño de neuronas corticales, principalmente de la corteza simulada. Con frecuencia hay características patológicas de EA que coexisten con las de cuerpos de inclusión de Lewy en la etapa final de la enfermedad.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La demencia con cuerpos de Lewy se caracteriza porque la función cognitiva fluctúa de un día a otro, presenta manifestaciones extrapiramidales sutiles y los pacientes pueden presentar alucinaciones visuales muy claras y fascinantes. La demencia con cuerpos de Lewy puede producirse en continuidad con otras α -sinucleinopatías como la enfermedad de Parkinson y la atrofia sistémica múltiple.

Enfermedades neurodegenerativas de los ganglios basales



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los trastornos del movimiento pueden dar como resultado disminución (**bradicinesia**) o aumento (**hipercinesia**) exagerado de movimientos involuntarios. La enfermedad de Parkinson es el prototipo de un trastorno bradicinético, caracterizado por dificultad para iniciar y sostener los movimientos voluntarios, temblor en reposo e inestabilidad postural. Esta tríada clínica se conoce como “parkinsonismo”, y aun cuando la causa más común es la enfermedad de Parkinson, hay otros padecimientos tales como la parálisis supranuclear progresiva, atrofia sistémica múltiple y neuropatía por SIDA que también se acompañan con parkinsonismo.

El prototipo de trastorno por hipercinesia es la enfermedad de Huntington, en la cual se desarrolla de manera progresiva movimientos involuntarios de contracción rápida (*corea*) y movimientos de contorsión semejando un baile (*atetosis*) que en conjunto se denominan *coreoatetosis*.

Enfermedad de Parkinson

Descrita por vez primera en 1817, la enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza clínicamente por la presencia de temblores en reposo, rigidez en rueda dentada, fascias inexpressiva, inestabilidad postural y, con menor frecuencia, déficit cognitivo. Desde el punto de vista patológico, la EP presenta una disminución de neuronas, principalmente en la sustancia negra, y la acumulación de cuerpos de Lewy, formados por agregados de filamentos de α -sinucleína. Desde el punto de vista neuroquímico, se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas, que se proyectan desde la sustancia negra hasta el cuerpo estriado.



EPIDEMIOLOGÍA: Por lo general, la enfermedad de Parkinson aparece entre la sexta y octava décadas de la vida. La enfermedad es común, y el 1 al 2% de la población de Norteamérica la puede desarrollar. La prevalencia se ha mantenido sin cambios durante los últimos 40 años. Al parecer no existen diferencias por raza, pero los hombres la presentan con más frecuencia que las mujeres.



PATOGENIA MOLECULAR: La mayoría de los casos son esporádicos, pero hay casos raros autosómicos dominantes y familiares de EP de inicio temprano ocasionados por mutaciones sin sentido en el gen para la α -sinucleína. El hallazgo de que un tipo salvaje α -sinucleína es la principal proteína polimerizada presente en los cuerpos de Lewy llevó a considerar la fibrilogenia como uno de los principales factores que contribuyen a la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas. Las evidencias disponibles indican que el estrés oxidativo producido por la autooxidación de catecolaminas durante la formación de

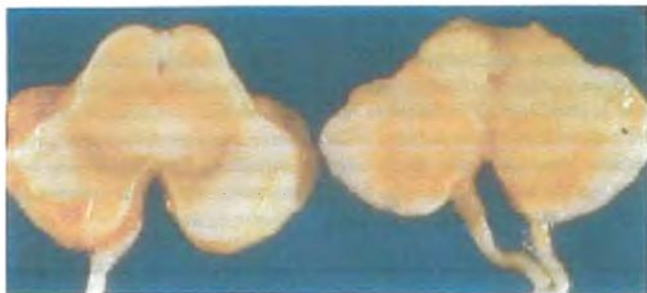


Figura 28-94. Enfermedad de Parkinson. Del lado izquierdo, la sustancia negra normal de un adulto se observa pigmentada, mientras que a la derecha se observa la sustancia negra de un paciente con enfermedad de Parkinson, hay pérdida de neuronas pigmentadas y el núcleo se combina con el resto del mesencéfalo, pasando desapercibido. El locus ceruleus en el puente también está despigmentado (no mostrado). (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke).

melanina daña a las neuronas de la sustancia negra al favorecer el plegamiento anormal de la α -sinucleína y la formación de inclusiones filamentosas.

Además de la EP, la acumulación de inclusiones de filamentos de α -sinucleína se presenta en otras enfermedades, incluyendo la atrofia sistémica múltiple, la demencia con cuerpos de Lewy y deficiencia autonómica progresiva y el trastorno conductual del sueño en la etapa de movimiento rápido ocular (REM). Estas enfermedades se denominan en la actualidad **α -sinucleinopatías** y, al igual que las tauopatías, se consideran amiloidosis específicas del cerebro.



PATOLOGÍA: Los cerebros de los pacientes con enfermedad de Parkinson muestran disminución de la pigmentación de la sustancia negra y del locus ceruleus (fig. 28-94). Afecta también a otras regiones cerebrales, pero en menor grado. Las neuronas pigmentadas son escasas, y hay pequeños depósitos extracelulares de melanina derivados de las neuronas muertas. Las escasas neuronas residuales están atroficas y unas pocas contienen cuerpos de Lewy, los cuales se observan como inclusiones citoplasmáticas esféricas y eosinófilas (fig. 28-95). Al microscopio electrónico, los cuerpos de Lewy presentan filamentos de tipo amiloide formados por α -sinucleína no soluble.

Otras causas de parkinsonismo

La EP no es la única causa de parkinsonismo. Hay un conjunto de enfermedades que tienen en común la pérdida de neuronas dopaminérgicas pigmentadas en la sustancia negra. El proceso de envejecimiento normal se relaciona con la pérdida de algunas neuronas de la sustancia negra y la disminución de la concentración de dopamina, pero estas características están más acentuadas en la EP y otras causas de parkinsonismo. La obtención de información sobre los mecanismos con los cuales se producen estas causas menos comunes de parkinsonismo ha sido útil para entender mejor la EP y otras enfermedades neurodegenerativas.

- El **parkinsonismo inducido por MPTP** fue descubierto a finales de la década de los setenta por un brote epidémico que surgió entre usuarios de drogas intravenosas que finalmente se atribuyó a la intoxicación por un derivado de la síntesis ilegal de meperidina. La sustancia contaminante, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), es transformada por la propia monoaminoxidasa cerebral, produciendo un radical libre muy reactivo. La MPTP llevó a considerar que puede haber radicales libres ambientales y endógenos que pueden desencadenar y perpetuar enfermedades neurodegenerativas, y en la actuali-

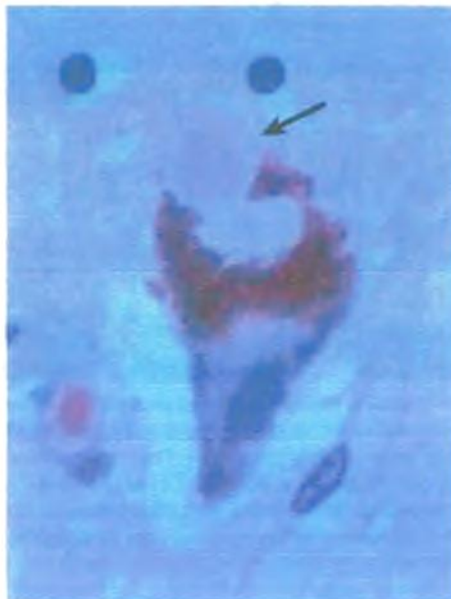


Figura 28-95. Cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson. La observación de las neuronas residuales en la sustancia negra permite identificar inclusiones interneuronales, de forma esférica, eosinófilas compuestas por α -sinucleína polimerizada denominados cuerpos de Lewy (flecha). Por lo común estas inclusiones presentan un halo delgado de color claro.

dad se están desarrollando intervenciones terapéuticas dirigidas contra estos factores.

- El **parkinsonismo postinfeccioso** fue observado después de la encefalitis viral (encefalitis de Von Economo) relacionada con la pandemia de gripe durante la Primera Guerra Mundial y que no ha vuelto a presentarse en esa magnitud desde entonces. Se caracteriza por la pérdida de neuronas de la sustancia negra, pero no presenta cuerpos de Lewy. Se desconoce la manera en que esta enfermedad se desarrolla, pero hay preocupación porque la combinación similar de antígenos de la gripe pudiera propiciar una recurrencia de esta epidemia. Por ejemplo, el virus de la gripe H1N1 aparecido en 2009 era muy similar desde el punto de vista antigénico al virus de la gripe de la primera pandemia.
- La **degeneración estriatonigral** es una enfermedad rara que semeja en mucho a la EP. En la autopsia, el núcleo estriado (caudado y putamen) se observa notablemente atrofico, con importante pérdida de neuronas en esta región. Los cambios en la sustancia negra y el locus ceruleus son menos graves. Este padecimiento puede coexistir con la enfermedad de Shy-Drager (disautonomía) y la atrofia olivopontocerebelosa como parte de una misma patología conocida como **atrofia sistémica múltiple**, en la que hay acumulación de inclusiones de filamentos de α -sinucleína, conocidas como **inclusiones citoplasmáticas gliales**, principalmente en la oligodendroglía. Se presentan también en menor grado en las neuronas, en donde semejan los cuerpos de Lewy de la enfermedad de Parkinson y de la demencia con cuerpos de Lewy.
- La **parálisis supranuclear progresiva (PSP)** es una enfermedad poco común caracterizada por parkinsonismo, inestabilidad postural grave, caídas y parálisis progresiva de los movimientos oculares verticales. Los cambios patológicos en el cerebro son más diseminados en la enfermedad de Parkinson, pero la característica primordial es la atrofia del techo del mesencéfalo, lo que origina una contribución exagerada de los pedúnculos cerebrales al perfil del mesencéfalo en los cortes axiales, descrito por algunos como mesencéfalo con forma

de “Mickey Mouse”. Dado que el mesencéfalo, así como la sustancia negra, es el locus de integración del movimiento vertical ocular, la combinación de parkinsonismo y desviación vertical de la mirada tiene una correlación anatómica esperada. La PSP es una **tauopatía**: las únicas inclusiones presentes en la enfermedad son ONF ricos en tau. La PSP se disemina a través del sistema nervioso, y la evolución de la enfermedad se caracteriza por el deterioro cognitivo.

Enfermedad de Huntington



EPIDEMIOLOGÍA: Descrita por primera vez en 1832, la enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad genética autosómica dominante caracterizada por la presencia de movimientos involuntarios, deterioro de las funciones cognitivas y con frecuencia alteraciones emocionales graves. Afecta principalmente a población caucásica descendiente del noroeste de Europa, con una incidencia de 1 en 20 000. Los estudios genealógicos indican que todos los casos derivan de un pionero original en el norte de Europa; la enfermedad es muy rara en Asia y África.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas de EH se suelen presentar a los 40 años de edad, pero el 5% de los pacientes con enfermedad desarrolla signos neurológicos antes de los 20 años, y una proporción similar desarrolla manifestaciones después de los 60 años de edad. Hay alteraciones cognitivas y emocionales que anteceden la aparición de movimientos anormales por varios años en cerca de la mitad de los casos. Una vez que se desarrolla la enfermedad, la coreoatetosis suele ser muy notable. El involucramiento cortical conlleva la pérdida grave de las funciones cognitivas y el deterioro intelectual, con frecuencia acompañado de paranoia y alucinaciones. El intervalo entre el inicio de los síntomas y la muerte es de 15 años en promedio.



PATOGENIA MOLECULAR: El gen *HD*, situado en el cromosoma 4 (4p16.3), codifica para la síntesis de una proteína específica de la enfermedad llamada **huntingtina**. En 1993, se descubrió que la alteración de este locus es debida a la expansión de la repetición de una triplete de nucleótidos (CAG). La repetición se localiza dentro de una región que codifica para un gen que da como resultado la producción de una proteína alterada, con una secuencia de poliglutamina cerca del extremo terminal N. En concordancia con el patrón de herencia dominante, la expansión de la triplete causa la ganancia de una función tóxica.

La huntingtina se expresa en múltiples tejidos en el cuerpo y en todas las regiones del SNC, tanto por las neuronas como por la glía, pero su función es desconocida. Al igual que sucede con la expansión de otras tripletes (v. cap. 6), mientras más larga es la repetición CAG, mayor será la gravedad del fenotipo de la enfermedad y más temprano el inicio de las manifestaciones clínicas. En la EH, la longitud del triplete CAG es más inestable y tiende a ser más largo cuando se hereda del padre que en la transmisión materna. Como resultado, la transmisión de la mutación para la EH por parte del padre da como resultado que las manifestaciones clínicas se produzcan 3 años antes que en los casos en que es transmitida por la madre. De los niños con EH juvenil, la proporción de aquellos que heredan el alelo expandido CAG del padre en relación con quienes lo reciben de la madre es de 10:1.



PATOLOGÍA: La corteza frontal es simétrica y presenta atrofia moderada, mientras que los ventrículos laterales se aprecian desproporcionadamente grandes como resultado de la pérdida de la convexidad normal del núcleo caudado (fig. 28-96). Hay atrofia simétrica del núcleo caudado, y en menor grado del putamen. Las poblaciones de neuronas del núcleo caudado y el putamen, particularmente las de menor tamaño, se encuentran gravemente disminuidas,



Figura 28-96. Enfermedad de Huntington. El núcleo caudado (flechas) presenta una atrofia bilateral, que origina un aumento de tamaño de los ventrículos laterales. También se observa cierto grado de atrofia cortical, pero por lo general no es tan grave como la que se observa en las tendencias corticales primarias tales como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Pick.

fenómeno que se acompaña de astrocitosis. También hay pérdida de neuronas corticales, pero en menor medida. En las neuronas se observan agregados de huntingtina, pero también en los procesos neuronales, lo cual puede imposibilitar el transporte axodendrítico. El ácido γ -aminobutírico (GABA) y la descarboxilasa de ácido glutámico están notablemente disminuidos.

Enfermedades por expansión de repeticiones de nucleótidos

La enfermedad de Huntington es parte de un grupo creciente de trastornos neurológicos considerados en la actualidad síndromes por expansión de repeticiones de nucleótidos (v. cap. 6). Estas enfermedades no son raras, e incluyen la causa más común de retraso mental en niños (síndrome de X frágil), el tipo más común de distrofia muscular de inicio en la adultez (distrofia miotónica) y la ataxia hereditaria cefalorraquídea más común (ataxia de Friedreich).



PATOGENIA MOLECULAR: La repetición de tripletes de nucleótidos es una característica normal de muchos genes, y la expansión del número de repeticiones de los tripletes confiere patogenicidad. Algunas enfermedades producidas por repetición de tripletes presentan una expansión mínima en comparación con sus contrapartes normales (p. ej., enfermedad de Huntington), pero en otros, la expansión es mucho más grande (p. ej., síndrome de X frágil y ataxia de Friedreich). Esta clase de enfermedades incluye ejemplos de todas las formas de herencia: ligadas al X, autosómicas dominantes y autosómicas recesivas. En la mayoría de las enfermedades por expansión de la triplete CAG autosómicas dominantes, la expansión anormal tiene lugar en la región que codifica para un gen y da como resultado la producción de una proteína anormal (“tóxica”). En otras enfermedades, la expansión se produce en una región que no codifica para un gen y probablemente interfiere con la transcripción o el procesamiento del mensaje genético. El resultado es la disminución en la cantidad de proteína que constituye una pérdida de función por mutación (como parece ser el caso de la expansión de la triplete GAA en la ataxia de Friedreich). En la distrofia miotónica, la expansión de una región no codificante origina un producto de la transcripción que interfiere con la adecuada división del ARNm para múltiples productos genéticos, lo cual da lugar a manifestaciones multiorgánicas de múltiples proteínas para esta enfermedad. El descubrimiento de estas mutaciones permite comprender mejor las funciones de estas proteínas normales, determinar mejor la patogenia de estos padecimientos y quizás lograr tratamientos más efectivos.

Neurodegeneración cefalorraquídea

Las ataxias cefalorraquídeas son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que tienen impacto en las vías aferentes y eferentes del cerebelo, o en el parénquima cerebeloso mismo. El cerebelo desempeña un papel central para ayudar a la corteza cerebral motora y los ganglios basales para realizar actividades motoras y garantizar un desempeño eficiente de actividades motoras repetitivas, tales como tocar el piano, andar en bicicleta o el habla. Una vez que el cerebelo está expuesto a las tareas motrices, tiene la función de guardar los programas de actividades motoras, por lo que también se llama "memoria motora." La disfunción del cerebelo produce ataxia, es decir la incapacidad para realizar tareas motrices de manera eficiente, en particular aquellas que requieren alternar movimientos rápidos o un control motor preciso. La ataxia puede deberse al déficit en las principales vías aferentes del cerebelo, incluyendo el pedúnculo cerebeloso medio, que transmiten las órdenes de ejecución de actividades motrices provenientes de la corteza motora y premotora del cerebro, así como el pedúnculo cerebeloso inferior; el cual recibe la información propioceptiva proveniente de la médula espinal a través de las vías cefalorraquídeas. Si el parénquima cerebeloso sufre degeneración, la ataxia seguirá una distribución congruente con la porción funcional del cerebelo involucrada, como la degeneración del vermis, que produce ataxia troncal, mientras que la degeneración hemisférica cerebelosa produce ataxia apendicular. Finalmente, puede haber degeneración de las vías eferentes cerebrales, como la vía dentorubro-talámica, dando lugar a una forma peculiar de ataxia de gran amplitud llamada "ataxia con aleteo".

Ataxia de Friedreich



EPIDEMIOLOGÍA: La ataxia de Friedreich es la ataxia hereditaria más común. Su prevalencia en la población europea es de 1 en 50 000. Aunque su patrón de herencia es autosómico recesivo, muchos casos se presentan de forma esporádica como nuevas mutaciones sin antecedente familiar.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas suelen comenzar antes de los 25 años, a lo cual sigue una evolución progresiva que puede durar 30 años hasta alcanzar la muerte. La ataxia de Friedreich es una enfermedad cerebelosa caracterizada por una ataxia aferente que afecta tanto las extremidades superiores como inferiores y produce disartria, arreflexia de las extremidades inferiores, reflejo extensor plantar y pérdida de la sensibilidad secundaria a degeneración de largos trayectos de la médula espinal. Entre las manifestaciones concomitantes más comunes se encuentran deformidades del sistema esquelético (p. ej., escoliosis, pie cavo), miocardiopatía hipertrófica (que por lo común causa la muerte) y diabetes mellitus.



PATOGENIA MOLECULAR: El defecto genético en la ataxia de Friedreich es la pérdida autosómica recesiva de los genes que codifican para la proteína mitocondrial (**frataxina**), la cual está involucrada en el transporte de hierro al interior de la mitocondria. En la mayoría de los casos la mutación es una expansión inestable de un dinucleótido (GAA) repetido en el primer intrón de este gen (9q13.3-21.1). El patrón de herencia recesivo significa que ambos alelos de la frataxina deben estar ausentes (ambos pueden presentar la expansión repetida de tres nucleótidos, o una puede tener la expansión de repetición mientras que el otro alelo está afectado por una mutación diferente). La expansión por mutación quizás interfiere con la transcripción o el procesamiento del ARN. En personas no afectadas, el nivel de proteína frataxina es más alto en el corazón y la médula espinal. La falta de frataxina es quizás responsable de las manifestaciones neuropatológicas de la ataxia de Friedreich y de la miocardiopatía. Mientras más larga sea

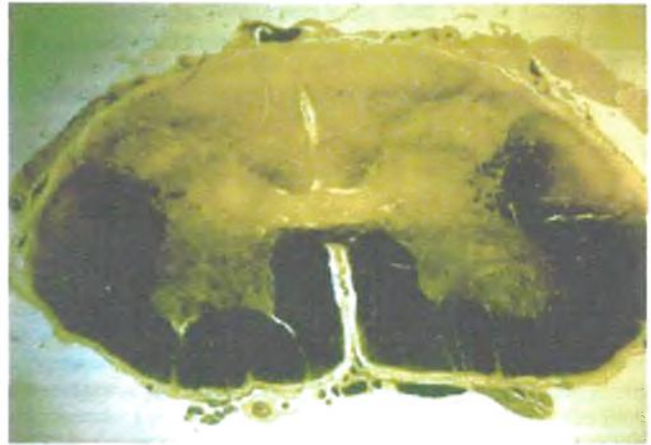


Figura 28-97. Ataxia de Friedreich. Es la ataxia hereditaria más común. Los cortes de tejido con tinción específica para mielina muestran degeneración secundaria de las columnas dorsales, de los cordones corticoespiniales laterales y de las vías cefalorraquídeas. Se trata de una ataxia aferente y por lo general hay ausencia de atrofia cerebelosa.

la repetición de tres nucleótidos, más temprana es la edad de inicio del enfermedad, más rápida la evolución clínica y mayor la frecuencia de miocardiopatía hipertrófica.



PATOLOGÍA: La pieza más importante para el estudio *post mortem* en la ataxia de Friedreich se localiza en la médula espinal, en donde se observan las características clásicas de degeneración de las columnas posteriores, de las vías corticoespiniales y de los tractos cefalorraquídeos (fig. 28-97). La degeneración de la columna posterior explica la pérdida de la sensibilidad que presentan los pacientes con ataxia de Friedreich y que es resultado de la pérdida de cuerpos de células neuronales progenitoras en las raíces de los ganglios dorsales. En casos avanzados, esta degeneración puede ser apreciada macroscópicamente como contracción de las raíces espinales dorsales y del funículo posterior. De igual manera, la atrofia de los tractos cefalorraquídeos, que da lugar a ataxia, aparece después de la degeneración neuronal del núcleo dorsal de Clarke. Las vías corticoespiniales muestran una degeneración más acentuada en una porción más distal de la médula, que produce parálisis y liberación del reflejo extensor plantar.

La enfermedad de neurona motora más común es la esclerosis lateral amiotrófica

Esclerosis lateral amiotrófica

La ELA es una enfermedad degenerativa de las neuronas motoras superior e inferior del cerebro y la médula espinal, caracterizada por debilidad progresiva y adelgazamiento de las extremidades y la lengua, en ocasiones con una combinación confusa de hiperreflexia e hiporreflexia y en algunos casos parálisis de los músculos respiratorios.



EPIDEMIOLOGÍA: La ELA es una enfermedad de distribución mundial con una incidencia de 1 en 10 000. Su mayor frecuencia es en la quinta década de la vida, y es rara en personas menores de 35 años. La ELA es 1,5 a 2 veces más frecuente en los hombres.

Hay algunas zonas geográficas con una incidencia particularmente alta de ELA en la isla Guam, algunas zonas de Japón y de Papúa Nueva Guinea, pero estos casos difieren de la ELA presente en el resto del mundo. Los casos observados en indígenas Chamorro de la isla Guam se caracterizan por la presencia de abundantes cúmulos de ONF ricos en proteínas tau, que en la actualidad se clasifican como **tauopatías**. Aún más, la ELA en Guam es parte de un espectro de enfermedades que incluyen demencia y parkinsonismo.



PATOGENIA MOLECULAR: Los casos de ELA familiar, con un patrón autosómico dominante, constituyen el 5% de todas las ELA, y la forma más común se relaciona con mutaciones sin sentido en el gen que codifica para la forma citoplasmática de la enzima antioxidante superóxido-dismutasa (Cu/Zn SOD, o SOD1). Debido a que la SOD1 es una enzima clave para la desintoxicación de radicales libres, las mutaciones para la SOD1 pueden propiciar un aumento del daño por radicales libres. Sin embargo, el grado de pérdida de la actividad enzimática es desconocido, pero la variante mutada de SOD1 es más propensa a la agregación que la forma habitual de la enzima, por lo que la ELA familiar puede considerarse como parte de los antes llamados trastornos de la conformación proteica.



PATOLOGÍA: La ELA afecta las neuronas motoras inferiores, incluyendo las células del cuerno anterior de la médula espinal y el núcleo motor del tallo cerebral, en particular del núcleo del hipogloso, y de las neuronas motoras superiores de la corteza cerebral. La pérdida de neuronas motoras superiores produce degeneración de los axones, con desmielinización secundaria que se observa en los cortes axiales de médula espinal teñidos para mielina como pérdida de las vías corticoespinales lateral y anterior (fig. 28-98).

La característica histológica definitiva de la ELA es la pérdida de grandes cantidades de neuronas motoras acompañada por gliosis leve (fig. 28-99). Este cambio es más evidente en los cuernos anteriores de los crecimientos lumbar y cervical de la médula espinal, y en el núcleo del hipogloso. Hay también pérdida de células piramidales gigantes de Betz en la corteza motora del cerebro. Las raíces nerviosas anteriores que sostienen los pocos axones residuales de las neuronas motoras inferiores en proceso de destrucción se vuelven atroficas y los músculos afecto-

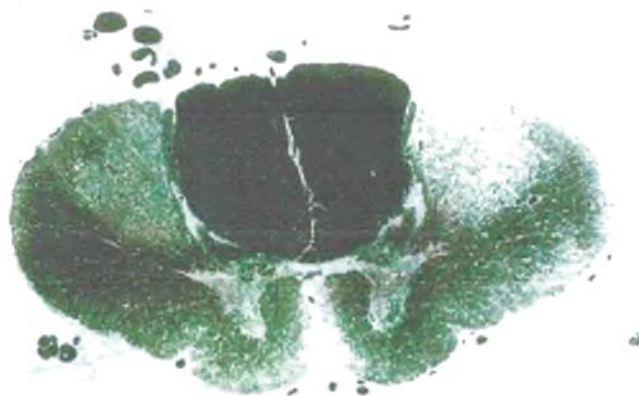


Figura 28-98. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) de la médula espinal en la que se observa la pérdida de neuronas motoras superiores. En los cortes teñidos para mielina se observa degeneración de las vías corticoespinales laterales como resultado de la degeneración de los axones de las neuronas motoras superiores que se originan en la franja motora de la corteza cerebral. Obsérvese cómo se conservan las columnas dorsales, las vías espinotalámicas y las cefalorraquídeas.

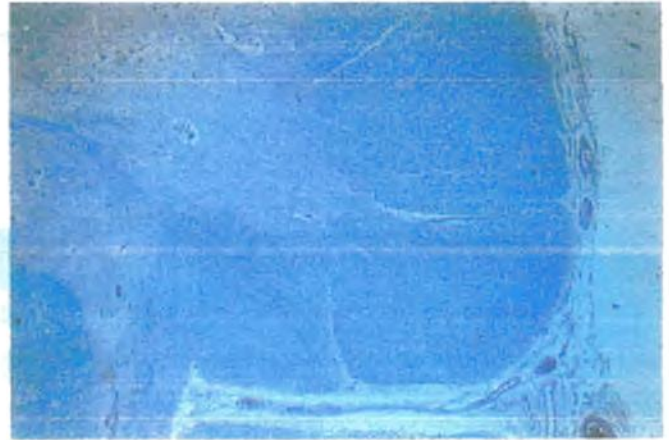


Figura 28-99. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) de la médula espinal en la que se observa la pérdida de neurona motora inferior. El cuerno anterior de la médula espinal en condiciones normales contiene numerosas neuronas motoras inferiores de gran tamaño. En la ELA hay pérdida de células en el cuerno anterior y gliosis.

tados se tornan pálidos y contraídos como reflejo de la atrofia neurógena grave.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: La ELA se presenta con frecuencia de manera asimétrica como debilidad e hipotrofia de los músculos de la mano. Es característica la presencia de contracciones involuntarias rápidas e irregulares de pequeños grupos musculares (fasciculaciones) que se piensa que son debidas a la hiperirritabilidad de las terminales de las neuronas motoras inferiores moribundas. La enfermedad evoluciona de forma inexorable, con creciente debilidad de las extremidades, que lleva a la discapacidad total. El habla se torna ininteligible y puede presentarse debilidad de los músculos respiratorios. A pesar de la notable disminución, la capacidad intelectual tiende a conservarse, aunque algunos pacientes con ELA también presentan demencia de tipo frontotemporal. La evolución clínica no suelen durar más de una década.

La **atrofia muscular espinal (enfermedad de Werdnig-Hoffman)** es la segunda enfermedad autosómica recesiva letal más común en la población caucásica. Suele manifestarse en la infancia como debilidad y atrofia muscular extrema causadas por la destrucción grave de las células motoras del cuerno anterior. Es habitual la muerte por insuficiencia respiratoria o neumonía por aspiración pocos meses después del diagnóstico. El diagnóstico de certeza es fundamental para el consejo genético. Este trastorno se debe a una mutación que causa la pérdida de la función de una proteína inhibidora de la apoptosis neuronal, que da como resultado que las neuronas tengan un umbral extremadamente bajo para iniciar el proceso de muerte celular programada.

Hay diversos factores neurodegenerativos, infecciosos y deficiencias de vitaminas que tienen influencia en los trayectos largos de la médula espinal que se resumen en la Figura 28-100.

Trastornos neurológicos paraneoplásicos

Los tumores sistémicos benignos o malignos en ocasiones pueden desencadenar una respuesta autoinmunitaria dirigida contra el cerebro o el sistema nervioso periférico. Los trastornos neurológicos paraneoplásicos (TNP) se presentan cuando la respuesta inmunitaria contra el tumor se dirige contra un antígeno, por lo general una proteína, presente tanto en las células cancerosas como en las del sistema nervioso

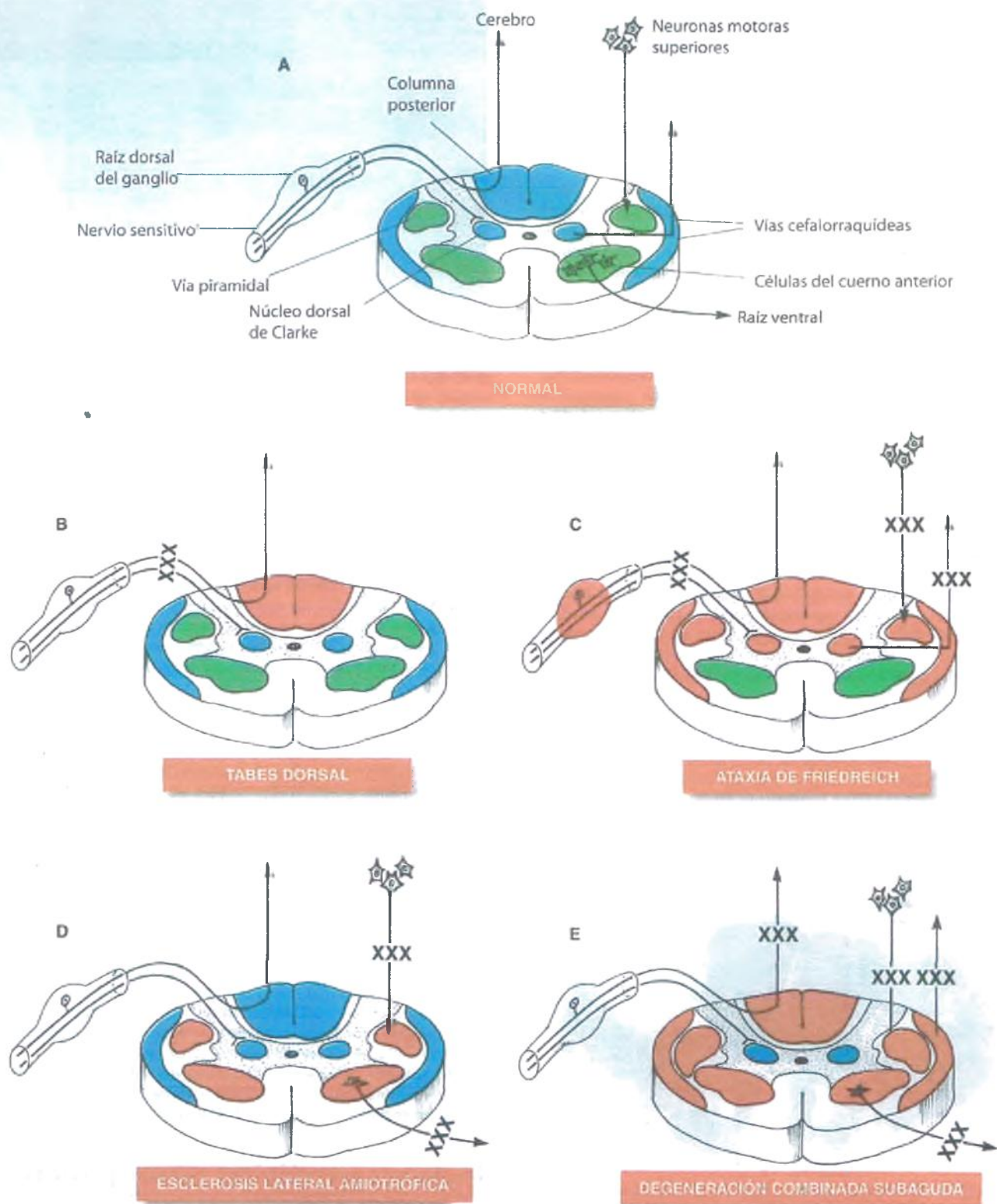


Figura 28-100. Degeneración de las vías nerviosas en las enfermedades de la médula espinal. Las vías ascendentes sensitivas (*en azul*) y las descendentes (*en verde*) atraviesan la médula espinal. Estas vías están afectadas de manera diferencial (*en rojo*) dependiendo de la naturaleza de la enfermedad subyacente, como se ejemplifica con las cuatro patologías consideradas.

(antígenos onconeurales). Con frecuencia se pueden detectar anticuerpos antionconeurales en el suero o el LCR del paciente. *Los TNP pueden anteceder la presentación clínica del tumor primario*, en ocasiones por varios años, y el tratamiento exitoso del cáncer con frecuencia produce la desaparición del TNP.

Los signos y síntomas de un determinado TNP dependen de la distribución anatómica de las neuronas que expresan un antígeno onconeural particular. En algunas TNP el antígeno se expresa de manera amplia en las poblaciones neuronales del cerebro y la médula espinal, lo cual da como resultado una **encefalomielitis difusa**. Un buen ejemplo es el antígeno Hu, que se relaciona con mayor frecuencia con el carcinoma pulmonar de células pequeñas. En otros TNP, el antígeno está más limitado, como sucede en la **degeneración cerebelosa** resultado de una respuesta inmunitaria contra los antígenos cerebelosos Yo o Ri, que por lo general se relacionan con cánceres de mama y ovario, o la **encefalitis límbica** dirigida contra los antígenos Ma o Ma2, que suele asociarse con el carcinoma pulmonar de células pequeñas o el cáncer testicular.

Hay dos tipos principales de proteínas neuronales que sirven como blanco a la respuesta autoinmunitaria asociada a TNP: 1) **antígenos intracelulares**, tales como los antígenos Hu, Yo, Ri y Ma mencionados con anterioridad, y 2) **antígenos de superficie de células neuronales**, tales como las proteínas del canal del potasio, y AMPA, GABA(B), glicina, glutamato y proteínas del receptor para NMDA. Este último es ejemplo de la importancia del diagnóstico clínico y de certeza de los TNP. La encefalitis límbica paraneoplásica resultado de autoanticuerpos contra el receptor NMDA es una enfermedad potencialmente mortal que sorprendentemente puede ser curada por completo mediante la simple **extirpación quirúrgica de un teratoma benigno del ovario**.

Malformaciones congénitas

El SNC se desarrolla siguiendo un calendario preciso, en el que cada invento morfológico es la base para la siguiente etapa. De esta manera, las anomalías congénitas se deben a la interrupción de estos procesos críticos del desarrollo. *Las características de una malformación congénita están definidas más por el momento en que sucede el daño que por la naturaleza misma de la lesión.*

FACTORES ETIOLÓGICOS: Hay tres etapas críticas en el desarrollo del SNC: 1) neurulación, 2) segmentación y división y 3) proliferación y migración. La neurulación termina en la cuarta semana de gestación, con frecuencia antes de que la madre se percate de que está embarazada, y consiste en la formación y cierre del tubo neural. Este proceso determina los ejes cefalocaudal, dorsoventral y de izquierda a derecha del desarrollo embrionario. Entre las semanas cuarta y octava, los segmentos del tubo neural se dividen en las regiones que darán lugar a la formación de la médula espinal, el bulbo raquídeo, el puente y el cerebelo, el mesencéfalo, el diencéfalo y el telencéfalo. A continuación, el diencéfalo y el telencéfalo se dividen para formar los pares de ganglios basales, del tálamo y los hemisferios cerebrales. Al final de la octava semana de gestación, la arquitectura básica del SNC ya está establecida. Durante el resto de la gestación, la proliferación celular da lugar a *trillones* de células de la neuroglia que finalmente poblarán el SNC maduro. Estas células se desarrollan principalmente en la matriz germinal periventricular y deben poder emigrar con éxito a su destino final. En los humanos, los defectos en la proliferación y la migración afectan principalmente la formación de la corteza cerebral y dan lugar a retraso mental y crisis convulsivas. Una vez que las neuronas y las células de la vía alcanzan su destino, deben conectarse de forma correcta al cerebro utilizando los axones y una adecuada mielinización a través de la oligodendroglía.

Las alteraciones en la neurulación producen los defectos del tubo neural

Anencefalia

La anencefalia es la ausencia congénita de una parte o todo el cerebro como resultado de la falta de cierre de la porción cefálica (neuroporo anterior) del tubo neural.



ETIOLOGÍA: La anencefalia es la segunda malformación más común del SNC después de la espina bífida (0.5 a 2 por cada 1 000 nacimientos, con un ligero predominio en mujeres) y es la malformación del SNC mortal más común. Los fetos anencefálicos suelen ser mortinatos o fallecen en los primeros días de vida.

La anencefalia es una malformación congénita multifactorial cuya incidencia varía de una región geográfica a otra. En los Estados Unidos, se presenta con una frecuencia de 0.3 por cada 1 000 nacidos vivos y mortinatos. En Irlanda, la frecuencia es 20 veces mayor (5 a 6 por cada 1 000). La incidencia disminuye de 2 a 3 por cada 1 000 entre los inmigrantes irlandeses a Norteamérica. La incidencia de esta enfermedad es baja en personas de raza negra.

FACTORES ETIOLÓGICOS: La anencefalia es un defecto en el cierre del tubo neural (fig. 28-101). La presencia simultánea con otros defectos del tubo neural, tales como la espina bífida, indican que comparten el mismo mecanismo de origen. Durante el desarrollo, la placa neural se invagina y se transforma en el tubo neural mediante la fusión de las caras posteriores. El tejido mesenquimatoso que recubre el tubo neural primitivo da lugar a la formación del cráneo y los arcos vertebrales situados en posición posterior a la médula espinal, en tanto que el ectodermo forma la piel que recubre la cabeza y la espalda. La falta de cierre del tubo neural propicia una solución de continuidad de las estructuras óseas que darán lugar al cráneo y la ausencia de bóveda craneal, piel y tejido subcutáneo de la región. El cerebro expuesto aún no está completamente formado o inclusive puede estar ausente. En la mayoría de los casos, la base del cráneo contiene sólo algunos fragmentos de tejido nervioso y endimario y restos meníngeos.

Hay **factores genéticos** que participan en la patogenia de la anencefalia. Esta malformación es dos veces más común en fetos femeninos que en masculinos, y se presenta con mayor frecuencia en ciertas familias. El riesgo de un segundo feto anencefálico es del 2 al 5% y después de dos casos de anencefalia el riesgo aumenta hasta el 25% para cada embarazo subsecuente.

La suplementación con **ácido fólico** en el período preconcepcional disminuye la incidencia de defectos del tubo neural. En 1998, la FDA de Estados Unidos (*Food and Drug Administration*) estableció que los fabricantes de harinas, pan y otros productos similares deben enriquecer los alimentos con folato. Esto ha propiciado una disminución importante en la frecuencia de estas malformaciones.



PATOLOGÍA: La bóveda craneal es ausente, y en lugar de los hemisferios cerebrales se encuentra una masa altamente vascularizada, con tejido neuroglial desorganizado, conocido como **cerebrovasculosa** (fig. 28-102), situado en la porción plana de la base del cráneo, bajo dos estructuras oculares bien formadas, que constituyen el borde anterior de esta alteración de la organogenia. La presencia de una retina bien diferenciada evidencia la conservación de los ojos, así como de los segmentos cortos del nervio óptico que se extienden en dirección posterior. La cara posterior de la malformación forma una zona de transición variable con un mesencéfalo reconocible, pero con mayor frecuencia todo el tallo cerebral y el cerebelo son rudimentarios. La porción superior de la médula espinal es hipoplásica, y puede haber disrafia en la cara posterior de la columna vertebral (**raquisquisis**) a nivel cervical. Las arterias vertebral y basilar suelen ser identificables dentro de una maraña de vasos meníngeos.



Figura 28-101. Defectos del tubo neural. El primero y más importante paso en el desarrollo neural es la neurulación, es decir la formación y cierre del tubo neural. La falta de fusión del tubo neural y de las estructuras óseas, los tejidos blandos o la piel que lo recubren originan diversos defectos, que van desde malformaciones leves (p. ej., espina bífida oculta) hasta otras más graves (p. ej., anencefalia).

La cerebrovasculosa se caracteriza por contener islotes de tejido neural inmaduro. También contiene cavidades parcialmente cubiertas por el epéndimo con o sin plexo coroides. Sin embargo, la masa está formada principalmente por canales vasculares anormales que varían mucho en tamaño.

Dos terceras partes de los fetos anencefálicos mueren en el útero, y aquellos que logran hacer rara vez sobreviven más de una semana. La realización de pruebas de detección en mujeres embarazadas para determinar la α -fetoproteína en suero, así como la realización de estudios de ultracografía, permite identificar a prácticamente todos los casos de fetos anencefálicos.

Espina bífida

La espina bífida es un conjunto de defectos del tubo neural causados por un fallo en el cierre del tubo neural en las porciones más caudales. Esta



Figura 28-102. La anencefalia es el defecto más grave de la neurulación. La bóveda craneana está ausente (*recuadro a la derecha*), su ausencia deja expuesta una masa de tejido vascularizado (la cerebrovasculosa, *recuadro de la izquierda*), en el que hay estructuras neuroectodérmicas rudimentarias. La lesión está delimitada en su porción anterior por los ojos adecuadamente formados y en la parte posterior por el tallo cerebral.

anormalidad suele estar localizada en la región lumbar y varía en su gravedad desde casos asintomáticos hasta otros invalidantes, pero por lo general no es mortal. La espina bífida se debe a un daño producido entre los días 25 y 30 de la gestación, como resultado del cierre secuencial del tubo neural. Se subclasifican de acuerdo a la gravedad del defecto:

- **Espina bífida oculta:** Es un defecto limitado a los arcos vertebrales y es por lo general asintomático. Con frecuencia la única manifestación externa es la presencia de una pequeña cavidad con mechón de vello en la espalda.
- **Meningocele:** Se trata de una lesión de las más extensas de los tejidos óseos y blandos, que permite la salida de las meninges a través de un saco ocupado por líquido visible en la superficie externa de la línea media de la espalda. La cara lateral del saco se caracteriza por estar cubierta por una delgada capa de piel, mientras que el ápice puede ulcerarse, permitiendo la entrada de microorganismos hacia el LCR.
- **Mielomeningocele:** Este término hace referencia a un defecto todavía más grande que expone el conducto vertebral, que puede originar atrapamiento de las raíces nerviosas (en particular aquellas de la cauda equina) y la médula espinal dentro de un saco posible a nivel externo ocupado por LCR (fig. 28-103). Habitualmente, la médula espinal está aplanada, en forma de listón. Entre las consecuencias neurológicas más graves se encuentran efectos motores y sensitivos de las extremidades inferiores e incapacidad para el control neurógeno de los esfínteres.
- **Raquisquisis:** Es el defecto más amplio, en el que la columna vertebral es un tubo abierto, con frecuencia sin médula espinal identificable (fig. 28-104). Esta malformación suele ser mortal y es común que dé lugar al aborto.

La espina bífida puede ser inducida en ratas y pollos entre el octavo y el noveno día de la gestación mediante la exposición a sustancias químicas tales como el azul triptano o por la hipervitaminosis A. Es probable que se deba a la falta de cierre del tubo neural, pero no se tiene certeza al respecto. Como se mencionó antes, se piensa que los defectos del tubo neural tienen relación con una deficiencia de ácido fólico materno apoyada en la disminución de estas malformaciones con el advenimiento de la suplementación de los alimentos con ácido fólico. Algunos medicamentos, en especial los retinoides utilizados para tratar el acné y el ácido valproico listado para controlar crisis convulsivas, deben ser evitados en mujeres en edad reproductiva por su relación con los defectos del tubo neural.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los déficits neurológicos clínicos presentes en los defectos del tubo neural varían desde la ausencia de síntomas en la espina bífida oculta hasta parálisis de las extremidades inferiores, falta de sensibilidad e incontinencia en el mielomeningocele. Debe tenerse en cuenta la



Figura 28-103. Mielomeningocele. En este defecto del cierre, causado por la falta de fusión del conducto espinal en la región lumbar, el tejido de la médula espinal se encuentra desorganizado, con agrupamiento de las raíces nerviosas en un saco ocupado por líquido cefalorraquídeo. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

posibilidad de otras malformaciones asociadas, como la malformación de Arnold Chiari, la hidrocefalia, la polimicrogiria y la hidromielia del conducto espinal central (v. a continuación).

Malformaciones de la médula espinal

Otras malformaciones congénitas de la médula espinal, que son menos evidentes al nacimiento en comparación con los defectos del tubo neural, incluyen casos raros de duplicaciones, que puede ser completa (**dimielia**) o parcial en dos estructuras separadas (**diastematomielia**). La **hidromielia** es la dilatación del conducto del cordón espinal.

La **siringomielia** es una malformación congénita, en la que hay una cavidad tubular (siringe), que puede tener o no una comunicación con el canal central que se extiende una distancia variable dentro de la médula espinal. Muchos casos se deben a malformaciones congénitas, pero esta enfermedad evoluciona de forma lenta y suele manifestarse hasta la edad adulta. Algunos casos de siringomielia no se deben a malformaciones, sino que son causados por traumatismos, isquemia o tumores. La cavidad quística está ocupada por un líquido de color claro similar al LCR. La **siringobulbia** es una variante de la siringomielia en la que la cavidad está localizada dentro de la médula.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los síntomas corresponden al nivel de la médula espinal en donde se localiza la cavidad, dada la localización central de la lesión, hay falta de continuidad de los axones segmentarios secundarios de la vía espinotalámica. Esto produce ausencia bilateral de sensibilidad para el dolor y la temperatura, aunque el tacto fino y la propiocepción, así como las vías motoras, están en general respetadas.



Figura 28-104. Raquisquisis. En esta vista de la columna vertebral se observa un defecto en las porciones ósea y cutánea del segmento torácico de la médula espinal y de los arcos vertebrales y los tejidos blandos que lo recubren.

Malformación de Arnold Chiari

La malformación de Arnold Chiari es una enfermedad compleja en la que el tallo cerebral y el cerebelo están comprimidos dentro de la fosa posterior, de forma cóncava pero de poca profundidad, y una tienda del cerebelo en posición más baja. Con frecuencia se acompaña de siringomielia o de un mielomeningocele lumbosacro. Los síntomas dependen de la gravedad del defecto (fig. 28-105). *Debido a que esta malformación afecta la segmentación de la médula oblongada y el cerebelo así como el cierre del tubo neural, puede ser considerada un defecto tanto de la neurulación como de la segmentación.*

FACTORES ETIOLÓGICOS: La patogenia de la malformación de Arnold Chiari es desconocida y ha originado mucha especulación, pero ninguna teoría explica por completo todas sus manifestaciones. Una de ellas plantea que el mielomeningocele sostiene la porción inferior de la médula espinal, favoreciendo el crecimiento en dirección caudal de la columna vertebral, ejerciendo una fuerza de tracción sobre el bulbo raquídeo. Sin embargo, otras características de esta malformación (curvatura del bulbo, rotura de la placa del cuadrigémino) no se explican de esta manera. Otros mecanismos propuestos incluyen un aumento de la presión intracraneal relacionada con la hidrocefalia o porque la fosa posterior tiene un tamaño limitado.



PATOLOGÍA: En la malformación de Arnold Chiari, la porción caudal del vermis cerebeloso está herniado a través del agujero magno ensanchado y protruye dentro de la médula final dorsal cervical, pudiendo alcanzar C3 a C5 (fig. 28-106). El tejido herniado se mantiene en su posición por el engrosamiento de las meninges y muestra atrofia por compresión (es decir, pérdida de células de Purkinje y granulares). El tallo cerebral también está desplazado en dirección caudal. De manera característica, el desplazamiento es más notable en la parte dorsal que en la ventral, y los puntos de referencia, como el óbex del cuarto ventrículo, tienen una posición más caudal que las estructuras ventrales, como la oliva inferior. Desde una perspectiva lateral, la porción inferior del bulbo presenta una angulación en el segmento intermedio, creando una protrusión dorsal. Los

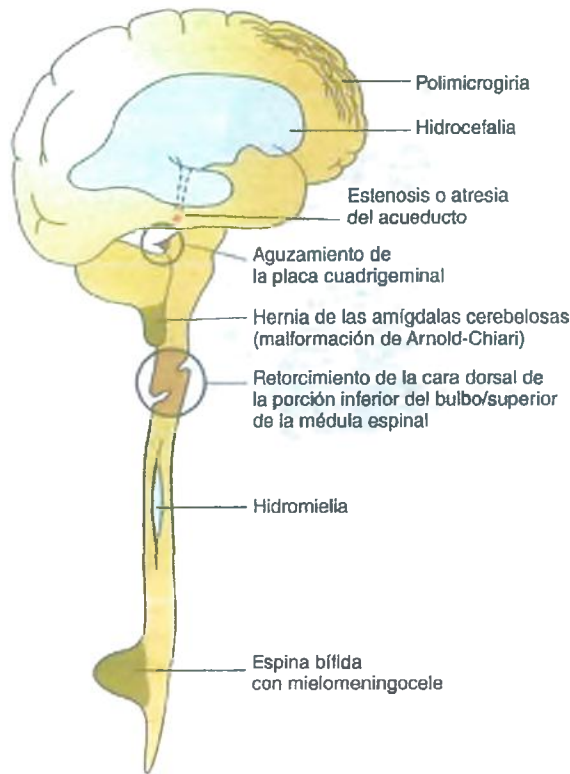


Figura 28-105. Malformación de Arnold Chiari y lesiones asociadas.

agujeros de Magendie y Luschka están comprimidos por un reborde óseo del agujero magno que causa hidrocefalia. El cerebelo está aplastado, por lo que adopta una forma discoide, y la placa del cuadrigémino con frecuencia está deformada por la presencia de una protrusión dorsal "en forma de pico" a nivel de los colículos inferiores.



Figura 28-106. Malformación de Arnold Chiari. El vermis cerebeloso está herniado debajo del nivel del agujero magno (flecha). El desplazamiento inferior de la porción dorsal de la médula espinal hace que el óbex del cuarto ventrículo ocupe una posición por debajo del agujero magno (flecha curva). El mesencéfalo presenta un importante "aguzamiento" de la tienda con reemplazo de los cuatro colículos por una sola estructura de forma piramidal (corchete).

Los defectos en la segmentación y la división ocasionan ausencia de estructuras fundamentales del sistema nervioso central

Holoprosencefalia

Este término se refiere al cerebro en el que hay ausencia de cisura interhemisférica o sólo está formada parcialmente como resultado de las fallas del telencéfalo para dividirse en dos hemisferios. Los diferentes defectos presentes en la holoprosencefalia representan un continuo: la completa ausencia dar lugar a **holoprosencefalia alobular**, la falta de separación parcial produce **holoprosencefalia lobular** y la forma menos grave, y más sutil, es la ausencia de nervios olfatorios, que causa **arrinencefalia**. En la holoprosencefalia alobular y un domo cortical bulboso en forma de herradura constituido por la fusión de los polos frontales, a través de los cuales la circunvolución muestra una orientación horizontal irregular (fig. 28-107). Hay formación de una cámara ventricular común por el desplazamiento lateral de las estructuras posteriores del telencéfalo. El núcleo caudado bilobulado y el tálamo son muy notables. En la holoprosencefalia lobular, hay división parcial de la porción posterior del telencéfalo, pero sigue habiendo una sola cámara ventricular abierta. La holoprosencefalia rara vez es compatible con la supervivencia más allá de unas cuantas semanas o meses, y se acompaña de retraso mental y crisis convulsivas graves.

PATOGENIA MOLECULAR: Alrededor del 25 al 50% de los pacientes con holoprosencefalia presenta alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas. La holoprosencefalia monogénica se acompaña en algunos casos con mutaciones del gen para la *sonic hedgehog*, una importante molécula de señalización.

Arrinencefalia

La ausencia de vías y bulbos olfatorios (rinencefalo) es la variedad menos grave de los defectos por holoprosencefalia (fig. 28-108). Clínicamente se manifiesta por falta de sentido del olfato (**anosmia**) y puede acompañarse de retraso mental.



Figura 28-107. Holoprosencefalia. El cerebro muestra la falta de separación de los hemisferios y un solo ventrículo de gran tamaño cuando se observa de frente. No hay cisura interhemisférica; por lo que se trata de una holoprosencefalia alobular.

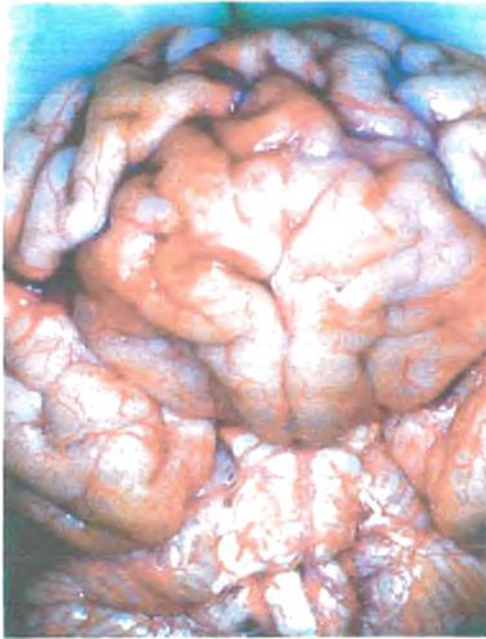


Figura 28-108. La arrinencefalia es la forma menos grave de holoprosencefalia y consiste, a grandes rasgos, en la ausencia de bulbos y nervios olfatorios, de lo cual se origina su nombre ("a", sin y "rinencefalia" nariz-cerebro). Suele haber otras anomalías microscópicas más útiles y la mayoría de estos individuos tienen algún grado de retraso mental. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

Agenesia del cuerpo calloso

Esta malformación es una característica habitual en la holoprosencefalia, pero también puede presentarse en forma aislada. La falta de cuerpo calloso puede presentarse sin ninguna otra alteración de importancia en la coordinación funcional interhemisférica, pero puede producir crisis convulsivas. El cuerpo calloso sirve como sostén físico e interconexión funcional entre los hemisferios, de manera que su ausencia favorece que los ventrículos se desplacen libremente hacia fuera y hacia arriba, lo que radiológicamente se describe como ventrículos en "alas de murciélago" (fig. 28-109).



Figura 28-109. Ausencia congénita del cuerpo calloso. Corte coronal del cerebro a nivel del tálamo en el que se observa la ausencia del cuerpo calloso y el aspecto en "alas de murciélago" de los ventrículos laterales. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

Atresia congénita del acueducto de Silvio

Esta es la causa más común de hidrocefalia obstructiva congénita. Puede deberse a una alteración en el desarrollo del mesencéfalo y se presenta en 1 por cada 1 000 nacidos vivos. El volumen del cerebro aumenta por un crecimiento exagerado de los ventrículos, con adelgazamiento de la corteza cerebral y tracción de los trayectos de sustancia blanca. El mesencéfalo puede presentar múltiples conductos atrésicos o estenosis del acueducto resultado de gliosis, la cual es resultado de falla del desarrollo durante la segmentación o en una etapa posterior de la gestación por la transmisión transplacentaria de infecciones que ocasionan epndimitis.

Las malformaciones corticales se originan a partir de defectos en la migración y la proliferación de la neuroglía

FACTORES ETIOLÓGICOS: La proliferación y la migración de la neuroglía es un proceso que sigue un patrón muy preciso que se inicia en el primer trimestre del desarrollo embrionario y continúa durante toda la etapa prenatal. Las células primitivas neuronales y de la vía se desplazan de forma centrífuga a partir de la matriz germinal periventricular para alcanzar la corteza. El número de neuronas y sus posiciones en la corteza determina la invaginación cortical que da lugar a la formación de los surcos y circunvoluciones. Por tanto, los trastornos del desarrollo cortical se describen de acuerdo al tipo y la gravedad de la alteración del patrón de circunvoluciones, como se observa a la inspección macroscópica. El defecto cortical puede ser generalizado o focal. Ciertas porciones de la matriz germinal propician la formación de regiones específicas sobre la corteza cerebral; esto es, que las células de la neuroglía tienen un destino espacial determinado en una determinada región de la matriz germinal. Si hay destrucción o daño de cierta región localizada de la matriz germinal, la zona de la corteza a la que corresponden dichas células reflejará esta lesión. La falla en el desarrollo de una determinada región localizada de la corteza producida por daño de la matriz germinal origina **esquisencefalia**, caracterizada por la "ausencia" de un parche de la corteza cerebral. La corteza que se forma a partir de la matriz germinal conservada adopta una estructura normal. De manera más general, con frecuencia algunas enfermedades genéticas de la proliferación y la migración de la neuroglía dan como resultado un defecto más grave y extendido de la corteza cerebral denominado **lisencefalia**, que significa "cerebro liso".

- La **lisencefalia** es la malformación más grave del desarrollo cortical, en la que la superficie cortical de los hemisferios cerebrales está lisa y no hay adecuada formación de las circunvoluciones. Alrededor del 60% de los pacientes con lisencefalia presenta supresiones de la región del gen *LIS1* en el cromosoma 17p13.3, que codifica para la síntesis de una proteína relacionada con la dinámica del citoesqueleto que afecta la proliferación y la movilidad celulares. La sustancia blanca contiene cúmulos de neuronas que no pudieron migrar con éxito hasta la corteza.
- Las **heterotopias** son alteraciones focales de la migración neuronal que dan lugar a la formación de nódulos de neuronas y células gliales ectópicas, habitualmente en la sustancia blanca. Por lo general se acompañan de retraso mental y crisis convulsivas, y pueden ser causadas por alcoholismo materno.
- La **polimicrogiria** se refiere a la presencia de múltiples circunvoluciones de tamaño reducido (fig. 28-110). La superficie del cerebro adquiere un aspecto caracterizado por una textura con numerosas protuberancias de tamaño pequeño en la superficie.
- La **paquigiria** se caracteriza por una disminución en el número de circunvoluciones que son más anchas que lo común (fig. 28-111).

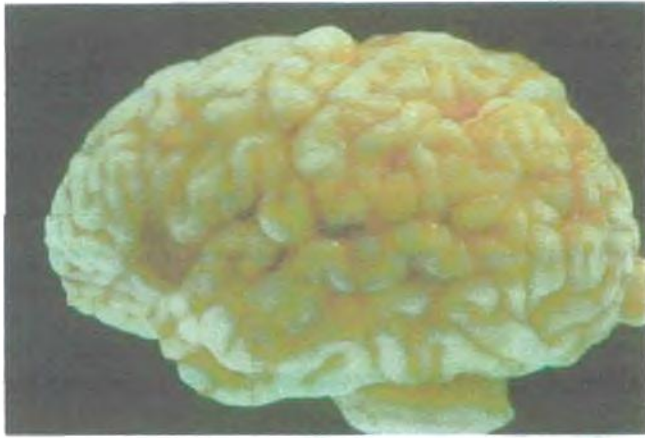


Figura 28-110. Polimicrogiria. La superficie cerebral presenta un número exagerado de pequeños pliegues cerebrales, de tamaño regular y distribución aleatoria.

Los factores de lesión en la etapa final del desarrollo y el período perinatal pueden ocasionar daño cerebral grave

En ocasiones el sistema nervioso se desarrolla de forma exitosa, pero presenta algún acontecimiento catastrófico al final del embarazo o en la etapa perinatal. Si el cerebro sufre la falta de aporte de sangre u oxígeno, los hemisferios cerebrales pueden presentar licuefacción, dejando una cavidad craneal ocupada por el líquido, una situación denominada **hidranencefalia**. El perímetro cefálico está determinado por el tamaño *máximo que alcanza el cerebro al momento de sufrir daño*, y el cráneo puede ser transluminado debido a que no hay tejidos que impidan el paso de luz a través de la cavidad craneana. La sutura de los huesos del cráneo puede desaparecer conforme el cerebro inmaduro degenera.

En casos menos graves, pero igualmente devastadores, la hipoxia/isquemia puede originar infartos cerebrales tardíos y perinatales. El cerebro en desarrollo difiere desde el punto de vista bioenergético respecto del adulto, en que la sustancia gris requiere un aporte de sangre y oxígeno tres veces mayor que la sustancia blanca. En el cerebro en formación, la matriz germinal periventricular y las corrientes de células de la neuroglia en pro-



Figura 28-111. Paquigiria. Ensanchamiento de las circunvoluciones en la región frontal superior del cerebro, lo que indica un defecto en la formación de la corteza cerebral. (Courtesy of Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

ceso de migración requieren un aporte de energía similar; de manera que las estructuras más profundas y la corteza cerebral tienen el mismo requerimiento prodigioso de energía y nutrientes. La sustancia blanca periventricular profunda es una zona de perfusión sumergida con un elevado riesgo de infarto. Esto puede originar un aspecto blanquecino calcáreo, en ocasiones calcificado, llamado **leucomalacia periventricular**, como complicación de hipoxia e isquemia intrauterina o perinatal. Las zonas de infarto pueden ser reabsorbidas, dando lugar a **leucoencefalopatía multiquistica**, que consiste en numerosas cavidades quísticas interconectadas situadas en la profundidad de la sustancia blanca cercana a los ventrículos.

La matriz germinal está activa durante las fases finales de la gestación, pero involucre de forma gradual conforme se acerca el nacimiento. En caso de parto prematuro, el recién nacido llega al mundo con una matriz germinal muy activa desde el punto de vista metabólico irrigada por una delicada red capilar que se encuentra flotando en un mar de células progenitoras y neuroglia recién formada. Estos niños se encuentran mal preparados para la regulación vascular cerebral. Estos vasos sanguíneos tan delicados pueden verse expuestos a cambios muy bruscos en la presión de perfusión, lo cual puede originar una **hemorragia de la matriz germinal**. Este tipo de hemorragia puede permanecer limitado en una pequeña región de la *matriz germinal* o diseminarse de modo catastrófico produciendo una hemorragia intraventricular. La hemorragia de la matriz germinal es uno de los principales retos del tratamiento clínico de los recién nacidos prematuros.

Las malformaciones congénitas pueden ser debidas a anomalías cromosómicas

Las alteraciones de los principales autosomas, 1 a 12, son incompatibles con la vida intrauterina: los fetos afectados suelen ser abortados de forma espontánea. Las anomalías estructurales y funcionales se relacionan con grandes alteraciones cromosómicas de los autosomas más pequeños (p. ej., trisomías de los cromosomas 13 a 15 y 21 [síndrome de Down]). Las trisomías 13 o 15 se presentan en 1 por cada 5 000 nacimientos, con un ligero predominio en el sexo femenino. Las malformaciones congénitas afectan al cerebro, los rasgos faciales y las extremidades: pueden observarse holoprosencefalia, arrinencefalia, microftalmía, ciclopi, pabellones auriculares de implantación baja o labio y paladar hendido. En las extremidades puede haber polidactilia y pies en "mecedora".

Neoplasias del sistema nervioso central

Los cánceres del SNC constituyen alrededor del 1 al 5% de todos los tumores malignos primarios. Los tumores metastásicos del SNC son más comunes que los tumores primarios y son un problema clínico de gran importancia. El amplio espectro de componentes celulares presentes en el SNC, incluyendo todos los tipos de células presentes en el SNC, se refleja en la gran variedad de tipos de tumores que pueden originarse dentro del cerebro, la médula espinal y las meninges. Se conocen más de 130 tipos diferentes de neoplasias del SNC de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, pero la mayoría son raros. Los más comunes son los meningiomas y los gliomas, a cada uno de los cuales corresponde una tercera parte de todos los tumores del sistema nervioso central (tabla 28-5). Aunque la mayor parte de los tumores cerebrales se presenta en adultos, algunos son más comunes en la infancia, entre los que destaca el meduloblastoma, el astrocitoma pilocítico y el astrocitoma pontino difuso.

El diagnóstico de un tumor cerebral se realiza en varias etapas: 1) se realiza un diagnóstico diferencial preoperatorio tomando en cuenta aquellos que son más probables en función de las características clínicas del paciente (tabla 28-6), posteriormente 2) se obtiene una muestra de biopsia o se extirpa de la lesión para obtener tejido que sirve para el diagnóstico definitivo, que permita definir el tratamiento clínico más

Tabla 28-5

Principales tipos de tumores primarios del sistema nervioso central (SNC)

Meningioma

Gliomas (incluyendo astrocitomas difusos y circunscritos, oligodendroglioma, ependimoma, tumores del plexo coroideo, diversos subtipos de gliomas raros)

Meduloblastoma y otros tumores neuroectodérmicos primitivos

Craneofaringioma

Tumores de células germinales

Hemangioblastoma

Tumores neuronales y mixtos glioneuronales

Tumores pineales

Linfoma primario del SNC

apropiado. En este enfoque se deben tomar en cuenta las características de los diferentes tipos de tumores del cerebro y la médula espinal, así como otros tipos de enfermedades para lo cual es útil considerar: la edad del paciente, la localización de la lesión dentro del SNC, las características específicas en los estudios de aneurismas, el tipo y la duración de los signos y síntomas y los datos más importantes de la historia clínica, tales como la presencia de un tumor primario sistémico o algún síndrome con predisposición a tumores.

EDAD DEL PACIENTE: Los diferentes tumores cerebrales se presentan a edades particulares. De esta manera, los dos tumores cerebrales más frecuentes en la infancia son el meduloblastoma y el astrocitoma pilocítico. Hay otros tumores más raros que también se pueden presentar en la niñez como el glioma pontino difuso, el tumor teratoide/rabdoido atípico y el carcinoma de plexo coroideo. De la misma manera, los carcinomas metastásicos de pulmón, mama y colon son más frecuentes en los adultos. Hay otros que tienen su mayor incidencia en la edad adulta temprana, tales como el ganglioglioma y el neurocitoma central. Algunos otros son más comunes en los adultos, pero se pueden presentar a cualquier edad, como es el caso del glioblastoma, que es el tumor maligno más común de tipo glioma.

SEXO DEL PACIENTE: La mayor parte de los tumores primarios del cerebro son más comunes en los hombres, con dos notables excepciones para el adenoma hipofisario y el meningioma, que son más comunes en mujeres adultas jóvenes y maduras, respectivamente. La frecuencia de metástasis al cerebro de tumores primarios originados en otros sitios sigue el mismo patrón de incidencia por sexo que los tumores primarios (p. ej., de mama, próstata).

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA Y COMPARTIMENTO DE LA LESIÓN: La localización anatómica de la lesión incluye dos componentes:

Tabla 28-6

Información clínica esencial

Edad y sexo del paciente

Localización anatómica y compartimento de la lesión

Características de neuroimagen (tomografía computarizada, resonancia magnética)

Características y duración de los signos y síntomas presentes

Antecedentes de importancia clínica

Tabla 28-7

Principales características de neuroimagen (tomografía computarizada, resonancia magnética)

Localización anatómica y compartimento de la(s) lesión(es)

Tipo de interfaz entre la lesión y el parénquima circundante (p. ej., si está bien delimitado o es difuso)

Presencia o ausencia de reforzamiento después de administrar medio de contraste

Si hay reforzamiento con el medio de contraste, las características de esta imagen (p. ej., reforzamiento sólido uniforme, anillo de reforzamiento alrededor de una región central de necrosis, anillo de reforzamiento abierto en forma de C, reforzamiento de un nódulo ubicado dentro de la pared de un quiste)

la región en general del SNC involucrada, como en el cerebro, el cerebelo o la médula espinal, y el(los) compartimento(s) anatómico(s) que afecta, ya sea intraparenquimatoso (dentro de la sustancia cerebral), intraventricular o intradural-extraaxial (dentro de la duramadre espinal pero fuera del parénquima medular espinal, es decir, localizado en el espacio subaracnoideo espinal). Esta información facilita mucho el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, entre las primeras posibilidades para el diagnóstico diferencial de una masa intradural-extraaxial de la médula espinal se encontrarían el meningioma y los tumores de la vaina de los nervios periféricos; una masa localizada dentro del ventrículo lateral cerebral será con mayor probabilidad alguno de los que se desarrollan en este sitio, tales como el papiloma del plexo coroideo, el ependimoma, el subependimoma, el astrocitoma subependimario de células gigantes, el meningioma intraventricular (plexo coroideo) y neurocitoma central.

CARACTERÍSTICAS DE NEUROIMAGEN: La evaluación preoperatoria de una lesión del SNC proporciona información fundamental de utilidad para el diagnóstico diferencial (tabla 28-7; fig 28-112). Lo más obvio es el número y distribución de la(s) lesión(es), incluyendo la localización y el compartimento anatómico involucrado(s). También es de importancia la naturaleza de la interfaz entre la lesión del parénquima circundante. Por ejemplo, el borde de los tumores altamente infiltrativos, tales como los astrocitomas fibrilares y los linfomas, es útil y difuso, pero la interfaz con el tejido cerebral circundante es mucho más discreta y bien delimitada en la imagen preoperatoria de una metástasis o de un tumor primario con mínima infiltración, como el astrocitoma pilocítico o el ganglioglioma. La intensidad de reforzamiento de la lesión cuando se administra un medio de contraste (p. ej., gadolinio en la RM) es también de utilidad, ya que algunos tipos de tumores, tales como el glioblastoma, el meningioma, el meduloblastoma y el carcinoma metastásico, están más vascularizados, mientras que otros no, tales como el astrocitoma fibrilar difuso de bajo grado. Los patrones de reforzamiento pueden dar mucha información útil; algunos tipos de tumores tienden a presentar un aspecto relativamente sólido, aún con el contraste, tales como los meningiomas y los linfomas primarios del SNC, pero otros tipos presentan un anillo de reforzamiento con una región central de necrosis característica de tumores como el glioblastoma. Otras enfermedades no tumorales, muchas de las cuales pueden tener semejanza radiológica con tumores, también tienen un patrón característico de reforzamiento en la imagen; por ejemplo, el seudotumor desmielinizante con frecuencia se presenta como una masa en forma de "anillo abierto" o "en forma de C", mientras que los abscesos cerebrales suelen presentar un anillo de reforzamiento de su pared mucho más uniforme (fig. 28-112).

CARACTERÍSTICAS Y DURACIÓN DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS: En general, una evolución más prolongada, como puede ser la presencia de crisis convulsivas mal controladas durante varios años, indica un tumor de bajo grado o una evolución más lenta, mientras que

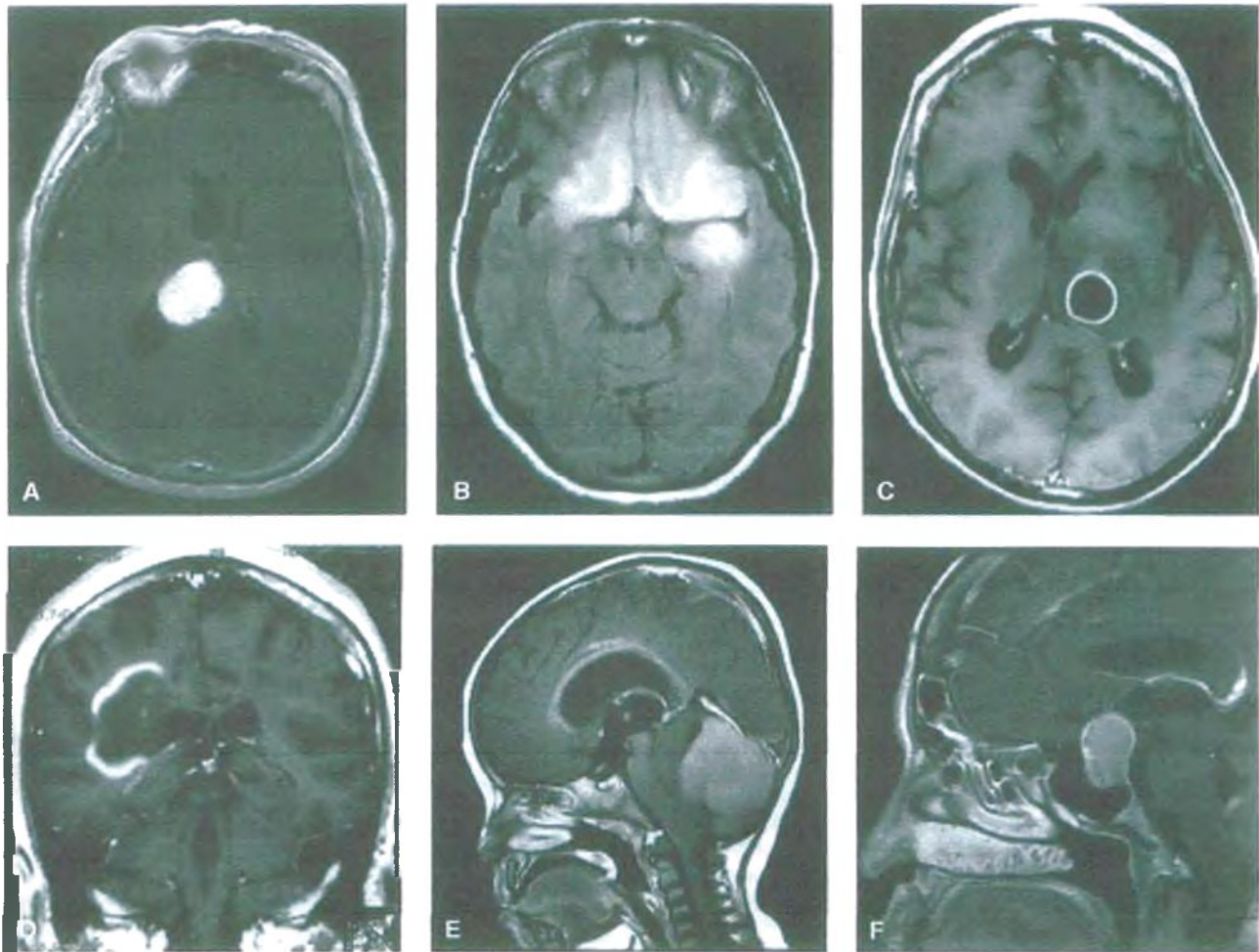


Figura 28-112. Neuroimagen, el recurso del patólogo moderno para la inspección macroscópica. Las técnicas contemporáneas de neuroimagen permiten contar con un primer acercamiento "macroscópico" de las lesiones del sistema nervioso central y constituyen una fuente de información muy rica, que puede ser utilizada por los patólogos para realizar un diagnóstico diferencial más preciso antes de la toma de biopsia quirúrgica y el estudio de los tejidos. Se muestran ejemplos representativos de imágenes de resonancia magnética que demuestran la gran utilidad de la información obtenida en seis lesiones cerebrales distintas. **A.** Masa bien delimitada localizada dentro del ventrículo lateral que se refuerza con el medio de contraste (meningioma de plexo coroideo). **B.** Hiperintensidad difusa de ambos lóbulos frontales y del lóbulo temporal izquierdo (glioma infiltrante). **C.** Masa con reforzamiento uniforme de la pared en forma de anillo en el tálamo izquierdo (absceso piógeno). **D.** Lesión con reforzamiento del borde en forma de C

una evolución más breve, como puede ser el antecedente de cefalea de 2 semanas de duración acompañada de náusea y vómito además de signos de focalización, debe hacer pensar en un tumor expansivo mucho más agresivo y de alto grado.

ANTECEDENTES CLÍNICOS DE IMPORTANCIA: También es útil conocer los antecedentes clínicos, como por ejemplo, un tumor sistémico previo, antecedentes de cirugía o quimioterapia o la presencia de algún síndrome que predisponga a tumores (tabla 28-8).

CLASIFICACIÓN EN GRADOS DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: Los tumores del cerebro y la médula espinal suelen clasificarse de acuerdo a criterios establecidos por un grupo de neuropatólogos y neurocientíficos convocados por la Organización Mundial de la Salud (Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central de la OMS). De acuerdo a la clasificación de la OMS los tumores se clasifican en grados que varían del I al IV, en que el

grado más bajo es el I y el IV el más maligno. El término "benigno", de carácter subjetivo y definido en función de la enfermedad, debe ser utilizado con mucho cuidado, como en todos los casos de tumores del SNC, ya que incluso los tumores de grado I de acuerdo a la OMS, dada su localización anatómica, su patrón de crecimiento y otros factores, pueden tener una considerable morbimortalidad. Por ejemplo, la mayoría de los meningiomas son de grado I, pero aquellos que se desarrollan en placa (son aplanados y en forma de placa) a lo largo de la base del cráneo y rodeando los pares craneales y los vasos sanguíneos que entran y salen de la cavidad craneal son muy difíciles de tratar mediante cirugía y tienen mala respuesta a la radioterapia y la quimioterapia. De igual manera, los gliomas difusos de bajo grado (grado II de la OMS), aunque son los de menor grado para este subtipo de glioma, no son en definitiva "benignos" y en la mayoría de los casos llevan finalmente a la muerte.

Tabla 28-8

Principales síndromes con predisposición a tumores del sistema nervioso

Síndrome	Cromosoma	Locus genético (proteína)	Tumores asociados del sistema nervioso
Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)	17q11.2	<i>NF1</i> (neurofibromina)	Neurofibromas (dérmicos y plexiformes) Tumor maligno de la vaina de nervios periféricos Astrocitoma pilocítico ("glioma óptico") Astrocitoma difuso Glioblastoma
Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)	22q12	<i>NF2</i> (merlina/ schwannomina)	Schwannomas vestibulares (bilaterales) Otro schwannomas Meningiomas (múltiples) Meningioangiomas Ependimoma de médula espinal Astrocitoma difuso
Schwannomatosis (en ocasiones referido como "NF3")	Desconocido	Desconocido	Schwannomas (múltiples, de raíces nerviosas, de pares craneales, de piel, no vestibular)
Enfermedad de Von Hippel-Lindau (vHL)	3p25-26	<i>VHL</i> (pVHL)	Hemangioblastomas (múltiples) del cerebelo, de médula espinal, de tallo cerebral, de retina, de raíces de nervios periféricos espinales Tumor del saco endolinfático
Complejo de esclerosis tuberosa	9q34 16p13.3	<i>TSC1</i> (hamartina) <i>TSC2</i> (tuberina)	Astrocitoma subependimario de células gigantes
Síndrome de Li-Fraumeni	17p13	<i>TP53</i> (proteína TP53)	Astrocitomas difusos, incluyendo el glioblastoma Meduloblastoma Papiloma del plexo coroideo Ependimoma Oligodendroglioma Meningioma
Enfermedad de Cowden	10q23	<i>PTEN/MMAC1</i> (proteína PTEN)	Gangliocitoma displásico del cerebelo (enfermedad de Lhermitte-Duclos) Glioblastoma
Síndrome de Turcot tipo 1 (reparación de desacoplamiento [MMR]/cáncer no polipósico hereditario del colon [HNPCC]- asociado a turco TH)	3p21.3 2p16 5q11-q13 2q32 7p22 5q21	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> y <i>MSH6</i> <i>MSH3</i> <i>PMS1</i> <i>PMS2</i> <i>APC</i> (proteína APC)	
Síndrome de Turcot tipo 2 (poliposis adenomatosa familiar [PAF]- asociada a Turcot)	5q21		Meduloblastoma
Síndrome de carcinoma nevoide de células basales (Gorlin)	9q22.3	<i>PTCH</i> (proteína Ptch)	Meduloblastoma
Síndrome de predisposición a tumor rabdoide	22q11.2	<i>INI1</i> (proteína INI1)	Tumor teratoide/rabdoide atípico

Los meningiomas son los tumores más comunes del sistema nervioso central

Los meningiomas se derivan de las células de la capa media de la aracnoides (meningoteliales) que forman el límite exterior del espacio

subaracnoideo. De esta manera, la localización anatómica en la que los meningiomas se originan sigue la distribución de la membrana aracnoides, y estos tumores se pueden desarrollar en cualquier sitio del SNC en donde haya células aracnoideas, incluyendo los senos venosos duros (tales como el seno sagital superior), en la convexidad

cerebral, la base del cráneo, alrededor del nervio óptico, de la médula espinal incluso del plexo coroideo de los ventrículos cerebrales, como se mencionó antes.

PATOGÉNESIS MOLECULAR: Los meningiomas se presentan en tres formas:

- **Esporádicos:** los más comunes
- **Yatrógenos:** por lo general secundarios a la radiación del cráneo
- **Síndrome de predisposición tumoral:** el más común es la neurofibromatosis tipo 2 (NF2)

La gran mayoría de los meningiomas son esporádicos. Muchos de estos tumores presentan pérdida, supresión parcial o mutación del locus *NF2* (22q12), lo que indica que hay alteraciones en este gen supresor tumoral, involucrado no sólo en los tumores asociados a *NF2* sino también en el origen de muchos meningiomas esporádicos (así como schwannomas).

La inducción de meningiomas por radiación por lo general involucra un periodo de latencia de una década o más, y se relaciona en forma directa con la dosis de radiación. Alrededor de 1960 se utilizaban bajas dosis de radiación del cuero cabelludo para tratar la tiña *capitis*. El intervalo promedio entre el tratamiento y la detección del meningioma en estos pacientes era de 35 años. Con dosis de radiación más altas, tales como las utilizadas en cánceres de cabeza y cuello, el intervalo se acorta a 5 años.

Los meningiomas también se presentan junto con otros síndromes genéticos, entre los que destaca la *NF2*. Se han descrito otros síndromes de meningiomas múltiples raros.



PATOLOGÍA: En la resonancia magnética y la inspección macroscópica, la mayoría de los meningiomas se observan como masas originadas en la duramadre, bien delimitadas, de tamaño variable, que comprimen, pero no invaden, el tejido cerebral subyacente (fig. 28-113 A, B). La superficie de corte tiene un aspecto carnoso y de color café. La característica histológica clásica de los meningiomas es el patrón marmolado, con frecuencia asociado a cuerpos de psamoma (esferas calcáreas, laminadas) (fig. 28-113 C, D). Sin embargo, los meningiomas pueden presentar diferentes patrones morfológicos, y hay 13 subtipos reconocidos por la OMS (tabla 28-9). La mayor parte corresponden al grado I de la OMS, pero hay dos variantes, de células claras y coroides, que son los más agresivos (grado II de la OMS), y las otras dos variantes, papilar y rabdoide, son francamente anaplásicos (grado III de la OMS). Los meningiomas por lo general son positivos para el antígeno de membrana epitelial (fig. 28-113 C), y su origen a partir de la capa de células de la barrera aracnoideas se refleja en el gran número de uniones intercelulares que se observan con el microscopio electrónico (fig. 28-113 E).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El patrón de crecimiento lento de la mayoría de los meningiomas les permite crecer de manera progresiva durante varios años antes de que aparezcan síntomas, tiempo durante el cual desplazan al cerebro pero no lo infiltran (fig. 28-114 A, B). Con frecuencia los pacientes presentan crisis convulsivas, en particular con tumores de localización parasagital sobre la convexidad de los hemisferios. En otras localizaciones, los meningiomas comprimen diversas estructuras funcionales. Así, los tumores de la cavidad olfatoria producen anosmia; los de la región supraselar condicionan déficit visual por compresión del quiasma óptico; los meningiomas del ángulo del cerebelo pontino causan disfunción de los nervios craneales; y aquellos localizados en la médula espinal comprometen las raíces nerviosas medulares y el funcionamiento de la médula espinal. La invasión de los huesos del cráneo, con frecuen-

Tabla 28-9

Subtipos de meningiomas

Grado I de la Organización Mundial de la Salud (OMS): Meningioma benigno

Meningotelial
Fibroso
Transicional
Psammomatoso
Angiomatoso
Microquistico
Secretor
Rico en linfoplasmacitos
Metaplásico

Grado II de la OMS: Meningioma atípico

Coroideo
De células claras

Grado III de la OMS: Meningioma anaplásico (maligno)

Rabdoide
Papilar

cia acompañada de hiperostosis detectada en la imagen de tomografía, es relativamente común, en tanto que el crecimiento a través de la calota puede dar origen a una masa tumoral debajo del cuero cabelludo. Por el contrario, la invasión del tejido cerebral subyacente por los meningiomas es una situación rara, que en caso de presentarse es un patrón agresivo que obliga a reclasificar el tumor como grado II de la OMS (atípico). Los tumores que no son extirpados por completo tienden a recurrir, y algunos presentan transformación anaplásica con el tiempo. Los meningiomas anaplásicos (malignos) (grado III de la OMS) rara vez se desarrollan *de novo*.

Los astrocitomas presentan un amplio rango de patrones clinicopatológicos

Los tumores de origen astrocítico (astrocitomas) son los tumores primarios más comunes del cerebro. Se pueden dividir en dos grupos principales con base en la manera en que infiltran el parénquima cerebral. Los *astrocitomas difusos* infiltran con amplitud al cerebro e incluyen al astrocitoma fibrilar de bajo grado, el astrocitoma anaplásico y al tumor astrocítico más maligno, el glioblastoma. Los miembros del otro grupo de astrocitomas se caracterizan porque no infiltran al SNC, debido a que tienen un crecimiento lento, por lo que son masas compactas que producen síntomas comprensivos de las estructuras adyacentes. Entre éstos se encuentran el astrocitoma pilocítico, el xantastrocitoma pleomórfico y los astrocitomas subependimarios de células gigantes.

Astrocitoma difuso

La característica biológica más sobresaliente del astrocitoma difuso, como su nombre indica, es la capacidad de las células tumorales individuales para infiltrar todo el parénquima del cerebro y la médula espinal (fig. 28-115). Esta característica es más notable en la *gliomatosis cerebri* (grado III de la OMS), en que las células infiltrativas provenientes del glioma (habitualmente astrocitos pero en ocasiones oligodendroglía) afectan cuando menos

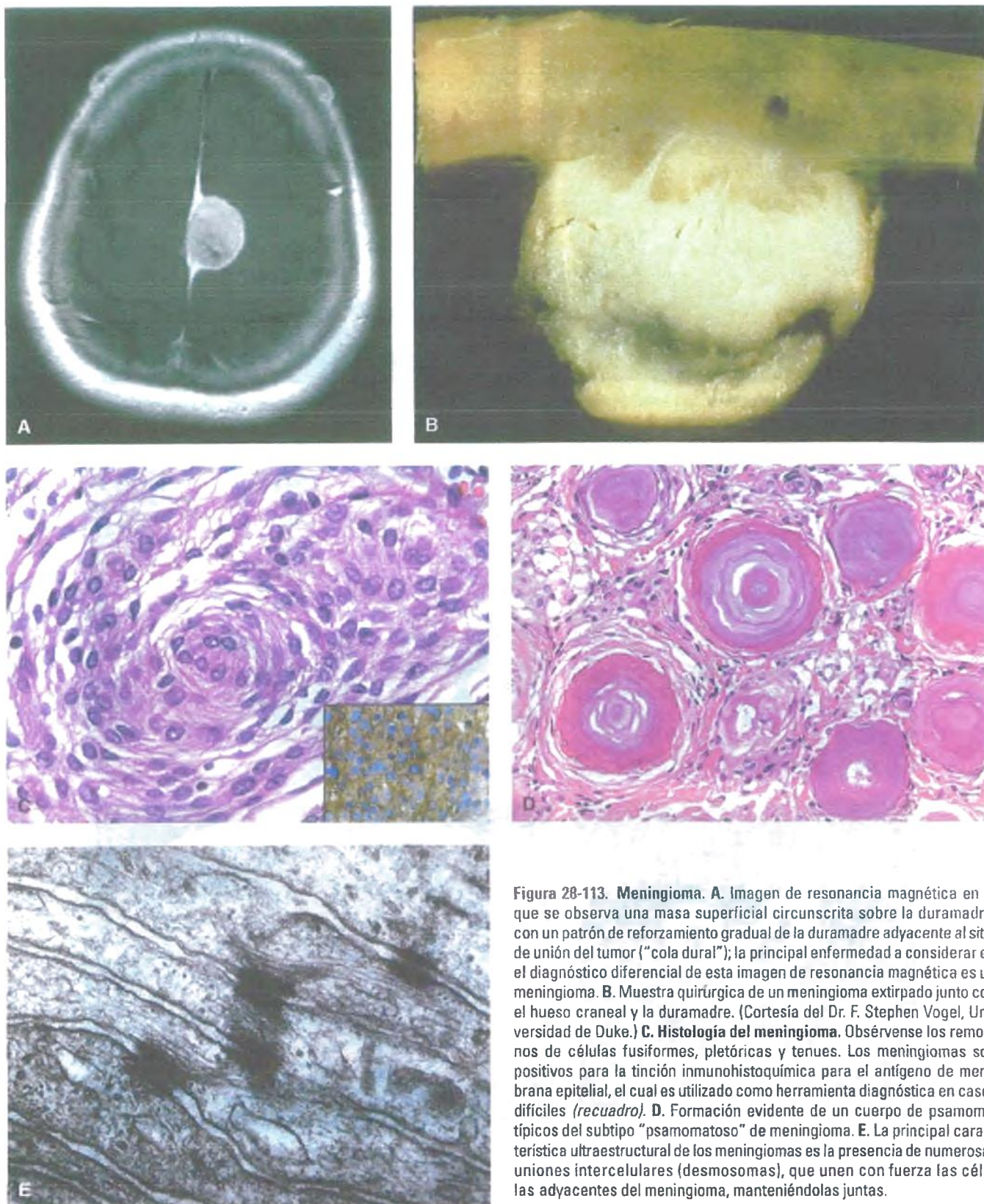


Figura 28-113. Meningioma. **A.** Imagen de resonancia magnética en la que se observa una masa superficial circunscrita sobre la duramadre, con un patrón de reforzamiento gradual de la duramadre adyacente al sitio de unión del tumor ("cola dural"); la principal enfermedad a considerar en el diagnóstico diferencial de esta imagen de resonancia magnética es un meningioma. **B.** Muestra quirúrgica de un meningioma extirpado junto con el hueso craneal y la duramadre. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.) **C. Histología del meningioma.** Obsérvense los remolinos de células fusiformes, pletóricas y tenues. Los meningiomas son positivos para la tinción inmunohistoquímica para el antígeno de membrana epitelial, el cual es utilizado como herramienta diagnóstica en casos difíciles (*recuadro*). **D.** Formación evidente de un cuerpo de psamoma, típicos del subtipo "psamomatoso" de meningioma. **E.** La principal característica ultraestructural de los meningiomas es la presencia de numerosas uniones intercelulares (desmosomas), que unen con fuerza las células adyacentes del meningioma, manteniéndolas juntas.

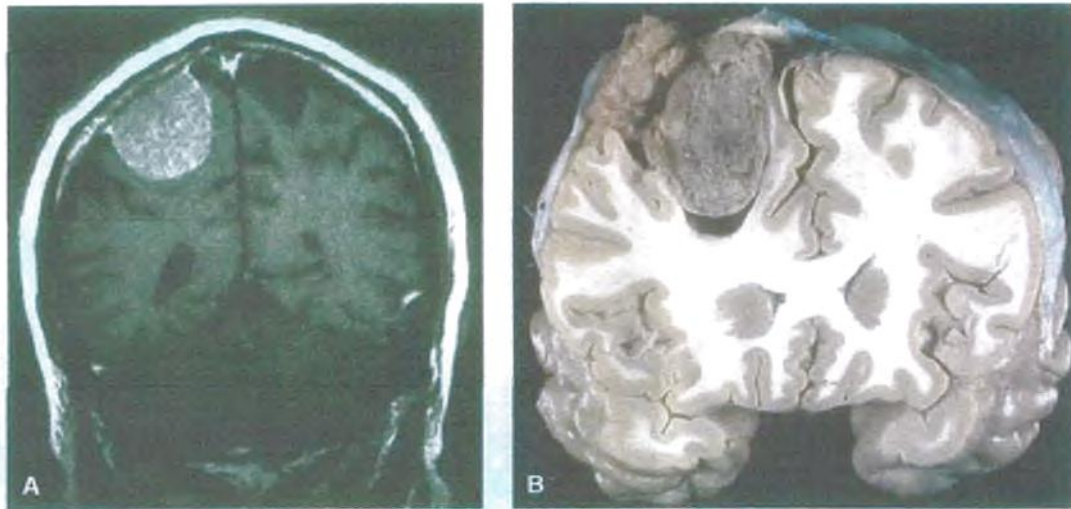


Figura 28-114. Meningioma. Los meningiomas comprimen, pero no suelen invadir, el tejido cerebral subyacente. **A.** Imagen por resonancia magnética. **B.** Muestra macroscópica. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

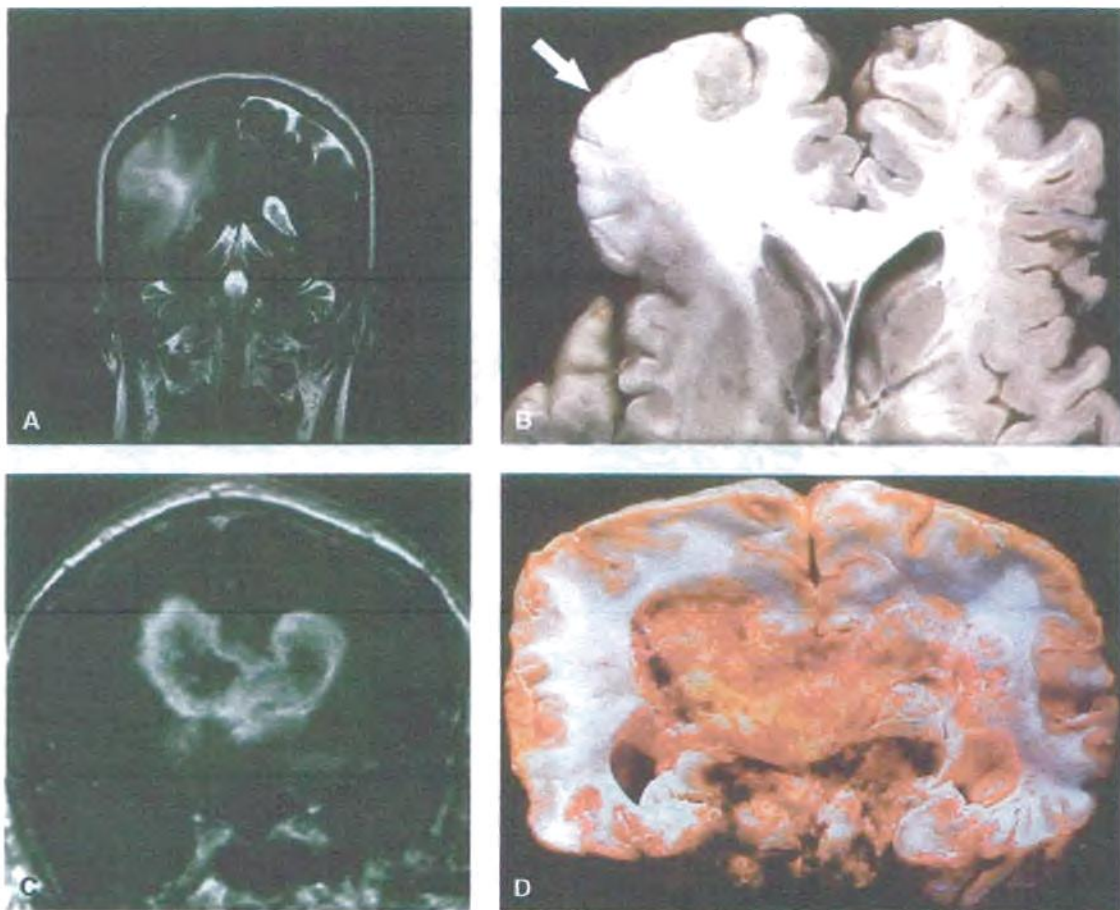


Figura 28-115. Gliomas. **A.** Los astrocitomas infiltrantes se observan en la resonancia magnética como un borde difuso y borroso junto al tejido cerebral adyacente que está siendo invadido. **B.** Una de las manifestaciones de la infiltración difusa es el "borramiento" del borde emitido normal que existe entre la materia gris y blanca conforme las células del astrocitoma invaden la corteza, como se observa en esta muestra macroscópica (*flecha*). (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.) **C.** En contraste con los astrocitomas difusos de bajo grado, los **glioblastomas** presentan un anillo irregular prominente al administrar medio de contraste y con frecuencia infiltran el cuerpo caloso hasta llegar al hemisferio contralateral (glioblastoma en "mariposa"), como se observa en esta imagen de resonancia magnética preoperatoria. **D.** Muestra macroscópica de autopsia. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

a tres lóbulos cerebrales, y con frecuencia más, con infiltración dentro de ambos hemisferios, el tallo cerebral, el cerebelo e incluso la médula espinal. La infiltración difusa del cerebro y la médula espinal por el tumor es una de las principales razones por las cuales se carece de un tratamiento efectivo para este tipo de tumores cerebrales. El glioblastoma se presenta como una masa de gran tamaño, con un patrón de reforzamiento en anillo en el estudio de neuroimagen con una zona irregular de necrosis central e importante edema de la sustancia blanca circundante. El componente infiltrativo del glioblastoma con frecuencia atraviesa hacia el hemisferio contralateral a través del cuerpo calloso; estos casos son referidos como glioblastomas en "mariposa" con base en el aspecto que presentan en el corte coronal de la RM (fig. 28-115).



PATOLOGÍA: Los astrocitomas fibrilares de bajo grado (grado II de la OMS) presentan células tumorales astrocíticas bien diferenciadas con escasa atipia nuclear y muy baja proliferación celular. El astrocitoma gemistocítico es un subtipo característico de astrocitoma de bajo grado en el que la población celular principal presenta un citoplasma globular ocupado por filamentos intermedios gliales (fig. 28-116). A pesar de una apariencia morfológica engañosamente benigna, los astrocitomas difusos con frecuencia presentan transformación anaplásica con el tiempo, por lo general después de varios años, dando lugar a un astrocitoma de alto grado (astrocitoma anaplásico, grado III de la OMS) y, finalmente, a un glioblastoma (grado

IV de la OMS). Esta tendencia hacia la transformación anaplásica es aún más evidente en la variante gemistocítica. El astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS) es más celular que el astrocitoma fibrilar de bajo grado, y las células tumorales individuales tienden a ser más pleomórficas (variables en su tamaño y forma) (fig. 28-116). Hay abundante proliferación celular y pueden identificarse imágenes mitóticas con facilidad. Los astrocitomas anaplásicos tienden a evolucionar hacia glioblastomas en un lapso de pocos años.

El glioblastoma multiforme (GBM; grado IV de la OMS) es el tumor cerebral primario maligno único más común, y constituye alrededor del 20% de todos los tumores del SNC. Los GBM son muy pleomórficos, pues sus células varían mucho en tamaño y forma, incluyendo aquellas con grandes núcleos muy deformados y células multinucleadas. Pueden desarrollarse por evolución anaplásica de un astrocitoma difuso de bajo grado (glioblastoma secundario; 5% de todos los GBM) o bien, lo que es mucho más común, *de novo* (glioblastoma primario; 95% de todos los GBM). Aunque suelen ser solitarios, en casos raros se presentan como dos epicentros con zona de reforzamiento separadas dentro del cerebro. Estos casos pueden semejar metástasis en los estudios radiológicos, pero el diagnóstico definitivo se logra mediante el estudio de biopsia. La actividad mitótica de los glioblastomas está muy aumentada; algunas otras características son la proliferación vascular y los focos de necrosis tumoral rodeados por una pared densa de células tumorales ("necrosis en pseudoempalizada") (fig. 28-116 C).

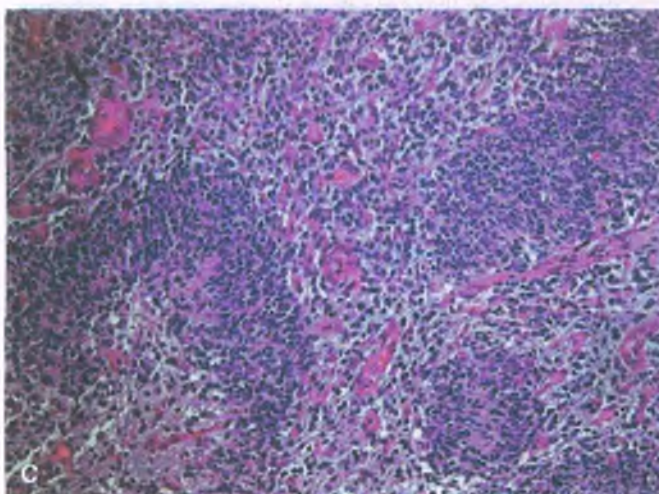
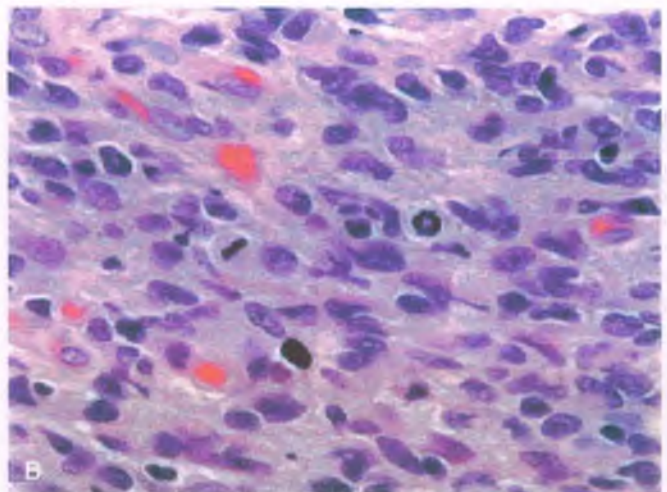
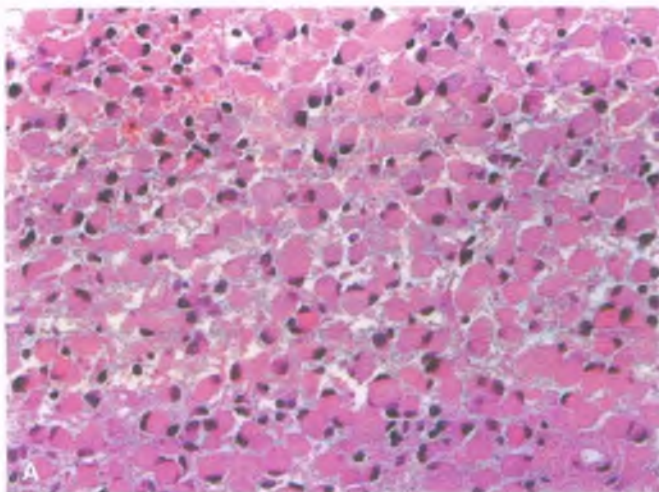


Figura 28-116. Histología del astrocitoma difuso. A. Los astrocitomas gemistocíticos son astrocitomas difusos de bajo grado (grado II de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) caracterizados por citoplasma globular prominente. B. Por el contrario, el astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS), es más celular y pleomórfico y presenta una mayor velocidad de proliferación. C. El glioblastoma (grado IV de la OMS) presenta zonas de necrosis tumoral rodeadas por gran número de células cancerígenas ("necrosis en pseudoempalizada"), así como proliferación vascular (flechas).

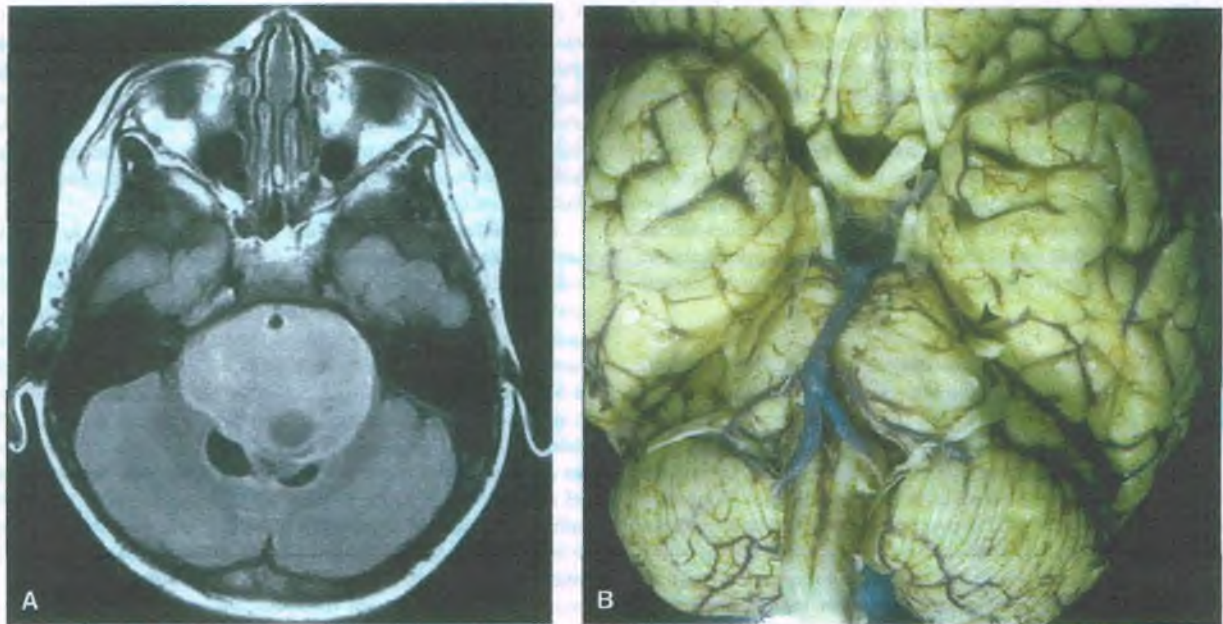


Figura 28-117. **Astrocitoma pontino difuso** ("glioma pontino"). Los astrocitomas pontinos difusos, comunes en la infancia, infiltran y expanden el puente en el tallo cerebral hasta el punto de rodear la arteria basilar. **A.** Imagen por resonancia magnética. **B.** Muestra macroscópica en la autopsia.

El **astrocitoma pontino difuso** (**glioma pontino intrínseco difuso**; grados II a IV de la OMS) es un astrocitoma infiltrativo difuso que se origina en el puente del tallo cerebral, ensanchándolo, común en niños pequeños (fig. 28-117). Los hallazgos en la resonancia magnética junto con las manifestaciones clínicas son tan característicos que el tratamiento suele ser iniciado sin necesidad de confirmación del diagnóstico mediante biopsia. Su grado varía de II a IV, pero a pesar del tratamiento agresivo todos los casos presentan crecimiento letal, infiltración y compromiso de estructuras vitales del tallo cerebral.



PATOGENESIS MOLECULAR: La gran mayoría de los GBM son esporádicos, pero hay un pequeño número que se origina por un síndrome de predisposición genética a tumores (tabla 28-8). Los GBM esporádicos se clasifican en subtipos primario (*de novo*) y secundario (transformación anaplásica de un astrocitoma de bajo grado), y el estudio molecular revela diferencias en las mutaciones presentes en estos dos grupos principales. Por ejemplo, el GBM primario se caracteriza por una elevada incidencia de amplificación del receptor para el gen del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) y del gen *PTEN*, mientras que en el GBM secundario hay una mayor incidencia de mutación de *p53*. Los estudios moleculares y de perfil genómico más recientes han permitido identificar una mutación en los genes 1 o 2 de la isocitrato deshidrogenasa (*IDH1*, *IDH2*), y especialmente de *IDH1*, como una característica muy común en los gliomas difusos de bajo grado (grado II) y anaplásicos (grado III), así como en la mayor parte de los GBM secundarios que se desarrollan a partir de tumores de bajo grado, pero no en los GBM primarios. Otras mutaciones en subgrupos moleculares específicos de GBM incluyen la pérdida o mutación del gen *NF1*, así como la amplificación del gen *ERBB2*. De igual manera, se han comenzado a entender las bases moleculares de la resistencia al tratamiento. Estudios recientes muestran que los GBM pueden ser clasificados en dos grupos tomando en cuenta si el pro-

motor del gen *MGMT* de reparación del ADN está metilado, y por lo tanto inactivado, o bien no metilado, y por lo tanto activo para la reparación del daño causado por los agentes alquilantes utilizados en la quimioterapia. Los pacientes con metilación del promotor *MGMT* (inactivado) responden mucho mejor al tratamiento. El enfoque genómico contemporáneo ha incrementado de forma rápida el conocimiento sobre las características moleculares de los gliomas difusos y otros tumores del SNC, permitiendo entender mejor la manera en que se desarrollan y evolucionan, así como la respuesta y la resistencia al tratamiento.

Astrocitoma pilocítico (grado I de la Organización Mundial de la Salud)

Los astrocitomas pilocíticos son gliomas circunscritos que se desarrollan en niños y adultos jóvenes y aumentan de tamaño de forma muy lenta. A diferencia de los astrocitomas difusos, los astrocitomas pilocíticos no infiltran de forma difusa al cerebro ni al parénquima de la médula espinal, ni presentan transformación anaplásica hacia tumores de alto grado. Los sitios de localización anatómica más comunes son el cerebelo, el tallo cerebral, los nervios ópticos y la región del tercer ventrículo. En los estudios de imagen preoperatorios, los astrocitomas pilocíticos se identifican por presentar un reforzamiento con medio de contraste, pueden tener un componente quístico y se observan bien delimitados (fig. 28-118).



PATOLOGÍA: Los astrocitomas pilocíticos presentan un patrón estructural bifásico compuesto por zonas compactas de células tumorales con procesos citoplasmáticos bipolares alargados (pilocitos) separados por microquistes prominentes. Estas zonas compactas presentan gran cantidad de **fibras de Rosenthal**, una de las características histológicas del astrocitoma pilocítico. Es típica la proliferación vascular, que tiene correlación con el reforzamiento que se

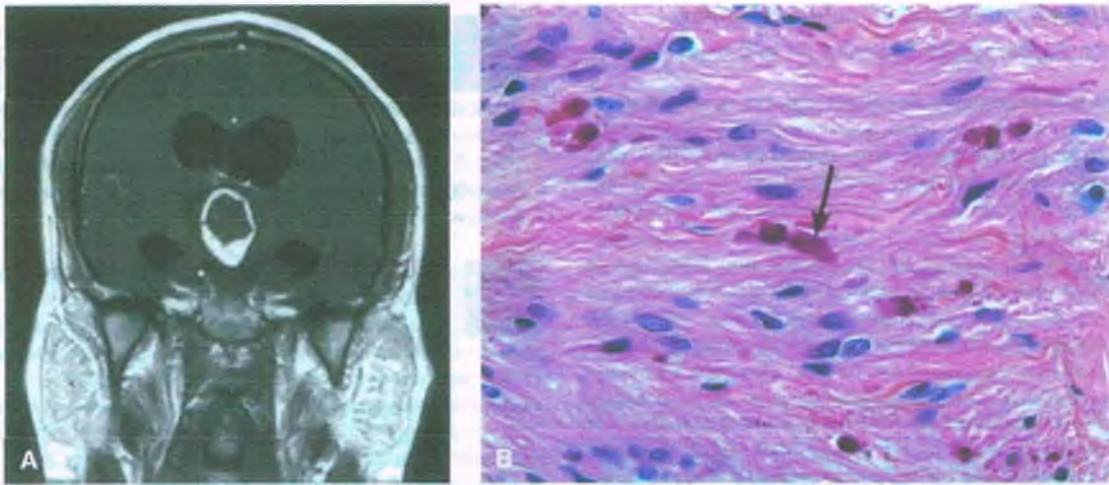


Figura 28-118. Astrocitoma pilocítico (grado I de la Organización Mundial de la Salud). A. Los astrocitomas pilocíticos son gliomas de muy bajo grado, bien delimitados, cuya imagen se refuerza con medio de contraste en los estudios de imagen. B. Desde el punto de vista histológico, los pilocitos neoplásicos ("células vellosas") presentan procesos citoplasmáticos bipolares muy alargados que tienden a la formación de fibras de Rosenthal (flecha).

observa al administrar medio de contraste en el estudio de resonancia magnética preoperatoria. La presencia de actividad mitótica, proliferación vascular y focos de necrosis en las regiones pilocíticas no implican un pronóstico negativo como en los astrocitomas difusos. En caso de una localización anatómica favorable, como en el cerebelo, la extirpación quirúrgica es curativa. El **astrocitoma pilomixóide** (grado II de la OMS) es una variante de astrocitoma pilocítico recientemente identificada, que se desarrolla sobre todo en la región hipotalámica y que muestra una evolución clínica más agresiva.

Xantoastrocitoma pleomórfico (grado II de la Organización Mundial de la Salud)

El xantoastrocitoma pleomórfico es otro astrocitoma circunscrito presente en niños y adultos jóvenes (fig. 28-119 A). Suele existir un ante-

cedente de crisis convulsivas mal controladas durante varios años; la localización más común es el lóbulo temporal. Cuando se ubica en un sitio anatómico favorable, el xantoastrocitoma pleomórfico, al igual que el astrocitoma pilocítico, puede ser extirpado quirúrgicamente, aunque los tumores que no son extirpados por completo con frecuencia recurren, y alrededor del 15% de éstos presentan transformación anaplásica hacia astrocitoma difuso de alto grado.



PATOLOGÍA: El xantoastrocitoma pleomórfico guarda semejanza con el glioblastoma de células gigantes por el hecho de presentar células tumorales extremadamente pleomórficas (fig. 28-119 B). Sin embargo, a diferencia del glioblastoma, la actividad mitótica es muy baja y la proliferación vascular y la necrosis suelen estar ausentes. Presenta cuerpos granulares eosinófilos característicos, que también se observan en otros tumores circunscritos de bajo grado tales como el astrocitoma pilocítico y el ganglioglioma.

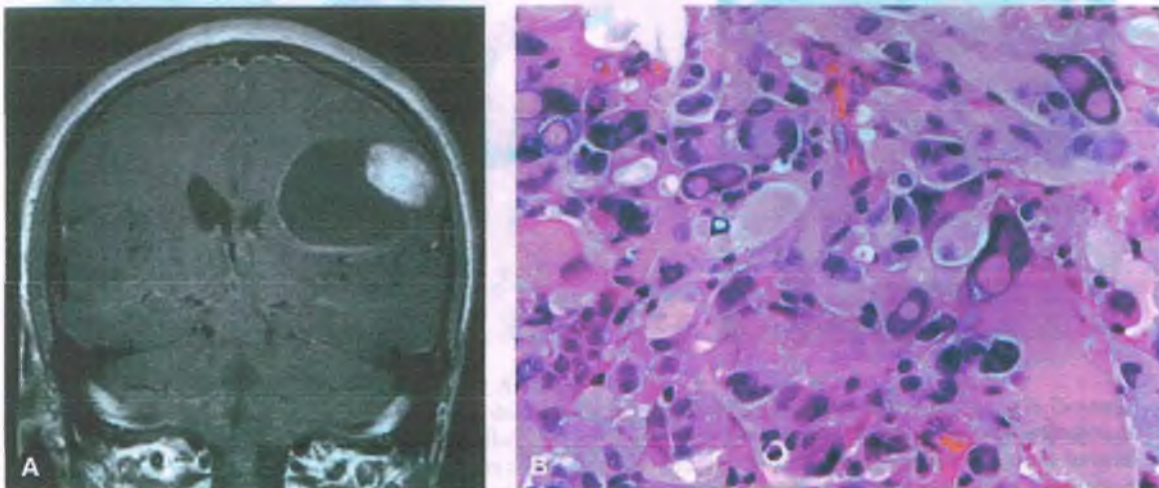


Figura 28-117. Astrocitoma pontino difuso ("glioma pontino"). Los astrocitomas pontinos difusos, comunes en la infancia, infiltran y expanden el puente en el tallo cerebral hasta el punto de rodear la arteria basilar. A. Imagen por resonancia magnética. B. Muestra macroscópica en la autopsia

Astrocitoma subependimario de células gigantes (grado I de la Organización Mundial de la Salud)

El astrocitoma subependimario de células gigantes es un glioma de bajo grado de evolución muy lenta que se origina en la pared del ventrículo lateral. Crece en forma lenta dentro de la cavidad ventricular hasta que invade el agujero interventricular de Monro causando hidrocefalia obstructiva que se acompaña de signos y síntomas de hipertensión intracraneal (fig. 28-120 A). Los astrocitomas subependimarios de células gigantes son una mezcla muy compacta de células epitelioideas muy pletóricas, acompañadas con frecuencia por un componente de células fusiformes alargadas (fig. 28-120 B). Tomando en cuenta sólo el estudio histológico, el astrocitoma subependimario de células gigantes puede ser mal diagnosticado como astrocitoma gemistocítico o ganglioglioma, pero la localización intraventricular mediante estudios de imagen preoperatorios y la juventud del paciente hace que el diagnóstico equivocado por un patólogo bien entrenado sea muy poco probable. Los astrocitomas subependimarios de células gigantes se relacionan con **esclerosis tuberosa** que puede ser el tabla clínico inicial en niños con otras evidencias desapercibidas de esta enfermedad. Dada la clasificación de grado I de la OMS y su localización anatómica favorable dentro del ventrículo lateral, la extirpación quirúrgica de este tumor es curativa.

Los oligodendrogliomas (grado I de la Organización Mundial de la Salud) tienen una evolución más lenta que los astrocitomas difusos

Al igual que los astrocitomas difusos, los oligodendrogliomas (ODG) son muy infiltrativos. Sin embargo, su respuesta al tratamiento y la supervivencia general que le acompaña son mucho más favorables que los astrocitomas difusos del mismo grado, por lo que es crucial diferenciar estos dos tipos de gliomas difusos.

PATOGÉNESIS MOLECULAR: La patogénesis de los ODG es desconocida, pero una característica molecular muy notable es la translocación entre los cromosomas 1 y 19. Esta alteración cromosómica da como resultado la pérdida absoluta del brazo corto del cromosoma 1 (1p) y del brazo largo del cromosoma 19 (19q). *La eliminación combinada de 1p y 19q es un marcador genético favorable en los gliomas difusos que tiene una estrecha correlación con las características morfológicas clásicas del ODG.*

PATOLOGÍA: La mayor parte de los ODG se presentan en adultos entre la cuarta y quinta década de la vida, sobre todo en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. En los ODG es muy común la infiltración de la corteza cerebral que los recubre. Los ODG están formados por una población homogénea de células con núcleos redondos, regulares, rodeados por un reborde de citoplasma de color más claro (referido como "halo perinuclear" o aspecto de "huevo estrellado") similar a la oligodendroglía normal (fig. 28-121 A). El halo perinuclear es un artefacto útil para el diagnóstico que se producen en las muestras fijadas con formalina y preparadas con parafina. Otras características histológicas de los ODG son la presencia de una delicada red de vasos sanguíneos ramificados (patrón en "malla de gallinero") y microcalcificaciones diseminadas. En las zonas de infiltración cortical, las células del ODG tienden a agruparse alrededor de los cuerpos de las células neuronales (satélites perineuronales) y de los vasos sanguíneos (satélites perivasculares), y también forman una capa infiltrativa situada justo por debajo de la piamadre (crecimiento subpial). Estas características, escritas por Scherer en 1938, siguen siendo referidas como "estructuras secundarias de Scherer." La actividad mitótica es insignificante en los ODG de bajo grado (grado II de la OMS), pero estos tumores suelen recurrir y finalmente sufren transformación anaplásica.

Oligodendroglioma anaplásico (grado III de la Organización Mundial de la Salud)

El oligodendroglioma anaplásico se distingue de los ODG de grado II de la OMS por tener mayor actividad mitótica y la presencia

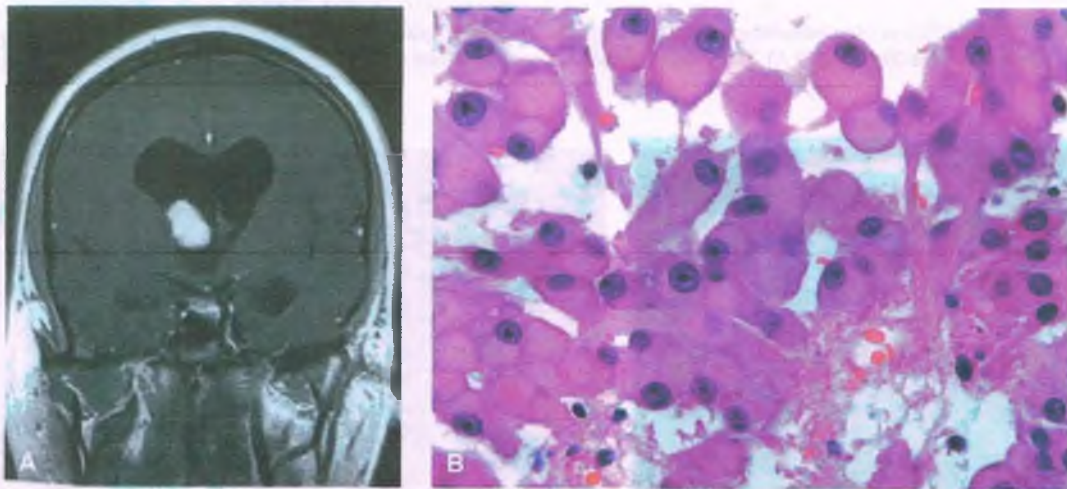


Figura 28-120. El astrocitoma subependimario de células gigantes. A. Estos astrocitomas (grado I de la Organización Mundial de la Salud) se desarrollan dentro del ventrículo lateral, en donde suelen obstruir el orificio interventricular de Monro, lo que da como resultado una hidrocefalia obstructiva. B. Al microscopio, el astrocitoma subependimario de células gigantes presenta células con citoplasma eosinófilo globular y un solo nucléolo prominente, similar al astrocitoma gemistocítico o al tumor de células ganglionares. Sin embargo, la localización anatómica dentro del ventrículo cerebral evita hacer un diagnóstico equivocado.

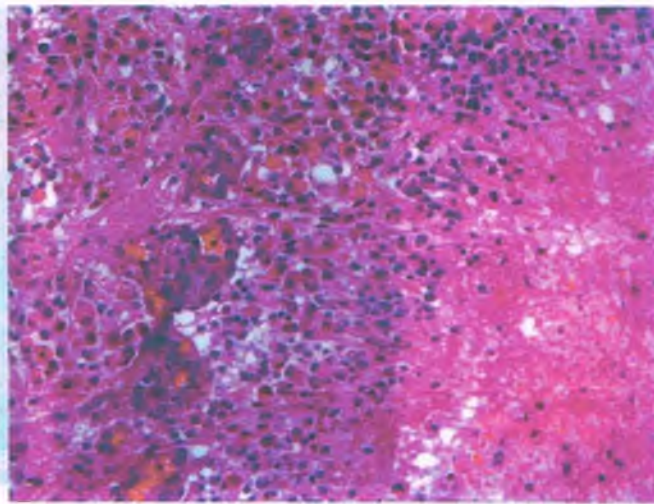
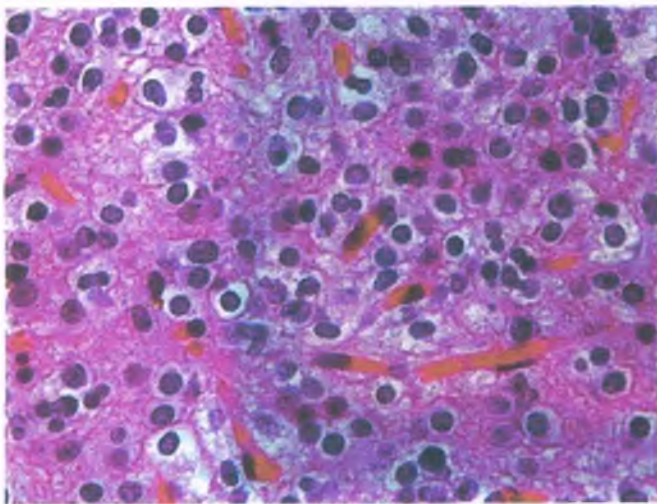


Figura 28-121. Oligodendroglioma. A. Las células de oligodendroglioma de bajo grado (Organización Mundial de la Salud de grado II) se parecen mucho a los oligodendrocitos normales, con núcleos regulares redonda rodeada de halos perinucleares. B. oligodendroglioma anaplásico (AO) muestra una mayor celularidad y actividad mitótica enérgica, con algunos tumores también el desarrollo de focos de necrosis con pseudopalisading célula tumoral.

de proliferación capilar, en ocasiones acompañados por focos de necrosis tumoral (Fig. 28-121B).

LOS EPENDIMOMAS (GRADO II DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD) SE ORIGINAN A PARTIR DE LAS CÉLULAS DE RECUBRIMIENTO EPENDIMARIO

Son neoplasias de crecimiento lento presentes en niños y adultos jóvenes que se originan a partir del recubrimiento endimario de los ventrículos cerebrales o del conducto central de la médula espinal.

En niños, la localización más habitual es la fosa posterior del cuarto ventrículo, mientras que en los adultos es más frecuente que aparezcan en el compartimiento supratentorial de cualquiera de los ventrículos o en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. Los endimomas del cuarto ventrículo tienden a ocuparlo en su totalidad y crecen hacia las cavidades laterales, e incluso en algunas ocasiones atraviesan los agujeros laterales de Luschka para entrar hasta el espacio subaracnoideo (Fig. 28-122A, B). En la médula espinal, los endimomas son los tumores intra-axiales más comunes, seguidos por el astrocitoma difuso.



PATOLOGÍA: Los endimomas crecen como masas relativamente bien delimitadas que pueden ser extirpadas quirúrgicamente. La principal característica histológica es la seudoroseta perivascular, un brazalet perivascular de procesos citoplasmáticos de las células tumorales con patrón radiante (fig. 28-122 C). También se pueden observar rosetas endimarias verdaderas, en las que las células tumorales rodean la luz central, pero esto es raro. Los endimomas expresan el antígeno de membrana epitelial (fig. 28-122 C, *retabla*) y proteína ácida fibrilar glial (fig. 28-122 D, *retabla*). La reactividad a la proteína ácida fibrilar glial con frecuencia es más intensa en las seudorosetas perivasculares, y, a diferencia del patrón membranoso de expresión del antígeno de membrana epitelial de los meningiomas, la positividad del endimoma para el antígeno de membrana epitelial se caracteriza por tener una distribución citoplasmática puntiforme y en anillos. Este patrón se correlaciona con la presencia de cilios y microvellosidades en el espacio intercelular, sellado por complejos de unión intercelulares a nivel ultraestructural. El **ependimoma anaplásico (grado III de la OMS)** presenta mayor actividad mitótica y proliferación de pilares.

Ependimoma mixopapilar (grado I de la OMS)

El endimoma mixopapilar es una variante única de bajo grado del endimoma que se desarrolla casi exclusivamente en la médula espinal de adultos a partir de remanentes endimarios situados en el cono medular o el filum terminal (fig. 28-123 A). Este tumor crece de forma lenta, originando una masa discreta, bien delimitada y alargada, localizada en la cisterna lumbar ocupada por LCR y que está cubierta por una capa externa de leptomeninges. Hay presencia de nidos y listones de células epiteloides y tumorales endimarias fusiformes intercaladas con quistes mixoides, además de rodets perivasculares de material mixoide muy evidentes (fig. 28-123 B). El inmunofenotipo es similar a otros endimomas, y está caracterizado por una respuesta positiva a ambos marcadores gliales (proteína S-100, proteína ácida fibrilar glial) y a marcadores epiteliales (antígeno de membrana epitelial). Debido a que están bien delimitados y a su localización anatómica favorable en la cisterna lumbar, la extirpación quirúrgica total es el tratamiento de elección. En algunos tumores, pueden haberse producido roturas microscópicas de la "cápsula" glial antes de la cirugía, lo que da como resultado la diseminación local del tumor en desarrollo alrededor de las raíces nerviosas de la cola equina. Estos casos son difíciles de tratar con radioterapia o quimioterapia convencionales, ya que el crecimiento lento del tumor los hace relativamente resistentes a los medicamentos inhibidores del ciclo celular.

Subependimoma (grado I de la OMS)

El subependimoma es otro glioma intraventricular de crecimiento lento que se presenta en adultos (algunos casos raros se pueden originar en la médula espinal). Estos tumores son por lo general pequeños y asintomáticos, y se identifican de manera accidental en estudios de imagen o durante la autopsia. No obstante, en algunas ocasiones, crecen obstruyendo el agujero interventricular de Monro o el agujero externo del cuarto ventrículo, lo cual origina una hidrocefalia obstructiva (fig. 28-124 A). Los subependimomas presentan cúmulos de pequeños núcleos celulares gliales uniformes separados por grandes zonas de matriz fibrilar, formada por los procesos citoplasmáticos de las células tumorales (fig. 28-124 B). La extirpación quirúrgica es curativa.

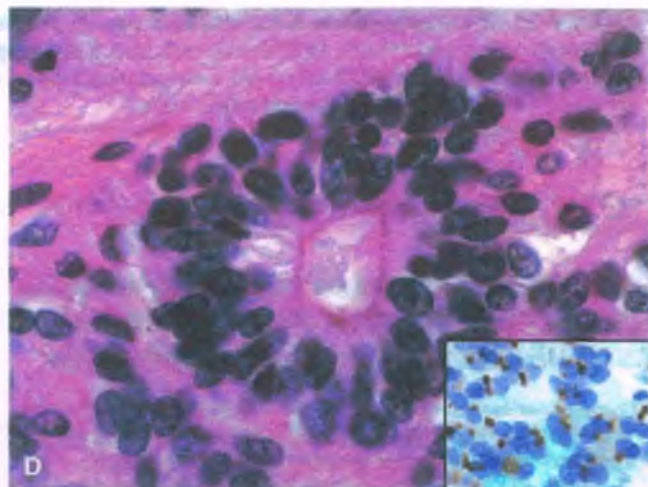
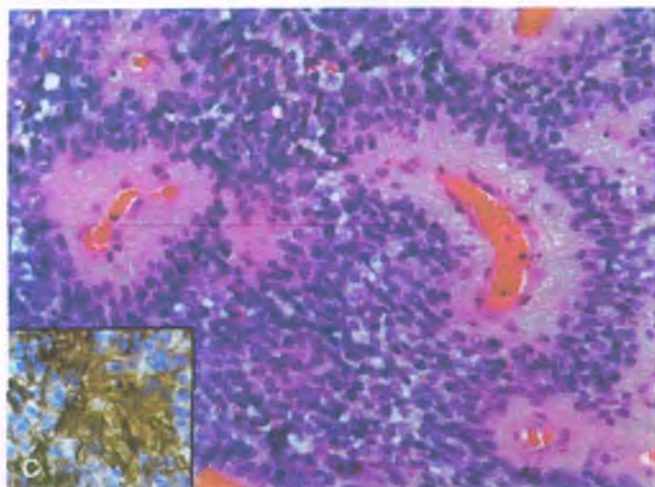
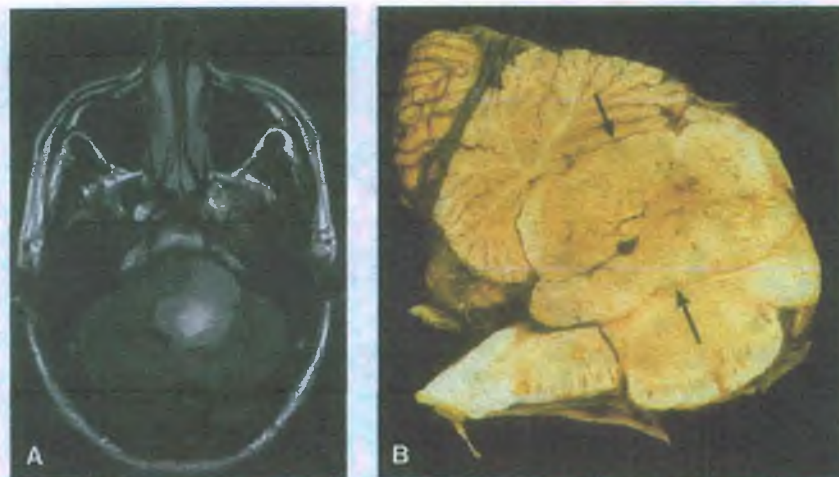


Figura 28-122. Ependimoma. A. Los ependimomas se pueden desarrollar en los ventrículos, el hemisferio cerebral o la médula espinal. Aquellos que se localizan dentro de la fosa posterior tienden a crecer a través del agujero externo ventricular (agujero mediano de Magendie y el agujero lateral de Luschka) hasta alcanzar el espacio subaracnoideo, como se observa en esta imagen de resonancia magnética. B. Muestra macroscópica de autopsia. La zona del tumor está señalada con ambas flechas. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.) C. Al microscopio, la principal característica de los ependimomas es la seudoroseta perivascular. El inmunofenotipo del ependimoma incluye un patrón puntiforme y anular secundario a reacción positiva contra antígeno de membrana epitelial (*recuadro*). D. Roseta endimaria verdadera completamente formada con respuesta inmunorreactiva al marcador de proteína ácida fibrilar glial (*recuadro*).

Los tumores del plexo coroideo se originan a partir del epitelio del plexo

A diferencia de otros tumores cerebrales comunes de la infancia, los cuales se presentan principalmente en la fosa posterior (cerebelo, cuarto ventrículo y tallo cerebral), los **papilomas del plexo coroideo (PPC; grado I de la OMS)** afectan con mayor frecuencia a los ventrículos laterales (fig. 28-125 A). En los adultos, son más frecuentes en el cuarto ventrículo. Los PPC son benignos y, debido a su localización dentro de los ventrículos, son curables mediante cirugía; sin embargo, puede presentarse diseminación hacia el LCR, lo cual empeora el pronóstico de estos casos.



PATOLOGÍA: El PPC presenta la mayoría de las características estructurales papilares del plexo coroideo normal, pero las células tumorales tienden a estar más apiñadas y por lo común presentan un patrón columnar más que cuboidal (fig. 28-125 B). El inmunofenotipo del PPC incluye la reactividad para marcadores

gliales (proteína S-100, proteína ácida fibrilar glial) y para transtiretina (prealbúmina). Se conocen dos tipos de tumor de plexo coroideo de alto grado: **PPC atípico (grado II de la OMS)**, el cual presenta mayor actividad mitótica en comparación con los tumores grado I, y el **carcinoma de plexo coroideo (grado III de la OMS)**, en el que, además del aumento de la actividad mitótica, el tumor presenta pérdida de la arquitectura papilar, reemplazada por un patrón de tumor sólido acompañado con frecuencia de atipia nuclear y pleomorfismo celular (fig. 28-125 C). Este último tipo de tumor puede invadir el tejido cerebral adyacente y tiene potencial de diseminación a través de las vías LCR. El plexo coroideo puede ser también el sitio de alojamiento de otros tipos de masas tanto neoplásicas como no neoplásicas, entre las que se incluyen el meningioma "intraventricular", el carcinoma metastásico (en especial el carcinoma de células renales) y el xantogranuloma (un tipo de masa reactiva secundaria a microhemorragia que presenta abundante cristales de colesterol y se acompaña de una reacción con células gigantes multinucleadas).

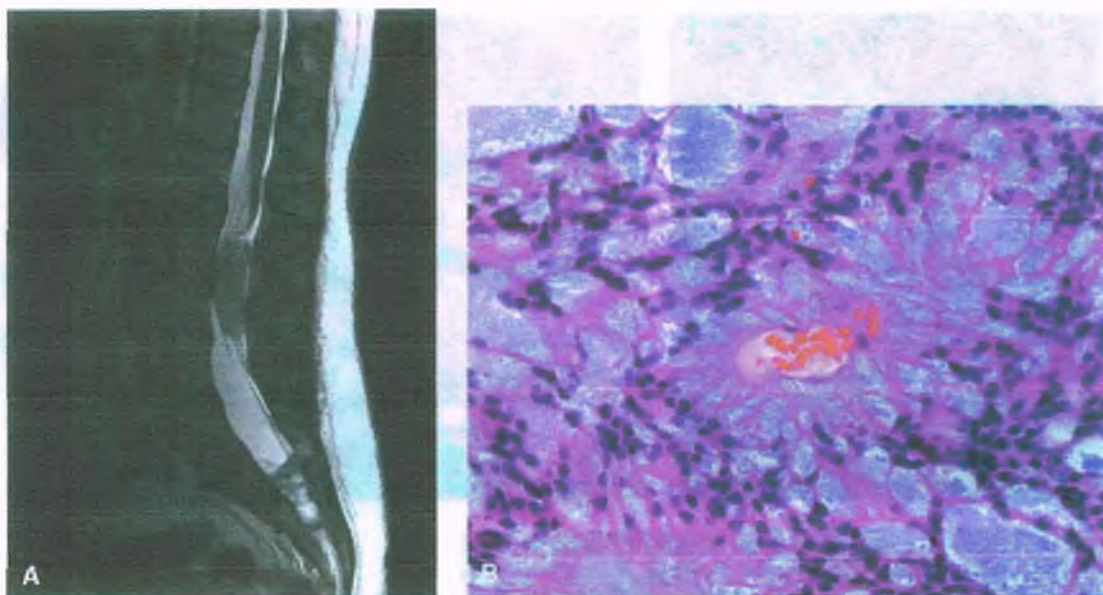


Figura 28-123. Ependimoma mixopapilar. A. Los ependimomas mixopapilares son tumores ependimarios de muy bajo grado (grado I de la OMS) que se desarrollan en los restos del canal central dentro del cono medular de la médula espinal y el filum terminal dentro de la cisterna lumbar. B. Desde el punto de vista histológico, hay presencia de microquistes mixoides y manguitos perivasculares mixoides separados por nidos y cordones de células ependimarias.

El meduloblastoma y otros tumores neuroectodérmicos primitivos (grado IV de la OMS) son muy comunes en los niños

Existen diferentes tipos de tumores neuroectodérmicos primitivos incluidos en la clasificación de la OMS, pero el meduloblastoma (MB)

es con mucho el más común y por definición se origina en el cerebelo. Su máxima incidencia es a los 7 años de edad, pero también se puede presentar en adultos entre los 20 y los 45 años de edad. Los MB de los niños por lo común crecen en la línea media del vermis, y habitualmente se extienden hasta ocupar el cuarto ventrículo (fig. 28-126 A). Por el contrario, los tumores del adulto se presentan por lo común en los hemisferios cerebelosos, aunque hay muchas excepciones tanto en

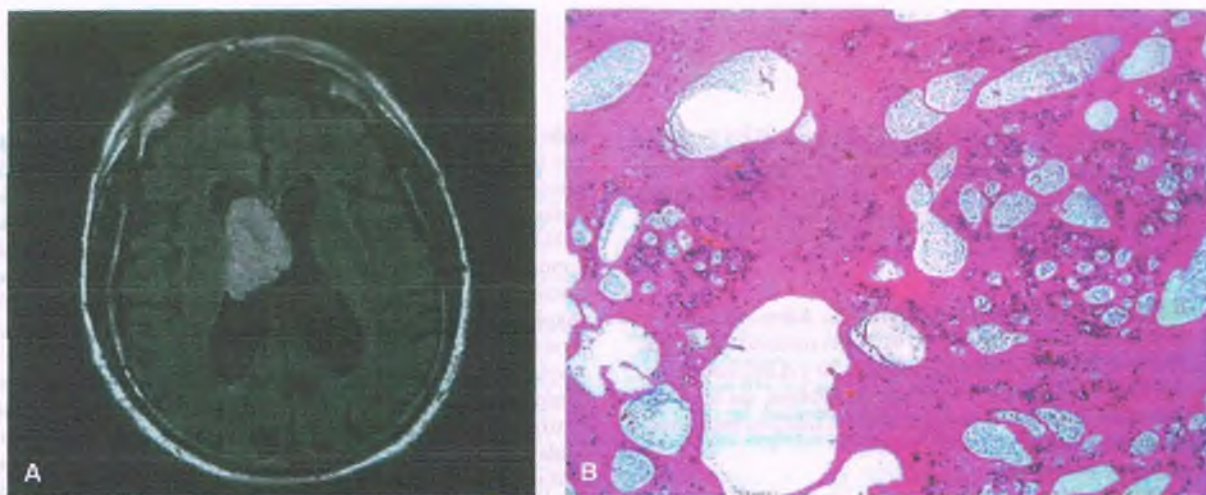


Figura 28-124. Subependimoma. A. El subependimoma es otro tumor ependimario de muy bajo grado (grado I de la OMS) que crece dentro de los ventrículos cerebrales (como se observa en esta imagen de resonancia magnética) o en casos muy raros en el interior de la médula espinal (no mostrado). B. Al microscopio el subependimoma está constituido por conos de núcleos gliales pequeños y uniformes rodeados por abundante matriz fibrilar fina compuesta por los procesos de las células tumorales. Aquellos que se localizan en los ventrículos laterales tienden a presentar degeneración microquística conforme crecen.

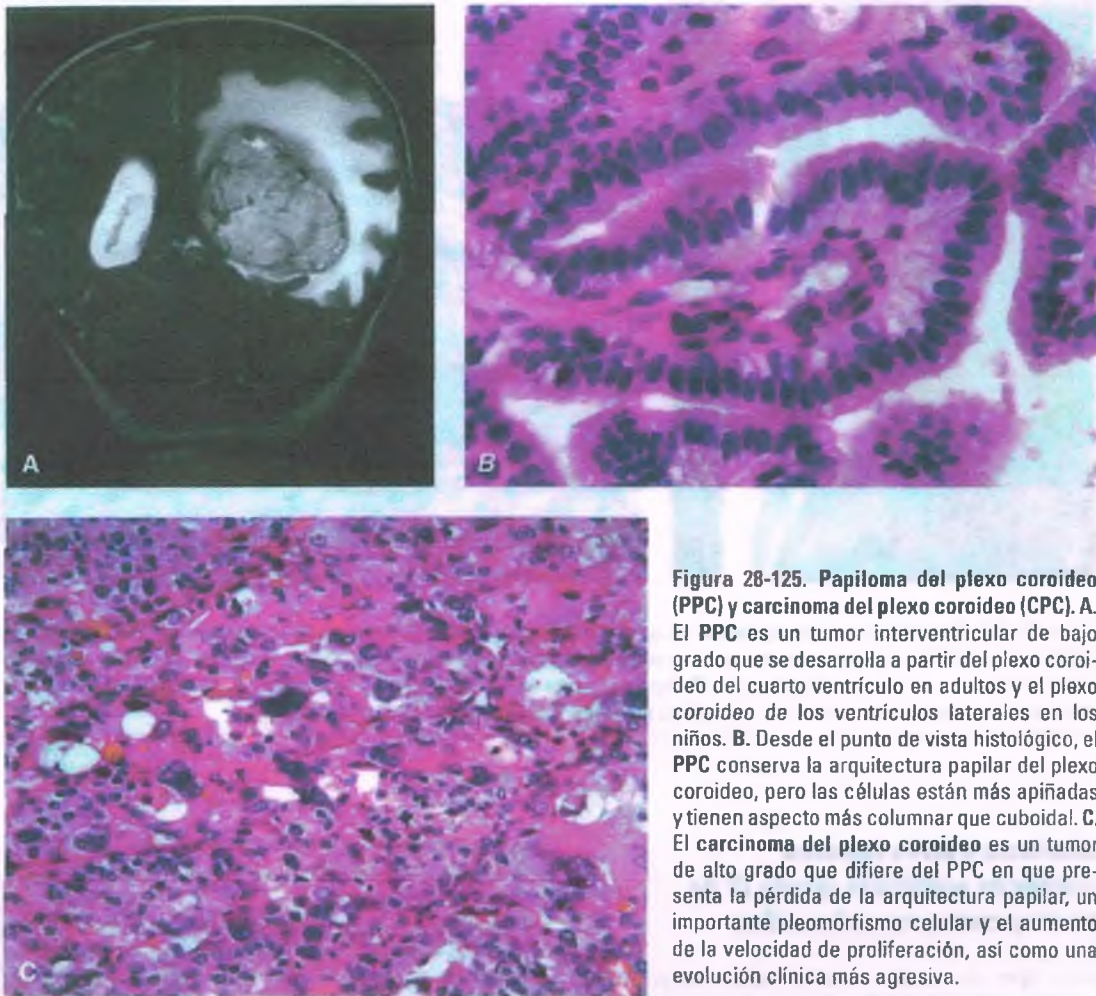


Figura 28-125. Papiloma del plexo coroideo (PPC) y carcinoma del plexo coroideo (CPC). A. El PPC es un tumor interventricular de bajo grado que se desarrolla a partir del plexo coroideo del cuarto ventrículo en adultos y el plexo coroideo de los ventrículos laterales en los niños. B. Desde el punto de vista histológico, el PPC conserva la arquitectura papilar del plexo coroideo, pero las células están más apiñadas y tienen aspecto más columnar que cuboidal. C. El carcinoma del plexo coroideo es un tumor de alto grado que difiere del PPC en que presenta la pérdida de la arquitectura papilar, un importante pleomorfismo celular y el aumento de la velocidad de proliferación, así como una evolución clínica más agresiva.

niños como en adultos. Alrededor de una tercera parte de los pacientes muestra invasión a leptomeninges al momento del diagnóstico, lo cual es un factor pronóstico negativo. Algunos indicadores de mal pronóstico son la extirpación quirúrgica parcial, la presencia de células de gran tamaño o la morfología anaplásica y la amplificación del oncogén *MYCN*.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Además del subtipo clásico más común, hay cuatro variantes reconocidas de MB; dos de ellas, el MB desmoplásico/nodular y el MB muy nodular, tienen un mejor pronóstico que el subtipo habitual; las otras dos variantes, anaplásico y de células grandes, son los subtipos más agresivos y tienen el peor pronóstico.



PATOLOGÍA: Los MB están formados por hojas de pequeñas células malignas muy compactas con aumento de la relación núcleo:citoplasma (fig. 28-126 B). Hay presencia de rosetas neuroblásticas (tipo Homer Wright) en aproximadamente el 40% de los casos. Hay gran proliferación celular. El MB desmoplásico/nodular presenta un patrón morfológico que obser-

vado de manera superficial se asemeja a tejido de ganglios linfáticos, con islotes neurocíticos libres de reticulina ("islotes pálidos") que parecen centros germinales (fig. 28-126 C, D). Esta variedad se desarrolla principalmente en los hemisferios cerebelosos de los adultos. El MB estrechamente relacionado con abundante nodularidad es el tumor de la infancia y se caracteriza por un aspecto multinodular particular tanto en los estilos de imagen como histológicos. El MB anaplásico y el MB de células grandes son variantes agresivas cuyas características morfológicas se superponen (fig. 28-126 E). El MB anaplásico se caracteriza por un importante pleomorfismo nuclear, el moldeamiento de núcleos y el envolvimiento entre células. En contraste, la variante de células grandes se caracteriza por una población monomórfica de células de gran tamaño cuyos núcleos contienen un nucléolo prominente. Ambas variantes se caracterizan por una elevada actividad proliferativa y abundante apoptosis. La mayor parte de los MB muestran diferenciación neuronal en forma de sinaptosina en el estudio inmunohistoquímico; algunos también presentan diferenciación glial focal (inmunopositivos para proteína ácida fibrilar glial). Algunos casos raros se acompañan de diferenciación miogénica o melanótica.

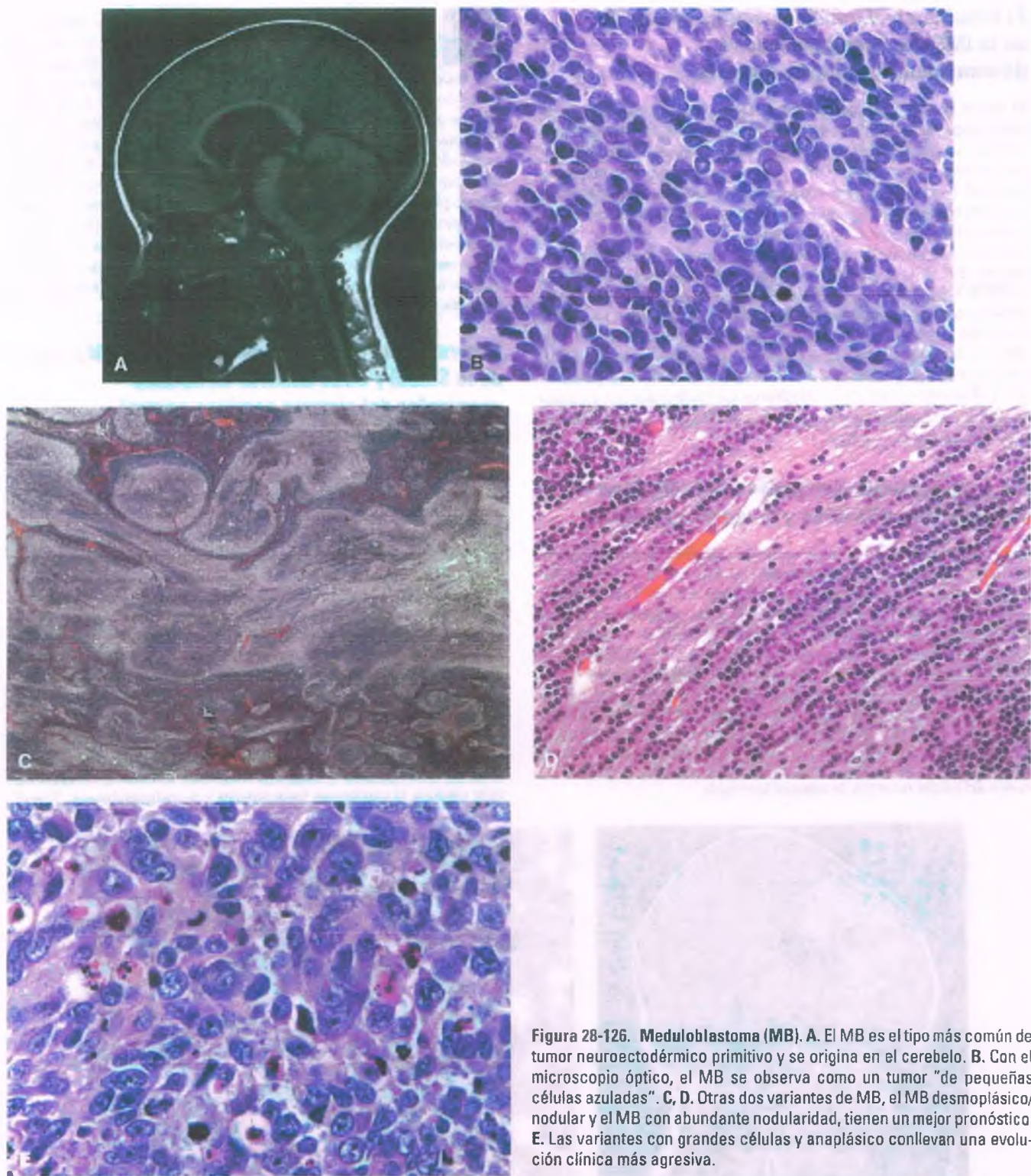


Figura 28-126. Medulloblastoma (MB). A. El MB es el tipo más común de tumor neuroectodérmico primitivo y se origina en el cerebelo. B. Con el microscopio óptico, el MB se observa como un tumor "de pequeñas células azuladas". C, D. Otras dos variantes de MB, el MB desmoplásico/nodular y el MB con abundante nodularidad, tienen un mejor pronóstico. E. Las variantes con grandes células y anaplásico conllevan una evolución clínica más agresiva.

PATOGENIA MOLECULAR: Se considera que el MB se origina a partir de las células madre de la capa granular externa fetal y/o la matriz germinal periventricular. Los estudios moleculares muestran dos vías principales implicadas, *Wnt* y *sonic hedgehog (SHH)*, en la génesis de este tumor. Las

diferencias en la activación de estas guías quizás expliquen los diferentes subtipos fenotípicos, de manera que la vía SHH está relacionada con el MB desmoplásico/nodular y el MB con abundante nodularidad, mientras que la vía Wnt sería la que da lugar a las variantes clásica común y anaplásica/de células grandes.

El tumor teratoide/rabdoide atípico (grado IV de la OMS) se caracteriza por su diferenciación a múltiples estirpes

El tumor teratoide/rabdoide atípico (TTRA) es un tumor maligno de niños pequeños que se caracteriza por su diferenciación divergente en estirpes rabdoide, epitelial, mesenquimatosa, neuronal y glial. Es más común en la fosa posterior (75%), seguido del compartimento supratentorial (25%). Las células rabdoides, con núcleos de localización excéntrica y citoplasma globular eosinófilo, rara vez constituyen todo el tumor (referido como "tumor rabdoide del SNC"), pero con mayor frecuencia son uno de los componentes de esta neoplasia maligna heterogénea (fig. 28-127). *La inactivación del gen supresor tumoral INI-1 (hSNF5/SMARCB1) a través de una mutación o supresión es la característica molecular más importante del TTRA, que sólo se detecta mediante la tinción inmunohistoquímica de la proteína INI-1 (fig. 28-127). Los tumores rabdoides de riñón comparten la misma alteración genética que el TTRA, y las mutaciones de la línea germinal de INI-1 dan como resultado el síndrome de predisposición a tumor rabdoide, con tendencia a la presentación de tumores rabdoides del SNC y sistémicos en la niñez.*

Los craneofaringiomas (grado I de la OMS) se originan en la silla turca y la región supraselar

El craneofaringioma es un tumor epitelial circunscrito, que se supone que deriva de restos de la bolsa de Rathke. Es más común en niños, pero puede presentarse en adultos. El craneofaringioma suele presentar un aspecto heterogéneo complejo, tanto sólido como quístico, en los estudios de imagen preoperatorios (fig. 28-128 A). Dado su origen y tendencia a extenderse en la región selar/supraselar, el craneofaringioma habitualmente se manifiesta mediante una mezcla de alteraciones endocrinas y visuales, referidas como compresión abajo de la hipófisis y arriba del quiasma óptico. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica; sin embargo, dada la existencia de un gran número de estructuras vitales en esta región anatómica, incluyendo nervios craneales y vasos sanguíneos, resulta imposible extirparlo por completo y los restos del tumor recurren de manera inevitable.



PATOLOGÍA: Hay dos subtipos morfológicos: adamantinomatoso, que es el más frecuente y se presenta tanto en niños como en adultos, y el papilar, que es mucho más raro y se desarrolla de forma casi exclusiva en adultos. El primero se caracteriza desde el punto de vista morfológico por la presencia de capas del epitelio escamoso con empalizada periférica prominente, degeneración hidrópica de las zonas centrales del epitelio (referidas como "retículo estrellado") y cúmulos nodulares de queratinocitos redondos ("queratina húmeda") que tienden a calcificarse (fig. 28-128 B). La compresión a largo plazo del parénquima cerebral circundante da como resultado una astrocitosis pilóide reactiva característica, con formación de abundantes fibras de Rosenthal. El craneofaringioma papilar está constituido de forma casi exclusiva por epitelio escamoso no queratinizado. Su aspecto histológico es muy uniforme en comparación con la morfología jaspeada del subtipo adamantinomatoso.

El germinoma (grado I de la Organización Mundial de la Salud) y otros tumores de células germinales del sistema nervioso central suelen invadir la glándula pineal

Los tumores de células germinales (TCG) del SNC suelen originarse en las estructuras de la línea media, en especial de la glándula pineal y la región del tercer ventrículo (fig. 28-129 A). Los germinomas se caracterizan por un patrón bifásico de su población celular, con grandes células malignas intercaladas con grupos de pequeños linfocitos reactivos (fig. 28-129 B). En algunos casos puede predominar una respuesta granulomatosa que puede ocultar el componente de células germinales neoplásicas. Estos tumores se caracterizan por una intensa reactividad inmunohistoquímica para OCT3/4 y c-kit, con respuesta positiva focal para la fosfatasa alcalina placentaria (fig. 28-129 C). En algunos casos, la respuesta positiva a gonadotropina coriónica humana- β (GCH- β) permite identificar a células aisladas del sincitiotrofoblasto. El germinoma por lo común es muy radiosensible y los pacientes pueden ser tratados con radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. Otros tumores de células germinales provenientes de la región pineal y de otros sitios del SNC incluyen el teratoma (maduro e inmaduro), el tumor de saco vitelino, el carcinoma embrionario y el coriocarcinoma. Tras el

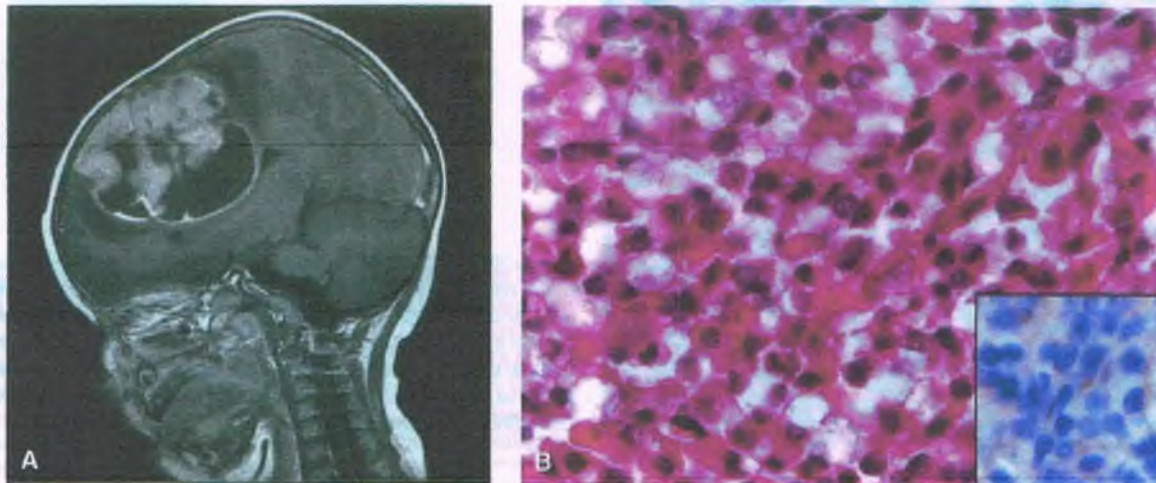


Figura 28-127. Tumor teratoide/rabdoide atípico (TTRA). A. El TTRA es una neoplasia muy maligna (grado IV de la OMS) presente en la infancia que se desarrolla en el cerebelo o, como se muestra en la imagen, en el cerebro. B. Las características histológicas varían, pero por lo general incluyen un componente de células rabdoides con muy abundante citoplasma hipereosinófilo. La característica molecular del TTRA es la mutación o supresión del gen *INI-1*, que puede ser detectada por la falta de reacción a la tinción inmunohistoquímica del núcleo celular tumoral (recuadro); las células hospedadoras normales, como aquellas del endotelio vascular, sirven como control positivo interno para esta técnica de tinción inmunohistoquímica.

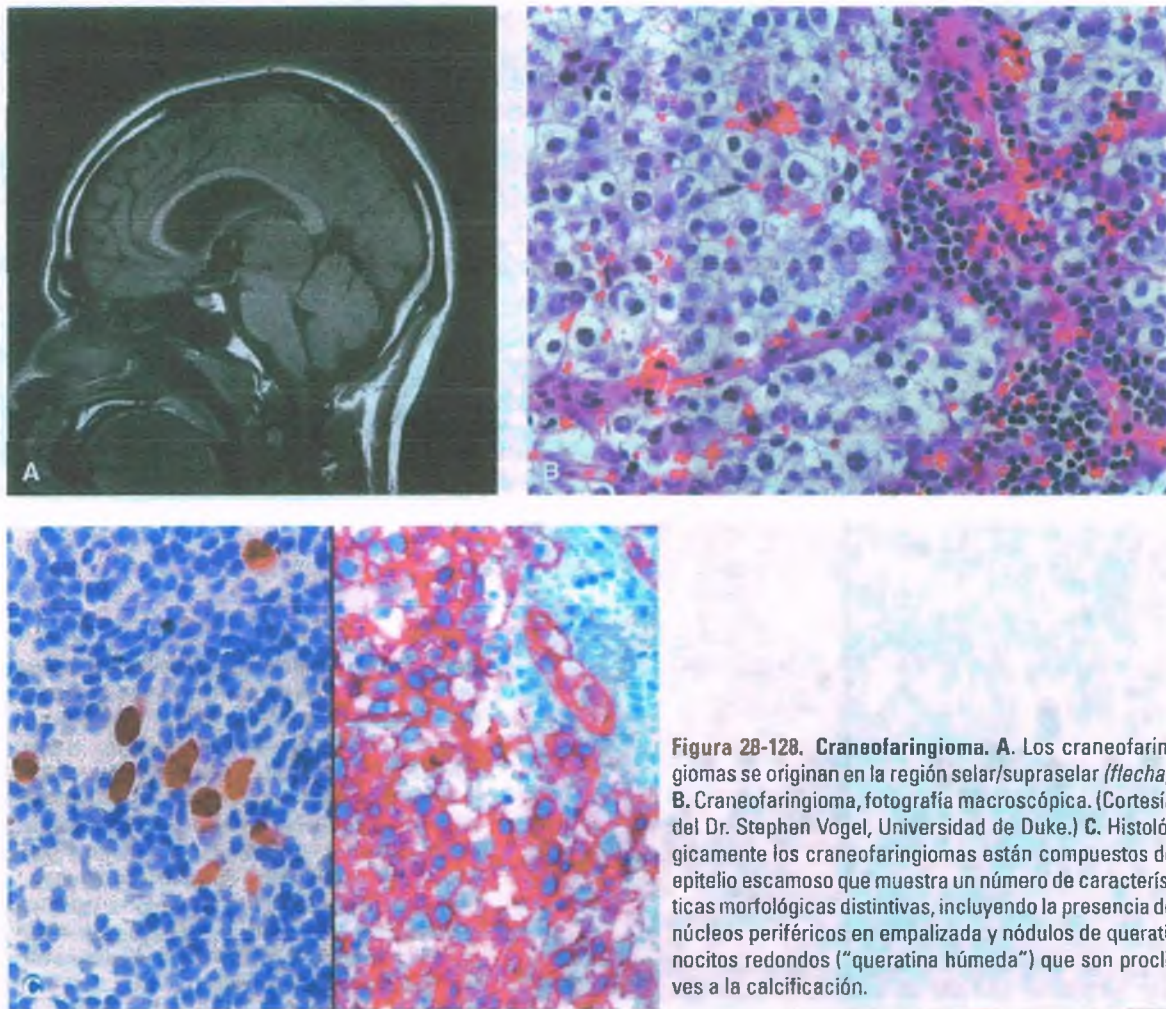


Figura 28-128. Craneofaringioma. A. Los craneofaringiomas se originan en la región selar/supraselar (flecha). B. Craneofaringioma, fotografía macroscópica. (Cortesía del Dr. Stephen Vogel, Universidad de Duke.) C. Histológicamente los craneofaringiomas están compuestos de epitelio escamoso que muestra un número de características morfológicas distintivas, incluyendo la presencia de núcleos periféricos en empalizada y nódulos de queratinocitos redondos (“queratina húmeda”) que son proclives a la calcificación.

germinoma, el teratoma es el más frecuente de este grupo que se presenta como un tumor puro (sin mezcla). Los restantes tumores de células germinales se encuentran principalmente en tumores mixtos de células germinales. El pronóstico para los tumores de células germinales no germinomatosos es menos favorable que para los germinomas puros y depende en gran medida de la extensión de la resección quirúrgica.

El hemangioblastoma (grado I de la Organización Mundial de la Salud) se presenta con mayor frecuencia en el cerebelo

Los hemangioblastomas (HB) son tumores altamente vascularizados que se originan principalmente en el cerebelo, pero también se pueden presentar en la médula espinal y en el tallo cerebral, especialmente en la enfermedad de Von Hippel-Lindau. El HB es uno de una serie de tumores del SNC circunscritos y de bajo grado que se presentan en los estudios de imagen preoperatorios como un quiste con un nódulo mural resaltado (fig. 28-130 A). De manera característica se hacen aparentes clínicamente como masas en expansión en pacientes de 20 a 40 años de edad, las células HB secretan eritropoyetina e inducen una policitemia secundaria. El HB con frecuencia es curable mediante la resección quirúrgica.

PATOLOGÍA: Las células estromales vacuoladas características del HB se encuentran en medio de una densa vascularización capilar (fig. 28-130 B). Las células estromales son el elemento neoplásico y son inmunoreactivas para la inhibina- α .

Los tumores neuronales sólo tienen diferenciación neuronal y son raros

Tales tumores son de bajo grado (grados I y II de la OMS). El gangliocitoma (grado I de la OMS) es un tumor circunscrito, muy bien diferenciado, que se compone en su totalidad de células ganglionares maduras dismórficas. Su ubicación preferida es el lóbulo temporal. El gangliocitoma displásico del cerebelo (enfermedad de Lhermitte-Duclos; grado I de la OMS) es una entidad clinicopatológica distintiva del cerebelo, se caracteriza por un importante crecimiento de la folia que se puede observar fácilmente en la RM y por su histología cortical cerebelosa desorganizada, en donde predominan grandes células ganglionares (derivadas de neuronas conocidas como células granulares). Una capa de axones mielinizados en la parte más externa de la lámina molecular, subyacente a la pía, es una característica distintiva. Se observa una asociación con el síndrome de Cowden en el 50% de los pacientes. La resección quirúrgica completa es curativa. El neurocitoma central (CN; grado II de la OMS) y el neurocitoma extraventricular (grado II de la OMS) son tumores de bajo grado que se presentan en adultos jóvenes, se originan del septo pelúcido y crecen en los ventrículos laterales, con frecuencia se extienden hacia el tercer ventrículo (fig. 28-131 B) y, al igual que las neuronas, expresan fuertemente la sinaptofisina. Los neurocitomas extraventriculares muestran patología y conducta similares, pero se localizan en el parénquima cerebral en lugar de en el ventrículo. La cirugía puede ser curativa para los tumores pequeños, sin embargo los tumores con resección parcial pueden recurrir, y los neu-

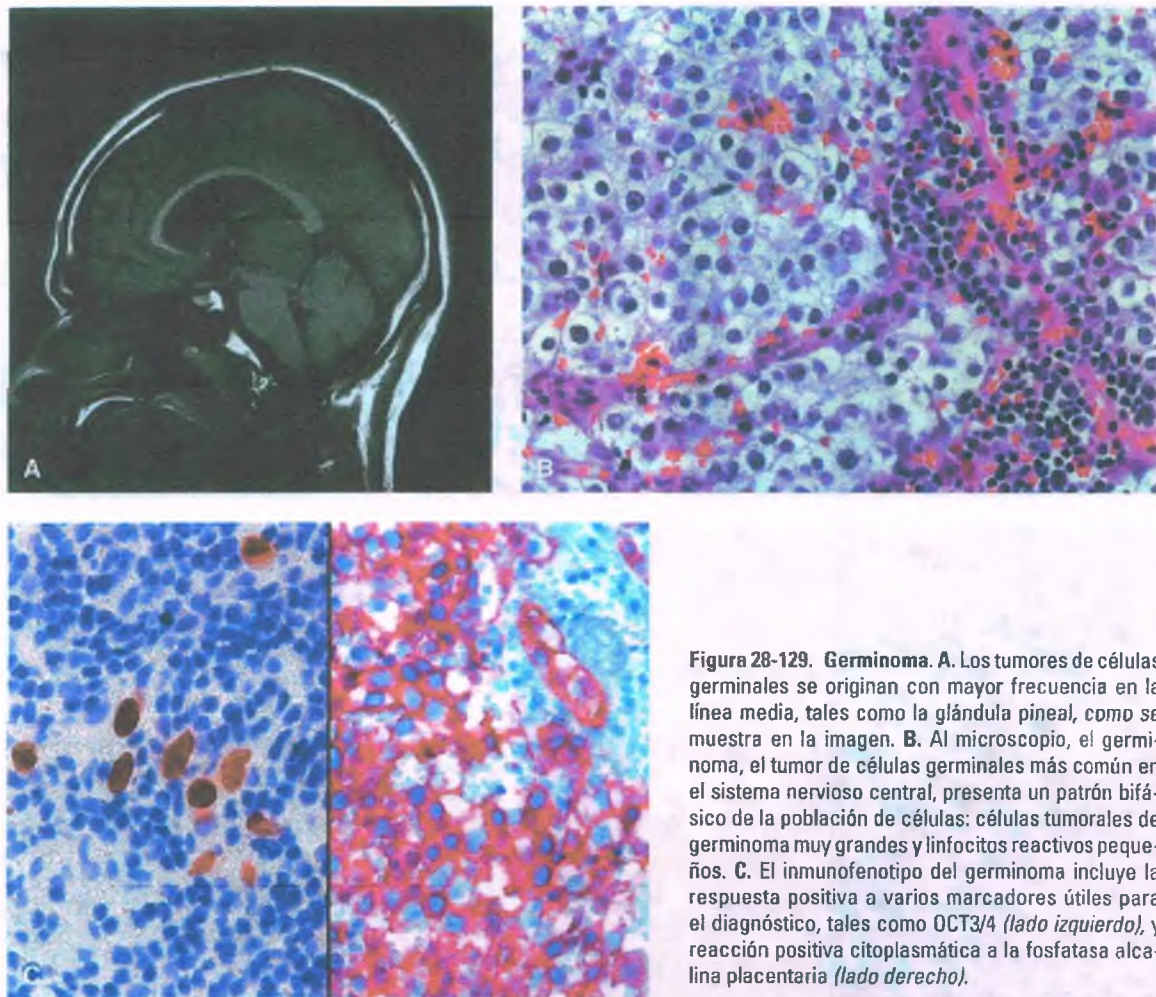


Figura 28-129. Germinoma. A. Los tumores de células germinales se originan con mayor frecuencia en la línea media, tales como la glándula pineal, como se muestra en la imagen. B. Al microscopio, el germinoma, el tumor de células germinales más común en el sistema nervioso central, presenta un patrón bifásico de la población de células: células tumorales de germinoma muy grandes y linfocitos reactivos pequeños. C. El inmunofenotipo del germinoma incluye la respuesta positiva a varios marcadores útiles para el diagnóstico, tales como OCT3/4 (*lado izquierdo*), y reacción positiva citoplasmática a la fosfatasa alcalina placentaria (*lado derecho*).

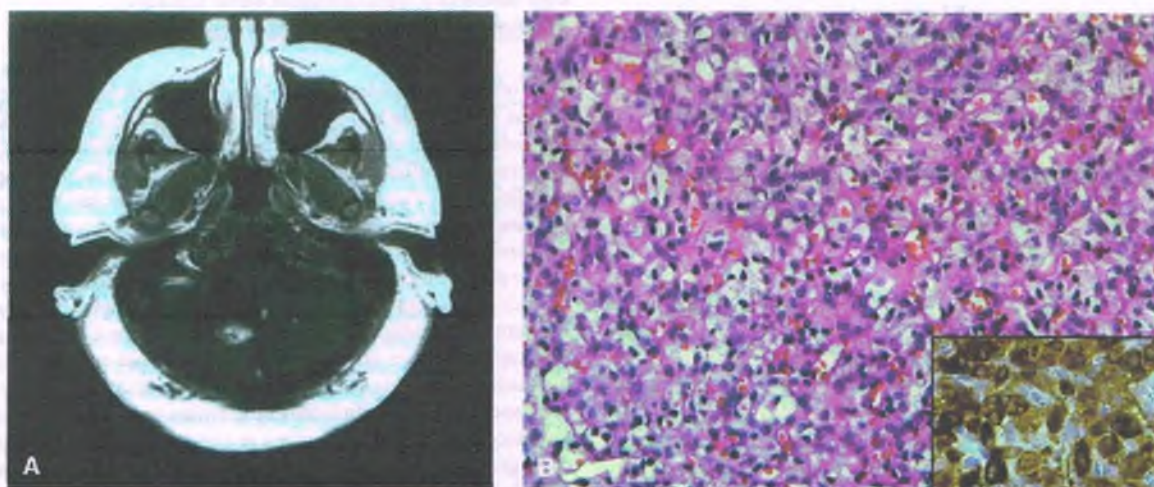


Figura 28-130. Hemangioblastoma (HB). A. El HB se origina con mayor frecuencia en el cerebelo, de manera esporádica o como parte de la enfermedad de Von Hippel-Lindau. Una presentación común en los estudios de imagen se forma de quiste con un nódulo de pared. B. Al microscopio, el HB se caracteriza por ser una neoplasia altamente vascularizada, con células del estroma neoplásicas dentro de una red capilar densa. Las células tumorales del HB presentan una respuesta positiva intensa en el citoplasma para la inhibina- α (*recuadro*).

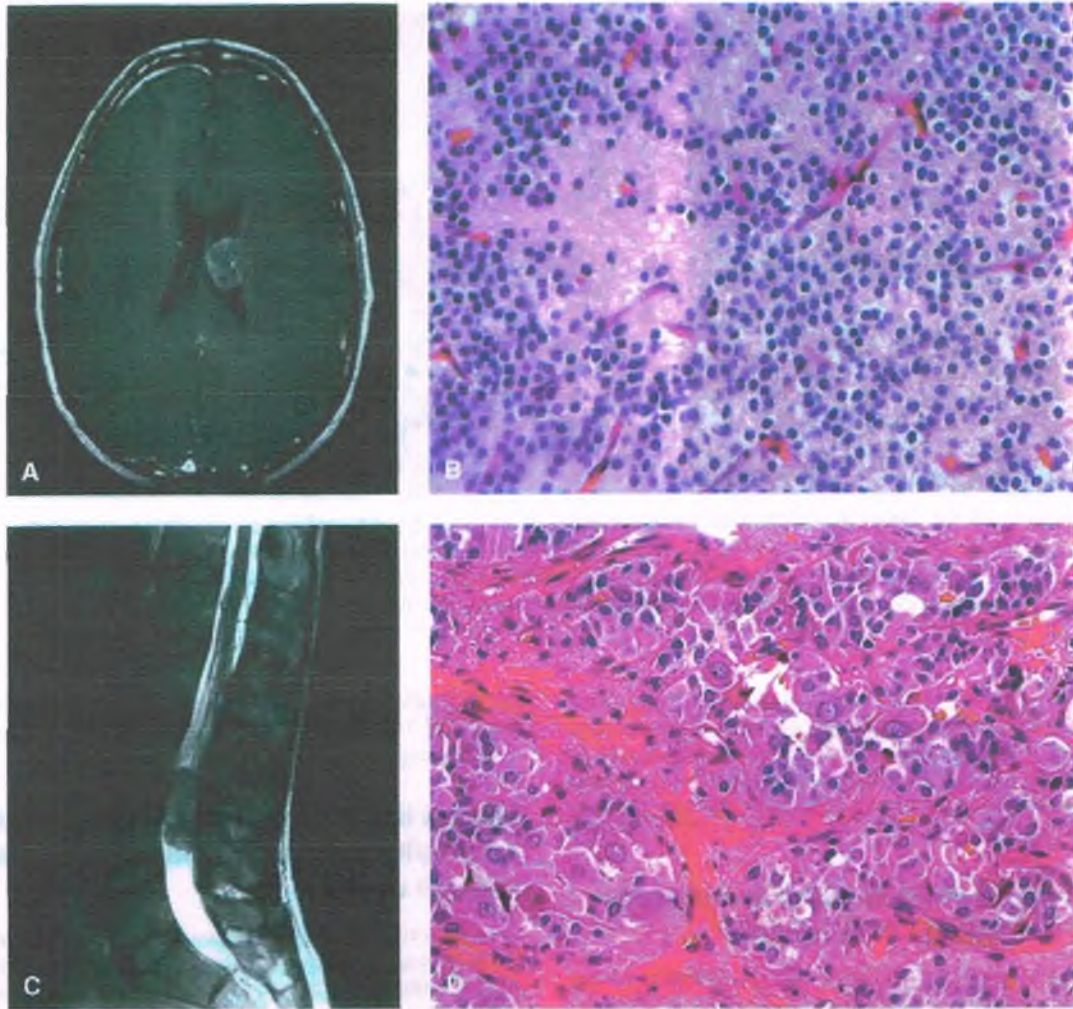


Figura 28-131. Tumores neuronales y neuroendocrinos. A. Las neoplasias del sistema nervioso central que presentan diferenciación exclusivamente neuronal/neuroendocrina son muy raras, y la gran mayoría son de bajo grado. El **neurocitoma central** es un tumor neuronal de bajo grado presente en adultos jóvenes que se desarrolla dentro del ventrículo lateral. B. Las células del neurocitoma central tienen semejanza con el oligodendroglioma (compárese con la figura 28-121 A) pero presentan un inmunofenotipo neuronal distinto, incluyendo inmunorreactividad para la sinaptofisina. C. El **paraganglioma del filum terminal** se origina, como su nombre lo indica, en la porción más distal de la médula espinal dentro de la cisterna lumbar. D. Las células tumorales del paraganglioma muestran un fenotipo neuroendocrino, con intensa reacción para sinaptofisina y cromogranina, y franca diferenciación a células ganglionares en el 25% de los casos.

rocitomas centrales pueden tener el potencial para la diseminación por el LCR.

El **paraganglioma del filum terminal (PFT; grado I de la OMS)** es un tumor neuroendocrino poco común que al igual que el ependimoma mixopilar, se origina en la cisterna lumbar a partir del cono medular o del filum terminal de la médula espinal (fig. 28-131 C). Al igual que otros paragangliomas que se originan en otros sitios del cuerpo, el paraganglioma del filum terminal presenta una estructura acinar compacta (*zellballen*) (fig. 28-131 D) con una respuesta inmunohistoquímica muy intensa para marcadores neuronales tales como la sinaptofisina y la cromogranina, y por lo general presentan diferenciación a células ganglionares. La mayoría de los tumores están “encapsulados” por una capa de leptomeninges y se tratan mediante extirpación quirúrgica.

Tumores glioneuronales mixtos

El **ganglioglioma (grados I y III de la OMS)** es un tumor bien diferenciado, bien delimitado, formado por células ganglionares neoplásicas,

con un componente gliomatosa. El sitio más común es el lóbulo temporal. El ganglioglioma es el tumor que se relaciona con mayor frecuencia con la epilepsia del lóbulo temporal (40% de los casos de epilepsia por lesión del lóbulo temporal). Las células ganglionares atípicas se encuentran entremezcladas con elementos del glioma, por lo general astrocitoma. Aunque de bajo grado (grado I de la OMS), el ganglioglioma puede evolucionar a **ganglioglioma anaplásico (grado III de la OMS)**. Independientemente del grado, el pronóstico depende del alcance de la extirpación quirúrgica.

El **tumor disembrionario neuroepitelial (grado I de la OMS)** es un tumor neuronal de bajo grado que se origina en la superficie de la corteza cerebral de los niños (fig. 28-132 A). Su localización intracortical se correlaciona con el tabla clínico habitual de crisis convulsivas de larga evolución. Otro sitio común de presentación es la porción anterior del cuerno frontal del ventrículo lateral en relación con el núcleo caudado y el septo pelúcido. Tiene una estructura multinodular caracterizada por grupos nodulares prominentes formados por pequeñas células redondas similares a oligodendroglía intercaladas con neuronas que

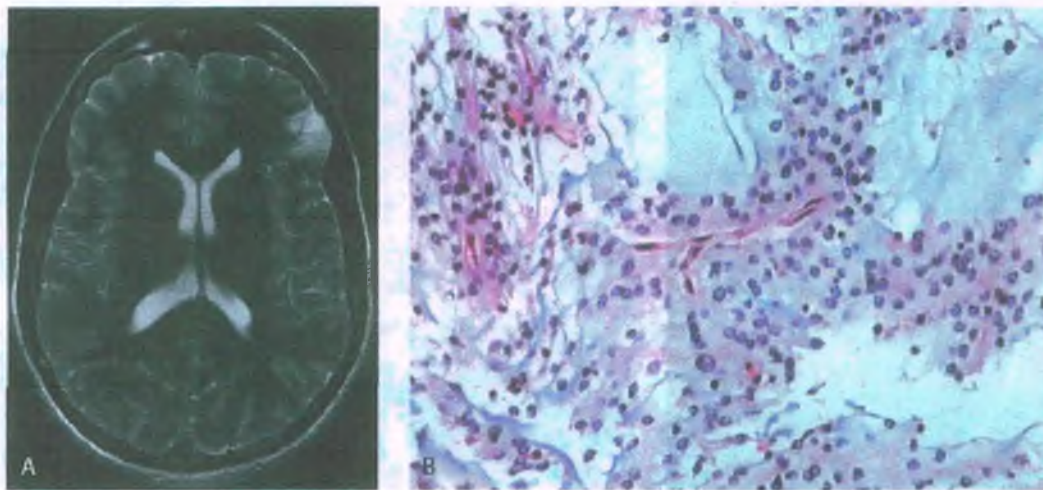


Figura 28-132. Tumor disembrionárico neuroepitelial. A. El tumor disembrionárico neuroepitelial es un tumor neuronal de muy bajo grado que produce crisis convulsivas en la infancia y se origina en la superficie de la corteza cerebral. B. El tumor disembrionárico neuroepitelial está formado por células redondas homogéneas que semejan oligodendroglía (B), pero no es infiltrativo y puede curarse mediante extirpación quirúrgica.

parecen estar “flotando” dentro de espacios quísticos situados en el parénquima cortical (fig. 28-132 B). El tumor disembrionárico neuroepitelial se asemeja al oligodendrogloma de bajo grado, pero carece de las características de translocación de este último. Pueden observarse focos de displasia cortical en la corteza peritumoral adyacente. La resección quirúrgica es curativa.

Los tumores del parénquima pineal se acompañan de diversas alteraciones de la conducta

Los tumores del parénquima pineal varían desde el **pineocitoma** de muy bajo grado (grado I de la OMS) hasta el **pineoblastoma**, que es altamente maligno (grado IV de la OMS). Entre estos dos extremos se encuentran los **tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia** (grado II o III de la OMS). Estos se describen en el capítulo 21.

Los linfomas primarios del sistema nervioso central más comunes son neoplasias de células B

Los linfomas sistémicos suelen diseminarse al SNC, pero los linfomas también pueden originarse en el sistema nervioso. Los linfomas primarios del sistema nervioso central son tumores comunes en los adultos cuya incidencia ha aumentado en las últimas décadas tanto en individuos inmunodeprimidos como en ancianos inmunocompetentes. Los linfomas primarios del SNC pueden presentar una gran variedad de **patrones en la imagen de RM**, incluyendo la superficie cortical, en la profundidad periventricular o de localización cerebelosa, tanto como lesiones únicas o múltiples (fig. 28-133 A). El diagnóstico patológico definitivo suele realizarse mediante biopsia estereotáxica; la extirpación quirúrgica no mejora la supervivencia o la respuesta al tratamiento. El linfoma primario del SNC está formado por linfocitos neoplásicos muy infiltrativos que muestran gran tendencia a invadir y extenderse hacia las paredes de los vasos sanguíneos (fig. 28-133 B). La gran mayoría corresponde a grandes tumores de células B y expresa CD20 y otros marcadores de células B (fig. 28-133 B). Son muy sensibles al tratamiento con corticosteroides, pero esta respuesta es temporal. Además, el tratamiento con esteroides puede hacer que el diagnóstico histológico del linfoma primario del SNC sea muy difícil, ya que las biopsias obtenidas después del tratamiento pueden presentar sólo gliosis y cambios reac-

tivos. La radioterapia y/o quimioterapia tienen una supervivencia promedio del 70% a 2 años y de hasta el 45% a 5 años en pacientes inmunocompetentes.

Muchos tipos diferentes de quistes benignos (no neoplásicos) se presentan en el sistema nervioso central

Se enlistan en la tabla 28-10. Algunos son de naturaleza degenerativa, por lo general identificados de forma incidental en estudios de neuroimagen realizados por alguna otra indicación o en estudios de autopsia, y muy rara vez causan síntomas de importancia clínica, tales como los quistes del plexo coroideo y los quistes de la glándula pineal. Otros, tales como los quistes aracnoideos y los quistes ependimarios, suelen

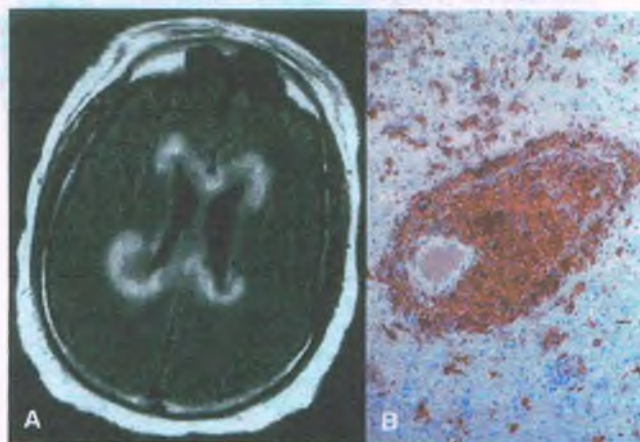


Figura 28-133. Linfoma primario del sistema nervioso central. A. Un cuadro clínico común del linfoma primario del SNC es un tumor periventricular difuso que recubre los ventrículos laterales. B. La gran mayoría de los linfomas primarios del SNC son de fenotipo difuso de grandes células B, por lo que expresan con intensidad marcadores de células B como el CD20. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Universidad de Duke.)

Tabla 28-10

Quistes del sistema nervioso central

Quiste del plexo coroideo

Quiste pineal

Quiste epidermoide

Quiste dermoide

Quiste aracnoideo

Quiste ependimario

Quiste neuroentérico (enterógeno)

Quiste de Rathke

Quiste coloide

ser asintomáticos pero en ocasiones requieren perforación quirúrgica de la pared quística para aliviar la presión y el efecto de masa que ocasionan en las estructuras circundantes. El último grupo, originado principalmente durante el desarrollo, son causa de modo relativamente común de un efecto de masa y frecuentemente requieren cirugía simple como tratamiento definitivo. El diagnóstico del tipo de quiste específico está basado en una combinación de la localización anatómica y la histología del revestimiento de la pared quística. Por ejemplo, tres quistes del SNC, el **quiste de Rathke**, el **quiste coloide** y el **quiste neuroentérico**, comparten un revestimiento epitelial virtualmente idéntico (es decir, epitelio columnar pseudoestratificado ciliado con células caliciformes) pero son diagnosticados fácil y confiablemente basándose en la localización anatómica: los quistes de Rathke surgen en la región selar/supraselar, los quistes coloides en el techo del tercer ventrículo cerca del agujero de Monro y los quistes neuroentéricos en el espacio subaracnoideo anterior a la médula del tronco encefálico o la espina dorsal cervical (fig. 28-134). Los **quistes de inclusión epitelial** (quistes epidermoides y dermoides) se distinguen por su revestimiento y su contenido quístico, mostrando los epidermoides solamente epitelio escamoso estratificado queratinizante y contenido de láminas de escamas aplanadas anucleadas, y los dermoides muestran una pared que incluye apéndices dérmicos, tales como glándulas sebáceas y folículos pilosos, contenido que incluye no solo escamas anucleadas sino también cabello enmarañado (fig. 28-134).

Las metástasis son los tumores más comunes del sistema nervioso central

Los tumores metastásicos rebasan por mucho en número a los tumores primarios del SNC, y la enfermedad metastásica del SNC es uno de los principales problemas clínicos. Las series de autopsias muestran que hasta un 25% de los pacientes con cáncer sistémico tienen metástasis del SNC subyacentes. El sitio más común para la metástasis cerebral es la unión de las sustancias gris y blanca de la corteza cerebral, pero cualquier región del SNC puede ser afectada, incluyendo el plexo coroideo, la glándula pineal y la hipófisis. Los tumores primarios más comunes que involucran el SNC son los de pulmón (tanto en hombres como en mujeres), el cáncer de mama, el melanoma, el renal y el del aparato gastrointestinal. En más de la mitad de los casos, las metástasis son múltiples (fig. 28-135 A), y los patrones metastásicos pueden reflejar el tipo de tumor. Por ejemplo, la metástasis del SNC desde los cánceres gastrointestinales, de mama, de próstata y uterinos son frecuentemente solitarias, mientras que aquellas provenientes de un carcinoma pulmonar y un melanoma son por lo general múltiples. Una forma muy rara de metástasis múltiple, llamada metástasis militar ("encefalitis carcinomatosa"), en la cual numerosas metástasis

minúsculas se encuentran dispersas en todo el cerebro, se relaciona con frecuencia con el adenocarcinoma de pulmón. La metástasis a los huesos craneales y las vértebras generalmente se originan en la próstata, la mama, el riñón, la glándula tiroidea, el pulmón o un linfoma/leucemia (fig. 28-135 B). El cáncer de mama por lo general produce metástasis aisladas en la duramadre. Las metástasis aisladas en las leptomeninges y el espacio subaracnoideo son más comunes con los adenocarcinomas de pulmón, de mama y gástrico, los tumores hematopoyéticos y el melanoma. El carcinoma de próstata frecuentemente se disemina al cráneo y a la columna, pero rara vez involucra el parénquima cerebral. Algunos cánceres muy comunes, tales como el carcinoma cervicouterino, rara vez producen metástasis al SNC.

El efecto masivo dañino en el parénquima del SNC circundante causado por la enfermedad metastásica tiene varios componentes etiológicos subyacentes: 1) el crecimiento tumoral en sí mismo; 2) el edema vasógeno suscitado relativo en el tejido cerebral circundante; 3) la hemorragia intratumoral, la cual puede ser considerable (los primarios especialmente propensos a sangrar incluyen melanoma, carcinoma de célula renal y coriocarcinoma), y 4) dependiendo del sitio anatómico exacto de la metástasis, el hidrocefalo obstructivo puede ser un contribuyente temprano al efecto masivo, como cuando las metástasis al cerebro medio causan oclusión del acueducto cerebral.

Los neoplasias intracraneales a menudo se asocian con tumores extracraneales

Los trastornos hereditarios graves asociados con tumores del SNC y las bases genéticas de los síndromes principales son listados en el tabla 28-8. En algunos, los neoplasmas de los órganos sistémicos son más prominentes, pero los tumores del sistema nervioso también pueden producirse. Por ello, los gliomas malignos se producen en el síndrome Li-Fraumeni, y los meduloblastomas están asociados con los tumores gastrointestinales del síndrome de Turcot.

Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville)

La esclerosis tuberosa es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por hamartomas (tuberosidades) del cerebro, retina y víscera, así como diversas neoplasias. Es el resultado de la migración desordenada y el retraso en la maduración del neuroectodermo, lo que conlleva la formación de "tuberosidades" en la corteza cerebral y de astrocitomas de células gigantes subependimarias (fig. 28-120). Las tuberosidades son pequeñas zonas corticales discretas constituidas por células anormales con características gliales y neuronales. Los astrocitomas subependimarios de células gigantes asemejan "gotas de parafina". Además de las lesiones intracraneales, el síndrome incluye 1) angiofibromas faciales (adenoma sebáceo), 2) rabiomiomas cardíacos y 3) tumores del mesénquima del riñón (angiomoliopomas). La mayoría de los pacientes tiene crisis convulsivas y retraso mental. Es producida por mutaciones en dos genes: *TSC1* (9q34), que codifica para la síntesis de una proteína llamada hamartina, y *TSC2* (16p13), que codifica para la tuberina, una proteína con homología con la proteína activadora de la guanosina trifosfatasa (GTPasa). Ambos, son genes supresores tumorales (v. cap. 5).

Síndrome de Sturge-Weber (angiomatosis encefalofacial)

El síndrome de Sturge-Weber es un trastorno congénito no familiar raro, caracterizado por angiomas del cerebro y la cara. La lesión facial es usualmente unilateral y es conocida como **mancha de vino de Oporto** (*nevus flammeus*). Las leptomeninges muestran angiomas grandes, que en casos graves pueden ocupar todo un hemisferio. A menudo, la calcificación cerebral y la atrofia subyacen a los angiomas intracraneales (fig. 28-136). La relación entre los angiomas de la cara y el cerebro ha sido

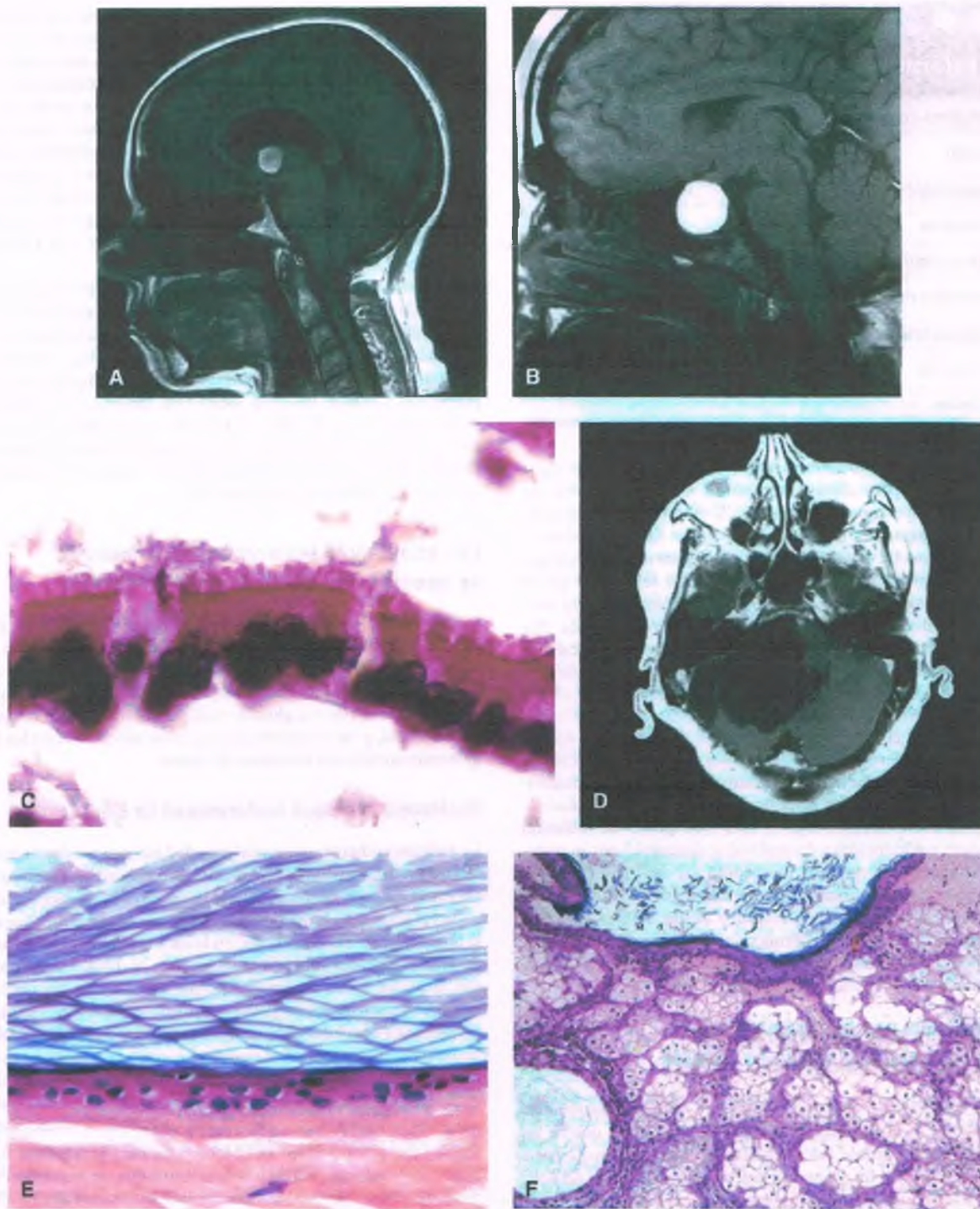


Figura 28-134. Quistes del sistema nervioso central. **A.** Los quistes coloides surgen en el techo rostral del tercer ventrículo. **B.** Los quistes de Rathke están localizados en la región selar/supraselar. **C.** Ambos quistes muestran un revestimiento epitelial muy similar, consistente en epitelio columnar pseudoestratificado ciliado con células caliciformes. **D.** Un sitio anatómico favorecido por los quistes epidermoides es el ángulo pontocerebeloso. **E.** Los quistes epidermoides difieren de los quistes dermoides en que el revestimiento de los epidermoides está compuesto sólo por epitelio escamoso queratinizante. **F.** Los dermoides también incluyen apéndices anexiales, tales como glándulas sebáceas y folículos pilosos.

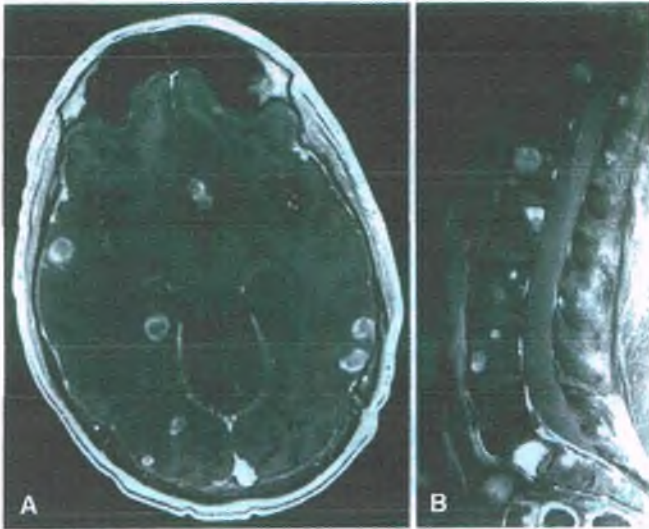


Figura 28-135. Metástasis. Las metástasis al sistema nervioso central por lo general ocasionan múltiples lesiones tanto en el cerebro (A) como en la médula espinal (B). C. Las masas tumorales metastásicas virtualmente presentan bordes muy nítidos "en relieve", con el tejido cerebral adyacente, como se muestra en este carcinoma metastásico con tinción inmunohistoquímica para queratina.

atribuida a la continuidad del suministro vascular durante el desarrollo embrionario del telencéfalo y la piel que lo recubre. En la mayoría de los casos, el síndrome de Sturge-Weber se relaciona con retraso mental.

SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Anatomía

El sistema nervioso periférico (SNP) es externo al cerebro y la médula, e incluye 1) nervios craneales, 2) raíces medulares dorsales y ventrales, 3) nervios espinales y su continuación, y 4) ganglios. Los nervios periféricos contienen fibras somáticas motoras, somáticas sensitivas, viscerales sensitivas y autonómicas. Las fibras somáticas motoras y autonómicas preganglionares se originan en los cuerpos celulares de las neuronas localizadas en el SNC. Las fibras sensitivas y autonómicas posganglionares

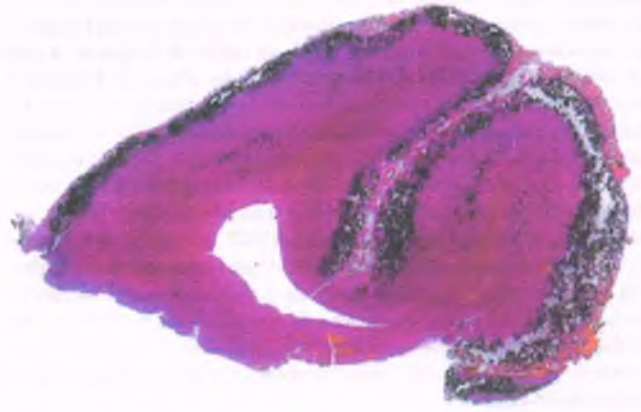


Figura 28-136. Síndrome de Sturge-Weber. Porción de la corteza cerebral recubierta por un angioma capilar que invade las leptomeninges acompañada de calcificación cortical (en morado).

se originan en los cuerpos de las células neuronales localizadas en los ganglios de los nervios craneales, las raíces dorsales y los nervios autónomos. Las neuronas y las células satélite de los ganglios y todas las células de Schwann provienen de la cresta neural embrionaria. Los nervios periféricos, excepto los ganglios, poseen una barrera hemática similar a la barrera hematoencefálica. El tejido conjuntivo endoneural rodea a cada una de las fibras nerviosas, las cuales se encuentran agrupadas en fascículos cubiertos por la vaina perineural. El tejido conjuntivo epineural une los fascículos y contiene las arterias nutricias. Las

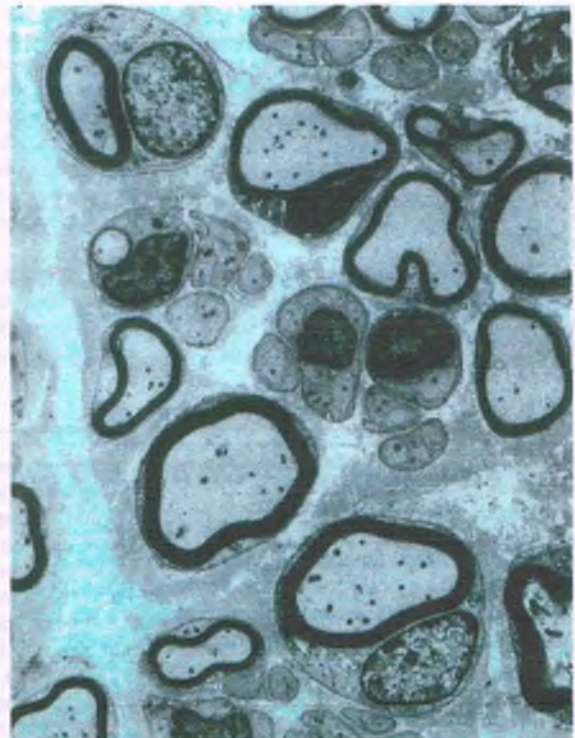


Figura 28-137. Estructura de un nervio periférico. Microfotografía electrónica de un nervio periférico en la que se observan fibras mielinizadas intercaladas con grupos de fibras sin mielinizar. Obsérvese que a diferencia de los axones mielinizados, varios axones sin mielinizar comparten una célula de Schwann.

fibras nerviosas periféricas pueden estar o no mielinizadas (fig. 28-137). Las fibras mielinizadas tienen un diámetro de 20 μm , pero las desmielinizadas son mucho más pequeñas, con un calibre de 0,4 μm a 2,4 μm . La mielina es producida en el plasmalema de las células de Schwann y es indispensable para el sistema saltatorio de conducción nerviosa. La mielina derivada de las células de Schwann presente en el SNP y la mielina derivada de los oligodendrocitos presente en el SNC tienen una composición similar de lípidos, pero difieren considerablemente en su composición de proteínas. La proteína amielínica cero y la proteína amielínica periférica 22 están limitadas al SNP. Las células de Schwann forman la vaina tanto de las fibras mielinizadas como no mielinizadas. Los axones determinan cuándo la célula de Schwann que lo recubre se transforma en una célula productora de mielina. El grosor de la capa de mielina, la distancia entre un nodo y otro (es decir la distancia entre dos nodos de Ranvier) y la velocidad de conducción son proporcionales al diámetro del axón.

Reacciones al daño

Las fibras nerviosas periféricas presentan un número limitado de reacciones ante la lesión (fig. 28-138). Los principales tipos de daño a las fibras nerviosas son degeneración axonal y desmielinización segmentaria. Las fibras nerviosas periféricas difieren de las del SNC en que tienen una importante capacidad funcional de regeneración y nueva mielinización.

La degeneración axonal se debe a una lesión directa del axón o del cuerpo de las neuronas

La degeneración (necrosis) de los axones se presenta en muchas neuropatías y puede estar limitada a la porción distal del axón o afectar tanto al axón como al cuerpo celular neuronal (fig. 28-139). La degeneración axonal es seguida con rapidez por la destrucción de la vaina de mielina y la proliferación de células de Schwann. La degradación de la mielina es iniciada por las células de Schwann y concluida por los macrófagos, los cuales infiltran el nervio después de 3 días de iniciada la degeneración axonal. Si este proceso se limita a la porción distal del axón, los axones en regeneración brotan en 1 semana a partir del extremo axonal proximal intacto. Existen varios tipos de degeneración axonal.

DEGENERACIÓN AXONAL DISTAL: En muchas neuropatías, la degeneración axonal se limita a los extremos distales de las fibras más largas y de mayor grosor (fig. 28-138 B). Las neuropatías periféricas caracterizadas por degeneración selectiva de los axones distales se cono-

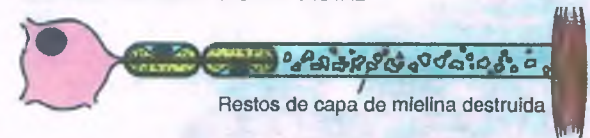
cen como **neuropatías con destrucción retrógrada (axonopatías distales)** y habitualmente se observan en las neuropatías distales ("dependientes de longitud" o en "guantes y medias").

NEURONOPATÍA: La degeneración axonal puede ser resultado de la muerte de los cuerpos neuronales, como sucede en la ganglionitis autoinmunitaria de raíces dorsales (fig. 28-138 C). Las neuropatías con daño selectivo de los cuerpos neuronales se denominan **neuronopatías**

A. FIBRA MIELINIZADA INTACTA



B. DEGENERACIÓN AXONAL DISTAL



C. DEGENERACIÓN DEL CUERPO Y AXÓN NEURONAL



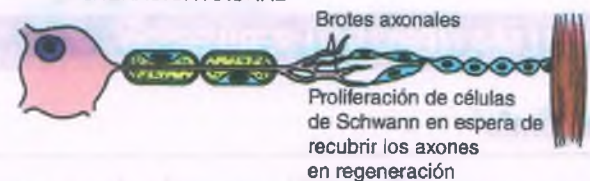
D. DESMIELINIZACIÓN SEGMENTARIA



E. REMIELINIZACIÓN



F. REGENERACIÓN AXONAL



G. FIBRA NERVIOSA REGENERADA



Figura 28-138. Respuestas básicas al daño de las fibras nerviosas periféricas. **A. Fibra mielinizada intacta.** El axón se encuentra aislado por vainas de mielina producidas por las células de Schwann. **B. Degeneración axonal distal.** Se aprecia degeneración axonal distal, y la vaina de mielina que corresponde a este segmento presenta degeneración secundaria. El músculo estriado muestra atrofia por desnervación. **C. Degeneración de cuerpos celulares y axones.** La degeneración afecta a los cuerpos de las células neuronales y todo su axón. Las vainas de mielina que acompañan al axón también presentan daño. **D. Desmielinización segmentaria.** Hay degeneración de la vaina de mielina producida por la célula de Schwann, lo cual deja a un segmento axonal sin recubrimiento de mielina. El axón subyacente se mantiene intacto. **E. Remielinización.** Hay proliferación de células de Schwann que cubren el segmento desmielinizado del axón, elaborando una nueva vaina de mielina. Las células de Schwann que llevan a cabo la remielinización

y son mucho menos comunes que las axonopatías distales. Hay muy poca posibilidad de recuperación de la función en la neuronopatía debido a que la muerte del cuerpo celular neuronal impide la regeneración axonal.

DEGENERACIÓN WALLERIANA: Este término se refiere a la degeneración axonal que tiene lugar en un nervio distal al sitio de amputación o machacamiento del nervio. Si el corte no es demasiado proximal, el nervio puede regenerarse.

La desmielinización segmentaria se produce por daño directo a las células de Schwann o por una alteración axonal primaria

La pérdida de mielina en uno o más segmentos entre nodos (internodal) a lo largo de la fibra mielinizada es reflejo de la disfunción de las células de Schwann (fig. 28-138 D). Esta situación puede ser causada por un daño directo a las células de Schwann o a la vaina de mielina (**desmielinización primaria**), o puede ser resultado de anomalías axonales subyacentes (**desmielinización secundaria**).

La pérdida de la vaina de mielina no se acompaña de la degeneración del axón que recubre. Los macrófagos infiltran el nervio y eliminan los restos de mielina. La degeneración de la mielina internodal es seguida por 1) la proliferación de células de Schwann, 2) la restauración de la mielina en los segmentos desmielinizados y 3) la recuperación de la función. Los segmentos remielinizados tienen una longitud más corta entre un nodo y otro (fig. 28-138 E). Los episodios repetidos de desmielinización y remielinización segmentaria de los nervios periféricos, como sucede en las neuropatías desmielinizantes crónicas, favorecen la acumulación de células de Schwann supernumerarias rodeando los axones (**bulbos de cebolla**) y un aspecto clínico de aumento de volumen (**neuropatía hipertrófica**).

Neuropatías periféricas

La neuropatía periférica es un proceso que afecta el funcionamiento de uno o más nervios periféricos. La enfermedad puede estar limitada al sistema nervioso periférico, e involucrar tanto el sistema nervioso central como el periférico como a múltiples nervios de diferentes órganos. Las neuropatías periféricas se presentan en todos los grupos de edad y pueden ser hereditarias o adquiridas.

Hay muchas causas de neuropatía periférica (tabla 28-11). **La diabetes mellitus es la causa más común de neuropatía periférica generalizada en Estados Unidos.** Otras causas comunes son enfermedades hereditarias, alcoholismo, insuficiencia renal crónica, medicamentos neurotóxicos, enfermedades autoinmunitarias, paraproteinemia, carencias nutricionales, infecciones, cáncer y traumatismos.



PATOLOGÍA: Los hallazgos patológicos presentes en la mayoría de las neuropatías se limitan a degeneración axonal, desmielinización segmentaria o ambas. Cuando predomina la degeneración axonal, la neuropatía se clasifica como **neuropatía axonal**; cuando predomina la desmielinización segmentaria, la neuropatía se denomina **neuropatía desmielinizante**. **La mayor parte de las neuropatías (80 al 90%) es axonal y de tipo retrógrado (neuropatía axonal distal).** Los estudios de electrofisiología con frecuencia ayudan a diferenciar entre las neuropatías axonales y desmielinizantes. La velocidad de conducción del nervio es cercana a lo normal en las neuropatías axonales, pero notablemente disminuida en las neuropatías desmielinizantes. Las neuropatías axonales tienen muchas causas, pero las desmielinizantes sólo un número limitado. La diferencia entre las neuropatías axonal y desmielinizante es de utilidad clínica. La última es por lo general de

Tabla 28-11

Clasificación etiológica de las neuropatías

Neuropatías de origen inmunitario

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré)

Neuropatía axonal motora aguda (y sensitivas) (forma axonal del síndrome de Guillain-Barré)

Síndrome de Fisher

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

Neuropatía motora multifocal

Ganglionitis de raíces dorsales (neuronopatía sensitivas)

Neuropatía desmielinizante asociada a paraproteinemia por inmunoglobulina M (IgM)

neuropatía vasculítica (vasculitis sistémica, enfermedades del tejido conjuntivo, crioglobulinemia)

Neuropatías metabólicas

Polineuropatía y mononeuropatía diabética

Neuropatía urémica

Polineuropatía del enfermo crítico

Neuropatía hipotiroidea

Neuropatía acromegálica

Neuropatías nutricionales

Neuropatía secundaria a deficiencia de vitaminas B₁, B₆, B₁₂ o E

Mielopatía por deficiencia de cobre

Neuropatía posgastrectomía

Neuropatía alcohólica

Neuropatías inducidas por medicamentos y sustancias tóxicas (tabla 28-12)

Neuropatía amiloidea (amiloidosis por cadenas ligeras y polineuropatía amiloidea familiar)

Neuropatías hereditarias (tablas 28-13 y 28-14)

Neuropatías secundarias a infecciones

Lepra

Virus de la inmunodeficiencia humana

Citomegalovirus

Hepatitis B y C (neuropatía vasculítica o PDIC)

Herpes óster

Enfermedad de Lyme

Difteria (neuropatía tóxica)

Neuropatía paraneoplásica

Neuropatía sarcoides

Neuropatía por radiación

Neuropatía traumática

Polineuropatía axonal idiopática crónica

causa hereditaria, inmunitaria e inflamatoria o relacionada con una paraproteinemia por IgM.

Muchas neuropatías no presentan características histológicas específicas de la enfermedad más allá de la pérdida de axones o desmielini-

zación, por lo que la correlación clínico-patológica es indispensable para establecer la causa. En un pequeño grupo, se puede establecer el origen específico, como sucede en la arteritis necrosante (neuropatía vasculítica), la inflamación granulomatosa (por lepra, sarcoidea), los depósitos de amiloide (neuropatía amiloidea), las alteraciones de la vaina de mielina (neuropatía paraproteínica por IgM, neuropatía hereditaria con susceptibilidad a parálisis por presión) o la acumulación anormal dentro de las células de Schwann (leucodistrofia) o los axones (neuropatía por axones gigantes).



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las principales manifestaciones clínicas de la neuropatía periférica son debilidad muscular, atrofia muscular, de la sensibilidad, parestesias, dolor y disfunción autonómica. Puede afectar de manera preferente o equiparable las funciones motora, sensorial o autonómica. Las alteraciones sensitivas pueden deberse a un predominio de lesión de las fibras de mayor diámetro (especializadas en la sensibilidad a la posición y la vibración) o las de menor diámetro (para dolor y temperatura). La neuropatía puede ser aguda (días a semanas), subaguda (semanas a meses) o crónica (meses a años). La enfermedad puede estar localizada en la raíces de los ganglios dorsales (**neuronopatía sensitiva**), las raíces nerviosas (**radiculopatía**), un solo nervio (**mononeuropatía**) o varios de ellos (**mononeuropatía múltiple**). También pueden ser difusas y simétricas, involucrando nervios periféricos (**polineuropatía**) o las raíces nerviosas (**polirradiculoneuropatía**).

La neuropatía diabética tiene diferentes presentaciones clínicas

La neuropatía periférica es una complicación común de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. La neuropatía puede manifestarse como polineuropatía sensorimotora distal, neuropatía autonómica, mononeuropatía o mononeuropatía múltiple. Las mononeuropatías pueden afectar a los nervios craneales (neuropatía craneal), las raíces nerviosas o los nervios periféricos proximales. **La forma más común de neuropatía diabética es la polineuropatía distal, de predominio sensitivo.**



FACTORES ETIOLÓGICOS: La patogenia del daño a las fibras nerviosas en la diabetes es desconocido (cap. 22). Por mucho tiempo se ha considerado que la polineuropatía simétrica distal presente en la diabetes es causada por las anomalías metabólicas propias de la diabetes, mientras que la isquemia de los nervios es causada por microangiopatía. Sin embargo, también es probable que la isquemia local de los nervios tenga un papel en la patogenia de la polineuropatía simétrica.



PATOLOGÍA: En la polineuropatía simétrica distal de la diabetes, se observa una mezcla de degeneración axonal y segmentaria, con predominio de la primera. La destrucción de los axones afecta a fibras de todos los tamaños, pero predomina en las de mayor tamaño mielinizadas (**neuropatía de grandes fibras**) o en las pequeñas fibras mielinizadas y no mielinizadas (**neuropatía de fibras pequeñas**). En ocasiones la pérdida de neuronas de las raíces de los ganglios dorsales y los cuernos anteriores parece ser consecuencia del avance centripeto de la degeneración axonal retrógrada más que por neuronopatía.

La neuropatía urémica es una complicación frecuente de la insuficiencia renal crónica

La neuropatía urémica es una polineuropatía axonal sensorimotora distal. La patogenia del daño a las fibras nerviosas es desconocida, pero la enfermedad por lo general se estabiliza o mejora con el tra-

tamiento a largo plazo con diálisis. Se observan tanto degeneración axonal distal como desmielinización segmentaria, con predominio de la degeneración axonal, que afecta principalmente a las fibras de mayor diámetro. La neuropatía suele resolverse después del trasplante renal.

La polineuropatía del enfermo crítico se relaciona con sepsis e insuficiencia orgánica múltiple

La polineuropatía del enfermo crítico es una neuropatía axonal que se desarrolla en pacientes gravemente enfermos. Se desconoce su patogenia. Esta neuropatía aguda, de predominio motor, aparece primero en pacientes que no pueden prescindir del apoyo ventilatorio mecánico. En estos pacientes también se presenta la **miopatía por enfermedad**.

La neuropatía alcohólica es una complicación común del alcoholismo

La neuropatía alcohólica es una polineuropatía axonal sensorimotora distal que puede ser debida a un déficit nutricional y/o al efecto tóxico directo del etanol en el SNP. Los nervios periféricos muestran pérdida de fibras nerviosas por degeneración axonal de tipo retrógrado.

La neuropatía nutricional tiene múltiples causas

Una polineuropatía axonal puede ser producida por una deficiencia de vitaminas (B₁, B₆, B₁₂ o E), de cobre o después de una gastrectomía. La deficiencia de cobre puede ser ocasionada por malnutrición, cirugía de derivación gástrica, nutrición parenteral total o exceso de ingestión de cinc. La neuropatía nutricional también puede ser una complicación de la cirugía bariátrica.

La polirradiculoneuropatía desmielinizante aguda inflamatoria (síndrome de Guillain-Barré) es de origen inmunitario

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA) es una neuropatía adquirida, de origen inmunitario, que aparece después de infecciones bacterianas, virales o por micoplasma, pero también después de inmunizaciones o cirugía. En la mayoría de los casos, hay un antecedente infeccioso, por lo regular de las vías respiratorias o gastrointestinal. Por lo general se relaciona con los agentes infecciosos *Campylobacter jejuni*, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y *Mycoplasma pneumoniae*. La PDIA es la causa más común de **síndrome de Guillain-Barré** en niños y adultos, que es una parálisis neuromuscular simétrica aguda que se suele iniciar en regiones distales y ascender en dirección proximal. También pueden aparecer alteraciones sensitivas y autonómicas. Cerca del 5% de los casos presenta oftalmoplejía, ataxia y arreflexia (**síndrome de Fisher**). La parálisis de los músculos puede ocasionar insuficiencia respiratoria, y la presencia de disautonomías puede condicionar arritmias cardíacas, hipotensión o hipertensión. La neuropatía comienza a desaparecer 2 a 4 semanas después de iniciada, y en la mayoría de los casos el pronóstico es bueno con recuperación total. Es característico el incremento de proteínas en el LCR, sin pleocitosis. El aumento en la concentración de proteína se debe a la inflamación de las raíces nerviosas. La patogenia de la desmielinización de origen inmunitario es desconocida. Se han propuesto mecanismos inmunitarios tanto humorales como celulares.

La PDIA puede afectar todos los niveles del SNP, incluyendo las raíces espinales (polirradiculoneuropatía), los ganglios, los nervios

craneoespinales y los nervios autonómicos. La distribución de las lesiones varía de un caso a otro. Las regiones afectadas muestran filtrados endoneurales con linfocitos y macrófagos, desmielinización segmentaria y disminución relativa de axones. Los infiltrados linfocitos son de predominio perivascular, pero no hay una vasculitis propiamente dicha. Es frecuente encontrar macrófagos en las vainas de mielina en degeneración y en algunas ocasiones es posible observar cómo eliminan y fagocitan la superficie de la lámina de mielina. Esta desmielinización dependiente de macrófagos rara vez se observa en otras neuropatías.

El síndrome de Guillain-Barré también puede ser ocasionado por una neuropatía axonal de origen inmunitario (**neuropatía axonal motora aguda o neuropatía axonal sensitiva**). La forma axonal del síndrome de Guillain-Barré es mucho menos común que la forma **desmielinizante en Norteamérica y Europa**, pero es más prevalente en Asia. Los pacientes con la forma axonal por lo general tienen el antecedente de infección por *C. jejuni*, así como anticuerpos antigangliósidos (anti-GM1 y otros) en suero. Se ha propuesto que hay una semejanza molecular entre el componente antigénico de los agentes infecciosos y algún otro en los nervios periféricos que ocasiona una respuesta inmunitaria cruzada, que origina el daño axonal. Los anticuerpos antigangliósidos (anti-GQ1b y otros) también son comunes en el síndrome de Fisher.

La **polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)** es similar a la PDIA, pero tiene una evolución más prolongada con múltiples recurrencias o una evolución continua muy lenta. Por lo general no hay antecedente de infección de las vías respiratorias altas o gastrointestinal. La neuropatía puede presentarse de forma esporádica (PDIC idiopática) o estar relacionada con paraproteinemia, infección por VIH, hepatitis crónica activa, enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedad inflamatoria intestinal o linfoma de Hodgkin. La neuropatía desmielinizante es simétrica, sensorimotora y tanto proximal como distal. Algunos casos raros presentan mononeuropatía múltiple (**neuropatía desmielinizante multifocal adquirida sensorial y motora**). En la PDIC los nervios y raíces nerviosas pueden presentar el aspecto de bulbos de cebolla como resultado de episodios recurrentes de desmielinización, proliferación de células de Schwann y remielinización. La patogenia de esta neuropatía de origen inmunitario es desconocida.

La **neuropatía motora multifocal** es una mononeuropatía múltiple desmielinizante rara, de evolución lenta, cuyo tabla clínico puede confundirse con la enfermedad de neurona motora. Con frecuencia se relaciona con un aumento en la cantidad de anticuerpos anti-GM1. La neuropatía desmielinizante es de origen inmunitario, pero se considera diferente a la PDIC.

La ganglionitis de raíces dorsales es una neuropatía sensitiva de origen inmunitario

Esta ganglionopatía inflamatoria se caracteriza por ser una polineuropatía sensitiva crónica o subaguda acompañada de ataxia sensorial. La patogenia de la degeneración neuronal sensitiva de origen inmunitario es desconocida. Esta enfermedad se puede presentar de manera esporádica (neuropatía activa idiopática), asociada con síndrome de Sjögren o como parte de una neuropatía sensorial anti-Hu (autoanticuerpos antineuronales), y puede acompañarse de una encefalomiелitis paraneoplásica. Las raíces de los ganglios dorsales presentan infiltración por linfocitos y pérdida de neuronas sensitivas.

La neuropatía vasculítica causa mononeuropatía múltiple

La arteritis necrosante puede afectar las arterias epineurales de los nervios como parte de las manifestaciones de la vasculitis sistémica (panar-

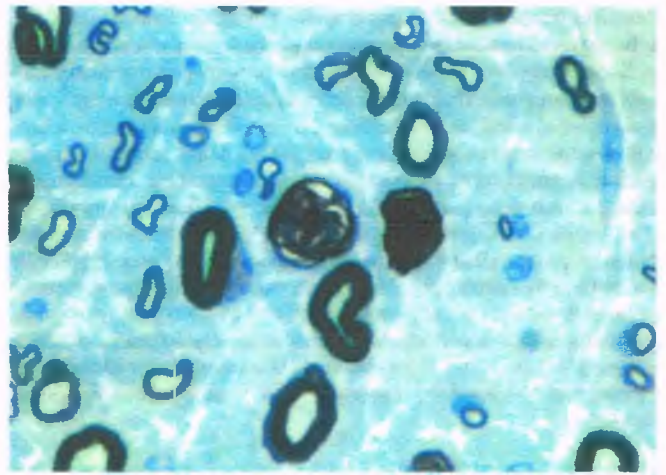


Figura 28-139. Degeneración axonal de un nervio periférico. Microfotografía de un corte del nervio sural preparado en medio plástico en el que se observan dos fibras mielinizadas en degeneración en el centro de la imagen. Hay pérdida de fibras axónicas degeneradas, y sus vainas de mielina se reducen a masas redondas de restos mielínicos.

teritis nudosa, síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, polimiositis microscópica), las enfermedades del tejido conjuntivo (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren), la crioglobulinemia, la infección por VIH o el cáncer. En alrededor de la tercera parte de los casos de neuropatía vasculítica, la arteritis necrosante está al parecer limitada al sistema nervioso periférico (**neuropatía vasculítica no sistémica**). La neuropatía isquémica se caracteriza desde el punto de vista patológico por la degeneración axonal (fig. 28-140).

En la gammopatía monoclonal puede presentarse neuropatía

La gammopatía monoclonal puede causar neuropatía amiloidea, una neuropatía vasculítica asociada a crioglobulinemia o polineuropatía

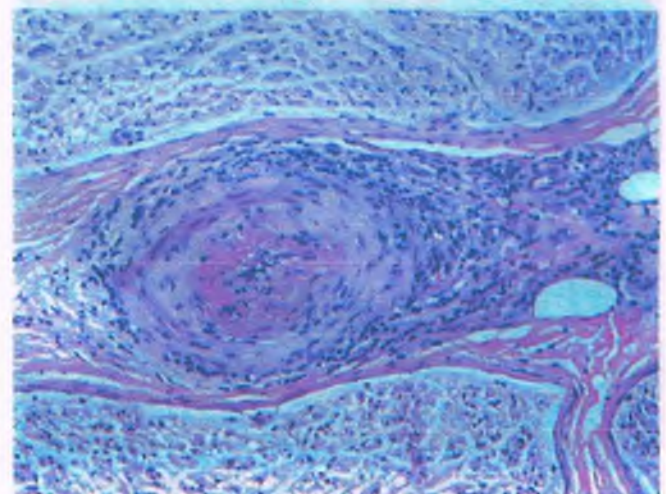


Figura 28-140. Neuropatía vasculítica en un paciente con panarteritis nudosa. Microfotografía de un corte transversal del nervio sural en el que se observa la inflamación de la arteria epineural con necrosis fibrinoide de su pared.

desmielinizante crónica. La gammapatía monoclonal puede ser de significado incierto o causada por una neoplasia de células plasmáticas. La polineuropatía desmielinizante crónica se presenta por lo general junto con la gammapatía monoclonal de significado incierto por IgM o la macroglobulinemia de Waldenström, en la que la paraproteína se une a la glucoproteína asociada a mielina (GAM), lo que indica la participación de anticuerpos anti-GAM en la patogenia de la desmielinización. La neuropatía por anti-GAM se caracteriza por una importante desmielinización segmentaria, un número variable de estructuras en bulbo de cebolla, destrucción axonal y espaciamiento característico de las láminas de mielina (fig. 28-141). La neuropatía paraproteínica se presenta rara vez como parte del síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos), en pacientes con aumento de la concentración del factor de crecimiento endotelial vascular en el suero y un trastorno de células plasmáticas.

La neuropatía amiloidea es una complicación de la amiloidosis de cadenas ligeras y de la amiloidosis familiar

Además de sus efectos en los nervios sensitivos y motores, la infiltración amiloidea del SNP con frecuencia produce una importante disfunción autonómica. Aunque esta enfermedad puede ser hereditaria, con mayor frecuencia se debe a una complicación de la amiloidosis por cadenas ligeras en caso de una amiloidosis sistémica primaria o de un mieloma múltiple. Una mutación puntual del gen de la transtiretina es responsable de la mayoría de los casos polineuropatía amiloidea familiar de herencia dominante (v. cap. 23). Las mutaciones del gen de la

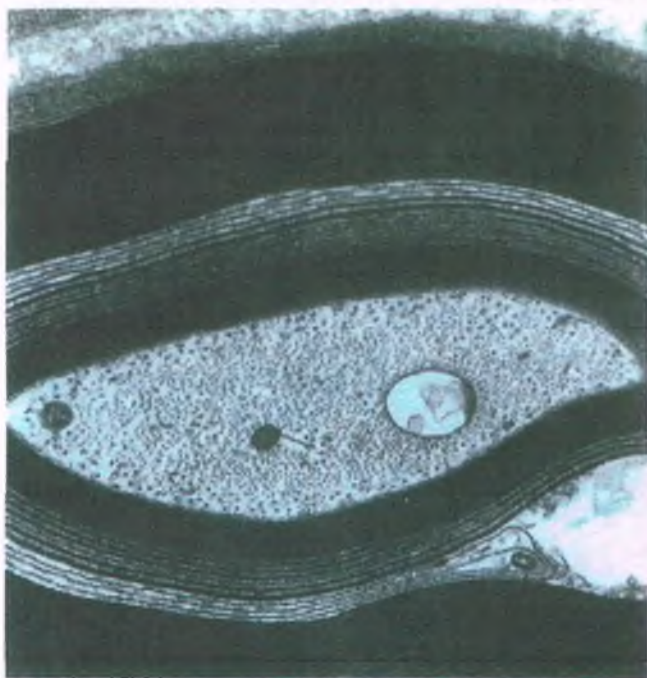


Figura 28-141. Neuropatía paraproteínica. Microfotografía electrónica en la que se observan fibras mielinizadas con múltiples capas de mielina, muy separadas entre sí, de un paciente con gammapatía monoclonal por inmunoglobulina M de origen desconocido y una neuropatía desmielinizante crónica.

apolipoproteína A1 o del gen de la gelsolina también se relacionan con polineuropatía amiloidea familiar.

La neuropatía amiloidea se caracteriza por el depósito de amiloide en los nervios periféricos, las raíces de los ganglios dorsales y los ganglios autonómicos. Los depósitos intersticiales de amiloide pueden ser tanto endoneurales como epineurales, y con frecuencia alcanzan las paredes de los vasos sanguíneos. Los depósitos de amiloide se acompañan de la pérdida de fibras tanto mielinizadas como no mielinizadas. Entre los mecanismos propuestos para explicar el daño de la fibra nerviosa se incluyen la lesión mecánica directa de las fibras nerviosas y las células ganglionares por los depósitos de amiloide y la isquemia del nervio causada por infiltración amiloidea de la vasa vasorum.

El **síndrome del túnel del carpo** es una neuropatía crónica por atrapamiento del nervio mediano en la articulación de la muñeca. Puede ser otra complicación de la amiloidosis sistémica. El atrapamiento del nervio se debe a la infiltración por amiloide del retináculo flexor. Hay muchas otras situaciones que pueden producir el síndrome del túnel del carpo, tales como lesiones ocupacionales, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, el embarazo y la artritis reumatoide.

La neuropatía paraneoplásica con frecuencia precede al diagnóstico de un cáncer subyacente

Entre las enfermedades paraneoplásicas del sistema nervioso se encuentran la polineuropatía, la encefalomiелitis crónica, la mielopatía necrosante, la degeneración cerebelosa y el síndrome de Eaton Lambert. Se han identificado diferentes tipos clínicopatológicos de neuropatía paraneoplásica.

- **Polineuropatía paraneoplásica sensoriomotora:** Esta polineuropatía distal es la forma más común de neuropatía paraneoplásica, y se caracteriza por la degeneración y la desmielinización axonal, aunque principalmente por la primera. La causa de la degeneración de fibras nerviosas es desconocida.
- **Neuropatía paraneoplásica sensorial:** Con menor frecuencia, la neuropatía paraneoplásica puede manifestarse como una neuropatía sensorial subaguda causada por la inflamación de las raíces de los ganglios dorsales. Pueden presentarse cambios inflamatorios crónicos similares en el SNC (encefalomiелitis paraneoplásica). En estos pacientes, es frecuente la presencia de anticuerpos anti-HU, y la causa más habitual es el carcinoma pulmonar de células pequeñas. Se piensa que la neuropatía sensorial y la encefalitis tienen un origen inmunitario.
- **Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante:** La polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda o crónica, de origen inmunitario, puede estar relacionada con cáncer.
- **Neuropatía paraneoplásica vasculítica:** La neuropatía vasculítica rara vez se complica con cáncer.

No todas las neuropatías paraneoplásicas resultan del efecto a distancia de una neoplasia del sistema nervioso. Los tumores pueden causar neuropatía por compresión directa o infiltración de los nervios o sus raíces. Los pacientes con cáncer también pueden desarrollar neuropatía tóxica inducida por la quimioterapia o neuropatía posterior a la radiación (plexopatía braquial o lumbosacra).

Las neuropatías tóxicas por lo general son yatrogénicas

Hay diversos factores ambientales y compuestos industriales que pueden causar neuropatía periférica (tabla 28-12), pero la mayoría de los casos de neuropatía tóxica son producidos por medicamentos. En casi todas las neuropatías tóxicas hay presencia de degeneración axonal, habitualmente del tipo retrógrado. Algunas excepciones notables son

Tabla 28-12

Sustancias que producen neuropatía tóxica

Medicamentos	Sustancias ambientales industriales
Amiodarona	Acrilamida
Cloroquina	Cloruro de alilo
Colchicina	Arsénico
Dapsona	Toxina de plantas del género <i>Karwinskia</i> (en inglés <i>buckthorn</i>)
Disulfiram	Disulfuro de carbono
Salas de oro	Clordecona
Isoniacida	Dimetilaminopropionitrilo
Metronidazol	Toxina diftérica
Misonidazol	Óxido de etileno
Nitrofurantoína	n-hexano (inhalante de pegamento)
Análogos de nucleósidos (antirretrovirales)	Metil n-butil cetona
Paclitaxel (taxanos)	Plomo
Fenitoína	Mercurio
Compuestos de platino	Bromuro de metilo
Podofilina	Organofosforados
Piridoxina (vitamina B ₆)	Bifenilos policlorados
Suramina	Talio
Talidomida	Tricloroetileno
Vincristina	Vacor

los compuestos de platino y piridoxina, que producen neuropatía neurossensorial, y la toxina de planta del género *Karwinskia* (en inglés *buckthorn*) y la toxina diftérica, que producen neuropatía desmielinizante. Los pacientes con neuropatía hereditaria pueden ser muy vulnerables a una neuropatía periférica inducida por medicamentos.

Tabla 28-13

Enfermedades hereditarias que producen neuropatía

Ataxia-telangiectasia
Abetalipoproteinemia
Porfiria intermitente aguda, coproporfiria hereditaria y porfiria jaspeada
Xantomatosis cerebrotendinosa
Enfermedad de Fabry (deficiencia de α -galactosidasa A)
Polineuropatía amiloidea familiar (transtiretina, apolipoproteína A1 y amiloidosis por gelsolina)
Ataxia de Friedreich
Neuropatía con axones gigantes
Neuropatías sensoriomotoras hereditarias (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth)
Neuropatías hereditarias motoras
Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión
Neuropatías hereditarias sensitivas y autonómicas
Distrofia neuroaxonal infantil
Leucodistrofias (metacromática, de células globoides y adrenoleucodistrofia)
Enfermedad de Refsum (enfermedad por depósito de ácido fitánico)
Enfermedad de Tangier

Las neuropatías hereditarias son las neuropatías crónicas más comunes en los niños

La neuropatía periférica puede ser manifestación de diversas enfermedades hereditarias (tablas 28-13 y 28-14). Dicha neuropatía puede ser la única manifestación de una enfermedad hereditaria o ser parte de una enfermedad multisistémica.

Tabla 28-14

Enfermedad Charcot-Marie-Tooth (ECMT) y neuropatía hereditaria sensorimotora

Enfermedad	Tipo de herencia	Gen	Patología
ECMT1 (NHSM 1)	Autosómica dominante	Proteína amielínica periférica 22 (<i>PMP22</i>), proteína amielínica cero (<i>MPZ</i>) y otras	Neuropatía desmielinizante hipertrófica (en bulbos de cebolla); también acompañada de destrucción axonal
ECMT2 (NHSM 2)	Autosómica dominante	Mitofusina 2 y otras	Deuropatía axonal
ECMTX (NHSM X)	Ligada al X	Proteína de brecha de unión β 1 (conexina 32)	Destrucción axonal, desmielinización, y regeneración de axones
Síndrome de Dejerine-Sottas (neuropatía hipomielinizante congénita)	Autosómica dominante o recesiva	<i>PMP22</i> , <i>MPZ</i> , respuesta de crecimiento temprano 2 (<i>EGR2</i>) y otras	Neuropatía desmielinizante hipertrófica (en bulbos de cebolla); también acompañada de destrucción axonal
Neuropatía hereditaria con tendencia a parálisis por presión (NHPP)	Autosómica dominante	<i>PMP22</i>	Neuropatía desmielinizante "tomacular"; también acompañada de destrucción axonal

ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH:

PATOGENIA MOLECULAR: La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (ECMT) es un grupo heterogéneo de alteraciones genéticas y patológicas caracterizadas por polineuropatías sensorimotoras distales de evolución lenta que se manifiesta en la niñez y la edad adulta temprana. Es la neuropatía hereditaria más común y se encuentra entre las enfermedades neurológicas más frecuentes, con una prevalencia de 1 en 2 500. La ECMT puede ser clasificada en términos generales mediante criterios electrofisiológicos y patológicos en los subtipos desmielinizante y axonal. La ECMT1, el subtipo más común, tiene un patrón de herencia autosómico dominante y polineuropatía desmielinizante crónica con un patrón en hojas de cebolla y destrucción axonal. El subtipo menos frecuente, ECMT2, tiene un patrón de herencia autosómico dominante y degeneración axonal distal. Hay reportes de subtipos ligados al X (ECMTX) y autosómico recesivo (ECMT4). Se han relacionado mutaciones en al menos 28 genes con el fenotipo de la ECMT. La clasificación de la enfermedad es compleja, debido a que las mutaciones en diferentes genes pueden producir el mismo fenotipo, y diferentes mutaciones en el mismo gen pueden ocasionar diversos fenotipos (tabla 28-14). El subtipo más común, CMT1, suele ser causado por una duplicación heterocigótica del gen que codifica para la proteína 22 de la mielina periférica ubicado en el cromosoma 17. El subtipo axonal, CMT2, es causado con mayor frecuencia por una mutación en el gen que codifica para la proteína de fusión mitocondrial, la mitofusina 2. La ECMTX se relaciona con una mutación en el gen para la proteína de brecha de unión $\beta 1$ (conexina 32) situado en el cromosoma X.

El **síndrome de Dejerine-Sottas (DSS, CMT3)** guarda semejanza con la ECMT1, pero es mucho más grave y se inicia a más temprana edad en la niñez. Los nervios periféricos presentan neuropatía desmielinizante grave con un patrón en hojas de cebolla y destrucción axonal. Hay varios genes relacionados con este fenotipo (tabla 28-14).

La **neuropatía con riesgo de parálisis por presión** se suele manifestar por mononeuropatías recurrentes. Los nervios presentan desmielinización, engrosamientos digitiformes o "en salchicha" característicos (tomácula) de las vainas de mielina y pérdida de axones (*neuropatía tomaculosa*). La neuropatía con riesgo de parálisis por presión con pérdida heterocigótica del gen para la proteína 22 de mielina periférica en el cromosoma 17.

- La infección del SNP por citomegalovirus puede originar algunos casos de mononeuropatías y polirradiculopatía lumbosacra observados en el SIDA.
- La neuropatía vasculítica puede causar mononeuropatía y mononeuropatía múltiple en algunos pacientes con SIDA.
- La neuropatía tóxica es causada por diferentes medicamentos utilizados en el tratamiento del SIDA (tabla 28-12). Estas neuropatías axonales inducidas por antirretrovirales tienen características similares a la polineuropatía distal simétrica que acompaña al SIDA.
- El síndrome de linfocitosis infiltrativo difuso puede complicarse con polineuropatía axonal aguda o subaguda. Los nervios periféricos presentan infiltración por linfocitos CD8⁺.

Las polineuropatías axonales idiopáticas crónicas se presentan por lo común en ancianos

En el 10 al 20% de los pacientes con neuropatía periférica, no es posible identificar alguna causa a pesar del estudio cuidadoso y exhaustivo. Estas neuropatías axonales criptógenas se caracterizan por ser crónicas, distales, sensitivas o sensorimotoras y evolucionar de forma lenta

Traumatismo nervioso

El neuroma traumático es una masa que se origina en los axones en regeneración y en tejido de cicatrización

Los neuromas traumáticos se forman en el extremo proximal del muñón de un nervio roto por acción física. Después del corte del nervio periférico, aparecen brotes axonales en un lapso de 1 semana en los extremos distales de los axones intactos del tronco nervioso proximal. Si los extremos proximal y distal del tronco nervioso amputados se acercan mucho, pueden aparecer brotes de axones en regeneración y la inervación del muñón distal. Los axones regenerativos crecen desde la porción distal del tronco nervioso a una velocidad de alrededor de 1 mm/día. Sin embargo, en muchos casos, los extremos dañados del nervio no pueden juntarse, o hay abundante tejido de cicatrización entre los dos extremos, lo que evita la regeneración y la inervación del muñón distal. En este caso, los axones en regeneración crecen de manera desordenada dentro del tejido cicatricial a partir del extremo proximal del nervio amputado, originando una zona de inflamación dolorosa conocida como neuroma traumático o por amputación.

El neuroma de Morton (neuroma plantar interdigital) es una lesión dolorosa del pie

El neuroma de Morton es una inflamación digitiforme del nervio interdigital plantar situado entre el segundo y tercer o tercer y cuarto huesos metatarsianos. Quizás es causado por la compresión repetitiva del nervio. Esta inflamación no es un verdadero neuroma, ya que es resultado de fibrosis endoneural, perineural y epineural, en lugar de una masa en los axones en regeneración. El neuroma de Morton es particularmente común en mujeres que utilizan zapatos de tacón alto.

Tumores

Los tumores primarios de VNP son de origen neuronal o de la vaina del nervio. Los primeros (p. ej., neuroblastoma y ganglioneuroma) suelen desarrollarse en la médula suprarrenal o en los ganglios simpáticos.

Los tumores de las vainas nerviosas más comunes son el schwannoma y el neurofibroma.

La neuropatía puede ser una complicación de la infección por VIH

La neuropatía periférica es una manifestación común en personas infectadas con VIH. El cuadro clínico de esta neuropatía puede ser de polineuropatía simétrica distal, neuropatía autonómica, polirradiculopatía lumbosacra, mononeuropatía o mononeuropatía múltiple.

- La **polineuropatía distal simétrica** es el tipo de neuropatía más común asociada a la infección por VIH. Se caracteriza por la presencia de degeneración axonal distal y suele presentarse durante en etapa avanzada del SIDA. La patogenia de la degeneración axonal es desconocida, y no hay un tratamiento efectivo.
- La **polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria** que acompaña al SIDA puede ser aguda (PDIA) o crónica (PDIC). El trastorno es de origen inmunitario. Suele presentarse al inicio del infección por VIH, antes del inicio del SIDA. Esta neuropatía suele responder a la plasmaféresis y a la administración de globulina intravenosa o corticoesteroides.

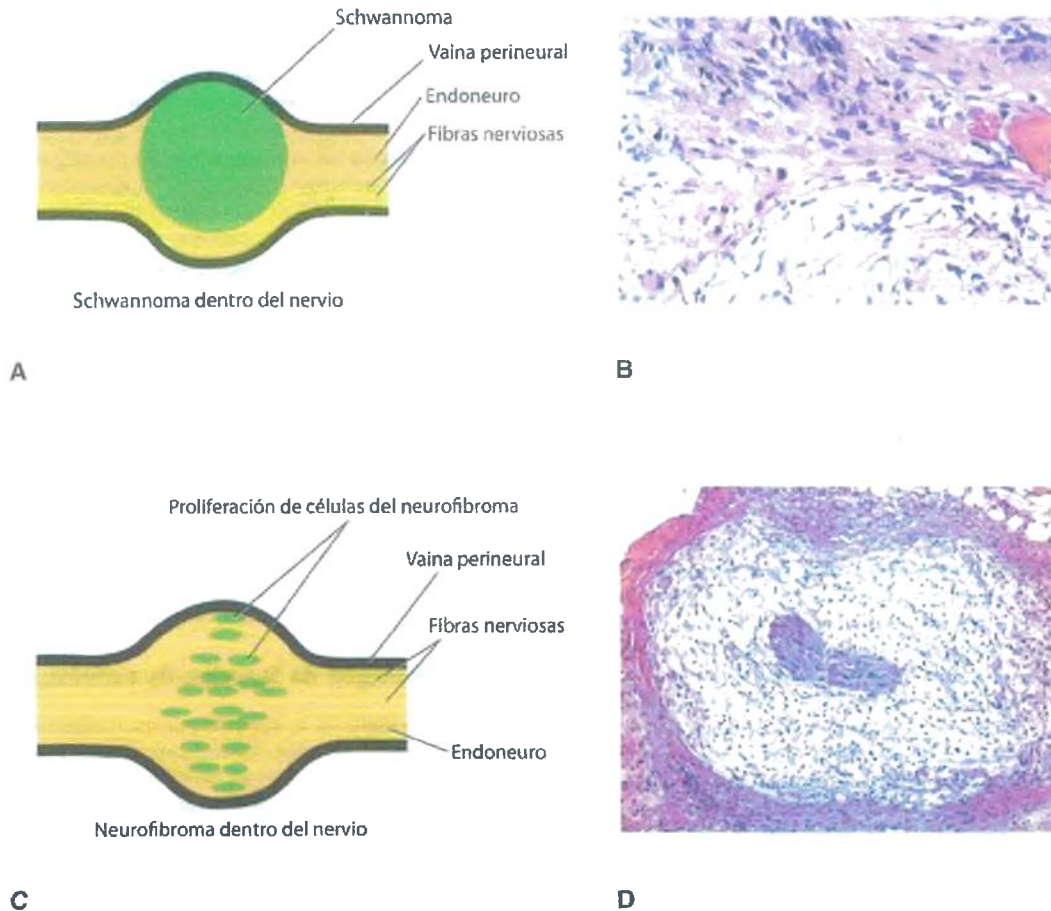


Figura 28-142. Patrones de crecimiento del schwannoma y el neurofibroma en los nervios periféricos. **A.** La proliferación celular del schwannoma está bien delimitada y desplaza a las fibras nerviosas viables hacia la periferia del tumor. **B.** Microfotografía del schwannoma en la que se observa la transición súbita característica entre el patrón histológico compacto tipo A de Antoni (*arriba*) y el patrón histológico esponjoso tipo B de Antoni (*abajo*). **C.** La proliferación celular del neurofibroma se observa entremezclada con las fibras nerviosas viables. **D.** En la microfotografía, el neurofibroma se caracteriza por la proliferación de células de Schwann fusiformes que forman brigadas bandas que atraviesan de manera desordenada la matriz mixoide. En el centro del neurofibroma se observa un pequeño grupo de fibras nerviosas viables.

Los schwannomas pueden originarse en cualquier nervio

Los schwannomas son neoplasias benignas, de crecimiento lento, habitualmente encapsuladas que se desarrollan a partir de las células de Schwann localizadas en los nervios craneales, las raíces de los nervios espinales y los nervios periféricos (fig. 28-142 A). Estos tumores se suelen presentar en adultos y muy raramente presentan degeneración maligna.

SCHWANOMA VESTIBULAR (SCHWANOMA ACÚSTICO): Los schwannomas intracraneales constituyen el 8% de todos los tumores intracraneales primarios. La mayoría se originan en el octavo par craneal en la porción vestibular del tallo cerebral o en el meato auditivo, dando como resultado hipoacusia unilateral de tipo neurosensorial, tinnitus y mareos. Este tumor de crecimiento lento ensancha el meato, se extiende en dirección medial dentro del espacio subaracnoideo del ángulo cerebelo pontino (**tumor del ángulo cerebelo pontino**) en donde comprime el V y VII pares craneales, el tallo cerebral y el cerebelo. La masa localizada en la fosa posterior también puede dar lugar a un aumento de la presión intracraneal, hidrocefalia y herniación de las

amígdalas. La mayor parte de los schwannomas vestibulares son unilaterales y no están relacionados con neurofibromatosis (NF) (cap. 6). Los schwannomas bilaterales son una de las características que definen a la NF2. El gen *NF2* también está implicado en el desarrollo de schwannomas esporádicos.

SCHWANOMAS ESPINALES Y PERIFÉRICOS: Los schwannomas espinales son tumores de localización intradural, extramedulares que se desarrollan por lo general en las raíces medulares dorsales (sensitivas). Produce dolor radicular (raíces) y compresión de la médula espinal. Los schwannomas de localización más periférica habitualmente se desarrollan en los nervios de la cabeza, el cuello y las extremidades.



PATOLOGÍA: Los schwannomas tienden a ser ovalados, bien delimitados y varían en su diámetro de unos cuantos milímetros hasta varios centímetros. Al corte superficial se observa una masa dura de color café o grisáceo, con frecuencia acompañada de hemorragia focal, necrosis, cambios xantomatosos y degeneración quística. La proliferación de células de Schwann produce dos patrones histológicos distintos (fig. 28-142 B).

- El **patrón de Antoni A** se caracteriza por fascículos intercalados de células fusiformes con núcleos alargados, citoplasma eosinófilo y bordes citoplasmáticos borrosos. Los núcleos pueden presentar un patrón en empalizada conocido como **cuerpos de Verocay**.
- El **patrón de Antoni B** se caracteriza por la presencia de células fusiformes u ovals con citoplasma borroso sobre un fondo vacuolado y pálido.

Los cambios degenerativos son comunes en los schwannomas e incluyen células espumosas, hemorragias recientes y antiguas, focos de fibrosis y vasos sanguíneos hialinizados. En los schwannomas, es frecuente encontrar núcleos atípicos diseminados, pero es raro observar imágenes mitóticas.

Los neurofibromas pueden ser esporádicos o estar asociados con neurofibromatosis tipo 1

Los neurofibromas son tumores benignos, de crecimiento lento, que se desarrollan en los nervios periféricos, compuestos por células de Schwann, células de tipo perineural y fibroblastos. **Las células de Schwann son los componentes neoplásicos de los neurofibromas.** El neurofibroma y el schwannoma se diferencian porque el primero se asocia con NF1 y tiene el potencial de presentar degeneración sarcomatosa, originando un tumor maligno de la vaina de nervios periféricos.

Los neurofibromas pueden ser únicos o múltiples y se originan en cualquier nervio. Se presentan tanto en niños como en adultos. Por lo general, afectan la piel, el tejido subcutáneo, los principales plexos nerviosos, los grandes nervios troncales profundos, el retroperitoneo y el aparato digestivo. Casi todos los **neurofibromas cutáneos aislados** aparecen fuera del contexto de la NF1 y no poseen el riesgo de degeneración sarcomatosa. La presencia de múltiples neurofibromas o uno solo plexiforme de gran tamaño deben hacer pensar en NF1, por lo que se deben buscar otros signos de la enfermedad.



PATOLOGÍA: A la inspección, los neurofibromas se presentan en los nervios principales, están mal delimitados y crecen siguiendo un patrón fusiforme. El crecimiento difuso e intrafascicular del tumor dentro de múltiples nervios puede ensanchar los fascículos de tal manera que el nervio adquiere el aspecto de una cuerda trenzada (**neurofibroma plexiforme**). El neurofibroma puede afectar segmentos prolongados del nervio, lo que hace imposible la

extirpación quirúrgica. Cuando se desarrollan en nervios más pequeños, el origen neurológico puede pasar desapercibido. Los neurofibromas cutáneos se pueden originar en las terminales nerviosas cutáneas y se observan como tumores nodulares blandos o pediculados en la piel.

Los tumores suelen ser blandos y de color gris claro. Pueden ser muy evidentes los neurofibromas plexiformes de gran tamaño situados en fascículos nerviosos individuales. Un tumor que se origina en un nervio de gran tamaño se caracteriza por la proliferación endoneural de células fusiformes con núcleo alargado, citoplasma eosinófilo y bordes celulares mal definidos (fig. 28-142 D). Las células fusiformes proliferativas incluyen células de Schwann, fibroblastos y células de tipo perineural. También hay aumento de células cebadas. Intercaladas entre estas células fusiformes se encuentran la matriz mixoide extracelular, bandas ondulantes de colágeno y fibras nerviosas residuales. El curso de las fibras nerviosas a través del neurofibroma contrasta con el patrón de los schwannomas, en los que las fibras nerviosas son desplazadas hacia la periferia de la cápsula del tumor (compárense las figuras 28-142 A y C). La proliferación neurofibromatosa con frecuencia se extiende más allá del fascículo nervioso penetrando el tejido adyacente.

Cerca del 5% de los neurofibromas plexiformes relacionados con NF1 presentan transformación sarcomatosa hacia un tumor maligno de la vaina de nervios periféricos. La presencia de una mayor celularidad, atipia nuclear e imágenes mitóticas son indicios de malignización.

Tumor maligno de la vaina de nervios periféricos

El tumor maligno de la vaina de nervios periféricos (TMVNP) es un sarcoma poco diferenciado, formado por células fusiformes, que se desarrolla en la vaina de los nervios periféricos y cuya histogenia es incierta. Puede originarse *de novo* o por malignización de un neurofibroma.

El tumor maligno de la vaina de nervios periféricos es más común en los adultos y suele aparecer en los principales nervios del tronco o las extremidades proximales. Cerca de la mitad de los sarcomas se presentan en pacientes con neurofibromatosis. La incidencia de este tumor es más alta en los sitios con exposición previa a radiación. El tumor maligno de la vaina de nervios periféricos se presenta como un crecimiento del nervio, no encapsulado y fusiforme. Este tumor se asemeja al fibrosarcoma, contiene células fusiformes muy compactas, atipia nuclear, figuras mitóticas y con frecuencia focos de necrosis. Tiende a recidivar a nivel local y producir metástasis por vía hematológica.

Lesiones físicas y químicas**Los párpados****La órbita**

- Exoftalmos
- Exoftalmos del hipertiroidismo
- Seudotumor inflamatorio

La conjuntiva

- Hemorragia
- Conjuntivitis

La córnea

- Herpes simple
- Oncocercosis
- Arco lipóide
- Queratopatía en banda
- Distrofias corneales

El cristalino

- Cataratas
- Presbiopía
- Endoftalmitis facoanafilática

La úvea

- Enfermedades inflamatorias
- Oftalmitis simpática
- Sarcoidosis

La retina

- Hemorragia retiniana
- Enfermedad vascular obstructiva de la retina
- Retinopatía hipertensiva
- Retinopatía diabética
- Desprendimiento de retina
- Retinitis pigmentaria
- Degeneración macular
- Enfermedades por almacenamiento lisosomal
- Estrías angioides
- Retinopatía del prematuro

El nervio óptico

- Edema de la cabeza del nervio óptico
- Atrofia óptica

Glaucoma

- Aumento de la presión acuosa y glaucoma
- Tipos de glaucoma
- Efectos del aumento de la presión intraocular

Miopía**Tisis bulbar****Neoplasias oculares**

- Melanoma maligno
- Retinoblastoma
- Metástasis intraoculares y neoplasias de la órbita

Lesiones físicas y químicas

El traumatismo del ojo con frecuencia produce equimosis de los párpados, que se caracterizan por estar muy vascularizados (ojo morado); cuando esto sucede, otras regiones del ojo también pueden resultar dañadas. Las roturas superficiales del epitelio de la córnea se producen después de una abrasión traumática, el uso prolongado de lentes de contacto, la presencia de un cuerpo extraño en el ojo y la exposición a luz ultravioleta. El ojo con frecuencia es dañado por diversos factores químicos presentes tanto en el hogar como en la industria. El tipo de lesión depende de la naturaleza de las sustancias químicas.

El traumatismo romo aumenta la presión intraocular de manera momentánea y puede ocasionar que los huesos del piso de la órbita se fracturen dentro del seno maxilar (**fractura estallada**). El músculo recto inferior puede quedar atrapado en este tipo de fractura, lo que causa que el ojo se hunda dentro de la órbita (**enoftalmos**).

Diversos materiales extraños pueden lesionar el ojo. Partículas de pequeño tamaño con frecuencia se alojan en la superficie de los tejidos oculares, y algunas penetran dentro o a través del ojo. Una partícula extraña puede dañar el ojo durante su entrada o debido a una infección

secundaria después de la introducción de microorganismos. Algunos cuerpos extraños provocan una reacción inflamatoria aguda importante o de tipo granulomatosa. Otros, como aquellos que contienen hierro, causan degeneración retiniana e incluso descoloración de los tejidos oculares (**siderosis bulbar**), efecto que puede no ser evidente sino hasta después de varios años. Otras complicaciones por daño ocular incluyen las cataratas, el desprendimiento de retina y el glaucoma.

Los párpados

Las principales enfermedades que involucran a los párpados son:

La **blefaritis** es la inflamación de los párpados. Es común y en ocasiones produce una masa inflamatoria aguda, de color rojo y dolorosa.

El **orzuelo** ("perrilla") hace referencia a una lesión aguda, focal e inflamatoria del párpado. La inflamación aguda involucra las glándulas de Mœbius y se denomina **orzuelo interno**, en tanto que la foliculitis aguda de las glándulas de Zeis corresponde al **orzuelo externo**.

El **chalazión** es la presencia de inflamación granulomatosa alrededor de las glándulas de Mœbius o las glándulas de Zeis. Se considera que constituye una reacción a la extrusión de la secreción de lípidos y por lo general produce inflamación indolora de los párpados.

El **xantelasma** es una placa de color amarillo que contiene macrófagos ricos en lípidos, que por lo general se presenta en la cara nasal de los párpados. Con frecuencia se presenta en personas mayores y pacientes con trastornos del metabolismo de los lípidos (p. ej., hipercolesterolemia familiar, cirrosis biliar primaria).

La órbita

El exoftalmos o proptosis es la protrusión anómala del globo ocular

El término **exoftalmos** se utiliza principalmente cuando es bilateral; mientras que la **proptosis** se refiere a la protrusión unilateral del ojo. Numerosas enfermedades causan prominencia de los ojos. La causa más común son las enfermedades tiroideas, seguidas de los quistes dermoides y los hemangiomas orbitarios. Otras enfermedades de la órbita pueden causar proptosis: diversas lesiones inflamatorias, linfomas, anomalías del desarrollo, problemas vasculares y neoplasias. La proptosis también es resultado de lesiones de los senos paranasales y de la cavidad intracraneal.

El exoftalmos por hipertiroidismo persiste a pesar del tratamiento

El **exoftalmos** causado por la enfermedad de Graves puede persistir o continuar después de otras manifestaciones de disfunción tiroidea. El exoftalmos es resultado de la enfermedad tiroidea y por lo general se presenta en la edad adulta temprana, en especial en mujeres (relación mujeres respecto a hombres de 4:1). Puede ser grave y progresiva, en particular en la edad promedio de la vida, cuando el exoftalmos no tiene correlación con el estado de la función tiroidea. El exoftalmos por alteración de la función tiroidea puede estar relacionado con edema de los párpados, quemosis (edema de la conjuntiva) y limitación de los movimientos oculares. Las teorías sobre la patogenia del exoftalmos secundario a hipertiroidismo se describen en el capítulo 21.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Aunque el exoftalmos del hipertiroidismo es por lo general bilateral, puede afectar a un sólo ojo en forma más temprana o ser más notable en uno que en otro. Otras manifestaciones oculares de hipertiroidismo incluyen la retracción del párpado superior (debido al aumento del tono simpático) y la apariencia de mirada fija característica o proptosis aparente, resultado de la exposición de la conjuntiva por arriba del limbo córneo esclerótico.

Las complicaciones graves del exoftalmos incluyen diversas complicaciones que pueden ocasionar ceguera: exposición de la córnea al medio ambiente que puede ocasionar úlcera y compresión del nervio óptico. De forma paradójica, la tiroidectomía puede aumentar la incidencia y gravedad del exoftalmos secundario al hipertiroidismo.

El seudotumor inflamatorio es una enfermedad inflamatoria crónica idiopática

El seudotumor inflamatorio se relaciona con diversos grados de fibrosis. Es una causa frecuente de proptosis y de limitación parcial de los movimientos del globo ocular.

La conjuntiva

La hemorragia conjuntival puede presentarse después de un traumatismo romo, anoxia o tos intensa

Las hemorragias de la conjuntiva también se presentan de forma espontánea, y se observan por primera vez después de despertar. No se extienden hasta la córnea debido a la barrera que constituye la aposición cercana del epitelio corneal a la sustancia propia subyacente.

La conjuntivitis puede ser infecciosa o alérgica

Los microorganismos que se alojan en la superficie del ojo con frecuencia producen conjuntivitis, queratitis (inflamación corneal) o úlcera corneal. La conjuntiva, así como otras partes del ojo, también puede infectarse por diseminación hematogénea a partir de un foco infeccioso situado en otros sitios. Las infecciones iatrógenas del ojo (p. ej., con adenovirus) pueden presentarse después de la manipulación oftálmica, como en los casos de injertos corneales, la implantación intraocular de lentes protésicas o el uso de gotas oculares o instrumentos diagnósticos infectados.

En algún momento de la vida, prácticamente todo el mundo presenta conjuntivitis viral o bacteriana. Esta enfermedad ocular extremadamente común está caracterizada por una hiperemia de los vasos sanguíneos de la conjuntiva (ojo rojo). El exudado inflamatorio que se acumula en el saco conjuntival con frecuencia se reseca, produciendo la adherencia de los párpados en la mañana. El líquido que fluye de la conjuntiva puede ser purulento, fibrinoso, seroso o hemorrágico. Las células inflamatorias involucradas varían de acuerdo al agente etiológico. Debido a que muchos alérgenos son estacionales, la conjuntivitis alérgica tiende a presentarse en determinados momentos del año.

Tracoma

El **tracoma** es una conjuntivitis crónica, contagiosa, causada por *Chlamydia trachomatis*. Diversos tipos de *C. trachomatis* causan infecciones oculares, genitales y sistémicas (tracoma, conjuntivitis por inclusiones, linfogranuloma venéreo; v. cap. 9).



EPIDEMIOLOGÍA: Cerca de 500 millones de personas presentan tracoma, una enfermedad aguda, infecciosa, caracterizada por una queratoconjuntivitis fibrosante ocasionada por *C. trachomatis* (serotipos A, B y C). *Esta infección es la causa más común de ceguera en el mundo, y es especialmente prevalente en países asiáticos, en Medio Oriente y algunas zonas de África.* La enfermedad ha sido erradicada en los Estados Unidos y otros países desarrollados. El tracoma no es muy contagioso, pero situaciones de hacinamiento y malas condiciones de higiene son propicias para su transmisión a través de los dedos, los fómites y las moscas. La curación espontánea es común en los niños; en los adultos, la enfermedad evoluciona con rapidez y rara vez se cura sin tratamiento.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Se genera una reacción inflamatoria por el sistema inmunitario en respuesta a *C. trachomatis*. La reacción inflamatoria en serie o repetida con diferentes cepas del patógeno se considera que es la causa de complicaciones cicatriciales graves.



PATOLOGÍA: El tracoma es casi siempre bilateral y afecta a la mitad superior de la conjuntiva con mayor frecuencia que a la inferior (fig. 29 -1). Es característico el predominio de linfocitos en el infiltrado celular, en tanto que los folículos linfocitarios muestran centros germinales necróticos. En algunos casos

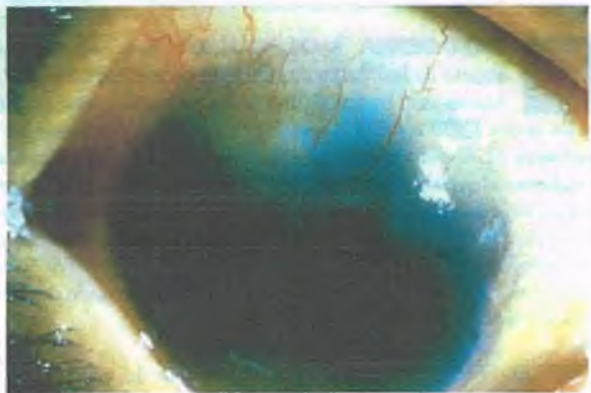


Figura 29-1. Tracoma. Córnea de un paciente con tracoma grave en el que se observa una importante opacidad fibrovascular (**paño**) en la parte superior de la córnea.

los linfocitos y los vasos sanguíneos invaden la porción superior de la córnea entre el epitelio y la zona de Bowman (**paño tracomatoso**). La cicatrización de la conjuntiva y los párpados altera la estructura de estos últimos. Al examen microscópico, el epitelio conjuntival descamado muestra incluso cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos ricos en glucógeno y macrófagos aumentados de volumen que contienen fragmentos nucleares (células de Leber). Son comunes las infecciones bacterianas secundarias.

Otras infecciones por clamidia

La *Chlamydia* es responsable de la conjuntivitis purulenta (**blenorrea de inclusión**) que se presenta en los recién nacidos, que se infectan al pasar a través del canal del parto. La infección también puede ser adquirida al nadar en piscinas no cloradas (conjuntivitis de piscinas) o por contacto con secreciones uretrales o del cérvix infectadas.

En los adultos y los niños mayores, la *Chlamydia* causa conjuntivitis folicular crónica con hiperplasia linfoidea focal (**conjuntivitis de inclusión**). A diferencia del tracoma, afecta la porción inferior tarsal de la conjuntiva. No hay cicatrización ni necrosis y la queratitis es rara y leve.

Oftalmía neonatal

La oftalmía neonatal es una conjuntivitis aguda y grave con abundante secreción purulenta, especialmente en recién nacidos, causada por Neisseria gonorrhoeae. La infección, que es causa común de ceguera en algunas partes del mundo, se complica con úlceras corneales, perforación y cicatrización con panoftalmitis. Los lactantes suelen infectarse al pasar a través del canal del parto de la madre infectada. Otros microorganismos causantes de oftalmía neonatal incluyen otras bacterias piógenas y C. trachomatis. En la actualidad, los recién nacidos reciben de forma rutinaria tratamiento con gotas oculares con povidona yodada al 5%.

Pinguécula y terigión

La pinguécula es un crecimiento conjuntival de color amarillento por lo general localizado en la porción nasal del limbo córneo escleral. Es el crecimiento conjuntival más común. Consiste en tejido conjuntivo dañado por el sol, idéntico a la piel dañada por el mismo mecanismo (elastosis actínica; v. cap. 24).

El terigión es un pliegue de la conjuntiva vascularizada que crece en sentido horizontal en la córnea adoptando la forma fue un insecto

halado (de ahí el nombre). A menudo se relaciona con la pinguécula y recurre con frecuencia después de ser extirpado.

La córnea

El virus del herpes simple causa úlceras corneales

El virus del herpes simple (VHS) afecta preferentemente el epitelio de la córnea, donde produce queratitis, pero puede invadir el estroma corneal y en ocasiones otros tejidos oculares.

INFECCIÓN PRIMARIA POR VIRUS DEL HERPES SIMPLE TIPO 1: Las lesiones causadas por el VHS tipo 1 en la infancia localizadas en el ojo pueden permanecer sin diagnosticarse o en estado subclínico. Estas infecciones se acompañan por linfadenopatía regional, infección sistémica y fiebre. Excepto en los recién nacidos infectados durante el paso a través del canal del parto de una madre infectada, el VHS tipo 2 rara vez causa infección ocular. Cuando lo hace, produce lesiones diseminadas en la córnea y la retina. Casi todas las lesiones corneales debidas al VHS son placas asintomáticas de células epiteliales que contienen el virus en replicación. Por lo general se curan sin ulceración, pero puede presentarse conjuntivitis folicular unilateral aguda. Las úlceras corneales se producen después del aumento de anticuerpos en suero.

REACTIVACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE: El VHS que persiste latente en el ganglio del trigémino puede desplazarse hacia los nervios y reactivar la infección. A diferencia de la infección primaria, la enfermedad por reactivación se caracteriza por úlceras corneales y una reacción inflamatoria más grave. La recurrencia de úlceras de la córnea debidas al VHS puede ser desencadenada por la luz ultravioleta, un traumatismo, la menstruación, estrés emocional y físico, la exposición a la luz o a la luz solar, una vacunación y otros factores.



PATOLOGÍA: El VHS produce múltiples úlceras diminutas y discretas en la porción intraepitelial de la córnea (queratopatía superficial puntiforme). Aunque algunas de estas lesiones se curan, otras crecen y en ocasiones confluyen para formar fisuras lineales o ramificadas (úlceras dendríticas, del griego *dendron*, 'árbol'). El epitelio situado entre las fisuras descamadas favorece la formación de úlceras, muy bien delimitadas, irregulares y con un patrón geográfico. Las úlceras corneales se pueden visualizar con facilidad después de teñir la córnea con fluoresceína. Las células epiteliales afectadas, que pueden tornarse multinucleadas, contienen cuerpos de inclusión eosinófilos en el núcleo (cuerpos de Lipschütz).

Las lesiones del estroma de la córnea varían en la infección por reactivación del VHS. De manera característica, se desarrolla una opacidad corneal central en forma de discos entre el epitelio, que da lugar a edema y a una mínima inflamación (queratitis disciforme). El estroma corneal puede adelgazarse de manera importante y la membrana de Descemet puede protruir al interior (descemetocèle). Pueden presentarse también perforación corneal.

La oncocercosis produce ceguera en las regiones tropicales

El nematodo *Onchocerca volvulus*, que se transmite por picadura de moscas infectadas, es la infección por helmintos más importante a nivel ocular (v. cap. 9). *Este parásito produce ceguera en al menos medio millón de personas en regiones de África y Latinoamérica, en donde es endémico.* El parásito adulto femenino libera microfilarias que migran hasta la superficie corneal, la porción bulbar de la conjuntiva, e humor acuoso y otros tejidos oculares. La microfilaria intracornea muere y desencadena una respuesta inflamatoria, que ocasiona opacidad corneal y dificultad para la visión (**ceguera de los ríos**). Con meno-

frecuencia, pueden presentarse endoftalmitis, lesiones retinianas y atrofia óptica. El tratamiento con ivermectina es altamente efectivo

Los arcos lipoides son estructuras de color blanco secundarias a depósito de lípidos en la zona periférica de la córnea

Llamadas con anterioridad arcos seniles debido a su elevada frecuencia en los ancianos, los arcos lipoides pueden formar un anillo completo, en cuyo caso se denomina anillo lipideo por ser más apropiado. Aunque no está necesariamente relacionado con un aumento de lípidos en suero, los arcos lipoides se presentan en ciertas enfermedades del metabolismo de los lípidos y su presencia debe alertar al clínico sobre alguna enfermedad sistémica.

La queratopatía es una opacidad horizontal en banda que atraviesa la córnea

La opacificación por la queratopatía en banda puede ser resultado de la presencia de fosfato de calcio, (queratopatía en banda calcificada) o una proteína no calcificada (queratopatía actínica crónica).

En la queratopatía en banda calcificada, hay depósitos de fosfato de calcio en una banda horizontal que atraviesa la superficie central de la córnea en enfermedades que se acompañan por hipercalcemia. Sin embargo, la enfermedad se produce con mayor frecuencia en ausencia de hipercalcemia, como una uveítis crónica.

La queratopatía actínica crónica se presenta en todo el mundo, pero es más grave en regiones en donde la población permanece un tiempo considerable en exteriores, sin protección ocular, por lo que recibe una mayor exposición a la luz ultravioleta que se refleja en el desierto, el agua o la nieve.

Las enfermedades corneales genéticas no inflamatorias son diversas

La mayor parte de las distrofias corneales tienen un patrón de herencia autosómico dominante o recesivo, pero hay casos raros de enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X. Algunas de estas enfermedades afectan otras partes de cuerpos (p. ej., enfermedad de Fabry, cistinosis, ciertos tipos de mucopolisacaridosis e ictiosis), otras enfermedades que afectan principalmente a la córnea fueron llamadas tradicionalmente distrofias corneales, antes del advenimiento de la genética molecular que permite clasificarlas de acuerdo a la capa corneal primaria que está involucrada: 1) la capa externa de epitelio, la membrana basal y capa de Bowman; 2) el estroma, y 3) el endotelio y la membrana de Descemet, la membrana basal del endotelio corneal. Sin embargo, esta clasificación es considerada en la actualidad hasta cierto punto artificial, porque muchas distrofias corneales se presentan en más de una capa.

DISTROFIAS EPITELIALES: Las diferentes distrofias epiteliales se caracterizan por diversas anomalías, entre las que se incluyen microquistes o acumulaciones de material anómalo dentro del citoplasma del epitelio corneal, defectos en la membrana basal epitelial y depósito de una sustancia fibrilar muy fina en la capa de Bowman. En algunas distrofias epiteliales, la presencia de desmosomas anómalos propicia que las células epiteliales adyacentes se separen, lo cual da lugar a la acumulación de microquistes que contienen lípidos. La pérdida de hemidesmosomas entre el epitelio y la capa de Bowman da lugar a úlceras recurrentes y dolorosas que tienen su inicio en la niñez temprana. Aunque puede haber una disminución paulatina de la agudeza visual, las distrofias epiteliales no suelen ocasionar ceguera.

PATOGENIA MOLECULAR: Los pacientes con alguno de los trastornos del epitelio corneal (*distrofia de Meesmann*) tienen alguna de las mutaciones dominantes en los genes *KRT3* o *KRT12*, que codifican para la queratina 3 y la queratina 12, respectivamente. Las mutaciones dan como resultado conglomerados de filamentos anómalos de citoqueratina y una grave disfunción citoesquelética en las células afectadas. En los casos raros bilaterales, la enfermedad corneal autosómica recesiva *distrofia corneal subepitelial familiar*, en la que hay mutación del gen *TACSTD2*, hay presencia de amiloide entre el epitelio corneal a modo de depósitos gelatinosos en forma de gotas.

DISTROFIAS DEL ESTROMA: Las distrofias del estroma corneal son un grupo de enfermedades bien definidas en las que diferentes sustancias (amiloide, glucosaminglucanos, proteínas o diversos lípidos) se acumulan dentro del estroma corneal debido a enfermedades metabólicas hereditarias. Cada distrofia del estroma causa una forma característica de opacificación corneal. La edad de inicio y la velocidad de avance varían según cada enfermedad en particular. Aunque las manifestaciones clínicas pueden estar limitadas a la córnea, también pueden afectar otros tejidos en algunas variantes

PATOGENIA MOLECULAR: Diferentes enfermedades corneales hereditarias con características clínicas e histopatológicas también distintas, incluyendo las distrofias corneales granulares y la mayoría de las distrofias corneales reticulares, se deben a diferentes mutaciones características en el mismo gen, principalmente el gen *TFGB1*. Otra distrofia corneal de predominio en el estroma (*distrofia corneal macular*) se debe a un defecto en el gen *CHST6*, el cual codifica para la síntesis de una sulfotransferasa que cataliza la sulfatación *N*-acetil glucosamino y galactosa en el queratanosulfato. Otras enfermedades del estroma corneal son causadas por mutaciones en los genes *PIP5K3* (*distrofia corneal puntiforme*), *DCN* (*distrofia congénita del estroma corneal*) y *UBIAD1* (*distrofia corneal de Schnyder*).

PATOGENIA MOLECULAR: **DISTROFIAS ENDOTELIALES:** Se conocen diferentes distrofias endoteliales, las cuales suelen estar acompañadas por anomalías en la membrana de Descemet. En la *distrofia corneal endotelial de Fuchs* se forman lesiones exofíticas parecidas a verrugas en la membrana de Descemet (en gotas) y existe una pérdida progresiva de la visión después de producirse edema de la córnea y degeneración de células endoteliales. Se han identificado mutaciones sin sentido en el gen *COL8A2*, el gen que codifica para la síntesis de la cadena- α_2 del colágeno tipo VIII, en pacientes con distrofia de Fuchs de inicio temprano y en la *distrofia corneal polimórfica posterior*, las cuales afectan al endotelio corneal y la membrana de Descemet.

El cristalino

Las cataratas son opacidades del cristalino

Las cataratas son la principal causa de disminución de la agudeza visual y ceguera en todo el mundo y son resultado de diferentes enfermedades.



FACTORES ETIOLÓGICOS: La causa más común de cataratas en Estados Unidos es el envejecimiento (catarata senil). Otros tipos de cataratas son causados por diabetes,

deficiencias nutricionales (p. ej., deficiencias de riboflavina y triptófano), toxinas (p. ej., dinitrofenol, naftaleno, derivados de la ergotamina), medicamentos (p. ej., corticoesteroides, yoduros de ecotiofato tópico (yoduro de fosfolinas, fenotiazinas) o agentes físicos (p. ej., calor, rayos ultravioleta, traumatismo, cirugía intraocular y ultrasonidos).

Las cataratas se pueden desarrollar en algunas enfermedades oculares tales como la uveítis, las neoplasias intraoculares, el glaucoma, la retinitis pigmentaria y el desprendimiento de retina. Las cataratas también pueden relacionarse con infección congénita por el virus de la rubéola, algunas enfermedades cutáneas (p. ej., dermatitis atópica, esclerodermia) y diversas enfermedades sistémicas.



PATOGENIA MOLECULAR: Una gran variedad de cataratas son resultado de enfermedades genéticas, y algunas ellas están relacionadas con otras alteraciones oculares o sistémicas. Las cataratas pueden deberse a mutaciones en el gen para el factor 4 de transcripción de choque de calor (*HSP4*), genes que codifican para proteínas específicas del cristalino tales como conexinas (*GJA3*, *GJA8*), cristalinas (una familia de genes *CRY*), proteína 2 estructural de filamentos en cuentas de rosario (*BFS2*), proteína de unión celular putativa (*LIM2*) y acuaporina 0 (*MIP*). También pueden deberse a mutaciones genéticas y anomalías cromosómicas que causan enfermedades sistémicas y síndromes diversos.



PATOLOGÍA: En el desarrollo de las cataratas, aparecen hendiduras entre las fibras del cristalino y se acumula material de desechos de esta estructura en estos espacios (corpúsculos de Morgagni, catarata incipiente). El material degenerativo del cristalino ejerce una presión osmótica que causa mayor daño a la estructura al aumentar la cantidad de agua y favorecer el edema. El edema del cristalino obstruye la pupila y produce glaucoma (glaucoma facomórfico).

En la *catarata madura* (fig. 29-2), hay degeneración total del cristalino, y los restos lenticulares escapan hacia el humor acuoso a través de la cápsula disminuyendo el volumen (catarata hipermadura). Después de ser ingerido por macrófagos, el material lenticular eliminado puede obstruir el flujo y producir glaucoma (glaucoma facolítico). Las fibras de las lentes comprimidas en el centro de la estructura normalmente se endurecen con la edad (catarata esclerótica nuclear simple) y pueden adquirir un color café o negro. Si la porción periférica del cristalino (corteza de la lente) sufre un proceso de licuefacción (catarata de Morgagni), el núcleo esclerótico puede sumirse dentro del cristalino por el efecto de la gravedad.

Por fortuna, las cataratas pueden ser extirpadas mediante cirugía, y el uso de un dispositivo óptico puede permitir realizar la función de enfoque de la luz sobre la retina (anteojos, lentes de contacto o implantes de cristalino protésico).



Figura 29-2. Catarata. El aspecto blanquecino de la pupila en este ojo es secundario a la completa opacificación del cristalino ("catarata madura").

La presbiopía es una incapacidad para la acomodación como resultado del envejecimiento

Con esta limitación de la visión, el punto más cercano de la visión se localiza más allá del ojo. En la línea ecuatorial del cristalino, las células cuboidales subcapsulares en condiciones normales se diferencian a fibras cristalinas alargadas durante la vida. Una vez formadas, estas fibras persisten de manera indefinida. Las fibras más antiguas son desplazadas hacia el centro del cristalino, ocasionando su alargamiento con la edad. Cuando se produce este proceso durante muchos años, el cristalino pierde su elasticidad. Este efecto interfiere con la tendencia normal del cristalino a adoptar una forma esférica y por lo tanto disminuye su capacidad de acomodación. Como resultado, la mayoría de las personas mayores de 40 años comienzan a presentar dificultad para leer y requieren anteojos para la visión cercana.

La endoftalmitis facoanafiláctica es una reacción granulomatosa autoinmunitaria contra las proteínas del cristalino.

En esta enfermedad, se produce daño inflamatorio alrededor y dentro de cristalino (o sus restos) en un ojo que ha sufrido traumatismos o cataratas y en algunas ocasiones después de la extirpación quirúrgica del cristalino con cataratas. Puede presentarse una reacción similar de manera espontánea en el ojo contrario meses o años después. Esta reacción autoinmunitaria contra proteínas específicas del cristalino, que en condiciones normales se encuentran aisladas del sistema inmunitario, puede ser provocada de forma experimental mediante inmunización con material autólogo proveniente de cristalino.

La úvea

Diversas enfermedades inflamatorias afectan a la úvea

La inflamación úvea (uveítis) también suelen acompañarse de inflamación del iris (iritis), del cuerpo ciliar (ciclitis) y del iris junto con el cuerpo ciliar (iridociclitis). La inflamación del iris del cuerpo ciliar suele causar enrojecimiento ocular, fotofobia, dolor ocular moderado, visión borrosa, halo alrededor de la córnea, congestión ciliar y miosis leve. En la biomicroscopia con lámpara de hendidura de la cámara anterior es habitual observar una estructura en forma de flama, y precipitaciones queratíticas o un hipopión (exudado de leucocitos en la cámara anterior).

Sinequia anterior periférica son adherencias entre la porción periférica del iris y el ángulo de la cámara anterior. Las **sinequias posteriores** son adherencias que se desarrollan entre el iris y el cristalino. Ambos tipos de sinequias son complicaciones de la iritis, y ambas pueden ser causadas por glaucoma.

La oftalmítis simpática es una uveítis autoinmunitaria

En la **oftalmítis simpática**, la totalidad de la úvea desarrolla inflamación granulomatosa después de un período de latencia, en respuesta a una lesión en otro sitio del ojo. Las lesiones perforantes del ojo y el colapso del tejido de la úvea con frecuencia producen inflamación granulomatosa progresiva, bilateral y difusa de la úvea. Esta uveítis se desarrolla en el ojo con la lesión inicial (ojo desencadenante) después de un período de latencia de 4 a 8 semanas. Sin embargo, este período puede ser tan corto como 10 días o tan largo como varios años. El ojo sin lesión (ojo simpático) es afectado al mismo tiempo que el ojo con la lesión original o poco tiempo después. La uveítis en ocasiones se acompaña de vitiligo o coloración grisácea de las pestañas. Es común encontrar nódulos con epitelio reactivo de la retina pigmentada, macrófagos y células epitelioideas

entre la membrana de Bruch (lámina vítrea) y el epitelio de la retina pigmentada (nódulos de Dalen-Fuchs). Hay estudios experimentales que indican que el antígeno responsable de la oftalmítis simpática se localiza en los fotorreceptores de la retina (arrestina).

La sarcoidosis por lo general afecta al ojo

En una cuarta a tercera parte de los pacientes con sarcoidosis hay lesiones oculares y con frecuencia es la primera manifestación clínica. Por lo general afecta a ambos ojos, con mayor frecuencia como uveítis granulomatosa. Aunque puede presentarse en cualquiera de los tejidos oculares y orbitarios, esta enfermedad granulomatosa tiene predilección por el segmento anterior del ojo. Otras manifestaciones oculares de sarcoidosis incluyen queratopatía en banda calcificada, cataratas,

vascularización retiniana, hemorragia del vítreo y aumento bilateral de las glándulas lagrimal y salival (síndrome de Mikulicz).

La retina

La hemorragia de la retina puede presentarse tanto en enfermedades locales como sistémicas

Las principales causas de hemorragia de la retina son hipertensión, diabetes mellitus, obstrucción de la vena retiniana central, diátesis hemorrágica y traumatismo, incluyendo el "síndrome de niño sacudido". El aspecto varía de acuerdo a la causa y localización. Las hemorragias en la capa de fibras nerviosas entre los axones produce el patrón

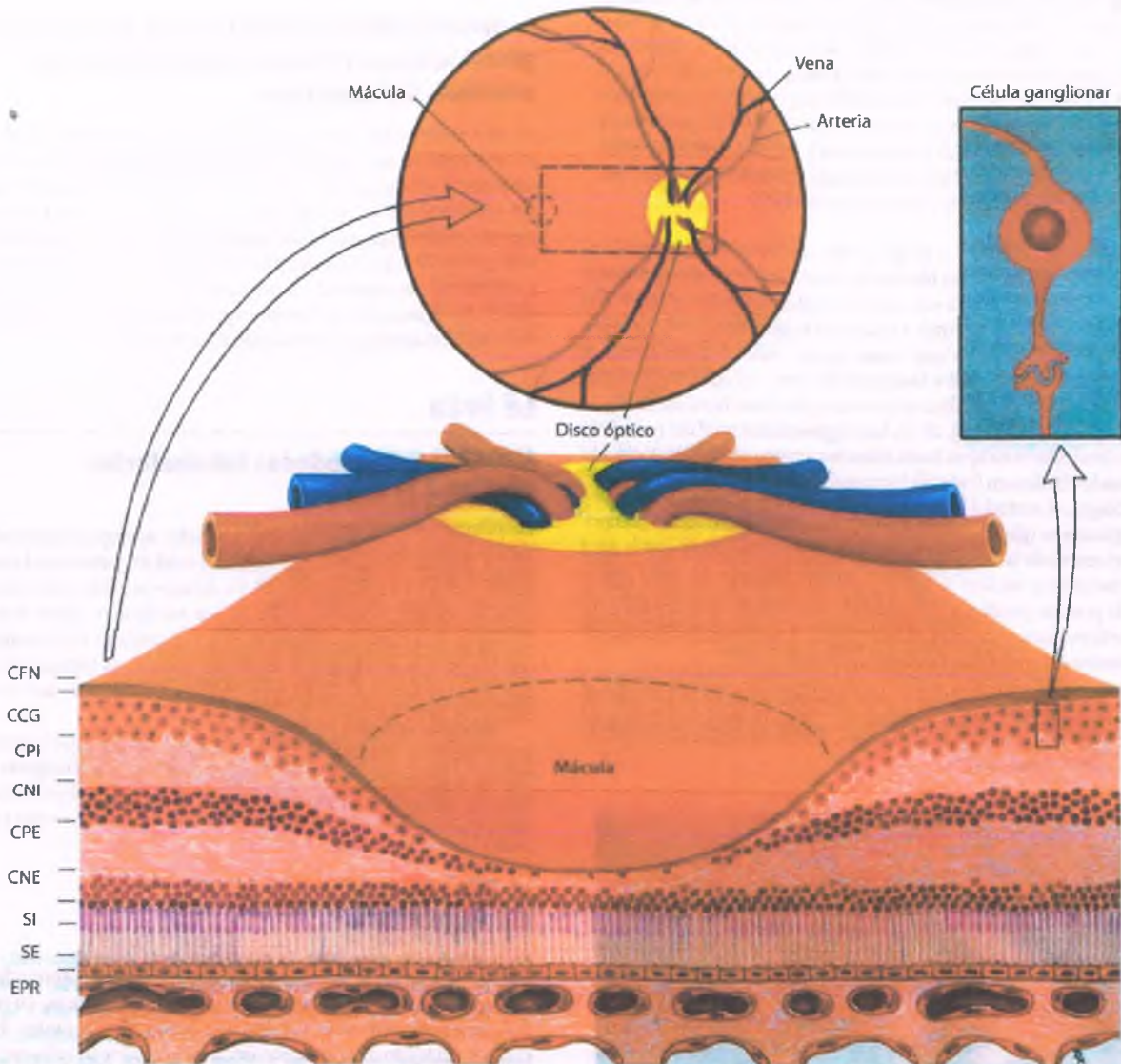


Figura 29-3. La retina normal. Componentes de la retina normal distribuidos en diversas capas. Entre éstas se encuentran la capa de fibras nerviosas (CFN), capa de células ganglionares (CCG), capa plexiforme interna (CPI), capa nuclear interna (CNI), capa plexiforme externa (CPE), capa nuclear externa (CNE), segmentos internos (SI) y segmentos externos (SE) de los receptores y epitelio pigmentado de la retina (EPR). Los axones de las células ganglionares penetran la capa de fibras nerviosas y confluyen hacia la cabeza del nervio óptico. La retina interna contiene arterias y venas. La retina es más delgada en el centro de la mácula, donde contiene los fotorreceptores que se encuentran en el epitelio pigmentado de la retina. Con un grosor de tan sólo una célula en la mayor parte de la retina, la capa de células ganglionares está formada por múltiples capas en la mácula.

en flamas a la inspección del fondo de ojo, en tanto que las hemorragias profundas de la retina tienden a ser redondeadas. Cuando son localizadas entre el epitelio pigmentado de la retina y la membrana de Bruch, la sangre adquiere el aspecto de masas oscuras, las cuales pueden tener cierta semejanza con el melanoma.

Después de la perforación accidental o quirúrgica del globo ocular, la presencia de hemorragias puede ocasionar el desprendimiento de la coroides y el desplazamiento de la retina, el cuerpo vítreo y el cristalino a través de la herida.

La enfermedad vascular oclusiva de la retina es una importante causa de ceguera

La oclusión vascular produce trombosis, embolismo, estenosis (como en la aterosclerosis), compresión vascular, estasis intravascular o coagulación o vasoconstricción (p. ej., en la retinopatía hipertensiva o en la migraña). La trombosis de los vasos sanguíneos oculares puede ser resultado de una enfermedad primaria de estos, como sucede en la arteritis de células gigantes.

Ciertas enfermedades del corazón y los grandes vasos, tales como las arterias carótidas, predisponen a la aparición de émbolos que pueden alojarse en la retina y son evidentes a la inspección del fondo de ojo en los puntos de bifurcación vascular. Dentro del nervio óptico, los trombos en la arteria central de la retina con frecuencia se localizan en la porción del vaso que atraviesa las perforaciones de la esclerótica (lámina cribosa).



PATOLOGÍA: El efecto de la obstrucción vascular depende del calibre de los vasos involucrados, el grado de la isquemia resultante y el tipo de trombo de que se trate. Los trombos más pequeños por lo general no interfieren con el funcionamiento de la retina, mientras que los émbolos sépticos pueden originar focos de infección ocular. La isquemia de la retina de cualquier causa con frecuencia ocasiona la presencia de parches algodinosos de color blanco a la exploración con el oftalmoscopio (**exudados algodinosos**). Estas manchas de forma redonda, que rara vez son más anchas que la cabeza del nervio óptico, están constituidas por conjuntos de axones edematosos en la capa de fibras nerviosas de la retina. En los axones afectados hay numerosas mitocondrias destruidas, así como cuerpos densos relacionados con el sistema lisosomal, los cuales se acumulan debido a la falta de transporte axoplasmático. Desde el punto de vista histológico, en el corte transversal, cada uno de los axones inflamados semeja células (cuerpos cistoides). Los exudados algodinosos desaparecen si se recupera la circulación a tiempo.

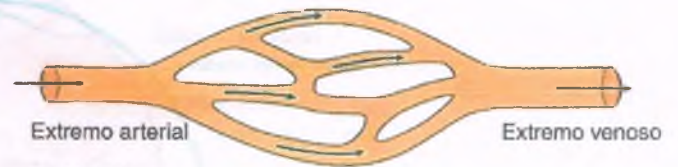
Obstrucción de la arteria central de la retina

Al igual que las neuronas del resto del sistema nervioso, aquellas situadas en la retina (fig. 29-3) son extremadamente susceptibles a la hipoxia. La obstrucción de la arteria central de la retina (figs. 29-4 y 29-5) puede ser secundaria a una trombosis de la arteria retiniana, como en la arterioesclerosis o la arteritis de células gigantes, o la presencia de un émbolo en el vaso sanguíneo. El edema intracelular, que se manifiesta por palidez de la retina, es importante, en especial en la mácula, en la que hay numerosas células ganglionares. La fovea, en el centro de la mácula, destaca por tener un notable contraste a manera de **mancha rojo cereza**, debido a la vascularización subyacente de la coroides. La falta de circulación en la retina disminuye el calibre de las arteriolas retinianas hasta observarse como delgados hilos (fig. 29-5).

La obstrucción de la arteria central de la retina produce ceguera permanente, a menos que la isquemia sea de corta duración. Puede presentarse visión borrosa unilateral, de pocos minutos de duración, en presencia de microémbolos en la retina (**amaurosis fugax**).

Obstrucción de la vena central de la retina

La obstrucción de la vena central de la retina produce hemorragias en flama en la capa de fibras nerviosas de la retina, en especial alrededor

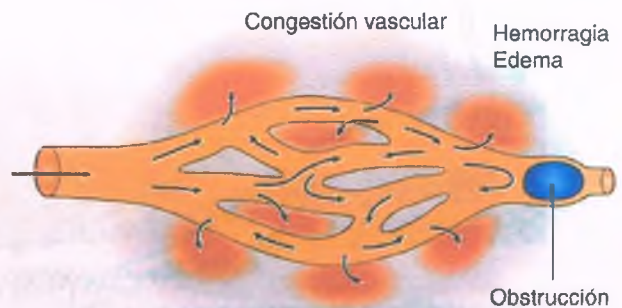


A. NORMAL



Limitación de la función neuronal → Pérdida de la visión
Edema → Palidez

B. OBSTRUCCIÓN DE LA ARTERIA RETINIANA



Isquemia leve: funcionamiento nervioso normal

C. OBSTRUCCIÓN DE LA VENA RETINIANA

Figura 29-4. Obstrucción de la arteria y la vena de la retina. A. En la retina, como en otras partes del cuerpo, la sangre fluye en condiciones normales a través de lechos capilares. B. Cuando las arterias de la retina se obstruyen (p. ej., con un émbolo), se produce una zona de isquemia retiniana. Esta se acompaña de una limitación de la función neuronal y la pérdida de la vista al mismo tiempo que la retina isquémica adquiere un aspecto pálido. Debido a que la presión intravascular dentro del tejido isquémico está disminuida, la hemorragia es poco evidente. C. En caso de obstrucción de la vena retiniana, la congestión vascular, la hemorragia y el edema son más evidente, mientras que la isquemia es leve y la función nervioso se mantiene íntegra.

de la cabeza del nervio óptico. Las hemorragias se deben al aumento de la presión intravascular, que dilata y produce la rotura de las venas y los vasos colaterales (fig. 29-6). El edema del nervio óptico y la retina se debe a la falta de absorción del líquido intersticial.

Existe disminución de la visión, pero puede recuperarse sorprendentemente bien, considerando la gravedad de los hallazgos en el estudio de fondo de ojo. Después de la obstrucción de la vena central de la retina puede presentarse un glaucoma de ángulo cerrado, intratable, acompañado de dolor intenso y múltiples hemorragias, por lo general 2 a 3 meses después (también llamado glaucoma de los 100 días, glaucoma trombótico o glaucoma neovascular). Esta importante complicación es causada por la formación de nuevos vasos sanguíneos en el iris y adherencias entre este y el ángulo de la cámara anterior (**sinequia anterior periférica**).

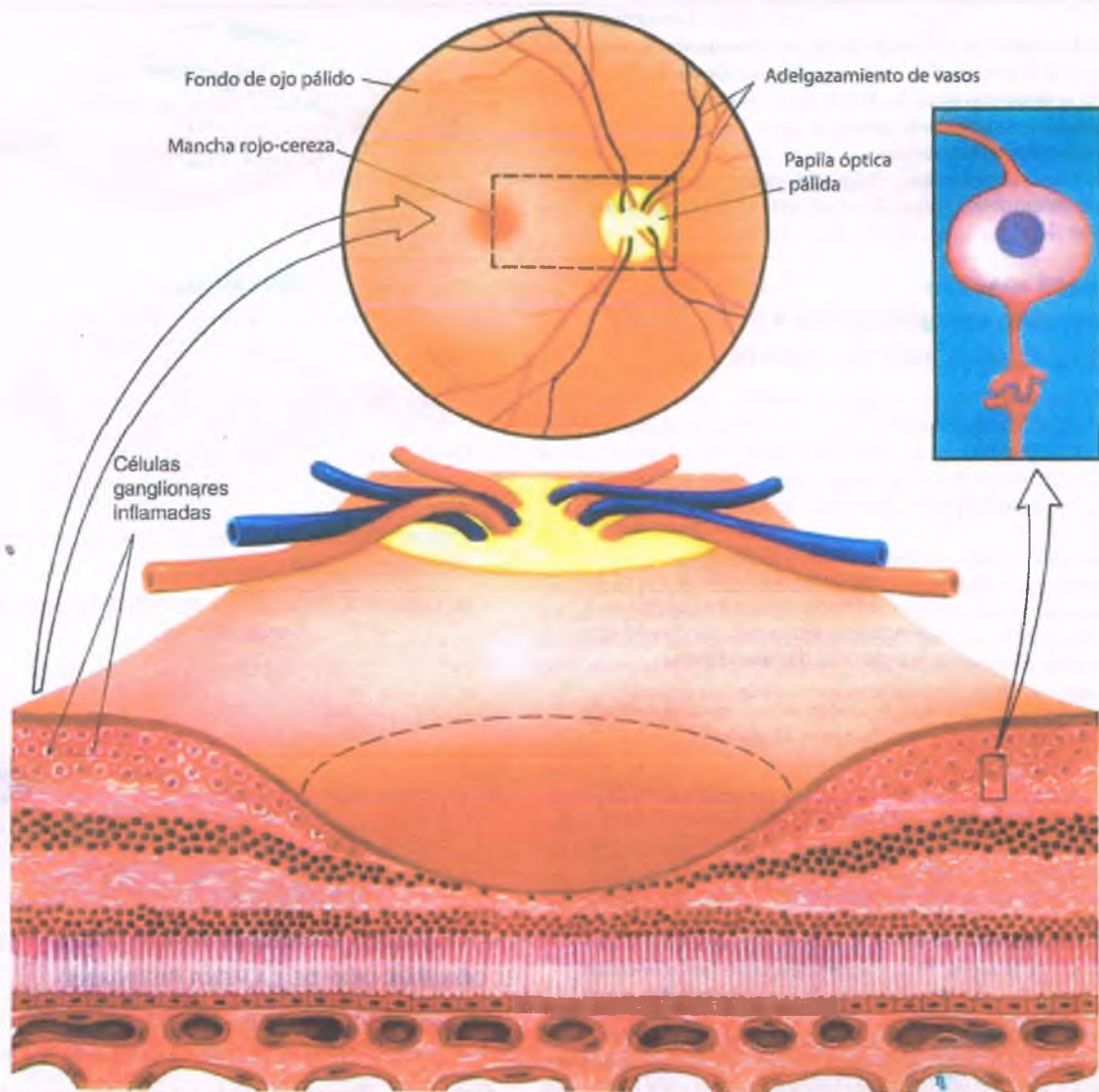


Figura 29-5. Obstrucción de la arteria central de la retina. Cuando la arteria central de la retina se obstruye (p. ej., con un émbolo), la totalidad de la retina presenta edema y coloración pálida. La disminución del flujo sanguíneo hace menos evidentes los vasos sanguíneos de la retina en el examen de fondo de ojo. La mácula adquiere un aspecto en rojo cereza, debido a los prominentes vasos sanguíneos normales de la coroides que se encuentran por debajo.

La retinopatía hipertensiva se relaciona con hipertensión grave

El aumento de la presión sanguínea suele afectar la retina, ocasionando cambios fácilmente identificables en la exploración con el oftalmoscopio (figs. 29-7 y 29-8).



PATOLOGÍA: Entre las características de la retinopatía hipertensiva se encuentran:

- Estenosis arteriolar
- Hemorragias de la capa de fibras nerviosas de la retina (hemorragias en forma de flama)
- Exudados, incluyendo algunos que siguen un patrón radial respecto al centro de la mácula (estrella macular)
- Cuerpos algodonosos de color blanquecino en la superficie de la retina (manchas algodonosas)
- Microaneurismas

En el ojo, la arterioloesclerosis acompaña a casos con hipertensión de larga evolución y por lo general afecta los vasos coroideos y retinianos. La luz de las arteriolas retinianas engrosadas se estrecha, aumenta su tortuosidad y presenta un calibre irregular. En los sitios en donde las arteriolas atraviesan las venas, estas últimas se observan hendidas (**muecas arteriovenosas**). Sin embargo, el diámetro de la vena antes del sitio de la compresión no es mayor que el de localización distal. El aspecto en muesca de la vena es resultado de la esclerosis dentro de las paredes venosas, ya que las arterias y las venas retinianas comparten la adventicia en los sitios de entrecruzamiento arteriovenoso, en lugar de la compresión por una arteria esclerótica a tensión.

A la exploración del fondo de ojo, las arteriolas anómalas de la retina se observan como líneas blanquecinas paralelas a los sitios de entrecruzamiento vascular revestimiento. En un principio, la disminución de la luz de los vasos de la retina hace menos visible la columna de sangre, dando una coloración anaranjada a la exploración oftalmoscópica (**alambre de cobre**). Sin embargo, conforme la columna de sangre se oscurece por completo, la luz que se refleja en los vasos de

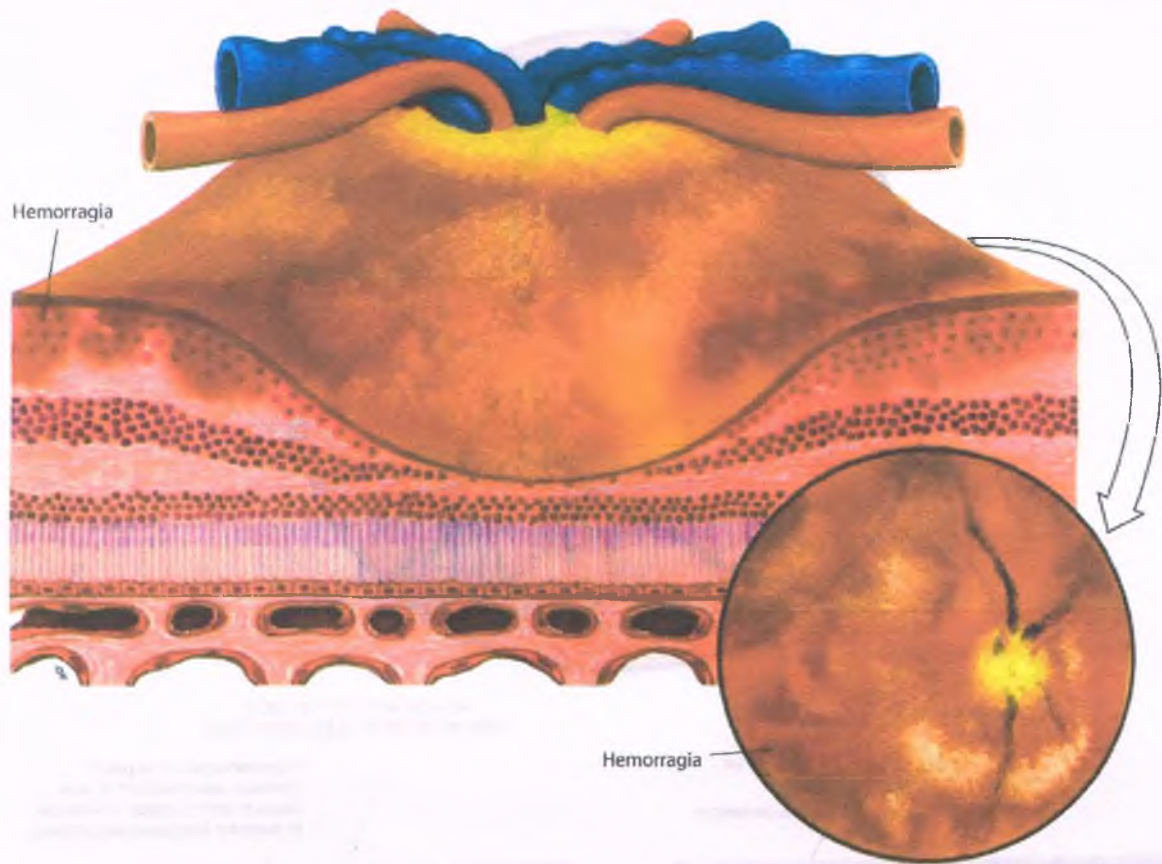


Figura 29-6. Obstrucción de la vena central de la retina. A diferencia de la obstrucción de la arteria central retiniana, la oclusión de la vena ocasiona una importante ingurgitación vascular y una hemorragia retiniana como consecuencia del aumento de la presión intravascular.

la esclerótica da como resultado un aspecto de estrías de alambre de color plateado (hilo de plata).

La arterioloesclerosis retiniana suele acompañarse de hemorragias de la retina tanto pequeñas como grandes. La hipertensión maligna se caracteriza por la presencia de arteriolititis necrosante, con necrosis fibrinoide y trombosis de las arteriolas precapilares de la retina.

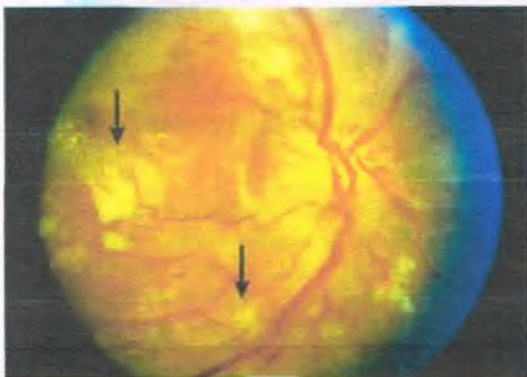


Figura 29-7. Retinopatía hipertensiva. Fotografía del fondo de ojo de un paciente con importantes retinopatía. La cabeza del nervio óptico se observa edematosa; la retina contiene numerosas "manchas algodonosas" (flechas).

La retinopatía diabética es principalmente una enfermedad vascular

La diabetes mellitus afecta con frecuencia al ojo. Los síntomas oculares se presentan en el 20 al 40% de los diabéticos, y pueden estar presentes en el momento mismo del diagnóstico de la diabetes. Prácticamente todos los pacientes con diabetes tipo 1 (insulino-dependiente) y muchos de aquellos con diabetes tipo 2 (no insulino-dependiente) desarrollan algún grado de retinopatía (v. a continuación) al cabo de 5 a 15 años de iniciada la diabetes (figs. 29-9 a 29-11). La forma más peligrosa de **retinopatía proliferativa** se suele presentar al menos 10 años después de iniciada la enfermedad, después de los cuales la incidencia aumenta de forma rápida y se mantiene elevada por muchos años. *En la diabetes tipo 1, la frecuencia de retinopatía proliferativa tiene correlación con el grado de control de la glucemia; aquellos pacientes con mayor control de su diabetes presentan retinopatía con menor frecuencia.* La relación entre la enfermedad microvascular retiniana y la glucemia en la diabetes tipo 2 es menos clara, y otros parámetros (p. ej., nivel de colesterol en sangre, presión arterial) quizás tengan mayor relevancia que la concentración de glucosa en sangre.

Las isquemia de la retina es la principal causa que explica las manifestaciones de la retinopatía diabética, incluyendo las manchas algodonosas, la obstrucción de capilares, los microaneurismas y la neoformación de vasos en la retina. La isquemia es resultado del estrechamiento u obstrucción de las arteriolas retinianas (así como con la arterioloesclerosis o formación de trombos de plaquetas y lípidos) o de la aterosclerosis de las arterias retiniana central u oftálmicas.

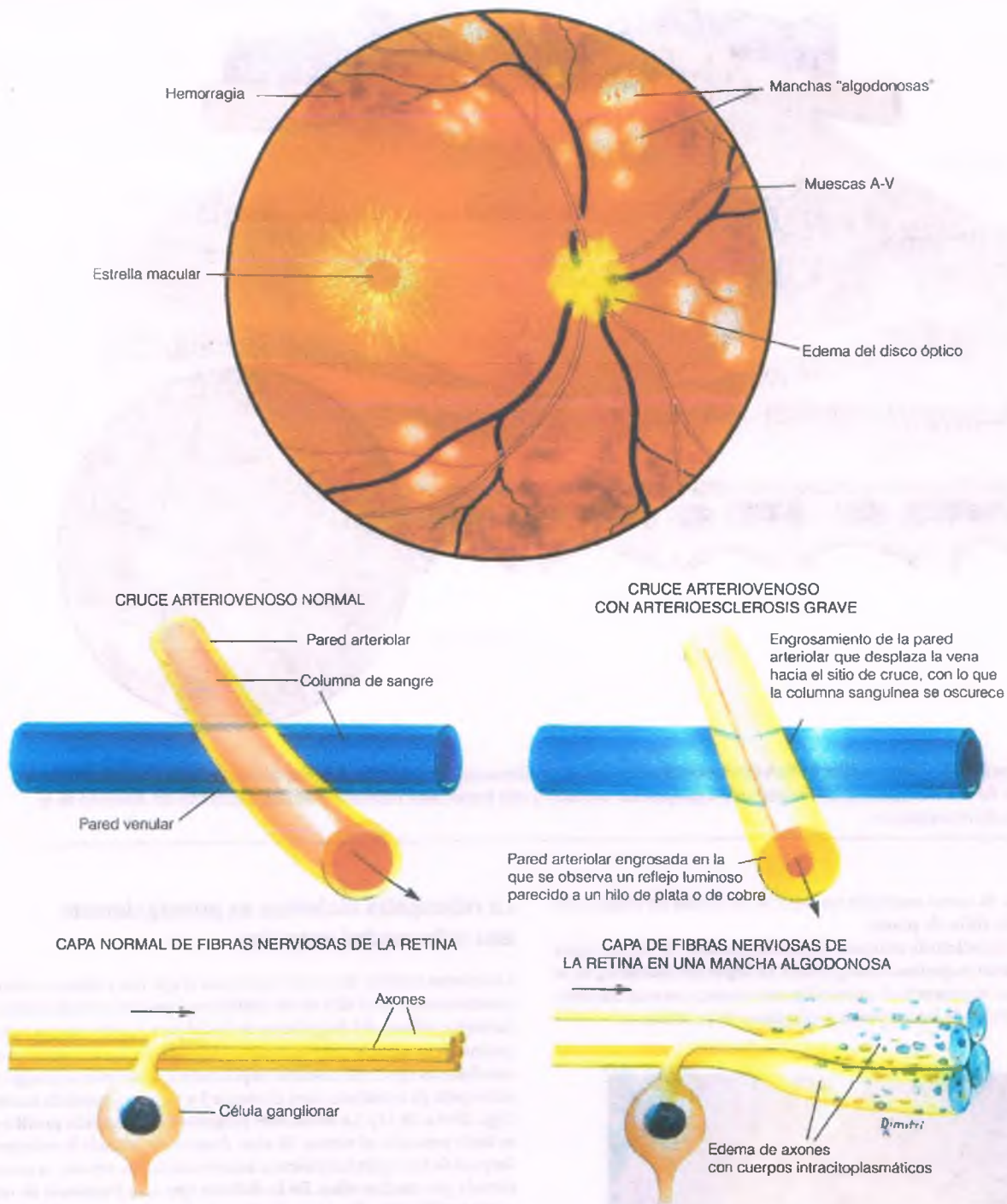
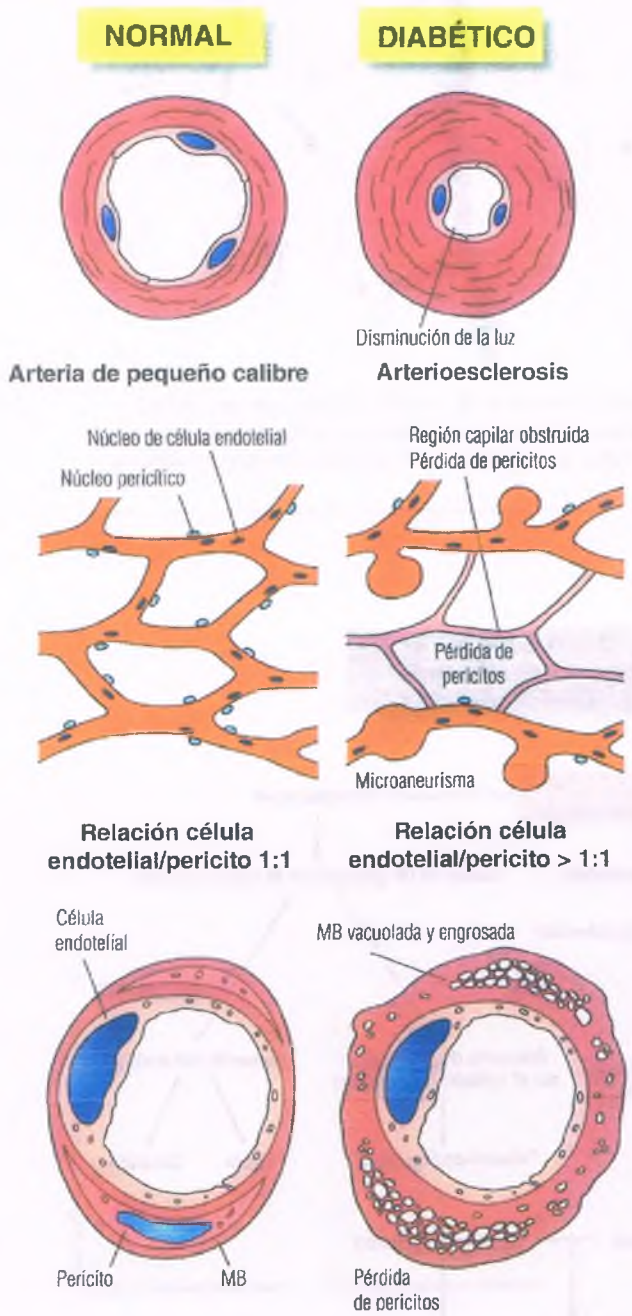


Figura 29-8. Retinopatía hipertensiva. La hipertensión ocasiona diversas alteraciones en la retina. La arteriosclerosis que suele acompañarla altera el aspecto de la microcirculación retiniana. La luz que se refleja en las paredes arteriolares engrosadas semeja hilos de plata o cobre. El flujo sanguíneo a través de las vénulas retinianas no se observa adecuadamente en los sitios de cruce arteriovenular. Este efecto se debe al engrosamiento de la pared venular hasta el grado de impedir el flujo sanguíneo por compresión; el segmento de la columna de sangre proximal al sitio de compresión no es tan ancho como la porción distal al lugar de cruce. La falta de flujo axoplasmático dentro de la capa de fibras nerviosas, debido a la isquemia, da como resultado un edema axonal y la presencia de cuerpos citoplasmáticos. Dichas estructuras tienen un aspecto de algodón en el estudio del fondo de ojo (manchas algodonosas). Es común la presencia de hemorragias retinianas y exudados en forma de estrella alrededor de la mácula.



menos que estén acompañadas de edema macular. La retinopatía se inicia en el polo posterior, pero en ocasiones puede incluir toda la retina.

A la inspección del fondo del ojo, la primera anomalía identificable desde el punto de vista clínico en la retinopatía diabética temprana es la presencia de trayectos venosos tortuosos, con zonas localizadas en forma de prolongaciones, serpentinas y bucles. Posteriormente aparecen pequeñas hemorragias en las mismas zonas, sobre todo en las capas nuclear interna y plexiforme externa. Con el tiempo, se produce la acumulación de exudados "cerosos", sobre todo cerca de los microaneurismas. La retinopatía de los pacientes diabéticos ancianos se caracteriza por la presencia de múltiples exudados (retinopatía diabética exudativa), que no se observan en la diabetes tipo 1. Debido a que los diabéticos cursan con hiperlipoproteinemia, los exudados son ricos en lípidos y por tanto tienen una coloración amarillenta (exudados cerosos).

RETINOPATÍA PROLIFERATIVA: Después de varios años, la retinopatía diabética se vuelve proliferativa. Se forman nuevos vasos sanguíneos muy delgados junto con tejido fibroso y glial a través del cuerpo vítreo. La formación de la porción de nuevos vasos sanguíneos retinianos es una de las características más importantes de la retinopatía diabética y otras enfermedades que se acompañan de isquemia de la retina. Los nuevos vasos sanguíneos de aspecto tortuoso aparecen primero en la superficie de la retina y la cabeza del nervio óptico, para posteriormente crecer hacia la cavidad del vítreo. Los vasos recién formados son frágiles, por lo que sangran con facilidad, de manera que producen hemorragias en el vítreo, que a su vez impiden la visión. La

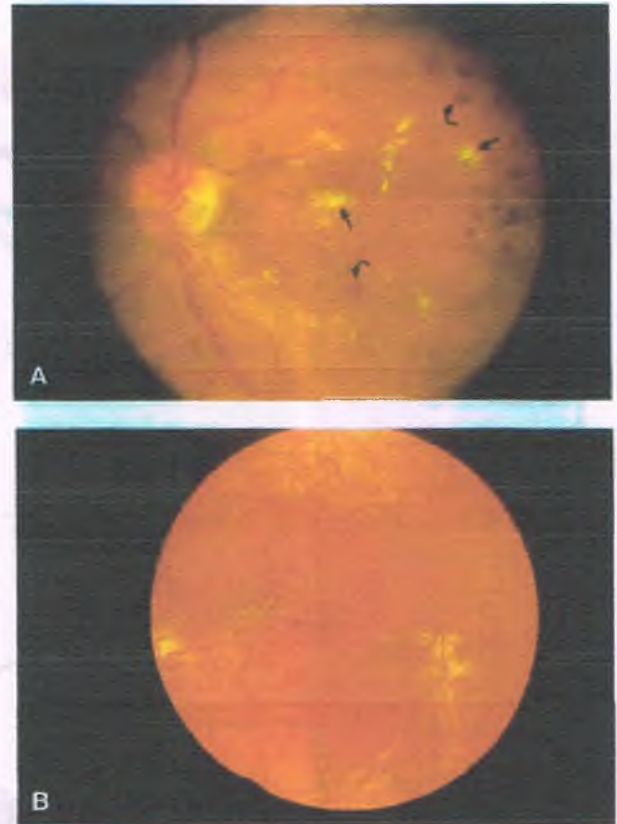


Figura 29-10. Retinopatía diabética. A. Fondo de ojo de un paciente con retinopatía diabética temprana o no proliferativa. Se observan varias zonas de exudado "duras" de color amarillento (*flechas rectas*), ricas en lípidos, junto con algunas hemorragias retinianas relativamente pequeñas (*flechas curvas*). B. Lecho vascular de aspecto frondoso (*mitad superior*) que se extiende en dirección anterior a la retina en el ojo con retinopatía diabética.

Figura 29-9. Retinopatía diabética. En la retinopatía diabética, la microcirculación es anómala. La arteriosclerosis disminuye el calibre de las pequeñas arterias. Hay pérdida de pericitos, por lo que la relación entre pericitos y células endoteliales es mayor de 1. Hay abundantes microaneurismas capilares, y algunas partes del lecho capilar se vuelven acelulares con ausencia de flujo sanguíneo. La membrana basal (MB) de los capilares retinianos está engrosada y vacuolada.

PATOLOGÍA: La retinopatía diabética se clasifica en etapas temprana [no proliferativa] y proliferativa.
RETINOPATÍA DIABÉTICA TEMPRANA (NO PROLIFERATIVA): En esta etapa se observan ingurgitación venosa, pequeñas hemorragias (hemorragias en puntos y manchas), microaneurismas capilares y exudados. Estas lesiones por lo general no impiden la visión a

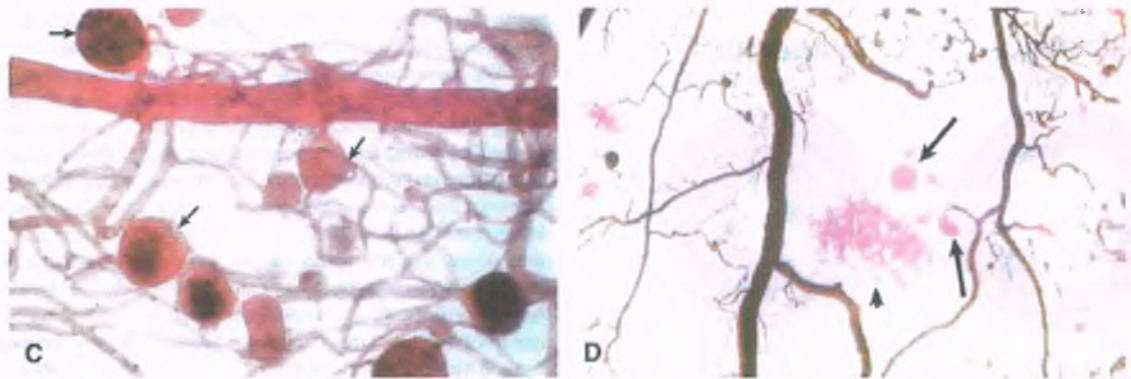


Figura 29-10. (Cont.) C. Numerosos microaneurismas (*flechas*) presentes en este corte plano de la retina de un paciente diabético. D. Esta preparación plana del tejido de un diabético fue teñida con ácido peryódico de Schiff (PAS) después de perfundir los vasos retinianos con tinta china. Se aprecian microaneurismas (*flechas*) y una zona de exudado (*punta de flecha*) en la región retiniana sin irrigación.

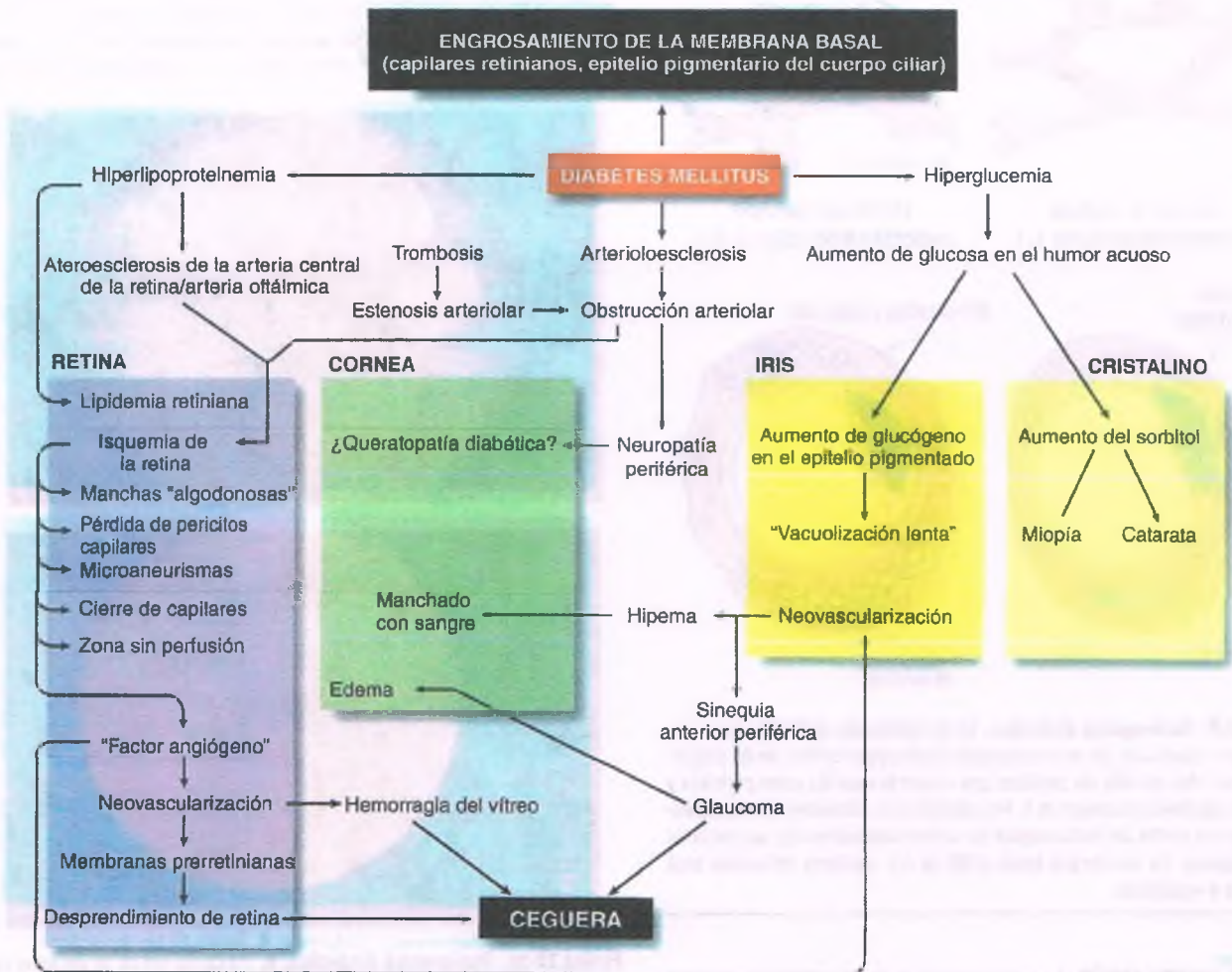


Figura 29-11. Efectos oculares de la diabetes.

formación de nuevos vasos sanguíneos se relaciona con la proliferación y la migración de astrocitos, los cuales crecen alrededor de los vasos para formar estructuras delgadas, blanquecinas y con aspecto de velo (gliosis). La proliferación fibrovascular y del tejido glial se contrae, con frecuencia hasta causar desprendimiento retiniano, y por lo tanto ceguera. Por lo general, se observan características de retinopatía arterioesclerótica en asociación con retinopatía diabética.

La retinopatía diabética, el glaucoma y la degeneración macular senil son las principales causas de ceguera permanente en Estados Unidos. La pérdida de la visión en la retinopatía diabética se produce cuando está involucrada la mácula, pero también se presenta después de una hemorragia del vítreo, un desprendimiento de retina y un glaucoma. Una vez establecida la ceguera, conlleva un mal pronóstico para la vida futura del paciente, porque con frecuencia se presenta más adelante muerte por cardiopatía isquémica o insuficiencia renal. De hecho, la expectativa de vida promedio en estos casos es menor a 6 años, y sólo una quinta parte de los diabéticos con pérdida de la vista sobrevive después de 10 años. La fototerapia con láser y el control estricto de la glucemia en una etapa temprana de la retinopatía proliferativa son métodos efectivos para controlar esta complicación.

Iridopatía diabética

En diabéticos con retinopatía grave, suele crecer una capa fibrovascular sobre la cara anterior del iris y el ángulo de la cámara anterior. Debido a la proliferación de capilares en el iris (**rubeosis del iris**), se presenta en diferentes enfermedades que se acompañan de isquemia retiniana, se cree que es ocasionada por un factor angiogénico producido en la retina isquémica.



PATOLOGÍA: Una membrana fibrovascular propicia la formación de adherencias entre el iris y la córnea (**sinequia periférica anterior**) y entre el iris y el cristalino (**sinequia posterior**), favoreciendo la tracción del epitelio pigmentado del iris alrededor del borde pupilar (**ectropión de la úvea**). Los frágiles vasos sanguíneos recién formados en el iris tienden a sangrar ocasionando **hipema** (hemorragia dentro de la cámara anterior del ojo). La proliferación de nuevos vasos sanguíneos en el iris es de importancia porque en la mayoría de los casos conduce a ceguera y dolor ocular, debido al glaucoma secundario (**glaucoma neovascular**).

La hiperglucemia favorece el almacenamiento de glucógeno en el epitelio pigmentado del iris, un fenómeno similar al que se produce en los túbulos renales por glucosuria. Cuando se procesan cortes de tejido de ojos de pacientes diabéticos con la técnica habitual, el epitelio pigmentado del iris en ocasiones presenta numerosas vacuolas, que le dan un aspecto similar al encaje. Las vacuolas son producidas por la pérdida del glucógeno durante la preparación de los cortes de tejido. Se piensa que la acumulación de glucógeno en el epitelio pigmentado del iris explica el aspecto pigmentado difuso del iris que se observa clínicamente en los pacientes diabéticos.

Cataratas diabéticas

Los pacientes con diabetes tipo 1 con frecuencia desarrollan cataratas bilaterales en "copo de nieve", caracterizadas por una cortina de opacidades blanquecinas en forma de agujas situadas en el cristalino inmediatamente por debajo de la cápsula anterior y posterior del cristalino. Al cabo de unas semanas, estas opacidades confluyen en los adolescentes, en el transcurso de días en los niños, hasta que todo el cristalino es opacado. Las cataratas en copo de nieve pueden ser producidas de forma experimental en animales jóvenes mediante el efecto osmótico producido por la acumulación de sorbitol, el alcohol derivado de la glucosa (cap. 22). El aumento de la cantidad de sorbitol en el cristalino inhibe su capacidad para humedecerse y por lo tanto de modificar su tamaño.

La catarata senil puede presentarse en los pacientes diabéticos a una edad más temprana que la población general y evoluciona a la madurez con mayor rapidez. Algunos casos de diabetes tienen como manifestación clínica inicial la presencia de miopía temporal súbita como consecuencia de un aumento en el poder de refracción del cristalino.

Otras manifestaciones oftalmológicas de la diabetes

Las personas con diabetes poseen mayor riesgo de inflamación del segmento anterior del ojo, fomicosis (mucormicosis) de la órbita y glaucoma primario de ángulo abierto. También son más propensos a presentar **pupila de Argyll Robertson** (pupilas desiguales y de forma irregular que mantienen respuesta de acomodación pero no a la luz). Es común la presencia de parálisis de nervios craneales, en especial del nervio oculomotor. Algunos pacientes con diabetes de larga evolución desarrollan úlceras corneales recurrentes, debidas a defectos de inervación de la córnea.

En la figura 29-11 se resumen los efectos oculares de la diabetes mellitus.

El desprendimiento de retina separa la retina sensorial del epitelio pigmentado

Durante el desarrollo fetal, el espacio entre la retina sensorial y el epitelio pigmentado de la retina se cierra cuando estas dos capas se superponen. Sin embargo, la capa sensitiva de la retina puede separarse con facilidad del epitelio pigmentado por la entrada de algún líquido (humor vítreo, hemorragia o exudado) acumulado en el espacio potencial entre estas dos estructuras. Este tipo de desprendimiento es una causa habitual de disminución de la agudeza visual y de ceguera. El tratamiento con láser y cirugía han mejorado mucho el pronóstico de los pacientes con desprendimiento retiniano.



FACTORES ETIOLÓGICOS: El desprendimiento de la retina se presenta después de una hemorragia intraocular (p. ej., posterior a un traumatismo) y es una posible complicación de la cirugía de extracción de cataratas y otros tipos de intervenciones oculares. Entre los factores de riesgo para el desprendimiento de retina se encuentran los defectos de la retina (por traumatismo o procesos degenerativos), la tracción del vítreo, la disminución de la presión sobre la retina (p. ej., posterior a pérdida del vítreo) y el debilitamiento de los puntos de fijación de la retina. La presencia de perforaciones de todo el grosor de la retina no se suele complicar con el desprendimiento a menos que haya entrada de humor vítreo en el espacio virtual entre las dos capas retinianas. Aun en estos casos, se requiere cierto grado de tracción vitreoretiniana para que tenga lugar el desprendimiento.

En condiciones normales, los fotorreceptores y el epitelio pigmentado de la retina son una unidad funcional. Posterior a su separación por desprendimiento, el oxígeno y los nutrientes que habitualmente alcanzan la cara externa de la retina desde la coroides deben difundir a través de una distancia mayor. Esta situación causa degeneración de los fotorreceptores, después de lo cual aparecen espacios extracelulares de aspecto quístico en la retina.



PATOLOGÍA: Hay tres variedades de desprendimiento de la retina: hematógeno, por tracción y exudativo.

DESprendimiento REGMATÓGENO DE RETINA: Este tipo de desprendimiento de retina se relaciona con el desgarro retiniano así como con cambios degenerativos en el cuerpo vítreo o la periferia de la retina.

DESprendimiento DE RETINA POR TRACCIÓN: En algunos casos de desprendimiento, la retina es empujada hacia el centro del ojo por adherencias vitreoretinianas, como sucede en la retinopatía diabética proliferativa, en la retinopatía del prematuro y después de una infección ocular.

DESPRENDIMIENTO EXUDATIVO DE LA RETINA: La acumulación de líquido en el espacio virtual entre la retina sensorial y el epitelio pigmentado de la retina causa desprendimiento retiniano en enfermedades tales como la coroiditis, el hemangioma y el melanoma.

La retinitis pigmentaria es una causa hereditaria de ceguera

La retinitis pigmentaria (retinopatía pigmentaria) es un término genérico usado para referirse a una variedad bilateral y progresiva de retinopatías degenerativas caracterizadas desde el punto de vista clínico por ceguera nocturna y reducción del campo visual y desde el punto de vista patológico por pérdida de fotorreceptores retinianos (conos y bastones) además de acumulación de pigmento dentro de la retina.

El término "retinitis" es incorrecto, puesto que en este caso no hay inflamación de la retina.

PATOGENIA MOLECULAR: Un gran número de enfermedades de la retina, incluyendo la retinitis pigmentaria, son ocasionadas por mutaciones en diferentes genes (en la actualidad se conocen más de 200; <http://www.sph.uth.tmc.edu/retnet>). Algunas son enfermedades exclusivas del ojo con patrón de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. Otras retinopatías pigmentarias se acompañan de manifestaciones neurológicas y sistémicas.

Se sabe de mutaciones en cuando menos 48 genes y loci diferentes relacionados con la retinitis pigmentaria no sindrómica. Algunos de los genes mutados responsables codifican para la síntesis de componentes de la cascada de fototransducción de los bastones, como son la rodopsina (*RHO*) y el guanosina 3',5'-monofosfato (cGMP) cíclico de bastones receptores, subunidades α y β de la fosfodiesterasa (*PDE6A*, *PDE6B*) y componentes estructurales de los fotorreceptores tales como la periferina. Se desconoce la manera en que estas proteínas defectuosas en los bastones producen retinitis pigmentaria y llevan, en algunos casos, a pérdida de los conos, pero se piensa que todas estas mutaciones finalmente causan mutaciones que provocan la muerte de los fotorreceptores por la convergencia en un punto en común final de vías metabólicas clave.

PATOLOGÍA: En la retinitis pigmentaria, la destrucción de los bastones, y posteriormente de los conos, es seguida por la migración de las células pigmentadas de la retina hacia el interior de la retina sensorial (fig. 29-12). La melanina se localiza en el interior de los procesos finos de las células aracnoides y se acumula principalmente alrededor de las ramas más pequeñas de los vasos sanguíneos retinianos (en especial sobre la porción ecuatorial de la retina), como espículas óseas. Posteriormente, los vasos sanguíneos de la retina desaparecen de forma gradual, y la papila del nervio óptico se torna pálida.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Las manifestaciones clínicas de la retinitis pigmentaria, incluyendo el aspecto y distribución de las lesiones pigmentadas de la retina, varían de acuerdo a la causa de la retinopatía. La mitad de estos pacientes tienen antecedente familiar de la enfermedad. Los casos más graves son aquellos con las variantes autosómica recesiva y ligada al cromosoma X, los cuales desarrollan ceguera nocturna y defectos en los campos visuales periféricos desde la niñez. Los casos autosómicos dominantes de retinitis pigmentaria tienden a ser menos graves y los síntomas se presentan en una etapa más tardía de la vida. Conforme la enfermedad avanza, la disminución de los campos visuales puede ocasionar el fenómeno de visión en túnel. La visión central suele conservarse hasta una

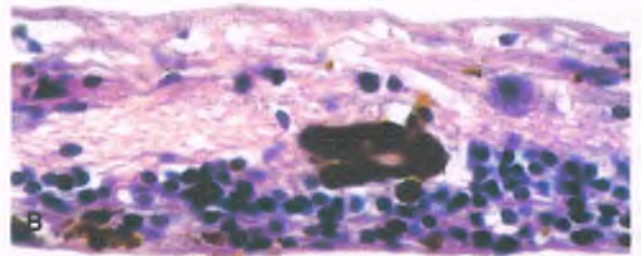
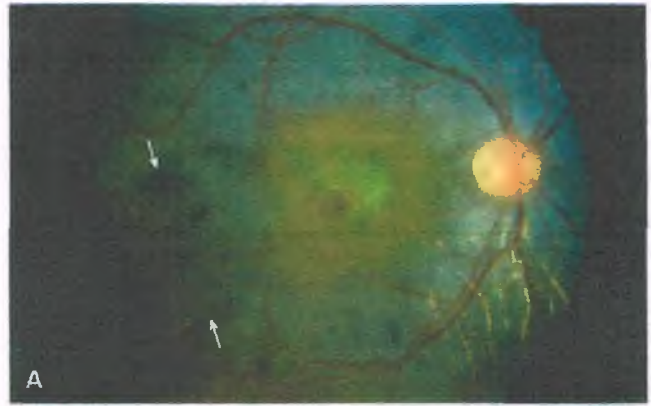


Figura 29-12. Retinitis pigmentaria. A. Fotografía del fondo de ojo de un paciente con retinopatía pigmentaria (retinitis pigmentaria) en la que se muestran los vasos retinianos y los focos de pigmentación de la retina (flechas). B. Aspecto al microscopio de una retina con intensa degeneración secundaria a una retinopatía pigmentaria. Obsérvese la acumulación local de células pigmentadas de color café oscuro (provenientes del epitelio pigmentado de la retina).

etapa tardía de la enfermedad. En algunos casos, puede presentarse ceguera posterior a una lesión macular.

La degeneración macular es una causa común de pérdida de la visión en los ancianos

El centro de la mácula, es decir, la fovea, es el sitio de mayor agudeza visual. En esta zona, hay una elevada concentración de conos en el epitelio pigmentado de la retina. Alrededor de la mácula, la retina posee una alta concentración de células ganglionares distribuidas en múltiples capas. Como resultado del envejecimiento, la toxicidad de ciertos medicamentos (p. ej., cloroquina) y en diversas enfermedades hereditarias, se observa un proceso de degeneración macular que ocasiona la pérdida de la visión central.

La degeneración macular senil afecta a cerca de 15 millones de personas en Estados Unidos, y es la causa más frecuente de ceguera en individuos de origen europeo mayores de 65 años de edad. La degeneración macular relacionada con la edad tiene dos variantes: seca y húmeda. La variedad húmeda se presenta en el 20% de los casos y se relaciona con la presencia de tejido fibrovascular retiniano y en ocasiones con una hemorragia en el espacio subretiniano. En este padecimiento son útiles la fotocoagulación con láser y otros tratamientos antiangiogénicos intraoculares.

FACTORES ETIOLÓGICOS: Hay un consenso general de que la etiología de la maculopatía senil es multifactorial, y que se debe tanto a factores ambientales como genéticos. Entre los factores de riesgo para la enfermedad se encuentran la edad, el tabaquismo, los padecimientos carotídeos/cardiovasculares y la hipercolesterolemia.

PATOGENIA MOLECULAR: Una variante común de una secuencia sin sentido del gen *CFH* que codifica para el factor H del complemento es factor de riesgo en alrededor del 50% de los casos de degeneración macular senil. También se ha relacionado la susceptibilidad a la degeneración macular con mutaciones o polimorfismos de un solo nucleótido en los genes *ABCA4* (antes llamado *ABCR*), *FBLN5*, *FBLN6*, *C3*, *CST3*, *LOC387715*, *TLR4*, *ERCC6*, *RAXL1*, *HTRA1*, *CX3CR1* y *ESR1*, así como en un gen mitocondrial (*MTTL1*). El *ABCA4* codifica para una proteína de los bastones (proteína rim) la cual se considera relacionada en procesos de reciclamiento molecular. Las mutaciones en este gen podrían permitir que material degradado (**drusas**) se acumule e interfiera con el funcionamiento normal de la retina.

Las enfermedades por depósito lisosomal se caracterizan por la presencia de manchas en rojo cereza en la mácula

En las enfermedades por depósito lisosomal, como las gangliosidosis, la abundancia de inclusiones intracitoplasmáticas lisosomales dentro de la capa de múltiples células ganglionares en la mácula producen una importante palidez en la región afectada de la retina. Como resultado, la porción central de la fovea se observa de color rojo brillante debido a los vasos sanguíneos coroideos subyacentes (fig. 29-13). Como se mencionó antes, también se presenta una mancha rojo cereza en la mácula después de la obstrucción de la arteria central de la retina debido a que el aspecto pálido y edematoso de la retina contrasta con los vasos sanguíneos coroideos situados debajo de la fovea.

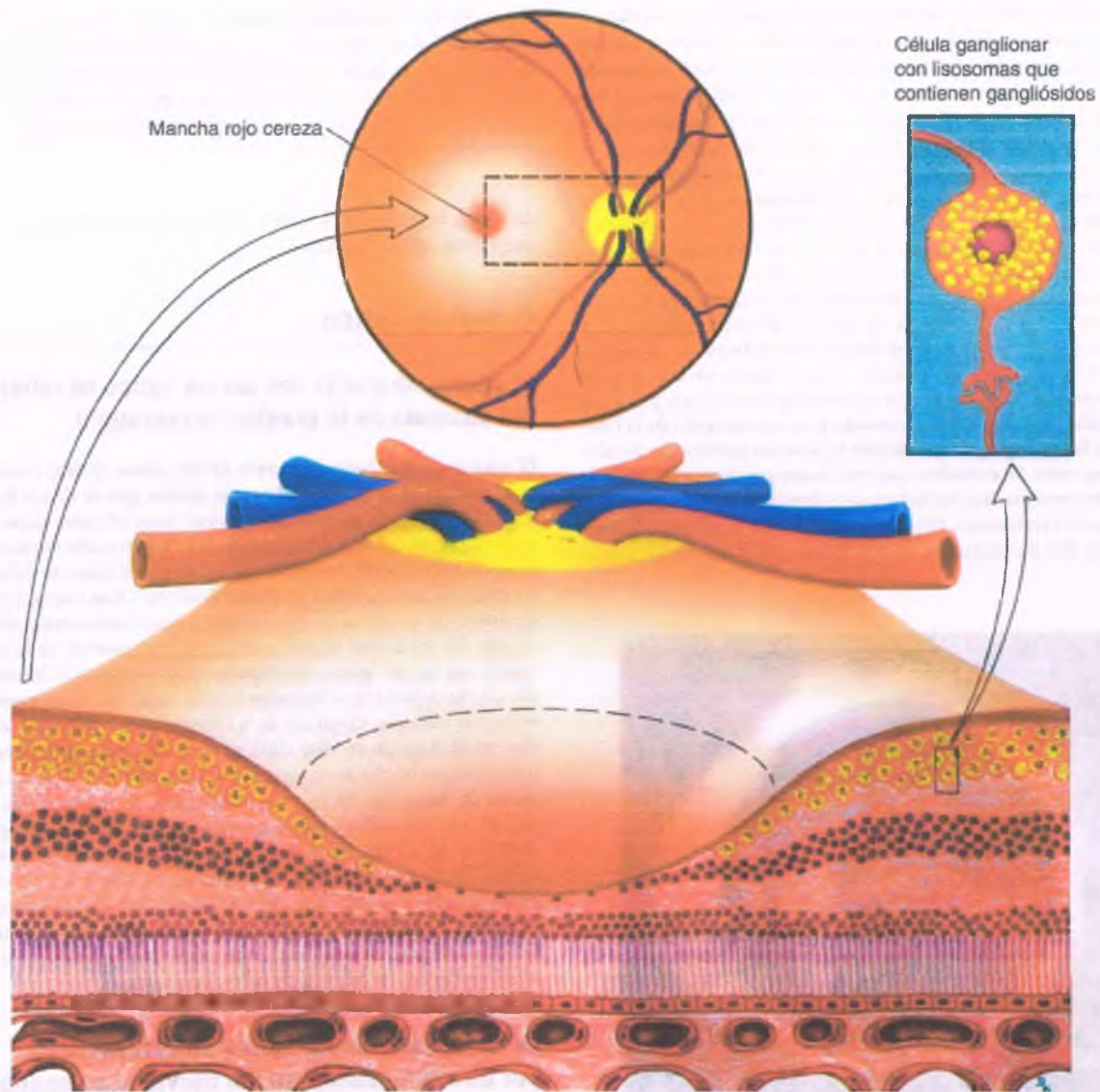


Figura 29-13. Mácula rojo-cereza. Las manchas rojo-cereza en la mácula se presentan en diversas enfermedades por almacenamiento lisosomal, en las que hay cúmulos dentro del citoplasma de las células ganglionares de la retina, como en pacientes con enfermedad de Tay-Sachs, en la que se acumula un tipo particular de gangliósido (gangliósido-GM²). La mácula presenta este aspecto debido a que la palidez creada por los depósitos dentro de las múltiples capas de células ganglionares resalta la visibilidad de los vasos sanguíneos coroideos normales que se encuentra por debajo.

Las estrias angioides son fracturas en forma de vasos presentes en la membrana de Bruch

Las estrias angioides se observan en el segmento posterior del ojo a la exploración clínica. Se deben a roturas en la membrana de Bruch, que producen líneas irregulares de forma característica que se irradian debajo de la retina partiendo de la papila del nervio óptico (estrias angioides). Esto sucede de manera espontánea en diversas enfermedades sistémicas, por lo general en el seudoxantoma elástico, la anemia de células falciformes y la osteopatía de Paget.

La retinopatía del prematuro se debe a una toxicidad por oxígeno

La retinopatía del prematuro se caracteriza por ser bilateral, iatrogénica y, más frecuente, en niños prematuros que recibieron tratamiento con oxígeno suplementario después del nacimiento. La enfermedad se llamó en un principio fibroplasia retrolenticular por la presencia de una masa de tejido cicatricial detrás del cristalino en casos avanzados (fig. 29-14). Hace más de medio siglo, la retinopatía del prematuro fue una de las principales causas de ceguera en lactantes en Estados Unidos y muchos otros países desarrollados. La retinopatía del prematuro es casi exclusiva de lactantes prematuros que han recibido oxígeno en altas concentraciones. En estos casos, los vasos sanguíneos de la retina aún en formación están obstruidos, y la retina periférica, que en condiciones normales carece de vasos sanguíneos hasta el final del desarrollo fetal, no se vasculariza. Conforme la retina madura, es menor el efecto obstructivo de los vasos sanguíneos ocasionado por la hiperoxia. Cuando el lactante retorna al aire ambiente, se inicia una intensa proliferación del endotelio vascular y las células de la glía en la unión de las porciones avascular y vascularizada de la retina. Esto se hace evidente 5 a 10 semanas después de retirar al recién nacido de la incubadora, y al igual que en la retinopatía diabética, se considera que es resultado de la liberación de un factor angiogénico producido en la retina periférica avascular que sufre isquemia. Se considera que este factor angiogénico también es causa de la neovascularización del iris que algunas veces se observa en la retinopatía del prematuro. En el 25% de los casos, la retinopatía evoluciona a una fase cicatrización, caracterizada por el desprendimiento

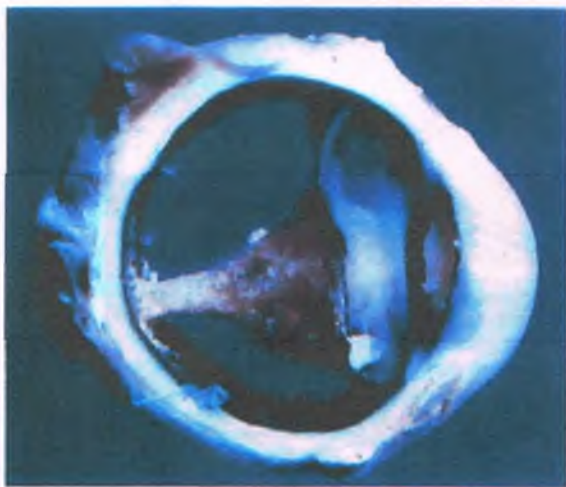


Figura 29-14. Retinopatía del prematuro. Corte horizontal a través de un ojo con retinopatía del prematuro avanzada (fibroplasia retrolenticular) en el que se observa la retina completamente desprendida adherida a una masa fibrovascular detrás del cristalino.

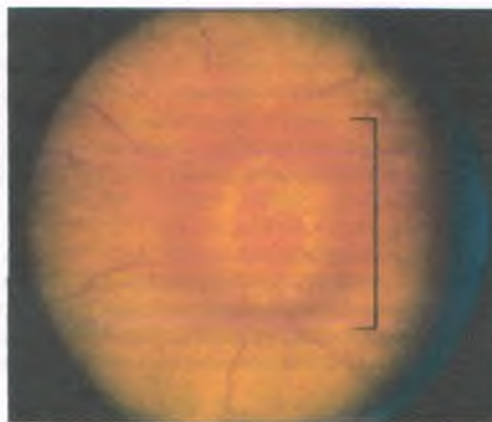


Figura 29-15. Papiledema crónico. La cabeza del nervio óptico (*en carchetes*) se observa congestiva y protruye en dirección anterior en el interior del ojo. Los bordes están mal definidos y los vasos sanguíneos en su interior no son fácilmente observables. En contraste con el papiledema agudo, las venas no están congestionadas, y no hay presencia de hemorragia.

de retina, la presencia de una masa fibrovascular detrás del cristalino (retrolenticular) y ceguera.

El nervio óptico

El edema de papila del nervio óptico es reflejo del aumento de la presión intracraneal

El edema de la cabeza del nervio óptico (*disco óptico*) consiste en la inflamación de la papila del nervio óptico, que es donde los axones retinianos salen del globo ocular. Puede tener diversas causas, la más importante de las cuales es el aumento de la presión intracraneal. El término papiledema, todavía muy utilizado, es inexacto debido a que no existe una papila óptica propiamente dicha. Otras causas importantes de edema de la cabeza del nervio óptico son la obstrucción del drenaje venoso del ojo (como sucede en lesiones compresivas de la órbita), el infarto del nervio óptico (neuropatía óptica isquémica), la inflamación del nervio óptico cerca del globo ocular (neuritis óptica, papilitis) y la esclerosis múltiple. El edema de la cabeza del nervio óptico se caracteriza desde el punto de vista clínico por la inflamación de la cabeza del nervio, cuyos bordes se observan borrados además de producirse dilatación de vasos (fig. 29-15). Con frecuencia, se observan hemorragias (fig. 29-16), exudados y manchas algodonosas, así como pliegues concéntricos de la coroides y la retina que pueden rodear la cabeza del nervio. En una etapa aguda, el edema de la cabeza del nervio óptico produce nulos o escasos síntomas visuales. Conforme la enfermedad se establece, la inflamación de la cabeza del nervio óptico aumenta el tamaño del punto ciego normal. Después de muchos meses, los cambios atróficos llevan a la pérdida de la agudeza visual.

La atrofia del nervio óptico se caracteriza por un adelgazamiento del nervio ocasionado por pérdida de axones

Los axones dentro del nervio óptico se pierden por diferentes situaciones, entre las que se cuentan el edema prolongado de la cabeza del nervio óptico, la neuritis óptica, la compresión del nervio óptico, el glaucoma y la degeneración retiniana.

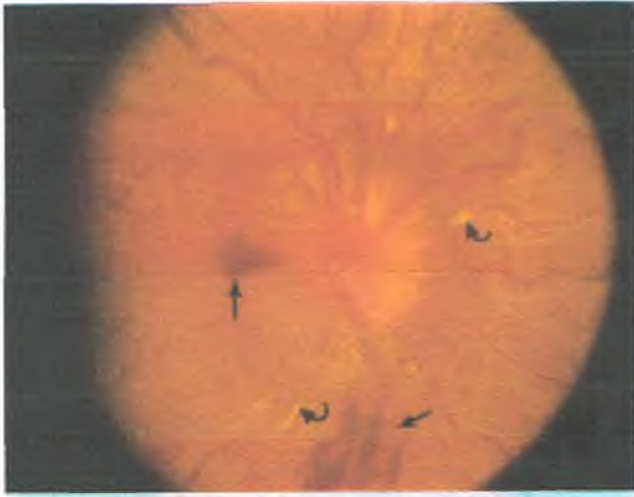


Figura 29-16. Hemorragia en el papiledema. La cabeza del nervio óptico se observa muy congestiva, con dilatación de las venas y desvanecimiento de sus bordes. Se observa una pequeña hemorragia dentro de la cabeza del nervio óptico en el sitio de unión con la retina [flechas rectas]. En la porción adyacente de la retina se observan varias "manchas algodonosas" pequeñas [flechas curvas].



FACTORES ETIOLÓGICOS: La atrofia del nervio óptico también puede ser ocasionada por algunos medicamentos, tales como el etambutol y la isoniazida. En la atrofia óptica, la cabeza del nervio óptico está por lo general aplanada y es de color pálido (fig. 29-17), pero cuando se relaciona con el glaucoma, se observa una excavación en el sitio de la cabeza del nervio (excavación glaucomatosa).



PATOGENIA MOLECULAR: La atrofia del nervio óptico puede ser resultado de mutaciones en los genes *OPA1*, *OPA3* y *WFS1*. Múltiples mutaciones puntuales en el genoma mitocondrial se relacionan con la **neuropatía óptica hereditaria de Leber** y tres de ellas explican más del 90% de los casos (*MTND1-3460*, *MTND4-11778* y *MTND6-14484*).

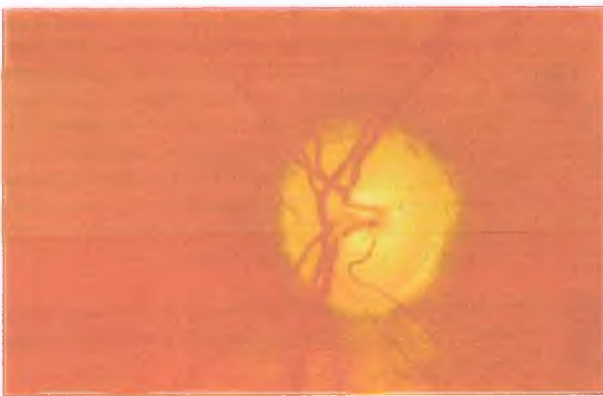


Figura 29-17. Atrofia óptica. El borde de la cabeza del nervio óptico se observa muy bien delimitado respecto a la retina adyacente. Debido a que los axones mielinizados en el nervio óptico están muy disminuidos, la cabeza del nervio tiene un color mucho más blanco de lo normal.

Glaucoma

Por glaucoma se entiende un conjunto de enfermedades oculares que se caracterizan por una neuropatía óptica acompañada por la pérdida progresiva característica de la sensibilidad del campo visual y en algunos casos excavación de la cabeza del nervio óptico. En la mayoría de los casos, el glaucoma es producido por un aumento de la presión intraocular (hipertensión ocular); sin embargo, el aumento de la presión intraocular no siempre produce glaucoma, y no todos los pacientes con glaucoma presentan un aumento de la presión interna del ojo.

Después de ser producido por el cuerpo ciliar, el humor acuoso ingresa a la cámara posterior (el espacio situado entre el iris y las zónulas) antes de pasar a través de la pupila para llegar a la cámara anterior (entre el iris y la córnea). A partir de este sitio, es drenado a través de las venas que corren por la red trabecular y el conducto de Schlemm (fig. 29-18). Hay un delicado equilibrio entre la producción y drenaje del humor acuoso que mantiene la presión intraocular en un rango fisiológico (10 a 20 mm Hg). En ciertos estados patológicos, el drenaje normal del humor acuoso está impedido, por lo que la presión dentro del ojo aumenta. La pérdida temporal o permanente de la visión se debe a cambios degenerativos en la retina y cabeza del nervio óptico inducidos por la presión (fig. 29-19) y por edema y opacificación de la córnea.

El glaucoma es causado por la obstrucción del sistema de drenaje del humor acuoso

El glaucoma, una de las causas más comunes de ceguera prevenible en Estados Unidos, se debe casi siempre a una lesión, congénita o adquirida, del segmento anterior del ojo que propicia una obstrucción mecánica de la salida de humor acuoso. La obstrucción puede estar localizada entre el iris y el cristalino, el ángulo y la cámara anterior, en la red trabecular, en el conducto de Schlemm o en el sistema de drenaje venoso del ojo.

Existen varios tipos de glaucoma

Glaucoma congénito (glaucoma infantil, buftalmos)

El glaucoma congénito es ocasionado por la del drenaje de humor acuoso secundaria a malformaciones ocurridas durante el desarrollo intrauterino. Este tipo de glaucoma se presenta incluso aunque la presión intraocular puede que no aumente hasta la etapa de lactancia o la infancia. La mayoría de casos de glaucoma congénito se presentan en el menores de sexo masculino (65%), y es común una variante recesiva ligada al cromosoma X. Esta malformación suele involucrar ambos ojos, y aunque con mayor frecuencia solo afecta el ángulo de la cámara anterior, puede acompañarse de otras alteraciones oculares diversas. El glaucoma congénito se relaciona con una cámara anterior profunda, opacidades corneales, sensibilidad a la luz brillante (fotofobia), lagrimeo excesivo y buftalmos. El término **buftalmos** (del griego *bous*, 'buey'; *oftalmos*, 'ojo') hace referencia al crecimiento del ojo que se observa en pacientes con glaucoma congénito como resultado de aumento de la presión intraocular debajo de la porción distensible de la esclerótica.



PATOGENIA MOLECULAR: Se han identificado varios genes relacionados con el glaucoma congénito primario. Las mutaciones del gen para el citocromo P4501B1 (*CYP1B1*) explican algunos casos autosómicos recesivos de glaucoma infantil primario. El glaucoma congénito relacionado con anomalías en el desarrollo ocular (glaucoma congénito secunda-

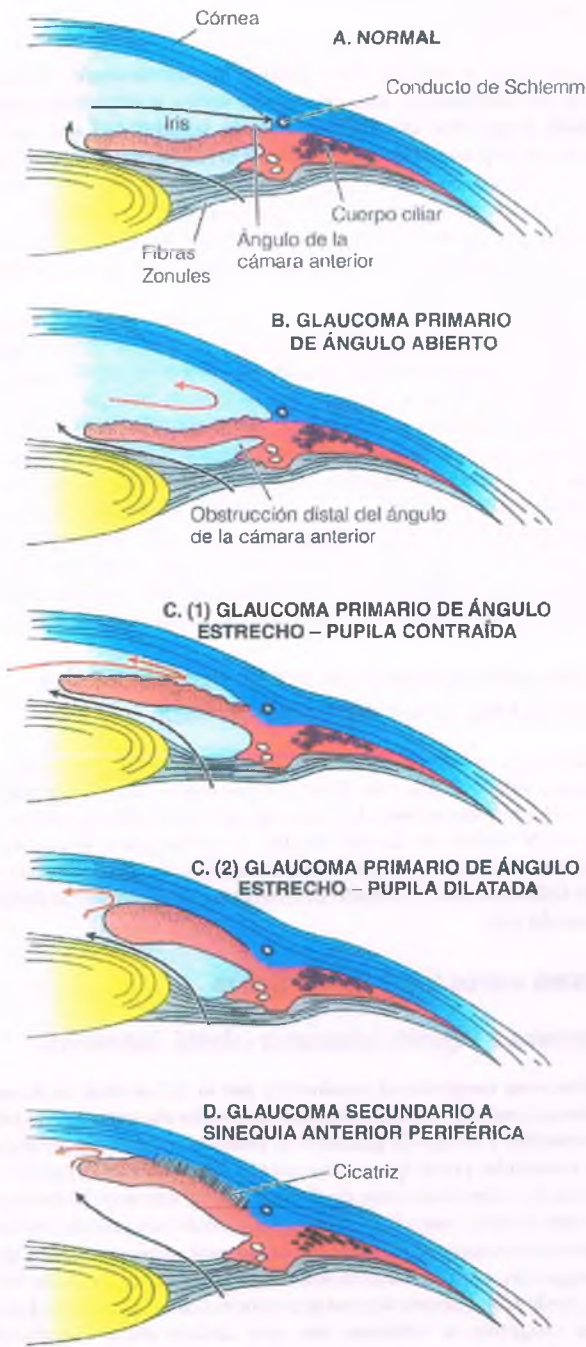


Figura 29-18. Patogenia del glaucoma. El segmento anterior del ojo es afectado de diversas maneras en diferentes tipos de glaucoma. **A.** Estructura del ojo normal. **B.** En el glaucoma primario de ángulo abierto, la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso es distal al ángulo de la cámara anterior, y el segmento anterior semeja al del ojo normal. **C.** En el glaucoma primario de ángulo estrecho, el ángulo de la cámara anterior está abierto, pero es más estrecho de lo normal cuando la pupila esta contraída. **(C1).** Cuando la pupila se dilata en el ojo enfermo, el iris engrosado obstruye el ángulo de la cámara anterior **(C2)**, causando el aumento de la presión intraocular. **D.** El ángulo de la cámara puede obstruirse por una variedad de procesos patológicos, incluyendo la presencia de adherencias entre el iris y la cara posterior de la córnea (**sinequia anterior periférica**).



Figura 29-19. Papila del nervio óptico y glaucoma. La porción anterior del nervio óptico está hundida ("excavación óptica"; flechas), y los vasos sanguíneos que atraviesan el borde de la papila del nervio óptico se encuentran desplazados hacia la porción nasal. El fondo de ojo se observa oscuro debido a que se trata del ojo de un paciente afroamericano cuya coroides contiene numerosos melanocitos pigmentados.

rio) es resultado de mutaciones en el gen para el factor de transcripción cabeza de tenedor (*FOXC1*), gen homeosecuenal hipofisario 2 (*PITX2*) o el gen pareado secuencial 6 (*PAX6*).

Glaucoma primario del adulto

El glaucoma primario de inicio en la edad adulta se desarrolla en personas como ojos al parecer sanos. Se clasifica en **glaucoma primario de ángulo abierto** (en el que el ángulo de la cámara anterior está abierto y aparentemente normal) y **glaucoma primario de ángulo cerrado** (en el que la cámara anterior es menos profunda de lo normal, y el ángulo es por lo tanto más estrecho de lo habitual) (fig. 29-18).

Glaucoma primario de ángulo abierto

El glaucoma primario de ángulo abierto es el tipo más frecuente glaucoma y una de las principales causas de pérdida de la visión en Estados Unidos. Se presentan en el 1 al 3% de la población mayor de 40 años, principalmente en la sexta década de la vida. El ángulo de la cámara anterior está abierto y al parecer normal, pero hay un aumento de la resistencia del flujo de salida del humor acuoso en la vecindad del conducto de Schlemm. La presión intraocular aumenta de manera gradual y asintomática, y aunque es casi siempre bilateral, un ojo puede estar más afectado que el otro. Con el tiempo, el daño a la retina y el nervio óptico provoca la pérdida irreversible de la visión.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Las personas con diabetes mellitus y miopía tienen mayor riesgo de glaucoma primario de ángulo abierto.



PATOGENIA MOLECULAR: El glaucoma primario de ángulo abierto ha sido localizado en al menos 13 loci de los cromosomas 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 20, y se han identificado tres genes. Algunos casos de glaucoma primario de ángulo

abierto se deben a numerosas mutaciones diferentes en el gen *MYOC* (*TGRR*) en el cromosoma 1(1q21-q31). El glaucoma primario de ángulo abierto puede ser una manifestación del síndrome de ña-rótula, relacionado con mutaciones en el gen para el factor de transcripción-1 Lim homeosecuencia (*LMX1B*). El glaucoma primario de ángulo abierto de inicio en la juventud puede ser resultado de mutaciones en los genes *CRY1B1*, *FKHL7*, *MYOC* y *OPTN*.

Glaucoma primario de ángulo cerrado

El glaucoma primario de ángulo cerrado, diferente del glaucoma de ángulo abierto mencionado arriba, se presenta después de los 40 años de edad. *Es la forma predominante de glaucoma primario en adultos que viven en países asiáticos.*



FACTORES ETIOLÓGICOS: La enfermedad se observa en personas en quienes la periferia del iris se encuentra desplazada en dirección anterior a través de la red trabecular, lo que da lugar a un ángulo de la cámara anterior anormalmente estrecho. Cuando la pupila se contrae (miosis), el iris permanece estrecho, de manera que el ángulo de la cámara no es obstruido. Sin embargo, cuando la pupila se dilata (midriasis), el iris obstruye el drenaje de humor acuoso del ojo, lo que da como resultado episodios súbitos de hipertensión intraocular. Esto se acompaña de dolor ocular, y presencia de halos o anillos alrededor de las luces. En estas personas, la presión intraocular también puede aumentar si la pupila es obstruida (p. ej., por inflamación del cristalino) y el humor acuoso se acumula en la cámara posterior.



PATOGENIA MOLECULAR: El glaucoma primario de ángulo cerrado tiene una predisposición familiar pero, a diferencia del glaucoma primario de ángulo abierto, aún no se ha identificado algún loci genético asociado.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: El glaucoma agudo de ángulo cerrado es una emergencia ocular, en la que resulta esencial iniciar un tratamiento encaminado a disminuir la presión intraocular dentro de las primeras 24 a 48 horas con el fin de conservar la visión. El glaucoma primario de ángulo cerrado afecta a ambos ojos, pero puede aparecer primero en uno solo 2 a 5 años antes de que se manifieste en el contralateral. La presión intraocular es normal entre un ataque y otro, pero después de múltiples episodios, pueden formarse adherencias entre el iris y la red trabecular o la córnea (sinequia anterior periférica) y con ello agravar la obstrucción al flujo de salida del humor acuoso.

Glaucoma de baja presión

En el glaucoma de baja presión se presentan los mismos defectos visuales y signos oftalmoscópicos característicos del glaucoma crónico de ángulo abierto, pero sin aumento de la presión intraocular. Dichos hallazgos son comunes en el glaucoma simple de ángulo abierto en ancianos que no se acompaña de aumento de la presión intraocular.



FACTORES ETIOLÓGICOS: Aunque algunos ojos pueden presentar hipersensibilidad aun con presión intraocular normal, muchos casos de glaucoma de baja presión quizás se deben a infarto de la cabeza del nervio óptico. La susceptibilidad al glaucoma de presión normal se relaciona con un polimorfismo intrínico del gen *OPA1*, así como con una mutación del gen *OPTN*.

Glaucoma secundario

En el glaucoma secundario, los ángulos de la cámara anterior pueden estar abiertos o cerrados. Debido a que la enfermedad suele estar ocasionada por algún padecimiento presente en un ojo, el glaucoma secundario es por lo general unilateral. Hay numerosas causas de glaucoma secundario, incluyendo inflamación, hemorragia, neovascularización del iris y adherencias.

Efectos del aumento de la presión intraocular

La hipertensión ocular prolongada tiene varios efectos graves en el ojo:

- En adultos, el aumento de la presión intraocular produce un patrón característico de excavación del sitio donde se ubica la papila del nervio óptico (excavación glaucomatosa), acompañada de desplazamiento de los vasos retinianos hacia el lado nasal. En lactantes, la excavación de la papila del nervio óptico tiende a ser menos prominente (fig. 29-19).
- La córnea o la esclerótica protruyen en zonas débiles, tales como sitios de cicatrices en la cubierta externa del ojo.
- Después de la degeneración de la retina y el daño a las fibras nerviosas de la papila del nervio óptico se desarrollan atrofia óptica con pérdida de axones, gliosis y engrosamiento del tabique pial.
- La degeneración de células ganglionares y de las capas de células nerviosas de la retina impide la visión. La porción externa de la retina, que recibe riego nutricional de la coroides subyacente, se mantiene intacta.
- Cuando la presión intraocular aumenta en un niño menor de 3 años de edad, la porción distensible del globo ocular crece de manera importante (bftalmos). Después de los primeros años de vida, la rigidez de la esclerótica evita que los ojos glaucomatosos aumenten de volumen cuando se incrementa la presión intraocular.

Miopía

La miopía (también llamada "visión corta") es una alteración de la refracción ocular en la que la luz reflejada en el objeto visualizado tiene su punto de enfoque por delante de la retina debido a que el diámetro anteroposterior del ojo es mayor de lo normal. La miopía afecta a más de 70 millones de personas en Estados Unidos y es el padecimiento ocular de importancia clínica más común. En el continente asiático afecta a un porcentaje elevado de la población. El tratamiento consiste en la corrección del defecto en la refracción. Además de anteojos y lentes de contacto, son cada vez más utilizadas técnicas de cirugía correctiva utilizando láser de excimeros tales como la queratomileusis *in situ* asistida con láser y la queratomileusis epitelial con láser. La miopía por lo general se inicia en personas jóvenes y varía en su gravedad. Hay una forma leve (estacionaria o miopía simple) que por lo general no sigue evolucionando al concluir la etapa de crecimiento corporal, en tanto que hay otra variante genética denominada "miopía progresiva" que es más grave.



FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA MOLECULAR:

Hay pruebas sólidas para sostener que en la patogenia de la miopía está implicado el uso excesivo de la acomodación ocular para leer y otras actividades similares desde la infancia. En la niñez, la gran mayoría de los ojos humanos con miopía, ajustan su longitud axial para la refracción a expensas del segmento anterior (emotropización), y los estudios en modelos animales indican que los mecanismos de emotropización finalmente conducen a un alargamiento del globo ocular. Algunos tipos hereditarios no sindrómicos han sido localizados en 14 loci diferentes en varios cromosomas. La miopía es también una característica presente en diversas enfermedades sistémicas tales como algunos trastornos de la fibrilina (síndrome de Marfan), del colágeno (síndrome de Stickler, síndrome de Knobloch) y perlecano [proteoglicano de sulfato de heparano] (síndrome de Schwartz-Jampel tipo I).

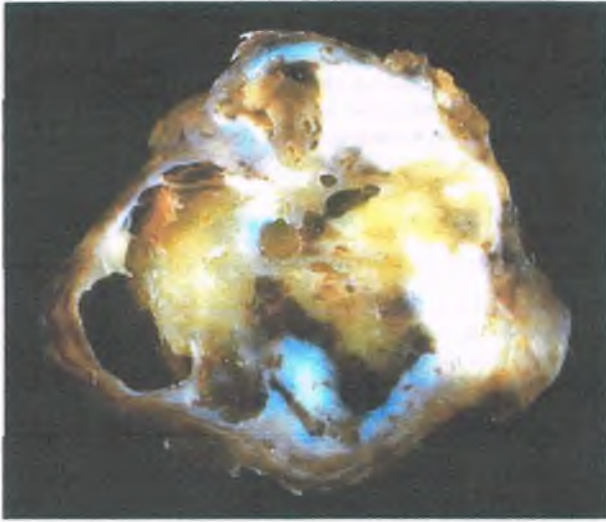


Figura 29-20. Tisis bulbar. Corte transversal de un ojo con tisis bulbar, en el que se puede observar la gran desorganización de las estructuras intraoculares dentro del globo ocular atrófico.

Tisis bulbar

Por tisis bulbar se entiende una enfermedad ocular inespecífica y terminal caracterizada por desorganización y atrofia. Es más común (fig. 29-20) después de traumatismo o inflamación del ojo. Los ojos con tisis bulbar con frecuencia deben ser enucleados. El ojo suele ser pequeño y a menudo es de consistencia muy dura debido a la osificación intraocular. La coroides y el cuerpo ciliar están separados de la esclerótica, que está engrosada, fruncida y arrugada debido a la pérdida de la presión intraocular. La córnea se encuentra aplanada, apergamina y opaca. En todos los casos, el contenido intraocular se observa desordenado y reemplazado con tejido de cicatrización difuso y hay desprendimiento de la retina sensorial. Cuando está presente, el cristalino está desplazado y con frecuencia calcificado. Un hallazgo característico en la tisis bulbar es la formación intraocular de hueso, que puede derivarse del epitelio pigmentado hiperplásico.

Neoplasias oculares

El ojo y las estructuras adyacentes contienen muchos tipos de células, y como puede esperarse, pueden dar lugar a neoplasias tanto benignas como malignas. Las neoplasias intraoculares se originan principalmente de neuronas retinianas inmaduras (retinoblastoma) y de melanocitos de la úvea (melanoma). Aunque el epitelio pigmentado de la retina con frecuencia presenta reacción proliferativa, rara vez es de tipo neoplásico.

El melanoma maligno se origina a partir de los melanocitos localizados en la úvea

El melanoma maligno es el tumor maligno intraocular primario más común. Puede originarse a partir de melanocitos presentes en cualquier parte del ojo, siendo más frecuente en la coroides.



PATOLOGÍA: Los melanomas coroides son casi siempre bien delimitados y por lo general invaden la membrana de Bruch, lo que produce una masa en forma de hongo (fungiforme) (fig. 29-21). Por otro lado, algunos tumores son planos (melanoma difuso) y causan pérdida gradual de la vista en el transcurso de muchos años. Algunos no son evidentes hasta que se produce la diseminación extraocular. En ocasiones, hay pigmento de lipofusina color naranja en la superficie de algunos melanomas coroides.

Desde el punto de vista microscópico, los melanomas uveales pueden estar formados principalmente por un número variable de células fusiformes carentes de nucléolo (células fusiformes tipo A), células fusiformes con nucléolo prominente (células fusiformes tipo B), células poligonales con distintos bordes celulares y nucléolo prominente (células epitelioides) o un cuarto tipo de células que es similar a las células epitelioides pero más pequeñas, con bordes mal definidos.

Los melanomas del cuerpo ciliar y el iris pueden extenderse siguiendo un patrón circunferencial alrededor del globo ocular (melanoma anular). Los melanomas del iris suelen ser diagnosticados clínicamente una o dos décadas antes que aquellos localizados en la coroides y el cuerpo ciliar, quizás porque son más visibles y en muchos casos son identificados por el propio paciente.

No hay diseminación linfática, pues el ojo carece de vasos de este tipo. Además de la diseminación hematogena, los melanomas uveales se extienden atravesando la esclerótica para alcanzar los tejidos orbita-

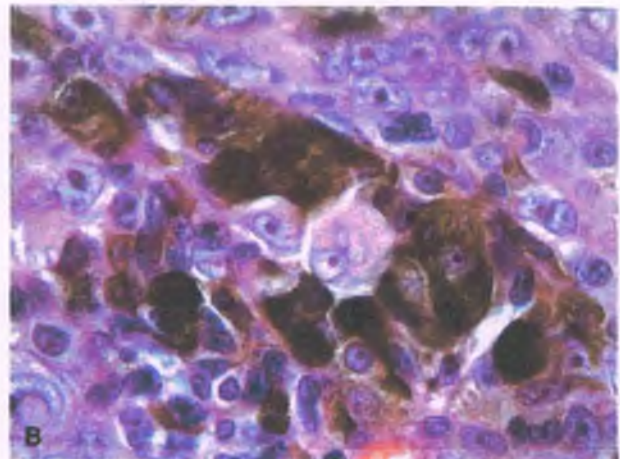


Figura 29-21. Melanoma maligno. A. Presencia de melanoma fungiforme en la coroides de un ojo (flecha). Los melanomas coroides por lo general invaden atravesando la membrana de Bruch, lo que da como resultado este aspecto. B. Microfotografía de un melanoma intensamente pigmentado de la coroides en el que se observan células tumorales epitelioides con nucléolo prominente.

rios, de preferencia en los sitios en donde pasan los vasos sanguíneos y los nervios a través de la esclerótica. El hígado es un sitio común de metástasis, y se dice que el diagnóstico de melanoma ocular metastásico puede ser hecho por el clínico sagaz que descubre hepatomegalia en un paciente con "ojo de cristal".



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los melanomas intraoculares pueden causar catarata, glaucoma, desprendimiento de retina, inflamación y hemorragia. Entre las opciones de tratamiento de los melanomas de la úvea se encuentran la enucleación del globo ocular, la radioterapia y la extirpación local. Más de la mitad de los pacientes con melanomas uveales sobreviven por 15 años después de la enucleación. Entre los factores pronóstico se encuentran el tamaño del tumor, su localización y el tipo celular. Entre las características de mal pronóstico se encuentran la hiperploidía tumoral, la alta actividad mitótica, la elevada densidad capilar, la cuenta elevada de linfocitos infiltrantes, la monosomía del cromosoma 3 y la concentración elevada de proteína con actividad inhibidora de melanoma en el suero. Se han reportado casos de muerte en los primeros 5 años con melanomas fusiformes A, pero los tumores constituidos exclusivamente por células epiteloides son los de peor pronóstico.

El retinoblastoma es un tumor que se origina en neuronas inmaduras

El retinoblastoma es el tumor maligno intraocular más común en la infancia, con una frecuencia de 1:20,000 a 1:34,000 niños. Es más común en los primeros 2 años de vida e incluso se diagnostica al nacimiento. La mayor parte de los retinoblastomas se producen de manera esporádica y son unilaterales. Entre el 6 y el 8% de los retinoblastomas es hereditario. Hasta el 25% de los retinoblastomas esporádicos y la mayoría de los retinoblastomas hereditarios son bilaterales.



PATOGENIA MOLECULAR: Los retinoblastomas se relacionan con supresiones o mutaciones, hereditarias o adquiridas, del gen supresor tumoral del retinoblastoma (*Rb*), localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14) (v. cap. 5). Algunos pacientes con retinoblastoma tienen mutaciones genómicas homólogas en el gen *Rb*. Otros presentan una mutación genómica única pero los tumores poseen una adicional.



PATOLOGÍA: Algunos retinoblastomas crecen hacia el cuerpo vítreo y son visibles con el oftalmoscopio (**retinoblastoma endofítico**). Otros se extienden entre la retina sensorial y el epitelio pigmentado, propiciando el desprendimiento de retina (**retinoblastoma exofítico**). Unos pocos retinoblastomas son tanto endofíticos como exofíticos. Rara vez, el retinoblastoma se disemina de manera difusa dentro de la retina sin formar una masa evidente (**retinoblastoma difuso**). Con frecuencia, el tumor se encuentra distribuido en varios focos en la retina en un mismo ojo, algunos de los cuales tienen un origen multifocal, mientras que otros son implantes del tumor provenientes de la diseminación a través del vítreo.

El retinoblastoma es un tumor de color crema que contiene manchas calcificadas, diseminadas, de color blanco calcáreo dentro de zonas de necrosis de color amarillo (fig. 29-22), que puede ser identificado mediante estudios radiográficos. Estos tumores contienen gran cantidad de células y diferentes patrones morfológicos. En algunos casos, se observan grupos compactos de células neoplásicas redondas distribuidas aleatoriamente. En otros retinoblastomas, las células se distribuyen en posición radial alrededor de una cavidad central (**rosetas de Flexner-Wintersteiner**), conforme se diferencian en fotorreceptores. En algunos casos, las células se encuentran distribuidas en un patrón en flor de lis (**ramillete**). Las células tumorales viables se ubican por sí mismas alrededor de los vasos sanguíneos y se observan regiones de necrosis

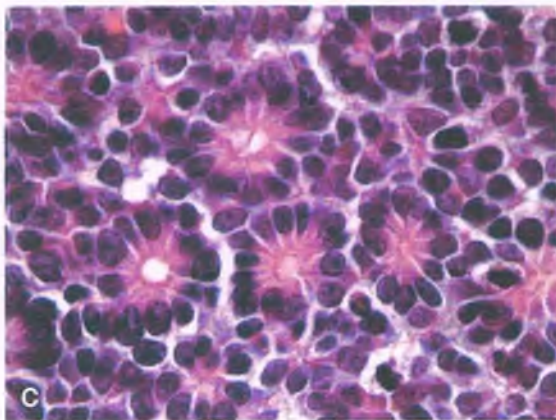
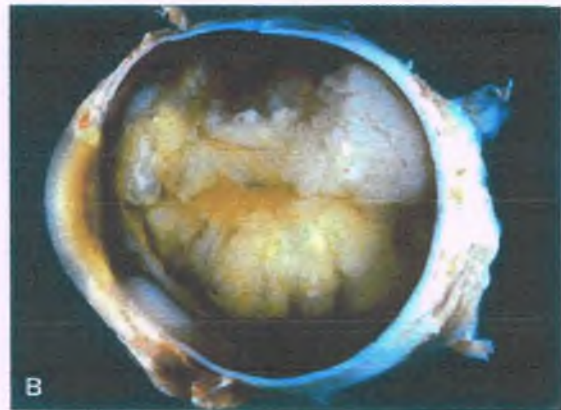


Figura 29-22. Retinoblastoma. A. La coloración blanquecina del ojo izquierdo (leucocoria) se debe a la presencia de retinoblastoma intraocular. B. El ojo extirpado quirúrgicamente está ocupado casi por completo por un retinoblastoma intraocular de color crema con zonas calcificadas. C. Al microscopio óptico, el tejido del retinoblastoma presenta las rosetas de Flexner-Wintersteiner, formadas por células distribuidas alrededor de una cavidad central.

con calcificación cerca de las zonas vascularizadas. El retinoblastoma se disemina por diferentes vías. Por lo general, se extiende a través del nervio óptico y posteriormente a la región intracraneal. También invade los vasos sanguíneos, en especial de la coroides, que es una región muy vascularizada, antes de producir metástasis a otras regiones del cuerpo por vía hematógena. La médula ósea es un sitio habitual de metástasis de este tipo, pero resulta sorprendente que los pulmones rara vez están involucrados.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Entre los signos de presentación se encuentran la coloración blanquecina de la pupila (leucocoria), el estrabismo, la disminución de la agudeza visual, el hipema espontáneo o la hiperemia ocular acompañada de dolor. Una complicación frecuente es el glaucoma secundario. La entrada de luz al ojo por lo general produce un reflejo de color amarillo, similar a lo que sucede con ciertos animales como los gatos (signo de reflejo de ojo de gato).

Sin tratamiento, casi todos los retinoblastomas llevan a la muerte. Sin embargo, con el diagnóstico oportuno y las opciones terapéuticas

más modernas, la supervivencia es alta (alrededor del 90%). En casos raros, el tumor puede involucionar de manera espontánea por razones hasta ahora desconocidas. Los pacientes con retinoblastoma hereditario, como consecuencia de la pérdida de la función del gen *Rb*, tienen mayor susceptibilidad a otros tumores malignos, incluyendo el sarcoma osteogénico, el sarcoma de Ewing y el pineoblastoma.

Los tumores metastásicos del ojo son más comunes que las neoplasias primarias

En algunas ocasiones las metástasis oculares pueden ser la primera manifestación de un cáncer, aunque la mayor parte se diagnostica post mortem. Las leucemias y cánceres de mama y pulmón suelen producir metástasis a la coroides posterior y son la causa principal de metástasis intraoculares. El neuroblastoma con frecuencia produce metástasis hacia la órbita en la infancia temprana y tardía. La órbita puede ser invadida por neoplasias malignas originadas en los párpados, la conjuntiva, los senos paranasales, la nariz, la nasofaringe y la cavidad intracraneal.



Se agradecen de manera especial los permisos para el uso de las siguientes figuras:

Capítulo 1, Figura 1. Tomada de Okazaki H, Scheithauer BW. Atlas of Neuropathology. New York: Gower Medical Publishing, 1988. Con permiso del autor.

Capítulo 3, Figura 16. Tomada de Okazaki H, Scheithauer BW. Atlas of Neuropathology. New York: Gower Medical Publishing, 1988. Con permiso del autor.

Capítulo 5, Figura 5. Tomada de Bullough PG, Vigorita VJ. Atlas of Orthopaedic Pathology. New York: Gower Medical Publishing, 1984.

Capítulo 5, Figura 17. Tomada de Bullough PG, Boachie-Adjei O. Atlas of Spinal Diseases. New York: Gower Medical Publishing, 1988. Copyright Lippincott Williams & Wilkins.

Capítulo 5, Figura 43. Tomada de US Mortality Public Use Data Tapes 1960–2002, US Mortality Volúmenes 1930–1959, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2005.

Capítulo 6, Figura 30. Tomada de Bullough PG, Vigorita VJ. Atlas of Orthopaedic Pathology. New York: Gower Medical Publishing, 1984.

Capítulo 7, Figuras 3 y 29. Cortesía de UBC Pulmonary Registry, St. Paul's Hospital.

Capítulo 7, Figura 5. Cortesía del Dr. Charles Lee, University of British Columbia, Department of Pathology and Laboratory Medicine.

Capítulo 7, Figuras 6 and 12. Cortesía del Dr. Greg J. Davis, Department of Pathology, University of Kentucky, College of Medicine.

Capítulo 7, Figura 16. Cortesía del Dr. Sean Kelly, Office of Chief Medical Examiner de la ciudad de New York.

Capítulo 7, Figura 22. Cortesía del Dr. Ken Berry, Department of Pathology, St. Paul's Hospital.

Capítulo 7, Figura 34. Cortesía del Dr. Alex Magil, Department of Pathology, St. Paul's Hospital.

Capítulo 8, Figura 11. Tomada de Okazaki H, Scheithauer BW. Atlas of Neuropathology. New York: Gower Medical Publishing, 1988. Con permiso del autor.

Capítulo 8, Figura 13. Tomada de McKee PH. Pathology of the Skin. New York: Gower Medical Publishing, 1989. Copyright Lippincott Williams & Wilkins.

Capítulo 8, Figura 25. Tomada de Shils ME, Shike M, Ross AC, et al., eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: Fig. 38.1C.

Capítulo 8, Figura 29. Tomada de Shils ME, Shike M, Ross AC, et al., eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: Fig. 38.2C.

Capítulo 9, Figuras 18A, 18B, 25, 52A, 69, 80, 86, 87, 95A, and

95B. Tomada de Farrar WE, Wood MJ, Innes JA, Tubbs H: Infectious Diseases Text and Color Atlas, 2nd ed. New York: Gower Medical Publishing, 1992.

Capítulo 12, Figura 40. Tomada de Travis WB, Colby TV, Koss MN, et al. Non-neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract. Washington, DC: American Registry of Pathology, 2002.

Capítulo 12, Figura 55. Cortesía de the Armed Forces Institute of Pathology.

Capítulo 12, Figura 70. Los autores reconocen la contribución del Dr. Anthony Gal en la figura Figura 12-70.

Capítulo 13, Figura 14. Cortesía de la Dra. Cecilia M. Fenoglio-Preiser.

Capítulo 13, Figuras 15B, 32, 44, 68, and 69. Tomada de Mitros FA. Atlas of Gastrointestinal Pathology. New York: Gower Medical Publishing, 1988. Copyright Lippincott Williams & Wilkins.

Capítulo 14, Figura 1. Tomada de Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas. 6th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 636.

Capítulo 14, Figura 58. Tomada de Thung SN, Gerber MA. Histopathology of liver transplantation. In Fabry TL, Klion FM, eds. Guide to Liver Transplantation. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers, 1992.

Capítulo 17, Figuras 4 y 10. Tomada de Weiss MA, Mills SE. Atlas of Genitourinary Tract Diseases. New York, Gower Medical Publishers, 1988.

Capítulo 18, Figuras 4, 5, 16, 29, 31, 38A, 50, 76, 77, y 95. Reproducida con autorización. Tomada de Stanley J. Robboy, MD, and Gynecologic Pathology Associates, Durham and Chapel Hill, North Carolina.

Capítulo 18, Figuras 13, 18, 27, y 30A. Tomada de Robboy SJ, Anderson MC, Russell P, eds. Pathology of the Female Reproductive Tract. London: Churchill-Livingstone, 2002: 111–112, 147, 167, 140, 203, 248, 322, 354.

Capítulo 21, Figura 13. Sandoz Pharmaceutical Corporation.

Capítulo 22, Figura 6. Adaptada de Kendall DM, Bergenstal RM. © 2005 International Diabetes Center at Park Nicollet, Minneapolis, MN. Todos los derechos reservados. Usada con autorización.

Capítulo 22, Figura 7. Redibujado a partir de Pfeifer MA, Halter JB, Porte D. Insulin secretion in diabetes mellitus. The American Journal of Medicine 1981;70:579–588.

Capítulo 22, Figura 14. Cortesía de the American Diabetes Association.

Capítulo 24, Figuras 9A, 22A, 25A (Courtesy W. Witmer), 26, 32A, 34A, 36A, 38A, 42, 43A, 44, 45, 46, 69A, 70, 71, 72, 79A, y 88A. Tomada de Elder AD, Elenitsas R, Johnson BL, et al. Synopsis and Atlas of Lever's Histopathology of the Skin. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:2, clin. fig. IA1; p 163,

clin. fig. IVE3; p 167, clin. fig. IVE4.b; p 124, clin. fig. IIH1.a; p 105, clin. fig. IIIF1.a; p 115, clin. fig. IIIG1.a; p 85, clin. fig. IIB1.a.a; p 219, clin. fig. VE3.a; clin. fig. IVA2.b; p 7, clin. fig. IC1; p 212, fig. VD1.d; p 51, clin. fig. IIE1.f and IIE1.1; p 226, clin. fig. VE5.f; p 283, clin. fig. VIB3.g; p 280, clin. fig. VIB3.q LWBK683_FC-p1415-1416.qxd 12/29/10 5:05PM Page 1415 Aptara Inc and VIB3.s; p 10, clin. fig. ID1.b; p 31, clin. fig. IIC1.a; clin. fig. IIF2.a; p 96, clin. fig. IID1.d.

Capítulo 26, Figuras 20A, 20B, 40A, 52B, 57, and 72A. Tomada de Bullough PG: Atlas of Orthopaedic Pathology, 2nd ed. New York, Gower Medical Publishing, 1992. Copyright Lippincott Williams & Wilkins.

Capítulo 27, Figura 1. Tomada de Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

Capítulo 27, Figura 6. Redibujado a partir de Karpati G. Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases. ISN Neuropath Press, Basel 2002:8, Fig. 2.

Capítulo 28, Figuras 12, 17, 19A, 19B, 21C, 22B, 24, 25, 26B, 27, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 48, 49, 50, 51, 56, 65, 69, 72, 78A, 78B, 79, 80, 82, 86A, 86B, 87, 94, 103, 108, 109, 111, 113B, 114B, 115B, 115D, 122B, 128B, y 133B. Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.

Los números de página seguidos de /indican figuras, y los seguidos de *t se* refieren a tablas.

- A**
A, banda, músculo estriado y, 1273
AACAN, vasculitis, 785
Abdominal
aneurisma aórtico, 470-471,471f
dolor, 655
Abetapoproteinemia, 640
ABO, antígenos de los grupos sanguíneos, 801
incompatibilidad, 262
Aborto espontáneo, 912
Absceso, 26-27,26f, 76
Acalculosa, colecistitis, 733
Acantocitosis, eritrocitos y, 644
Acantosis pigmentaria, 208
Accesorias, glándulas, 811
Accesorios, conductos biliares, 731
Acelerada, coronariopatía arterial. *Véase* Crónico, rechazo vascular
Acelerado, vaciamiento gástrico, 624
Acetilcolina (ACh), receptor de, 1285
Acetilsalicílico, ácido, 623
síndrome de Reye, 720
úlceras pépticas, 623
Acidófilos, blastocitos, adenomas, 1043
Ácidos grasos, síntesis, 1046
Ácidos, 538
Acinosas, célula, lesión, 738
Acinosas, células, carcinomas, 745-746,746f
Acintados, gusanos (cestodos), 417
Acné, 1117
vulgar, 1143-1144,1145f-1146f
Acondroplasia, 1210,1210f
patogenia molecular, 1210
patología, 1210
Acondroplásico, enanismo, 238-239
Acrocéntricos, cromosomas, 221
Acromegalia, 1042
características clínicas, 1043
manifestaciones clínicas, 1043f
patología, 1043
Actina, fibrillas de, 84
Actínica, queratosis, 1161,1161f
Actinina a-4, 756
Actinomicosis, 372-373,373f, 551-552,853
Adaptativo, sistema inmunitario, 115
Addison, enfermedad de, 1067
características clínicas, 1068-1069
patología, 1068
Adenocarcinoma, 814
esofágico, 614,615
gástrico, 159-160f
intestino delgado y, 646
pulmonar, 595-596,595f, 596f
vesicular, 735-736,735f
Adenoepidermoide, carcinoma, 160
Adenohipófis, 1038
Adenoideo, carcinoma quístico, 160
Adenoides, 1184,1185
Adenoma, 159
Adenomatosa, poliposis cólica, 664
Adenomatoso, pólipo, 159
Adenomioma, 735
Adenosina
monofosfato de, desaminasa de (AM pérdida), 1290
trifosfato de (ATP), 1261
Adenovirus, 339
neumonía por, 556,557f
Adherencia, cinturón de, 102
Adherentes, uniones, 102
Adhesiva, pericarditis, 535
Adinámica, variable, osteodistrofia renal de (VAOR), 1233
Adinámico, fleo, 638
Adipocito, proteína del, relacionada con el complemento (PRCA), 1083,1083f
ADN cadena doble, rotura (RCD), 172
hipometilación, 183
mecanismo de reparación defectuosa, 172
escisión de la base nucleotídica, 172
rotura de la cadena doble, 172
metilación, 183
Adquirida
linfangiectasia intestinal, 645
sífilis, 1224
Adquiridas, chaperonopatías, 10
Adrenocorticales, adenomas, 1071
Adrenoleucodistrofia (ALD)
características clínicas, 1338
patogenia molecular, 1338
patología, 1338
Adresinas, 68,116
Adulto, glaucoma primario de inicio en el, 1410-1411
ángulo abierto, 1410-1411
ángulo cerrado, 1411
Adventicia, dermis, 1115
Adversas, influencias transplacentarias, 214
Aéreas, vías, infecciones, 541-542
Aéreo, embolismo, 276-277
Aéreos, émbolos, papel de, 1312
Aflatoxina, 311
Africana, tripanosomiasis, 415-416,416f
Agenesia, 216
pelvis renal, 812
uréteres, 812
Agregano, 91
Agricultor, pulmón del, 579
Aguas negras, fiebre por, 405
Aguda
amigdalitis, 1185
artritis bacteriana, 1221
colecistitis, 733-734,734f
coriza, 1179
endocarditis bacteriana, 514
enfermedad por descompresión, 276
fase
proteínas de, 82, 82t
respuesta de, 81-82
fiebre reumática, 1171
glomerulonefritis, del trasplante, 802
hepatitis alcohólica, 707
insuficiencia suprarrenal, 1069
lesión renal (LRA), 791
leucemia
eritroide, 998
mieloblástica, 305
monoblástica/monocítica (LMMA), 998
monocítica, 1177
mastoiditis, 1195-1195f
necrosis tubular (NTA), 791-794
nefropatía
por fosfato, 800
por urato, 799
neumonía intersticial, 558
neumonitis por radiación, 560
neuropatía axónica motora, 1387
pancreatitis, 738-739,740f
pdirradiculopatía desmielinizante inflamatoria (PDIA), 1386-1387
rabdomiólisis alcohólica, 299
sarcoidosis, 581
tirosinemia, 718
vasculitis necrosante, 1256
Aguda, insuficiencia renal (IRA), 291,291f, 739,791
intrarrenal, 791
posrenal, 791
prerrenal, 791
Agujero
oval, 489
permeable oval, sonda para, 491
Aislada
amiloidosis auricular, 529
deficiencia de hormona del crecimiento (IGHD, por su sigla en inglés), 1040
AL, amiloide, UOof, 1101f
Alagille, síndrome de, 725
Albers-Schöberg, enfermedad de. *Véase* Osteopetrosis
Albinismo, 23,234,250
Albúmina, 680
Alcaptonuria, 250,250f
Alcohol
cáncer, 300
efectos en órganos y tejidos, 298
corazón, 299
hígado, 298,298f
hueso, 299
músculo esquelético, 299
páncreas, 298
sangre, 299
sistema endocrino, 299
sistema inmunitario, 299
sistema nervioso, 299-300
tubo digestivo, 299
mecanismos de la lesión relacionada con el alcohol, 300
pancreatitis y, 739,741
uso excesivo en el embarazo, 300
Alcohol, deshidrogenasa (ADH), 707
Alcohólica
cardiomiopatía, 299
cirrosis, 727
degeneración cerebelosa, 299
hepatopatía, 707-710
cirrosis, 710

- hepatitis alcohólica, 708-710,709f
hígado graso, 708
hialina, inclusión, 13
neuropatía, 1386
Alcoholismo, 297-300
Aldosterona, adenomas secretores, 1073
Alérgica
aspergilosis broncopulmonar (ABA), 553, 554f
dermatitis de contacto, 1139-1140, 1140f
sinusitis micótica (SMA), 1181
vasculitis cutánea, 1138
Alexander, enfermedad de, 1339,1339f
Alfa, enfermedad por fondo de almacenamiento, 981
Algodón, embolia de, 278
Alimentos, envenenamiento por, 636
Aróbular, holoprosencefalia, 1358
Alopecia, 1117
Alta densidad, lipoproteína (HDL), 455,1085
Altas, vénulas endoteliales (VEA), 122
Alterada, glucosa en ayuno (GAA), 1089
Altitud, enfermedades relacionadas con ía, 313-314
Alucinógenos, 300-301
Alveolar
edema, 285
proteinosis, 560-561, 561f
rabdomyosarcoma, 1270
Alveolares
conductos, 538
macrófagos, 539
Alvéolos, 538
Alzheimer, astrocitos tipo XI, 690,1340
Alzheimer, enfermedad de (EA), 1344,1348f
características clínicas, 1348
epidemiología, 1344-1345
factores genéticos, 1347t
patogenia molecular, 1346-1347
patología, 1345-1346
Amarilla
fiebre, 337-338
médula, 1202
Ambiental y nutricional, patología, 293-328
abuso de drogas, 300-302
alcoholismo, 297-300
definición, 393
disfunción reguladora térmica, 311-313
enfermedades relacionadas con la altitud, 313-314
fumar tabaco, 293-297
hormonas sexuales, 302-304
lesión farmacológica yatrógena, 302
lesiones físicas, 314-315
luz ultravioleta, 315-315
radiación, 315-319
sustancias químicas ambientales, 304-311
trastornos nutricionales, 319-328
Ambientales, sustancias químicas, 304
exposición ocupacional/ambiental, 305-310
agentes químicos
agropecuarios, 306
cianuro, 306
contaminantes aéreos, 306-307
disolventes y vapores
orgánicos volátiles, 305-306
elementos radiactivos, 310
hidrocarburos aromáticos
halogenados, 306
metales, 307-310
monóxido de carbono, 307
toxicidad o hipersensibilidad, 304
toxinas biológicas, 310-311
Ambliopía (visión afectada), 299-300
AME. Véase Espinal, atrofia muscular (AME)
Ameba, 404
Amebiana, meningoencefalitis, primaria, 416-417
Amebiano, absceso hepático, 722-723,722f
Amebianos
quistes, 409
trofozoitos, 409
Ameboma, 409
Amebosis, 409,410f
abscesos amebianos del hígado, 409,411,411f
Entamoeba histolytica y, 409
intestinal, 409,411f
Amelia, 218
Ameloblásticos, carcinomas, 1178
Ameloblastomas, 1177
Amigdalinas, criptas, 1184
Amilina, 1105
Amiloide, 1099
angiopatía, 1315,1315f
clasificación clínica, 1102-1106
constituyentes, 1099-1102
depósito
mecanismos, 1101f
propiedades tintoriales, 1102
tejidos y, 1102f
factor mejorador del (FMA), 1100
humano, clasificación, 1103t
neuropatía, 1388
Amiloide, proteína precursora del (PPA), 1307
Amiloidogénesis, 1100f
Amiloidosis (AL), 208,675,1107,1221,1388
Amilopectina, 248
Aminoácidos, 327,327t
esenciales, 327
metabolismo, trastornos hereditarios, 248-250, 248f, 248t
no esenciales, 327
Amiotrófica, esclerosis lateral (ELA), 1296,1352-1353,1353f
características clínicas, 1353
epidemiología, 1352-1353
patogenia molecular, 1353
patología, 1353
Amniocentesis, 256
Amniótico, líquido
aspiración, 257
embolismo por (ELA), 277, 915
características clínicas, 916
factores etiológicos, 915-916
patología, 916
Ampolloso
LES, 1136
penfigoide, 101,612,1128-1129,1130f
Ampular, carcinoma, 646
Amputación, neuroma de. Véase Traumático, neuroma
Anaerobias, bacterias, 347
Anafase retardada, 225
Anaflatoxinas, 54-56,56f
Anágeno, 1117
Anaplasia, 161,162f
Anaplásico
carcinoma tiroideo
características clínicas, 1061
patología, 1060-1061
ependimoma, 1371
meduloblastoma, y de célula grande, 1374
Anaplásicos, oligodendroglioma Sí 1370-1371
Anasarca, 281
Anciano, incidencia de endocarditis y, 515
Andersen, enfermedad de, 248
Anemia, 207-208, 501, 953
aplásica, 956-957
características clínicas, 955
clasificación
fisiopatológica, 953,955t
morfológica, 953,953t
deficiencia de hierro y, 955-956
enfermedad
crónica, 956
renal, 957
envenenamiento con plomo, 308,958
exclusiva de eritrocitos, 957
hemolítica, 964
anomalías de membrana entrodica, 964-965
anomalías enzimáticas, 965-966
hemoglobinopatías, 966-969
inmunitaria y autoinmunitaria, 969-971
no inmunitaria, 971-972
megaloblástica, 958,960f
mieloptísica, 958
morfología anormal de eritrocitos
relacionada con, 954f
normocromica normocítica, 955
talasemia, 961
a, 961,963,964
j5,961
epidemiología, 961
heterocigota, 963
homocigota, 962,962f
Anencefalia, 218, 1356f
ácido fólico y, 1355
epidemiología, 1355
factores etiológicos, 1355
papel de los factores genéticos, 1355
patología, 1355-1356
Aneuploide, 224
Aneuploidía, 172
Aneurisma(s), 469-473
aórtico abdominal, 470-471,471f
arterias cerebrales, 471
categorías, 470
disecante, 471-473,472f
localizaciones, 470f
micótico, 473
sifilítico, 473,473f
verdadero del ventrículo izquierdo, 506,506f
Aneurismático, quiste óseo (QOA), 1240,1242,1241f
características clínicas, 1242
patogenia molecular, 1241
patología, 1241-1242
primario, 1241
secundario, 1241
Anexiales, tumores, 1164-1165
Anfetaminas, 300
Anfiboles, 576
Anfoteridna B, tratamiento con, en coccidioidomicosis, 401
Angelman, síndrome (SA), 254
Angina acelerada, 498
Angioedema, 1136
Angiogénesis, 98f, 101,192,440
citocinas y quimiocinas inflamatorias, función, 192
papel del VEGF en, 192-192f
señalización de muestas y, 192
Angioides, rayas, 1408
Angiolipoma, 1269
Angiosarcomas, 476-477,477f
Angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora (ECA), 1096

- Anhidrasa carbónica, gen II, 1202
- Anillo, cromosomas en, 224
- Anillos lipoideos, 396
- Anitschkow, células de, 512
- Anogenitales, verrugas (condiloma acuminado), 346
- Anómalo, drenaje venoso pulmonar, 493
parcial, 493
total, 493
- Anormal, tinción, regiones, 174
- Anorrectales
malformaciones, 650
varices, 695
- Anosmia, 1358
- Anotia, 218
- Anquilosante, espondilitis, 1258
- Anquilosis, 1256
- Anquilostoma, infecciones por, 420-421
- Anquilostomosis, 420-421, 421f
- Anterior, hipófisis, frecuencia de adenomas de, 1041t
- Anterógrada
contaminación, 436
fascia, 487
- Antibióticos, *Staphylococcus aureus* resistente a, 348-349
- Anticuerpos, citotoxicidad mediada por célula dependiente de (CMCDA), 130, 1053
- Antidiurética, hormona (ADH), 1039
- Antifosfolípidos, anticuerpos, 143
síndrome de, 986
- Antígeno, células presentadoras, 120
- Antihelmínticos, fármacos, 422, 424
- Antiinflamatoria, polirradiculoneuropatía desmielinizante, 1388, 1390
- Anti neutrófilos, anticuerpos citoplasmáticos (ACAN), 464, 764
- Antinucleares, anticuerpos (AAN), 142
- Antioncogenes
papel en la oncogenia, 178
BRCA-1 y BRCA-2, 181
FHIT, 182
gen *ABCC*, 180
gen del retinoblastoma, 178-179, 178f
gen *NF-i*, 181
gen p-53, 179-180, 179f
gen *VHL*, 181-182
gen WT-1, 180-181, 181t
PTEN, 181, 182f
- Antirreumáticos, fármacos, modificantes de la enfermedad (FAME), 1256
- Antitiroideos, agentes, 1049
- al-Antitripsina, deficiencia, 22, 716-717, 717f, 727
- Antracosilicosis, 576
- Antracosis, 21f, 23-24
- Antrax, 348, 348f, 370-371
- Aortopulmonar, ventana, 492
- Apatifia, 800
- APE, 163. Véase también Prostético, antígeno específico (APE)
- Apéndice
anatomía, 670-671
apendicitis, 671
neoplasias, 671-672
- Apert, síndrome, 1170
- Apgar, calificación de, 258, 258t
- Apicales, quistes, 1177
- Aplasia, 216
- Aplásica
anemia, 305
médula ósea, 305
- Apolipoproteína AI, 1106
- Apolipoproteína E (apo-E), 1347
- Apolipoproteínas, 455
- Apoplejía concluida, 1312
- Apoptosis, 29-30, 37
activación del p-53, 34-35, 35f
células
mulantes, delección, 31
obsolescentes, eliminación, 31
citocromo C y, 32
cuerpo apoptótico, eliminación, 30
definición, 29-30
desarrollo de enfermedades, 35, 37
ensayos cuantitativos, 37
excesivo, 37
fragmentación del ADN, 36f, 37
granzimas, 31-32, 33f
infección viral y, 31
inflamación crónica, 81
iniciación, 31, 31f
insuficiente, 35, 37
liberación de calcio por el retículo endoplasmático (RE) y, 35
miocitos cardíacos, 486
morfología, 30, 30f
papel en el cáncer, 185
procesos de desarrollo fisiológico, papel, 30
proteínas mitocondriales, 32, 33f-34f, 34, 34t
vías de señalización, 31
- Apoptosoma, 34
- Arañoidea, barrera celular (BCA), 1298
- Arañoidea, vellosidades, 1300f
- Arañoideos, quistes, 1380
- Araña, angiomas en, 691
- Arañazo de gato, enfermedad por, 371-372, 372f
- Araquidónico, ácido, 57-58, 58f, 58t
- Arce, enfermedad de los descortezadores, 579
- Arco
lipoideo, 1396
senil, 1396
- Argyll-Robertson, pupilas de, 1405
- Arlhídrcarburo, receptor del, gen de la proteína que interactúa con el (PIA), 1042
- Arnold-Chiari, malformación de, 1358f
factores etiológicos, 1357
patología, 1357-1358
- Arrestina, 1398
- Arrinencefalia, 1358-1359, 1359f
- Arritmógena, cardiomiopatía ventricular derecha (CVIDA), 522
- Arsénico, 309
- Arteria, 435
elástica, 435, 436f
túnica adventicia, 437
túnica íntima, 435-436
túnica media, 436-437
muscular, 436f, 437, 438f
- Arterial
embolia, 276-278, 277f
hemorragia, 271
revestimiento, 1400. Véase también Hipertensiva, retinopatía trombosis, 271-272
- Arteriolas, 437-438f
- Arteriolesderosis, 462
- Arteriopatía, 803
- Arterioso, conducto, 492
- Arteriovenosa, malformación (MAV), 1317, 1317f
- Arteriovenoso, estrechamiento, 1400. Véase también Hipertensiva, retinopatía
- Arthus, reacción de, 133-134
- Articulación, 1250-1265
articulaciones sinoviales
clasificación, 1250
estructuras, 1250-1251
- artritis reumatoide, 1254-1260, 1257f, 1258f
- artritis juvenil, 1259-1260
espondiloartropatía, 1256-1259
- artrosis, 1251-1254, 1253f, 1254f
- definición, 1250
- enfermedad articular neuropática, 1254
- enfermedad de Lyme, 1260
- enfermedad por depósito
de dihidrato de pirofosfato cálcico, 1263, 1264f
de hidroxipatita cálcica, 1263-1264
- gota, 1260-1263, 1260f, 1262f, 1263f
primaria, 1260
secundaria, 1261-1263
- hemofilia, hemocromatosis y ocronosis, 1264
- tipos, 1250
- tumores y lesiones parecidas a tumores, 1264-1265
condromatosis sinovial, 1264-1265, 1265f
ganglio, 1264
tumor tenosinovial de célula gigante, 1265
- Articular
cartilago, 1251, 1251f
enfermedad, LES y, 143
- Artritis, 657-1250
inflamatoria, 1250
juvenil, 1259-1260
no inflamatoria, 1250
pauciarticular, 1260
seropositiva, 1259-1260
seudorreumatoide, 1263
- Artrogriposis, 1250
- Artropatía, 250, 250f
- Artrópodos, encefalitis viral transmitida por, 1328, 1328t
características clínicas, 1328
epidemiología, 1328
patología, 1328
- Artrosis, 1251-1254, 1253f-1254f
características clínicas, 1254
factores etiológicos, 1252
patogenia molecular, 1252
patología, 1252-1254
primaria, 1252
secundaria, 1252
signos y síntomas, 1254
- Asbestos, enfermedad pulmonar relacionada con, 576, 578
- Asbestosis, 577, 577f
- Ascariosis, 420, 420f, 723
- Ascendente, colangitis, 722
- Aschoff, células gigantes de, 512
- Aschoff, cuerpo de, SiO
- Ascitis, 270, 281, 286, 669, 695, 695f
- Aséptica
meningitis, 343
necrosis de la cabeza del fémur, 299
- Asma, 570-573, 578f, 573f
- Asmático, estado, 570
- Asmáticos, pacientes, 543
- Aspárticas, proteinasas, 72
- Aspergilomas, 1181
- Aspergilosis, 395-396, 553, 1181, 1324
aspergiloma, 392
broncopulmonar alérgica, 396
invasiva, 396, 396f
- Asquenazíes, detección, 256
- Asterixis, 690
- Asteroides, cuerpos, 581

- Astrocitomas, 1364-1370
difuso, 1364-1368
pilocítico, 1368-1369
subependimario de célula gigante, 1370,1370f
xantastrocitoma pieomórfico, 1369-1370,1369f
- Astrocitos, función, 1297,1298f
- Atelectasia, 543
- Aterosclerosis, 20,21f, 445
cardiopatía isquémica y, 500
complicaciones, 451-453,451f, 453f
componentes de los ateromas, 445t
epidemiología, 445
factores de riesgo, 453-454
franjas grasas, 446f-447,449
hipertensión, 462, 463f
infección, 454
interacciones celulares en la progresión de, 450-452f
lesión característica, 450
lesiones, 445,449-451
complicadas, 450,450f
metabolismo lipídico, 454-458
patogenia, teoría, 445-449,446f
placa fibrosa, 447f-448f
- Aterosclerótica, enfermedad vascular periférica, 294,1095
- Ateroscleróticos, aneurismas, 294,1316
- Ateroma, 445
desestabilización, 450-451
vulnerable, 450
- Atípica
hiperplasia adenomatosa, 595
hiperplasia lobulillar, 930
micobacteria, 392-393, 392t
- Atípico, fibroxantoma, 1165-1166
- Atóxico, bocio, 1047f, 1048
multinodular, 1052
- Atresia, 217,606
- Atrofia, 2,3t, 1184
células cancerosas y, 3
cerebral, 2,2f
demandas funcionales, 2
endometrio, 3,3f
enfermedades crónicas y, 4
envejecimiento y, 4
inflamación crónica, 3-4
insuficiencia de nutrientes y, 3
interrupción de señales tróficas y, 3
isquemia y, 2-3
mucosa gástrica, 3
presión y, 4
proceso
activo, 4
reversible, 4
- Aturdido, miocardio, 502
- Auricular, fibrilación, 273
- Autocrina
estimulación, 174
función, 59
- Autofagia, 9
cáncer y, 185-186
enfermedad y, 9, 10t
forma de muerte celular programada y, 37
tipos, 9,9f
autofagia mediada por chaperona, 9f
macroautofagia, 9f
microautofagia, 9f
- Autoinmunitaria
anemia hemolítica, 208
gastritis atrófica, 620-621
hepatitis, 706-707
- pancreatitis, 742,742f
suprarrenalitis, 1068f
tiroiditis, crónica, 1054f
- Autoinmunitaria, enfermedad
enfermedad mixta del tejido conjuntivo, 146-147
esclerodermia, 145-146,146f
lesión hística en, 141-142
lupus eritematoso sistémico, 142-143,142f
lupus inducido por fármacos, 143-144
lupus cutáneo subagudo, 144
lupus discoide crónico, 144
síndrome de Sjögren, 144-145
teorías
activación policlonal de la célula B, 141
anomalías en la función de la célula T, 141
autoantígenos, 141
mecanismo de lesión hística, 141-142
mimetismo molecular, 141
tolerancia inmunológica y, 140
- Autónoma, disfunción nerviosa, 1096
- Autosómica, enfermedad poliúística recesiva (EPAR), 759-760
- Autosómicos, genes, 232
- Autosómicos dominantes, trastornos, 234-235, 234f, 235t
bases bioquímicas, 235
enanismo acondroplásico, 238-239
hipercolesterolemia familiar, 239
neurofibromatosis, 237-238
nuevas mutaciones o mutaciones hereditarias, 235
osteogénesis imperfecta, 237
síndrome de Ehlers-Danlos, 236-237
síndrome de Marfan, 235-236
- Autosómicos recesivos, trastornos, 239-240,239f, 240t
bases bioquímicas, 240
enfermedades por almacenamiento iisosómico, 242-248
fibrosis quística, 240-242,241f, 242f
- Axónica
degeneración, 1384-1385
distal, 1384-1385
neuronopatía, 1385
walleriana, 1385
neuropatía, 1385
- Axónicas, terminales, 1039
- Azufre
dióxido de (SO₂), 306
gránulos de, 373,552
- B
B, linfocitos, 119
B., aflatoxina, 727
- Babesiosis, 405-407
- Bacilar, angiomatosis, 1168
- Bacillus anthracis*
ántrax por, 370-371
meningitis bacteriana, 1319
- Bacilos, 347
- Bacteriana
artritis, 348
endocarditis, 301f, 348
envoltura, 347
meningitis, 1319
factores etiológicos, 1318-1319
patología, 1319
opsonización, 56
osteomielitis, 1222f
- Bacteriana, neumonía, 545-549
adquirida en la comunidad, 546
- ántrax, 549
E. coli, 548
estafilocócica, 548
Klebsiella pneumoniae, 547-548
Legionella, 548
neumocócica, 546,547f
nosocomial, 546
oportunistas, 546
peste neumónica, 549
Pseudomonas, 548-549
psitacosis, 549
- Bacterianas, infecciones
genitales femeninas, 849-851
SNC y, 1318-1321
- Bactericida al incrementar la permeabilidad, proteína (PBIP), 73
- Bagazosis, 579
- Baja densidad, lipoproteínas de (LDL), 1085,1227
- Bajo peso al nacer, lactantes, 257
- Baker, quiste de, 1264
- Balanceadas, translocaciones, 222
- Baianopostitis, 826
- Bancroftiana, filariosis, 417,417f
- Banda, queratopatía en, 1396
calcificada, 1396
- Barr, cuerpos de, 230
- Barrett, esófago de, 12
- Bartonelosis, 372
fase anémica aguda, 372
fase eruptiva dérmica, 372
- Basai
capa, 811
lámina, 86
membrana (MB), 1106
tasa metabólica (TMB), 1081
- Basales
células, 538
carcinoma (CCB), 1161-1163, U62f
ganglios
hemorragia intracerebral de, 1314f
neurodegeneración, 1349-1351
bradicinética, 1349
enfermedad de Huntington, 1351
enfermedad de Parkinson, 1349-1351,1350f
hipercinética, 1349
- Basedow, enfermedad de, 1050
- Básica, unidad multicelular (UMB), 1226
- Basofilia, 208
- Basófilos, 84
- Bastón, miopatía, 1282, 1283,1282f
patogenia molecular, 1283
patología, 1283
- Bastones, 347
- Basura orgánica, síndrome tóxico por (STBO), 310
- Baya, aneurisma en, 471
- Baya roja, mancha, 244,1407f
- Bazo
anatomía, 1031
estructura, 1032f
función, 1031
trastornos, 1032-1034
- Bd-2, familia de proteínas mitocondriales, apoptosis y, 32,33f-34f, 34t
- Becker, distrofia muscular de (DMB), 252,1277
análisis de la distrofina, 1278f
- Behcet, enfermedad de, 469
- Bejel, 378
- Benigna
arterioesclerosis, 462
colestasis intrahepática recurrente, 684

- hematuria familiar, 774
 nefrosclerosis, 462
 sífilis terciaria, 377
- Benigna, hiperplasia prostática (HPB), 839**
 características clínicas, 840
 complicaciones, 824f
 epidemiología, 839
 patología, 839-840
 patogenia molecular, 839
- Benigno, derrame pleural, 577**
- Benignos**
 adenomas hepáticos, 303
 quistes, tipos, 1380-1381
- Benignos, tumores, 158-159**
 cavidad oral, 1172-1173
 genitales femeninos, 855
 melanocitos
 léntigo, 1159,1160f
 nevo azul, 1158-1159f
 nevo melanocítico
 congénito, 1158
 pecas, 1158-1159,1160f
 tumores de Spitz, 1158,1159f
- óseos, 1239-1243**
 condroblastoma, 1243,1243f
 condroma solitario, 1242-1243
 fibroma no osificante, 1240
 osteoclastoma, 1242
 osteoma, 1240
 osteoide, 1242,1242f
 quiste óseo
 aneurismático,
 1240-1242, 1241f
 solitario, 1240,1241f
 tubo digestivo, 674f
 vasos sanguíneos, 475-476
- Beriberi**
 húmedo, 322
 seco, 322
- Beriliosis, 578,578f**
- Bernard-Souïer, síndrome de, 980**
 p, proteína amiloide (A(S), 1347
- Betacaroteno, 320**
- Bezoares, 631**
- Bífidos, uréteres, 813**
- Biliar**
 atresia, 724-725
 extrahepática, 724-725
 intrahepática, 725
 cirrosis, 1229
 colesterol, secreción incrementada, 732
 cólico, 731
 peritonitis, 734
- Biliares**
 ácidos, 638
 canalículos, 678
 conductillos (canales de Hering o
 colangiolo), 678
 conductos, 678
 dilataciones congénitas, 731,731f
 lagos, 687
 sales, 638
- Bilirrubina, 681. Véase también Hígado**
 depuración deficiente, 682
 encefalopatía por, 262
- Bilis, 680**
- Biológico, envejecimiento, 40-46**
- Biotina, deficiencia, 324**
- Birbeck, gránulos de, 1114,1224**
- Bisfosfonatos, 1228**
- Bivalentes, 222**
- Blanca, médula. Véase Gris, médula**
- Blancos, puntos, 1144**
- Blastocitos, 102**
 adulto, 103,104t
 autorrenovación, 104-105
 cáncer, 189
 embrionarias, 102-103
 influencia ambiental en, 105
 médula ósea y, 948-949
 papel en el proceso de reparación, 84
 potencia! de diferenciación, 105
 proceso de regeneración, 102-106
- Blastocitos, factor (FCM), 949**
- Blastomycosis, 401-402,401f, 553,1148f, 1324**
- Blastomyces dermatitidis, 1324**
- Blefaritis, 1393**
- Bleomicina, tratamiento y daño alveolar difuso, 560**
- Boerhaave, síndrome de, 613**
- Bolsa de tabaco, cierre en, 101**
- Bordetella pertussis, infecciones por, 352-353, 542**
- Borrado de los pies de los podocitos, 765**
- Borrelia burgdorferi, 1260**
 enfermedad de Lyme por, 378
- Botrioide, rabdomyosarcoma embrionario, 1270**
- Botulismo, 367-368**
 herida y, 368
 infantil, 368
- Bourneville, enfermedad de. Véase Tuberosa, esclerosis**
- Bovina, encefalopatía esponjiforme (EEB), 1333**
- Bowen, enfermedad del ano, 670**
- Bowenoid, papulosis, 1160**
- Branquial, aparato, en seres humanos, 1170f**
- Branquiales, quistes hendidos, 1170-1171,1171f**
- Braquial, parálisis, 263**
- Braquicefalia, 1170**
- Brillante, sangre roja, 669**
- Brodie, absceso de, 1220**
- Bronceada, diabetes, 714**
- Broncocéntrica, granulomatosis, 543**
- Broncógeno**
 carcinoma, 594
 quiste, 541
- Bronconeumonía, 353,545**
- Broncopleural, fístula, 547,602**
- Broncopulmonar, displasia (DBP), 260,560**
- Broncovascular, paquete, 538**
- Bronquial, atresia, 139-540**
- Bronquiectasia, 241,544-545,545f**
- Bronquiólos**
 anatomía, 538
 enfermedades, 541-545
- Bronquios**
 anatomía, 538
 enfermedades, 541-545
- Bronquitis, 241**
- Brucella, género, 1220**
- Brucelosis, 368-369**
- Brushfield, manchas de, 228**
- Bruton**
 agammaglobulinemia ligada al cromosoma
 X(AGBX), 137-138
 agammaglobulinemia ligada al sexo, 1184
- Bubón, 356**
- Bubones, 369**
- Bubónica, peste, 369**
- Budd-Chiari, síndrome de, 693,694f, 720**
- Buerger, enfermedad de, 295,468-469,469f**
- Buñabnos, 1409**
- Bulbosa, uretra, 811**
- Bulla, 570**
- Burkholderia pseudomallei, infección por, 365**
- Burkitt, linfoma de, 200,211**
- C**
 C, células, 1046
 C-3, convertasa, 55
 C-3, factor nefrítico, 777
 CA-125,163
- Cabello**
 ciclo, 1117
 folículos, 1117
- Cabeza de medusa, 695**
- Cadena muy larga, ácidos grasos de (sigla), 1338**
- Cadera, fractura de, 1226**
- Cadherina 11, gen (CDH11), 1241**
- Cadmio, 310**
- Café**
 cálculos de pigmento, 733
 induración de, 269
 tumor, 1232
- Café oscuro, gránulos, 684**
- Caisson, enfermedad de, 277**
- Cálcica, hidroxiapatita (HA), enfermedad por depósito, 1233-1264**
- Cálcico, dihidrato de pirofosfato (DPFC), enfermedad por depósito de, 1263,1264f patogenia molecular, 1263 patología y características clínicas, 1263**
- Cálcicos, cálculos, 800**
- Calcificación, 13,450**
 distrófica, 13
 metastásica, 13
 válvulas aórticas, 13,13f
- Calcificada**
 cistitis, 816
 estenosis aórtica, 517
 queratopatía en banda, 1396
- Calcio, gen del receptor sensible al (CASR), 1232**
- Calcitonina, 1205**
- Cálculo (sarro), 1177**
- Cálculos vesiculares, 738**
 íleo por, 733
- Caliciformes, células, 633-634**
- CaŪectasia, 795**
- Cáliz, 538**
- Callo, 1215**
- Callos, 11**
- Calor**
 apoplejía por, 312
 choque por gen del factor de transcripción 4 del (HSF4), 1397
 proteínas de (PCC), 10
 respuesta, 1343
- Calórica, restricción (RC), 42,43f**
- Calymmatobacterium granulomatis, 825,850**
 granuloma inguinal por, 356-357, 356f
- Campylobacter jejuni, infección por, 363**
- Canales de paso, 268**
- Canalículos, 1203,1204f**
- Canalopatías, 19-20,20f, 264**
- Cáncer, 158**
 carcinoma
 invasivo de célula escamosa, 827
 verrugoso, 827
 colónico, 164,164f
 debido al almacenamiento de hierro, 24
 diseminación hematológica, 166-167
 efectos sistémicos, 206-209
 amiloidosis, 208
 anorexia y pérdida de peso, 206

- estado hipercoagulable, 208
 fiebre, 206
 síndrome nefrótico, 208
 síndromes
 cutáneos, 208, 2G9t
 digestivos, 208
 endocrinos, 206
 hematológicos, 207-208
 neurológico y neuromuscular, 206-207
 epidemiología, 209-212
 diferencias geográficas y étnicas, 210-211
 poblaciones migrantes, 211-212
 eritrocitosis relacionada con (policitemia), 207
 escrotal, 828
 estadificación, 178
 clínica de ovario, 896t
 gradación, 168-169, 168f
 invasión y metástasis, 164, 166-168
 mecanismos genómicos, 204f
 métodos de estudio, 169
 micro-ARN (miARN) y, 184-185
 pene, 827, 827f
 perturbaciones en mecanismos de control celular
 angiogénesis tumoral, 192
 antioncogénicas, 177-182
 epigenéticas, 183-185
 firmas de expresión génica, 191-192
 heterogeneidad tumoral, 189-191, 19Gf
 inactividad tumoral, 196-197, 197f
 inestabilidad genómica, 172-173
 interacción entre las células cancerosas y el estroma, 197
 invasión y metástasis, 192-196, 193f
 metabolismo de la célula cancerosa, 185
 muerte celular programada, 185-186
 oncogenes, 173-177
 origen monoclonal del cáncer, 188, 188f
 senescencia celular, 186-187
 síndromes de cáncer hereditario, 197-199, 198t
 telómeros, perturbaciones en, 182-183
 transducción de señal, 187-188
 procesos normales de regulación del ciclo celular
 contra, 170-171, 170f, 171f
 gen, 169
 microsatélites, 172
 mutaciones y polimorfismo, 170
 reparación del ADN, 171
 telómeros y senescencia celular, 171-172, 172f
 vías para la reparación de las lesiones del ADN, 172
 sistema inmunitario y, 205-206
 uretral, 826
 características clínicas, 827
 patología, 826
 virus
 virus de ADN, 199-201
 virus de la leucemia de célula T humana, 199
 Cánceres de la niñez, 265
 Cancerosas, blastocitos, 189
Candida, infecciones por, 393-395, 394t, 395f
Candida albicans, 853
 Candidiásica
 endocarditis, 395
 sepsis, 395
 vulvovaginitis, 395
 Candidiasis, 853, 1181, 1324
 genitales femeninos, 853
 Cangrejo, orientación, 377
 Capilar, linfangioma, 471 78
 Capilares, 437, 438f
 hemangiomas, 475
 Caplan, síndrome de, 576
 Cápsula, 347
 Carbón, neumoconiosis de los trabajadores del (NTC), 576
 complicada, 576
 simple, 576
 Carbono
 monóxido de (CO), 307, 501
 tetracloruro de (CCl₄), 39
 Carcinoembrionario, antígeno (ACE), 1060
 Carcinoide, síndrome, 631, 647
 Carcinoides, tumores, 672
 pulmonar
 atípico, 598
 típico, 598
 Carcinomas, 158, 159, 163
 célula urotelial, 813
 in situ, 164, 164f
 Carcinosarcoma, 160
 Cardíaca
 amiloidosis, 1108
 cirrosis, 270, 270f
 descompensación, 82
 imagen de resonancia magnética, 1108
 insuficiencia
 en el LES, 143
 insuficiencia, células, 269, 269f
 Cardíacas, anomalías, en infecciones TORCH, 220
 Cardíaco
 gasto, 267
 índice, 267
 taponamiento, 286, 286f, 534
 Cardíacos, miocitos, necrosis isquémica, 28-29, 29f
 Cardioespasmo, 608
 Cardiogénico, choque, 483
 Cardiolipina (CL), 32
 Cardiometabólico, riesgo, 1084f
 Cardiomiopatía, 273
 Cariólisis, 26
 Cariorrexis, 26
 Carney, complejo de, 1072
 Caroli, enfermedad de, 731
 Carotídeo, cuerpo, tumores de, 1076
 Carpiano, síndrome de túnel, 1388
 Cartílago
 matriz del, 1206-1207
 tipos de, 1207
 Caseosa, necrosis, 27-28, 27f
 Caspasa 3, 31
 Castleman, enfermedad de, 1108
 multicéntrica (EMC), 201, 1172
 Catágeno, 1117
 Catalasa, 19
 Catarata, 318, 1396-1397, 1397f
 factores etiológicos, 1396-1397
 madura, 1397
 patogenia molecular, 1397
 patología, 1397
 Catecolaminas, cardiomiopatía por, 1076
 Catecoaminérgicos, síntesis de neurotransmisores, 1297, 1297f
 Catiónico, gen del tripsinógeno, mutaciones puntuales, 741
 Caudado y cuadrado, lóbulos, 678
 Caverosa, transformación, 693
 Caveroso
 angioma, 1317
 hemangioma, 475, 476f, 726, 726f
 Cavidad nasal y senos paranasales, 1178
 enfermedades no neoplásicas, 1179-1181, 1182f
 granulomatosis de Wegener, 1181, 1182f
 infecciones micóticas, 1180-1181
 leishmaniosis, 1181
 lepra, 1180
 pólipos nasales, 1179
 rinitis, 1179
 rmoescieromas, 1180
 sífilis, 1180
 sinusitis, 1179-1180
 neoplasias benignas, 1182
 neoplasias malignas, 1182-1184
 carcinoma de células escamosas, 1182-1183, 1182t
 linfoma de célula T/linfocito citolítico natural, 1184, 1184f
 neuroblastoma olfatorio, 1183-1184, 1183f
 Cavitaria, tuberculosis, 550, 550f
 CD-3, 1119
 CD-4, 119
 CD-8, 119
 CD-34, proteína de la superficie celular, 116
 CEA, 163
 Cebadas, células, 84, 1117
 Cecal, vólvulo, 645
 Cefalohematoma, 263
 Cefalorraquídeo, líquido (LCR), 1298
 Celíaca, compresión, síndrome, 638
 Célula B
 enfermedades linfoproliferativas, 155
 linfomas, 1061
 neoplasias, 1000f
 clasificación histológica de la OMS, 1006t
 Célula grande, carcinoma neuroendocrino, 597
 Célula T, neoplasias de, 1001f
 clasificación histológica de la OMS, 1006t
 Celular
 base de la enfermedad, 2
 diferenciación, 106
 forma, 583
 renovación, 634
 Celular, lesión, 2
 mecanismos y morfología, 13-25
 almacenamiento intracelular, 20-24
 defensas antioxidantes celulares, 18-19
 estrés oxidativo, 16-18
 hinchazón hídrica, 14-15
 infección viral, 38f, 39
 isquémica, 15-16
 lesión por isquemia-reperusión, 24-25
 mutaciones, 19-20
 reacciones al estrés persistente y, 2-13
 atrofia, 2-4
 autofagia, 9, 10t
 calcificación, 13
 células posmitóticas y, 5, 7
 chaperonas moleculares, 9-10
 displasia, 12-13
 gliadina, 13
 hiperplasia, 10-12
 hipertrofia, 4-5
 metaplasia, 12
 proteasomas y, 7-9
 Celular, muerte, 26-40. Véanse también formas específicas
 apoptosis, 29-37
 autofagia, 37-40
 citotoxicidad viral y, 39
 formas, 28
 necrosis, 26-29
 radiación ionizante, 37, 37f
 sustancias químicas y, 39-40
 Celular y fibrosante, patrones, 583

- Celulares, grupos, 1075
 Células de la inflamación, 63-66, 64f, 65f
 Central
 condrosarcoma, 1245
 esclerosis hialina, 709
 flebitis, 704
 mielinólisis pontina, 299. *Véase también*
 Osmótica, desmielinización, síndrome
 miopatía nuclear, 1282f, 1283
 patogenia molecular, 1283
 patología, 1283
 neurocitoma, 1377
 oclusión de arteria retiniana, 1399,1399f, 1400f
 mancha en baya roja, 1399
 oclusión de vena retiniana, 1399,1401f
 tolerancia, 140
 vena, 678
 Central, sistema nervioso (SNC), 1080,1082,1279,
 1296-1383
 células del, 1296-1298
 enfermedades desmielinizantes
 encefalomielitis postinfecciosa y
 posvacunal, 1337
 esclerosis múltiple, 1335-1337,1336f
 leucodistrofias, 1337-1338
 neuromielitis óptica, 1337
 malformaciones del desarrollo
 anomalías congénitas, 1360
 daño cerebral, 1359-1360
 neurulación, anomalías de, 1355-1358
 proliferación y migración neuroglial,
 1359
 segmentación y escisión, anomalías,
 1358-1359
 neopiasias, 1360-1362
 astrocítomas, 1364-1370
 características de las neuroimágenes, 1361t
 craneofaringioma, 1376
 ependimoma, 1371,1372f
 germinoma, 1376-1377
 hemangioblastomas, 1377
 linfomas primarios del sistema nervioso
 central, 1380
 meduloblastoma y tumores
 neuroectodérmicos, 1373-1375
 meningioma, 1363-1364,1365f, 1376f
 neopiasias intracraneales hereditarias,
 1381-1383
 oligodendrogliomas, 1370,1371
 papilomas del plexo coroideo, 1372
 quistes benignos, tipos, 1380-1381
 tumor teratoide/rabdoide atípico, 1376
 tumores
 glioneuronales mixtos, 1379-1380
 metastásicos, 1381
 neuronales, 1377-1379
 parénquima epifisario, 1380
 presión intracraneal aumentada y hernia,
 1299-1301
 características clínicas, 1301
 edema cerebral, 1302
 factores etiológicos, 1299-1301
 hidrocefalia, 1302-1303
 quistes, 1381t, 1382f
 regiones especializadas, 1298-1299
 síndromes de predisposición tumoral, 1363t
 trastornos cerebrovasculares
 apoplejía isquémica, 1309
 hemorragia intracraneal, 1313-1317
 infarto cerebral, 1310-1312,1311f
 trastornos infecciosos, 1317-1318
 enfermedades por priones, 1332-1335,
 1333t, 1334f
 infecciones bacterianas, 1318-1321
 micobacterianas y micóticas del
 sistema nervioso, 1322-1324
 parasitarias del sistema nervioso
 central, 1330-1332
 virales, 1324-1330
 trastornos neurodegenerativos, 1343
 enfermedades neurodegenerativas de la
 corteza cerebral, 1344-1349
 esclerosis lateral amiotrófica, 1352-1353
 ganglios basales, neurodegeneración de,
 1349-1351
 neurodegeneración espinocerebelosa,
 1352
 trastornos neurológicos paraneoplásicos,
 1353-1355
 trastornos tóxicos y metabólicos
 deterioro de la función cerebral, 1340-
 1343
 enfermedad de Wilson, 1339-1340
 enfermedades por almacenamiento
 metabólico, 1338-1339
 fenilcetonuria, 1339
 traumatismo, 617
 traumatismos
 epidemiología, 1303
 factores etiológicos, 1303
 hematoma epidural, 1303-1304,1303f
 hematoma subdural, 1304
 lesiones parenquimatosas, 1304-1309
 tumores primarios, 1361
 Centrómeros, 221
 Cepacia, síndrome de, 242
 Cercaía, 424
 Cerebelosa
 degeneración, 1355
 hemorragia, 1314-1315,1315f
 Cerebelosas, amígdalas, hernia de. 1301
 Cerebral
 absceso, 1320f
 patología, 1319
 arenilla, 1079
 contusión, 1304-1305
 biomecánica, 1306f
 factores etiológicos, 1304
 patología, 1305
 corteza, enfermedades neurodegenerativas,
 1344-1349
 función, menoscabo de, 1340-1343
 Cerebral, edema, 286,690,1302
 citotóxico, 1302
 factores etiológicos. 1302
 intersticial, 1302
 vasculogénico, 1302
 Cerebral, infarto, 272,1310-1312,1311f
 características clínicas, 1310-1312
 disfunción, 1311f
 enfermedad cerebrovascular oclusiva
 regional, 1312
 factores etiológicos, 1310
 patología, 1310
 Cerebrales
 aneurismas, 759
 malformaciones cavernosas (MCC), 1317
 Cerebritis, 1319
 Cerebro
 contusiones agudas, 1306f
 contusiones remotas, 1307f
 daño, 1359-1360
 Cerebrovascular, amiloide, enfermedad de
 Alzheimer y, 1107f
 Cerebrovasculares, trastornos
 apoplejía isquémica, 1309
 hemorragia intracraneal, 1313-1317
 infarto cerebral, 1310-1312,1311f
 Cerebrovasculosa, 1355
 Cerosos, exudados, 1403
 Ceruminosa, glándula, tumores, 1194
 Cervical, carcinoma, 211
 Cérvix
 anatomía, 861
 cervicitis, 861
 zona de transformación, 862f, 863
 leiomiomas, 864
 neoplasia de células escamosas, 864-869
 pólipo endocervical, 864
 tumores benignos, 862
 Cetónicos, cuerpos, 1092
 Chagas, enfermedad de, 413-415,414f, 608
 aguda, 414,415
 congénita, 415
 crónica, 414-415
 Chagomas, 414
 Chalazión, 1394
 Champiñón, enfermedad de los recolectores de, 579
 Chancroide, 356,850
 Chancros, 375,375f
 Chaperonopatías, 10,19
 adquirida, 10
 genética, 10
 Charcot, articulación de. *Véase* Neuropática,
 enfermedad articular
 Charcot-Bouchard, aneurismas de, 1313,1313f
 Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de (CMT),
 1389t, 1390
 Chédiak-Higashi, síndrome de, 981
 Chlamydia pneumoniae, infección por, 382
 Chlamydia trachomatis, infección por, 380-382
 enfermedad genital y neonatal, 380-381
 linfogranuloma venéreo, 381
 tracoma, 381-382
 Chlamydiae, 380
 cuerpo elemental, 380
 cuerpo reticulado, 380
 Choque, 287
 anafláctico, 287
 cardiígeno, 287,288
 clasificación, 288f
 complicaciones, 291f
 efecto a los órganos, 291
 cerebro, 292
 corazón, 291
 páncreas, 292
 pulmón, 291-292
 riñón, 291
 suprarrenales, 292,292f
 tubo digestivo, 292
 hipovolémico, 287,288
 neurógeno, 287-288
 pulmonar, 291
 sepsis prolongada e incapacitación, 617
 séptico, 287,288
 síndrome
 de disfunción orgánica múltiple, 289-292
 de respuesta inflamatoria sistémica, 288,289
 Churg-Strauss, síndrome de, 467,467f, 590,590f
 Cicatriz, 76
 Cicatrización, 83. *Véase también* Reparación
 efectos, 112

- factores influyentes, 106-107
matriz extracelular, 86-92
migración celular, 84-86,85f
 mecanismos, 84,86
 tipos celulares, 84,85f
procesos básicos, 83-93
proliferación celular, 93
remodelación, 93
secuencia, 94-102
 angiogénesis, 101
 contracción de la herida, 102
 factores de crecimiento y fibroplasia, 98-101, 100t
 fuerza de la herida, 102
 inflamación, 94
 proliferación de fibroblastos y acumulación de la matriz, 95, 98
 reepitelización, 101-102
 tejido de granulación, 94-95,98f
 trombosis, 94
- Cíclico, 3',5'-monofosfato de adenosina (cAMP), 1215
- Ciclina, cinasas dependientes de, 170
 inhibidores, 170
- Cíclicas, 170
- Ciclitis, 1397
- Ciclo celular, regulación, 170 171
 cinasas dependientes de la ciclina, papel de, 170f, 171
 p-53, fusión de, 171,171f
 proteína del retinoblastoma y, 171
- Cidooxigenación, 58,58f
- Cidooxigenasas 1 y 2 (COX-1, COX-2), 59
- Cifoescoliosis, 1211
- Cifosis, 1211
- Cigarrillos, hábito de fumar. *Véase* Fumar tabaco, hábito
- Cigomicosis. *Véase* Mucormicosis
- Cilindrización, 1208
- Cilindromas, 1164,1164f
- Cingulada, hernia, 1301
- Cininas, 54
- Cinínógenos, 54
- Cinturas de las extremidades, distrofias musculares (DMCE), 1278t, 1280
- Circinada, balanitis, 826
- Circulación, 267
 aorta y arterias, 268
 corazón, 267-268
 endotelio, 268
 intersticio, 268
 linfáticos, 268
 microcirculación, 268,268f
 venas y vénulas, 238
- Circulantes, complejos inmunitarios, 764
- Circunferencial, hueso, 1205
- Circunvalada, papila, 1170
- Circunvalado, túbulo distal, 756
- Cirrosis, 109,109f, 688-689,707
 causas, 689t
 hepática, 248
 edema y, 285
 ingestión de alcohol y, 298,298f
 macronodular, 688-689,688f
 micronodular, 688,688f
- Cistatina C, amiloidosis y, 1105
- Cisteína, proteinasas de, 72
- Cisticercosis, 428, 429,1331
- Cistina, cálculos, 800
- Cistinosina, 248
- Cistinosis, 248
- Cistitis, 317
 aguda, 815
 características clínicas, 816
 factores etiológicos, 814
 glandular, 12,817f
 intersticial, 816
 crónica, 816
 patología, 814-815
 quística, 817
- Citocinas, 84
 lesión por isquemia/reperfusión y, 25
 papel en la inflamación, 59-60,60f
- Citofílico, 128
- Citogenética, 221
- Citomegalovirus (CMV), 219, 345,345f, 556, 851-852,1172,1328
 ependimitis, 1328f
 infección del SNP, 1390
 neumonitis por, 556,556f
- Citoplasmática, inmunofluorescencia (IFC), 464
- Citoqueratinas (CQ), 163
- Citotóxicas, células, 118
- Citotóxico, edema, 286,1302
- Citoxinas, 347
- Citrulinada, proteína, anticuerpo contra (APC), 1255
- Claras, células, 538
 carcinoma renal, 806, 806f
 condrosarcoma, 1245
- Clavícula, fractura, 263
- Cloaca, 1220
- Cloasma, 303
- Cbnorchis sinensis*, y enfermedad hepática, 723,723f
- Clonoroquiosis, 425,427,427f
- Clostrídicas, enfermedades, 365-367,366f
- Clostridium botulinum*, neurotoxina de, 367-368
- Clostridium difficile*, colitis por, 368
- Clostridium perfringens*, envenenamiento alimentario por, 365,366f, 367,636
- Coagulación
 cascada, 442,442f
 deficiencia de factores, 983
 factores, 441,442t, 680
 sangre, 441-442
- Coagulasa negativos, estafilococos, infecciones por, 349
- Coagulativa, necrosis, 26,26f
 cerebral, 27
 cambios nucleares, 26
- Coágulo, lisis del, 444-445, 444f
- Coagulopatías, 981
- Coartación de la aorta, 495-496,495f
- Cobalto, 310
- Cobre, alambres de, 1400. *Véase también* Hipertensiva, retinopatía
- Cobre, deficiencia, dietética, 328
- Cocaína, 300
- Cocaína y anfetamina, transcripción regulada por (TRCA), 1082
- Coccidioides immitis*, 1323
- Coccidioidomicosis, 399-401,400f, 552,1323
 diseminada, 400,401,401f
 microorganismo causal, 399
- Cockayne, síndrome de, 46
- Cóclea, 1196
- Cocos, 347
- Codman, triángulo de, 1244
- Codominancia, 232
- COL1A1* y *COL1A2*, genes, 1213
- Colaboradoras, células, 118
- Colagenasa, función de, 1203
- Colágeno
 depósito, 709
 enfermedad vascular, 1285
- Colágenos, 87, 88t, 89, 89f
- Coiaenoso, espúre, 642
- Colangiocarcinoma, 427,658,729,729f
- Colangíticos, abscesos, hígado y, 722
- Colecistocinina (CCC), 1082
- Colecistoentérica, fistula, 734
- Colectinas, 55
- Colector
 célula renal del conducto, carcinoma, 807
 conducto, 756
- Coiedocianos
 divertículos, 731
 quistes, 731
- Coledococoeis, 731
- Coiedocolitiasis, 733
- Colelitiasis, 303,731-733
 cálculos
 colesterol, 731-733,732f
 de pigmento, 733
- Cólera, 360,362-363,362f
- Colestásica, hepatitis, 704-718
- Colestasis, 68S-688
- Colesteatomas, 1195
- Colesterol
 almacenamiento, 20,21f, 22
 cálculos, 731-733,732f
 émbolos por cristales de, 453,453f
 granuloma, 1195
 hendiduras, 788
 transporte inverso, 455
- Colesterosis de la vesícula biliar, 734-735
- Coliflor, orejas en, 1194
- Colina, 325
- Colitis quística profunda, 660
- Colles, fractura de, 1226
- Coloide, quiste, 1381
- Coloides, carcinomas, 160
- Colónico, sangrado, 655
- Coiorrectal, cáncer, 211,655,667
- Combinadas, hormonas hipofisarias, deficiencia (DHHC), 1040
- Comedocarcinoma, 160
- Compactos, islotes, 737
- Compensada, síndrome de respuesta antiinflamatoria (SRAC), 289
- Competencia, genes, 177
- Complemento, sistema, 54,680
 activación, 55,55f
 vía alternativa, 55-56
 vía clásica, 55
 vía de unión de mañosa, 55
 actividades
 biológicas, 56,56f
 fisiológicas, 54
 enfermedad y, 56-57
 complejos inmunitarios, 56
 deficiencias de complemento, 57,57t
 enfermedad infecciosa, 57
 inflamación y necrosis, 57
 lesión por isquemia/reperfusión y, 25
 lugar de síntesis, 54
 regulación, 56
- Completa, mola hidatidiforme, 918,919f
- Común
 nevo melanocítico adquirido (mola), 1149
 verruga (verruga vulgar), 346
- Concéntrico, hueso laminar, 1205
- Concusión, 1304
- Condiloma acuminado, 851,1160

- Condilomas planos, 220,376,376f
 Condrioblastoma, 159,1243,1243f
 características clínicas, 1243
 patogenia molecular, 1243
 patología, 1243
 Condrocitos, 1207
 Condroma, 159,159,161
 Condromalacia, 1252
 Condrosarcoma, 159,160f, 1189,1211,1245-1246, 1246f
 características clínicas, 1246
 células claras y, 1245
 central, 1245
 desdiferenciado, 1245
 mesenquimatoso, 1246
 patogenia molecular, 1245
 patología, 1245-1246
 periférico, 1245
 yuxtacortical, 1245
 Conducto
 de Santorini, 737
 de Wirsung, 737
 Confluyente, necrosis hepática, 704
 Congelamiento, 311
 Congénita
 atresia, 1359
 distrofia miotónica, 1281
 estenosis aórtica
 bicúspide, 517
 subvalvular, 496
 supravalvular, 496
 valvular, 496
 fibrosis hepática, 760
 hiperplasia suprarrenal, 1065,1067f
 malformación adenomatoide quística, 540-541, 540f
 sífilis, 220-221,375,377,723,1223,1223
 transposición corregida de forma, 495
 Congénita, cardiopatía (CC), 488-498
 causas, 488
 clasificaciones, 488-489,489t
 cortocircuito
 de derecha a izquierda, 493-494
 inicial de izquierda a derecha, 489-493
 sin cortocircuitos, 494-498
 Congénitas
 anomalías, 1360
 distrofias musculares, 1280
 causas, 1280t
 miopatías
 enfermedad nuclear central, 1281-1282,1282f
 miopatía de bastón, 1282-1283,1282f
 miopatía nuclear central, 1282f, 1283
 porfirias eritropoyéticas, 721
 Congénito
 bloqueo cardíaco, 497
 fibrosarcoma, 1268
 glaucoma, 1409-1410
 Congénitos, trastornos del pene, 823
 Congestiva, insuficiencia cardíaca, 282,284,284f
 Congo, colorante rojo, 1099
 Conidios, 395
 Conjuntiva, 1394
 Conjuntiva!, hemorragia, 1394
 Conjuntivitis, 1394-1395
 Conjunto de diferenciación (CD), 116,126
 Conn, síndrome de, 1073
 Constrictiva
 bronquiolitis, 543
 pericarditis, 317
 Contacto, vía de activación por, 442
 Contaminación de regreso, 433
 Continuo, modelo, 116
 Contracción, banda de, necrosis de, 504,504f
 Contractura, 113
 Contragolpe, lesión por, 1304
 Convulsiones, 789
 Corazón, 479-536
 anatomía, 480-483
 arterias coronarias, 481-483,482f, 483f
 miocito, 480-481,480f
 pared cardíaca, 480
 sistema de conducción, 481
 cardiomiopatía, 522-531
 cardiopatía isquémica, 498-508
 cardiopatías congénitas, 488-498
 corazón pulmonar, 508-509
 efecto de la hipertensión, 508
 enfermedades
 adquiridas valvulares y endocárdicas, 509-519
 metabólicas, 521-522
 hipertrofia miocárdica e insuficiencia cardíaca, 483-487,483f,485f
 miocarditis, 519-521
 muerte cardíaca súbita, 531-532
 pericardio, enfermedades del, 533-535
 tratamientos intervencionistas, patología, 535-536
 tumores, 532-533
 Corazón pulmonar, 508-509,591
 agudo, 508
 causas, 509t
 crónico, 508
 Cori, enfermedad de, 1287-1288
 Coriocarcinoma, 211,1377
 Coriónica, vellosidad, biopsia, 256
 Coristoma, 159
 Coriza aguda, 1179
 Córnea. *Véase también* Ojo
 arco lipoide, 1396
 oncocercosis, 1395-1396
 queratopatía en banda, 1396
 trastornos corneales genéticos no
 inflamatorios, 1396
 virus del herpes simple, 1395
 Cornetes, 1178
 Coroideo, plexo, 1300f
 carcinoma, 1372
 papel del, 1298
 papilomas (PPC), 1372,1374f
 atípicos, 1372
 quistes, 1380
 Coronaria
 arteria, 481-483
 localización de infartos, 481,482f
 originada en arteria pulmonar, 496
 trombosis, 451,453f
 circulación colateral, 500
 Coronario, vasoespasmo, 294
 Corti, órgano de, 1196
 Cortical
 hueso, 1200,1201f
 laminar, 1205f, 1206f
 necrosis, 791
 Corticoesteroides, 58,1038,1256
 Corticotropina (ACTH), 1039,1069,1073
 hiperfunción suprarrenal dependiente, 1069
 hiperfunción suprarrenal independiente, 1071
Corynebacterium diptheriae, difteria por, 352
 Councilman o cuerpos acidófilos, 704
 Courvoisier, signo de, 745
 Cowden, síndrome de, 1377
 Cowper, glándulas de, 811
 CpG, islas, 183
 CPPD, enfermedad por depósito de. *Véase* Cálculo, dihidrato de pirofosfato (DPFC), enfermedad por depósito de
 Cráneo, fracturas, 263
 Craneofaringioma (CF), 1039,1044,1045f, 1376,1377
 Creativa, protema, en placas ateroscleróticas, 454
 Crecimiento
 factores
 médula ósea y, 949
 papel en la reparación, 98-101, 100t
 falla, 320
 Crecimiento, hormona de (GH)
 receptor (GHR), 1040
 restitución, 304
 Crecimiento endotelial vascular, factor de (VEGF), 192,388
 Cremallera, cierre de, 194
 Crescendo, angina en, 498
 Cretinismo, 1208-1209
 patología, 1209
 Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (ECJ), 346,1332f, 1333,1333f, 1335
 esporádica, 1335
 hereditaria, 1335
 variable nueva, 1335
 yatrógena, 1335
 Creutzfeldt-Jakob, nueva variante de la enfermedad (ECJv), 346
 Crigler-Najjar, síndrome de, 682
 tipo I,682
 tipo II, 682
 Crioglobulinémica, vasculitis, 785
 Cripta, abscesos, 656
 Cripta de Lieberkühn, 649
 Criptocócica, meningitis, 1323,1323f
 Criptococosis, 397,398f, 399,552-553
 Criptogénica, cirrosis, 689
 Criptorquidia
 características clínicas, 828-829
 factores etiológicos, 828
 patología, 828
 Criptosporidiosis, 411-412
 Crisotilo, 576
 Cristalino. *Véase también* Ojo
 catarata, 1396-1397,1397
 endofalmitis faecoanfláctica, 1397
 presbiopía, 1397
 Crítica
 miopatía en enfermedad, 1294,1386
 polineuropatía en enfermedad, 1386
 Crohn, enfermedad de, 653-656,654f, 655f, 1103
 Cromafines, células, 1074
 Cromo (Cr), 310
 Cromóforas, células renales, carcinoma de, 807,807f
 Cromograninas, 163
 Cromomicosis, 402,403f
 Cromosoma X
 distrofias musculares ligadas, 251-252
 hipofosfatemia ligada, 1230
 ictiosis ligada, 1118-1119
 rasgos
 dominantes ligados, 251,251f
 recesivos ligados, 251,252f, 253
 trastornos ligados, 250-253,251f
 Cromosomas, 221
 anillo, 224
 anomalías estructurales, 223f
 bandas, 222
 deleciones, 224
 estructura, 221,221f

- inversiones, 224
 número
 anormal, 224
 normal, 221
 sondas de ADN etiquetadas con fluoróforo, 221-222,222f
 translocaciones, 222-224
- Cromosómica**
 delección, síndromes, 226t, 228-229
 rotura, síndromes, 229
- Cromosómicas, bandas, 222**
- Crónica**
 arteriopatía por trasplante, 802
 bronquitis, 564-565,565f, 566f
 candidiasis mucocutánea, 139
 colangitis destructiva, 711
 colecistitis, 734,735f
 dermatitis por radiación, 318,318f
 enfermedad granulomatosa, 73
 glomerulopatía por trasplante, 802
 leucemia linfocítica, 211
 nefritis intersticial, 795
 nefropatía por urato, 799
 neumonitis por radiación, 560
 osteomielitis, 1221-1222,1222f
 otitis media supurativa, 1195,1196f
 pancreatitis, 241,739,741-742,743f
 calcificante, 298
 queratopatía acilínica, 1326
 sarcoidosis, 581
 tirosinemia, 718
- Crónica, inflamación, 49,76-77**
 acumulación de macrófagos en, 77f
 células participantes
 células plasmáticas, 77-78,78f
 dendríticas, 78
 foblastos, 78-79
 linfocitos, 77,78f
 monodtos/macrófagos, 77
 neutrófilos, 78
 enfermedades malignas y, 80-81
 lesión y reparación, 79
- Crónicas**
 enfermedades, y atrofia, 4
 polineuropatías axónicas idiopáticas, 1390
- Crónico**
 papiledema crónico, 1408f
 rechazo vascular, 536
- Crouzon, síndrome de, 1170**
- Cruzada, ectopia, 757**
- Cryptococcus neoformans*, 1323
- Cuadruplejía, 1309**
- Cuello, venas del, presión en, 48**
- Cuello glandular, 615**
- Cuerno de ciervo, cálculos en, 800, 800f**
- Cuerpo calloso, agenesia, 1359,1359f**
- Cuerpo extraño, células gigantes, 80,81f**
- “Culebrilla” 341-342,341f, 1327**
- Curling, úlceras de, 617**
- Curvatura menor, 615**
- Cushing, síndrome de, 206,1041,1073f, 1239**
 características clínicas, 1072-1073
 manifestaciones clínicas, 1073f
 vías patógenas, 1070f
- Cushing, úlcera de, 617**
- Cutánea**
 difteria, 352
 larva migrante, 422-423,424f
 vasculitis necrosante (VNC), 1138-1139, 1139f, 1140f
- Cutáneas, quemaduras, 312-313,312f**
- Cutáneos**
 síndromes, 208
 vasos linfáticos, 1117
- D**
- Dalen-Fuchs, nódulos de, 1398**
- Darier, enfermedad de, 1120,1120f**
- Decúbito, úlceras por (úlceras del postrado en cama), 4**
- Defensas mucosas afectadas, 624**
- Defensinas, 73,95**
- Deferente, conducto, 811**
- Deformación, 218**
- Degenerativa, enfermedad articular, 1252**
- Degenerativa (senil), estenosis calcificada, 517**
- Dehiscencia, 102**
- Dejerine-Sottas, síndrome de (SDS), 1390**
- Delacroix, 1208**
- Delgada, extremidad del asa de Henle, 756**
- Delimitados, infartos, 281,292,1309,1310f**
- Dendríticas, células, 122**
- Densidad mineral ósea (DMO), 1227**
- Densos**
 depósitos, enfermedad, 778
 gránulos, 66
- Dental, placa, 1176,1177**
- Dentígeros, quistes, 1177**
- Derecha, insuficiencia cardíaca, 487,721**
- Derecho**
 arco aórtico, 492
 lóbulo hepático, 678
 lóbulo medio, síndrome del, 544
- Derivados, cromosomas, 223f**
- Dermatitis, 317**
 herpetiforme (DH), 1129,1132f, 1133f
- Dermatofibroma, 1165,1165f**
- Dermatofibrosarcoma protuberante, 1165,1166f**
- Dermatofitos, infecciones, 403**
- Dermatofitosis, 1144**
- Dermatografismo, 1136**
- Dermatomiositis, 208,1283,1284-1285,1286f**
 patogenia molecular, 1284-1285
 patología, 1285
- Dermatosis, 826**
 genitales femeninos y, 854-855
- Dermis, 1115**
- Dermolítica (distrófica), forma de epidermolísis ampollosa, 612**
- Derrame, 52**
- Desarrollo**
 anomalías de secuencia, 217
 asociación del, 218
 campos de, 216
 síndrome de, 218
- Desarrollo y genéticos, trastornos, 213-256**
 anomalías cromosómicas y, 221-253
 cánceres infantiles, 265-266
 detección de portadores, 256
 diagnóstico prenatal, 256
 enfermedades mitocondriales, 253-254
 errores morfogénicos y, 215,221
 hereditarios multifactoriales, 255,256
 impronta genética, 254-255
 lactancia y niñez, 256
 magnitud del problema, 214-215,214f
 premadurez y retraso en el crecimiento intrauterino, 256-265
 teratógenos como causa, 215,216f
 términos usados, 213-214
- Descamativa intersticial, neumonía (NDI), 583-584,585f**
- Descompresión, mareos por, 276**
- Desdiferenciado, condrosarcoma, 1245**
- Desgaste, artritis por, 1252**
- Desintoxicación de compuestos extraños, 680**
- Desintoxicantes, enzimas, 18**
- Desmielinizante, neuropatía, 1385**
- Desmielinizantes, enfermedades en el SNC. Véase también Central, sistema nervioso (SNC) encefalomiелitis postinfecciosa y posvacunal, 1337**
 esclerosis múltiple, 1335-1337,1336f
 leucodistrofias, 1337-1338
 neuromielitis óptica, 1337
- Desmina, 163**
- Desmoplástico**
 adenocarcinoma, 160
 melanoma, 1155
- Desmosomas, 1112,1113f**
- Desordenada, fibra roja, 1289**
- Desubcunitizantes, enzimas (DUB), 8**
- Desvanecida, vía biliar, síndrome de, 730,730f**
- Dextrocardia, 497-498**
- Dextrorrotación, 495**
- Diabetes**
 complicaciones secundarias, 1097f
 efectos directos, 1095
 factor de riesgo para aterosclerosis, 453
 incidencia de endocarditis, 515
 respuesta a la insulina, 1091f
- Diabetes insípida, 1224**
 mecanismo, 1045f
- Diabetes mellitus, 1087-1098,1385**
 clasificación etiológica, 1088i
 complicaciones, 1094-1098
 criterios diagnósticos, 1089f
 dependiente de la insulina, 1087
 gestacional, 1087
 hiperglucemia descontrolada, signos y síntomas, 1092f
 no dependiente de la insulina, 1087
 relacionada con la obesidad, tipo 2, 1089f
 tipo 1,1087,1088,1088t, 1092-1094
 etapas patógenas, 1094f
 insulinitis, 1093f
 páncreas, 1094
 tipo 2,1088,1088t, 1089-1092
 actividad metabólica, 1090f
 factores de riesgo, 1089
 páncreas de, 1092f
- Diabética**
 catarata, 1405
 glomeruloesclerosis, 1098f
 iridopatía, 1405
 nefropatía, historia natural de, 1098f
 neuropatía, 1386
 fibras cortas, 1386
 fibras largas, 1386
 retinopatía, 1401-1405,1403f
- Diacilglicerol (DAG), 1095**
- Diáfisis, 1200**
- Diana, fibras, 1291-1293f**
- Diarrea, 655**
 por enteritis, 317
- Diartrólicas, articulaciones, 1250**
- Diastólica, mstrfidenda cardíaca, 487**
- Dietética, restricción sódica, 1074**
- Dietilcarbamacina para toxocariasis,422**
- Dificultad respiratoria aguda, síndrome de (SDRA), 277,291-292,557,558t, 739. Véase también Difuso, daño alveolar (DAD)**
- Difteria, 352, 352f, 1185**

- Difusa
 - encefalomielitis, 1355
 - hemorragia alveolar, 561-562,561t
 - hiperplasia suprarrenal, 1070
 - lesión axónica (LAD), 1305-1307
 - linfocitosis infiltrante, síndrome de, 1390
- Difusas, linfomas de células B grandes (LCBGD), 1010-1011
- Difusión del agua, inversión (IDA), 1312
- Difuso
 - astrocitoma pontino, 1367-1368f
 - bocio
 - atóxico, 1047
 - tóxico, 1050
- Difuso, daño alveolar (DAD), 557-560
 - características clínicas, 559
 - causas, 558-559,558f, 558t
 - aspiración, 560
 - choque, 559-560
 - fármacos, 560
 - paraquat, 560
 - radiación, 560
 - toxicidad por oxígeno, 559
 - fase de organización, 559,559f
 - fase exudativa, 558f, 559
- Difusos
 - astrocitomas, 1364-1368,1367f-1368f
 - islotas, 737
- DiGeorge, síndrome de 139
- Digestiva, hemorragia, causas, 673f
- Digestivos, tumores estrómicos (TED), 626-627, 627f, 646
- Dilatada, cardiomiopatía (CMD), 522
 - factores genéticos en la patogenia, 522,523
 - primaria, 522-524, 525f
 - secundaria, 522,524-526
- Dilatados, linfáticos (lactíferos), 644
- Díploe, 1200
- Diploide, 224
- Dirección, presión de, 267
- Disciforme, queratitis, 1395
- Discitis, 1220
- Disecante
 - aneurisma aórtico, 471-473,472f
 - osteítis, 1232
- Disembrioplásico, tumor neuroepitelial (TNED), 1379,1380f
- Diseminada, coagulación intravascular (CID), 82, 208,690,983, 985f
 - características clínicas, 985
 - fsiopatología, 984
 - patogenia molecular, 984
- Disfagia, 608
- Disfiunción orgánica múltiple, síndrome (SDOM), 288
- Dislipoproteinemias, anomalías moleculares, 457t
- Dismórficos, hongos, 393
- Disnea, 284
 - durante el ejercicio, 487
- Displasia, 12-13,12f, 217
- Displásico, gangliocitoma, del cerebelo, 1377
- Displásico (atípico), nevo, 1149-1159
- Disráficas, anomalías, 216 217
- Disse, espacio de, 679
- Distal, polineuropatía simétrica, 1390
- Distales, axonopatías, 1384
- Distopia, 217
- Distrófica, calcificación, 13,799
- Distrófico, EB, 1128
- Distrofina, 1277,1278f
- Disuria, 358,816,826
- Disyunción, falta de, 224-225
- Diverticulitis, 651
- Divertículo falso, 607
- Diverticulosis, 651
- División, fallas, 217
- DM, proteína cinasa (DMPK), gen, 1280
- Dolicocefalia, 1170
- Dominante
 - gen negativo, 180
 - rasgo fenotípico, 232
- Donovan, cuerpos de, 356,356f, 723
- Dopamina, 1079
- Doppler, estudios de, 1108
- Dosis-respuesta, reacciones
 - impredecibles, 304
 - predecibles, 304
- Down, síndrome de, 1080,1347. *Véase también*
- Trisomía 21
 - región crítica (RCSD), 227
- Dracunculosis (gusano de Guinea), 423-424,424f
- Dressler, síndrome de, 507
- Drogas, abuso
 - definición, 300
 - drogas de consumo por vía intravenosa, 301-302
 - absceso cerebral y, 301,301f
 - complicaciones, 301,301f
 - endocarditis bacteriana y, 301,301f
 - granulomas por talco en el pulmón y, 302,302f
 - drogas ilegales
 - alucinógenos, 300-301
 - anfetamina, 300
 - cocaína, 300
 - disolventes orgánicos, 301
 - heroína, 300
 - durante el embarazo, 302
- Dual, riego sanguíneo, 538
- Dubin-Johnson, síndrome de, 684, 684f
- Duchenne, distrofia muscular (DMD), 252,1277-1280,1279
 - análisis de la distrofina, 1278f
 - características clínicas, 1279-1280
 - patogenia molecular, 1277-1278
 - patología, 1278-1279
- Ductal
 - carcinoma *in situ* (CDIS), con comedonecrosis, 935f, 936f
 - obstrucción, 738
- Duodenales, úlceras, 625
- Duplicación, conductos biliares, 731
- Dupuytren, contractura de. *Véase* Palmar, fibromatosis
- Dural, capa de células del borde (CBD), 1298
- Duret, hemorragias de, 1301, 1301f
- Durotaxis, 102
- E, selectina, 68
- E2, prostaglandina (PGE2), 1228
- E2F, familia, 170
- Eaton-Lambert, síndrome de, 207
- EB simple, 1126
- Ébola, fiebre hemorrágica, 338 u
- Ebstein, malformación de, 496-497
- Ebúrneo, hueso, 1254
- Echinococcusgranulosus*, 429-430,429f, 430f, 1331
 - enfermedad hepática y, 723
- Eclampsia, 789,913
- Ectima, 1144
 - gangrenoso, 365
- Ectopia, 217
 - simple, 757
- Ectópica
 - calcificación, 327
 - tiroides, 1170
- Ectópicas, hormonas, 751
- Ectópico, tejido suprarrenal, 1065
- Ectópicos, uréteres, 812
- Ectropión uveal, 1405
- Edema, 50,52
 - alveolar, 285
 - cerebral, 286
 - cirrosis hepática y, 285
 - filtración capilar, 281
 - formación, mecanismos, 282f, 283f
 - generalizado, 281
 - inflamatorio, 52
 - local, 281
 - metabolismo del sodio y el agua y, 281
 - no inflamatorio, 51
 - obstrucción linfática y, 282,282f
 - papel de la retención de sodio en, 282
 - presión
 - hidrostática incrementada y, 281-282
 - oncótica disminuida y, 282
 - trastornos relacionados, 284t
- Efélides, 1158
- Ehlers-Danios, síndrome de (SED), 236-237
- Eisenmenger, complejo de, 488,489
- ELA. *Véase* Amiotrófica, esclerosis lateral (ELA)
- Elástico, cartílago, 1207
- Electroencefalograma (EEG), 1335
- Electrónica, microscopía, 1092
- Elefantiasis, 282,357,475
- Embarazo
 - efectos de fumar cigarrillos, 917-918
 - incidencia de endocarditis, 515
 - trastornos hipertensivos, 913
 - tumor, 1173
- Emben-Meyerhoff, vía de, 1275
- Embolización, 273
- Embrioblastocitos, 102-103
- Embrionario
 - carcinoma, 1377
 - rabdomiosarcoma, 1188,1188f, 1270
- Emergencia y reincidencia de infecciones, 430-433, 431t-432t
 - agentes de una guerra biológica, 430,432,433t
 - microorganismos extraterrestres, 432-433
- EMFRI. *Véase* Epilepsia miodónica y fibras rojas irregulares (EMFRI)
- EMP. *Véase* Mixopapilar, ependimoma (EM)
- Empiema, 603,1180,1317
 - vesicular, 734
- Encefalitis, 1317-----
- Encefalofacial, Angiomatosis. *Véase* Sturge-Weber, síndrome de
- Enclavada, presión venosa hepática, 691
- Encondroma, 159,1242,1243f
- Encondromatosis, 1214-1215,1214f
 - patogenia molecular, 1214-1215
- Endémico
 - bocio, evoludón patológica, 1049
 - tifus, 385
- Endoarteritis obliterante, 376
- Endocannabinoides, 1082
- Endocárdica
 - fibroelastosis (FEE), 497,497f
 - fibrosis, 648
- Endocarditis, 273,514
- Endocondral, osificación, 1200,1207
- Endocrina, función, 59

- Endocrino, sistema
 características, 38
 corteza suprarrenal
 anatomía, 1065
 hiperfunción suprarrenal, 1069-1074
 hiperplasia suprarrenal congénita, 1065-1067
 insuficiencia cortical suprarrenal, 1067-1069
 tumores suprarrenales mixtos, 1074
- epífisis (pineal)
 anatomía y función, 1079
 neoplasias, 1080
- glándula tiroides
 adenoma folicular, 1055-1056
 anatomía, 1046
 anomalías congénitas, 1046-1047
 bocio atóxico, 1047-1048
 cáncer tiroideo, 1056-1061
 función, 1046
 hipertiroidismo, 1050-1053
 hipotiroidismo, 1048-1049
 tiroiditis, 1053-1055
- glándulas paratiroides
 anatomía, 1061
 fisiología, 1061
 hiperparatiroidismo
 primario, 1062-1064
 secundario, 1064-1065
 hipoparatiroidismo, 1061-1062
- hipófisis (pituitaria), 1038
 adenomas hipofisarios, 1041-1044
 anatomía, 1038-1039
 eje hipotalámico-hipofisario, 1045-1046
 hipófisis posterior, 1044-1045
 hipopituitarismo, 1039-1041
 lesiones no adenomatosas, 1044
- médula suprarrenal y paraganglión
 anatomía, 1074
 feocromocitoma, 1074-1077
 neuroblastoma (NB), 1078-1079
- Endofiebitis, 704
- Endógena, neumonía lipídica, 564
- Endometriomas, 670
- Endorfinas, 1039
- Endoteliales
 células
 papel en procesos de reparación, 84
 vasos sanguíneos y, 437,439-440,439f, 439t, 440f
 células progenitoras (CPE), 440
- Endotelinas, 439
- Endotelio, factor relajante derivado del (EDRF), 62
- Endotóxico, choque, patogenia, 290f
- Endotoxina, 288,347
- Enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC), 146-147
- Enfisema, 565-570
 centrilobulillar, 566,568f, 569
 localizado, 570,571
 panacinoso, 569-570,569
 proteólisis y antiproteólisis, teoría de la, 566,567
 tipos, 568f
- Enofitalmos, 1393
- Entamoeba histolytica*, 1331
- Entérica, fiebre, 359
- Enterobacter*, infección por, 363-364
- Enterohéptica, circulación de la bilis, 681
- Enteropatía, tipo, linfoma de célula T intestinal (LITE), 647
- Enteropática, artritis, 1259
- Enterotoxinas, 347
- Envejecimiento
 atrofia y, 4
 biológico, 40-46
 blastocitos y, 44
 cambios funcionales y estructurales, 41
 estudios experimentales, 41-42
 estudios con cultivos de tejidos, 41
 modelos animales, 41
 telómeros, telomerasa y senescencia, 41
 expectativa de vida, media, 40-41
 factores genéticos y ambientales, 42-44
 factores influyentes, 45t
 impacto del estrés, 43-44
 metabolismo, 44
 p-53 y, 43
 prematuro, enfermedades del, 42-46
 restricción calórica (RC) y, 42,43f
 sirtuinas y, 42-42f
 ubicuitinación y, 8
- Eosinófila
 foliculitis (FE), 1168
 gastritis, 621
 neumonía, 563-564, 563f
 idiopática, 563
 secundaria, 564
 tipos, 563t
 proteína catiónica, 73
- Eosinofilia, 208,422
- Eosinófilo, 1039
- granuloma, 586,1224,1224f
- Eosinófilos, 417
 abscesos, 1224
- Ependimarios, quistes, 1380
- Epéndimo, 1298,1299f
- Ependimoma, 1371,1372f
 anaplásico, 1371
 patología, 1371
- Epidémica, parotiditis, 1189
- Epidémico, tifus, 384, 384f
- Epidérmica, célula de Langerhans, 122
- Epidérmicas, células, 101
 función en el proceso de reparación, 84
- Epidermis, enfermedades de, 1118-1126
- Epidermodisplasia verruciforme, 199,1160
- Epidermoide, carcinoma, 670
- Epidermólisis ampollosa, 91,101,1126-1128,1127
 epidermolítica, 1126,1127f, 1128
 síndrome del iluminador, 1128
 termolítica, 1127f, 1128
 de unión, 1127f, 1128
- Epidermolítica, hiperqueratosis, 1119,1120f
- Epididimitis, 831
 bacteriana, 831f
- Epídídimo, 811
- Epidural, hematoma, 1303-1304,1103f
 características clínicas, 1303-1304
 patología, 1303
- Epífisis, 1200
- Epigenética, 183
 modificación, 106
- Epiglotis, inflamación, 1188
- Epilepsia mioclónica y fibras rojas irregulares (EMFRI), 1290
- Epitelial
 antígeno de la membrana (AME), 1364
 displasia, 659
- Epiteliales
 distrofias, 1396
 quistes de inclusión, 1381
- Epitelial-mesenquimática, transición (TEM), 195
- Epitelioides, hemangioendoteliomas, 599-600,600f
- Epitelioma, 159
- EPOC, 564
- Epstein-Barr, virus (VEB), 200, 343-345,344f, 1255
- Equimosis, 271
- Equinococosis, 429-430,429f, 430f, 1331-1332
- Eréctil, disfunción, 824
- Erisipela, 350, 351f
- Eritema, 317
 indurado (EI), 1143
 infeccioso, 1147
 multiforme (EM), 1129,1131,1133f
 nudoso (EN), 658,1143,1143f
- Eritroblastosis fetal, 260-262
- Eritroides, células precursoras, 949
- Eritroleucemia, 305
- Eritroleucoplaquia, 1173
- Eritromicina, enfermedad de Lyme, 378
- Eritropoyéticas, porfirias, 721
- Eritropoyetina (EPO), 949
- Eritrosedimentación, velocidad (VES), 82
- Erizo indio (EI), 1208
- Erlenmeyer, deformidad en matraz de, 1212
- Erosionadas, laceraciones, 315
- Erosiva, gastritis, 618,618f
- Escabiótico, nódulo, 1148f
- Escafocefalia, 1170
- Escaldada, piel, síndrome de, 348
- Escamas, 257
- Escamosa, metaplasia, 12,12f, 817f, 818
- Escamosas, carcinoma de células (CCE), 159,1221
 cavidad oral, 1174-1175,1174f, 1175f
 esofágico, 613-614,614f
 piel, 1163,1163f
 pulmonar, 594-595,595f
 vesical, 425
- Escamoso
 carcinoma del cérvix, 303
 papiloma, 603
- Escara, 94
- Escarlata, fiebre, 350
- Escherichia coli*, infecciones, 357-359,357f
 diarrea, 357-358
 infecciones de vías urinarias, 358
 meningitis y sepsis en recién nacidos, 359
 neumonía, 358
 sepsis, 358-359
- Escirroso, adenocarcinoma, 160
- Esderodermia, 145-146,146f, 1142,1142f
- Esderoproteínas, 89
- Escoliosis, 1211
- Escorbuto, 325-326,326f, 1210
 características clínicas, 1210
 patogenia molecular y patología de, 1210
- Escrotal, edema, 824
- Escrotales, masas, 823,823f
- Escroto, 1188
- Esencial, hipertensión, 459
- Esenciales, aminoácidos, 327
- Esfingolipidosis, 242-243,243f
- Esfingomielina, 244-245
- Esfínter de Oddi, 737
- Esfuerzo, fractura por, 1217
 características clínicas, 1217
 factores etiológicos, 1217
- Esofágica, perforación, 613
- Esofágicas
 membranas, 607
 varices, 694-695
- Esofágico, carcinoma, 210-211

- Esofágicos, divertículos, 607-608
 epifrénico, 608
 por tracción, 608
 Zenker, 608
- Esofagitis, 609-612
 agentes químicos, 612
 Barrett, 610,611
 enfermedades sistémicas y, 612
 eosinófila, 610,612
 infecciosa, 611-612
 reflujo, 609-610,610f
 yatrógena, 612
- Esófago
 anatomía, 606
 esofagitis, 609-612
 hernia hiatal, 609
 laceraciones y perforaciones, 613,613f
 neopiasias, 613-614,615f
 adenocarcinoma, 614,615
 carcinoma de células escamosas, 613-614,614f
 tumores benignos, 613
 trastornos congénitos, 606-608
 anillos y membranas, 607
 divertículos esofágicos, 607-608
 fístula traqueo-esofágica, 606-607,607
 quistes y duplicaciones, 607
 trastornos motores, 608-609
 aciaasia, 608,608f
 esderodermia, 608-609
 varices esofágicas, 612-613,613
- Esofagogástrica, unión, 606
- Espacio de Disse, 679
- Espástica, paraplejía, hereditaria, 19
- Espectral, cariotipificación, 221-222
- Esperanza de vida, media, 40-41
- Espermáticos, granulomas, 831
- Espermátides, 811
- Espermatocitos, masas escrotales, 824
- Espermatocitos, 811
- Espermatogonia, 811
- Espina bifida, 218,1356-1357
 características clínicas, 1356-1357
 oculta, 1356
- Espinal, atrofia muscular (AME), 1291-1293,1353
- Espinal, médula
 degeneración de fascículos en la enfermedad de, 1354f
 lesión, 1308-1309,1308f
 concusión, 1308
 contusión, 1308
 factores etiológicos, 1308-1309
 transecciones, 1309
 malformaciones, 1357
 características clínicas, 1357
- Espinales, schwannomas periféricos y, 1391
- Espinocerebelosa, neurodegeneración, 1352
- Espiroquetas, 347,374,374t
- Esplénica, flexura, 649
- Esplenomegalia, 695
- Espondiloartropatía, 1256-1259
 artritis
 enteropática, 1259
 psoriásica, 1259
 espondilitis anquilosante, 1258
 síndrome de Reiter, 1259
- Espondilítica, dermatitis, 1139
- Espongiforme, encefalopatía, 1332,1332f
- Espongiosis, 1139
- Esponjosa/peniana, uretra, 811
- Esponjoso, hueso, 1200
 ordinario, 1200,1201f
- Espontánea, peritonitis bacteriana (PBE), 695-696
- Espontáneo
 aborto, 912
 neumotórax, 602
- Esporádica, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 1335
- Esporotricosis, 402,403f
- Esporozoítos, 404
- Espundia, 1181
- Esquelético, músculo, 1273-1294
 desnervación, 1292f-1293f
 atrofia de fibra tipo II, 1293-1294,1293f
 atrofia muscular espinal, 1291-1293
 miopatía en la enfermedad crítica, 1294
 distrofias musculares, 1277f
 cinturas de las extremidades, 1280
 congénitas, 1280
 de Duchenne, 1277-1280,1279f
 distrofia miotónica, 1280-1281
 facioescapulohumeral, 1281
 oculofaríngea, 1281
 síndromes de nudeótidos repetidos, 1280
- embriología y anatomía
 estructura miofibrilar, 1273-1274
 tipos de miofibrillas, 1274-1276
- enfermedades metabólicas hereditarias
 deficiencia de desaminasa de mioadenilato, 1290
 enfermedades mitocondriales, 1289-1290,1290f
 enfermedades por almacenamiento de glucógeno, 1287-1288
 miopatías lipídicas, 1288-1289,1289
 parálisis periódica familiar, 1290-1291
- miastenia grave, 1285-1286
- miopatías congénitas
 enfermedad del núcleo central, 1281-1282,1282f
 miopatía del bastón, 1282-1283,1282f
 miopatía nuclear central, 1282f, 1283
 miopatías inflamatorias, 1283
 dermatomiositis, 1284-1285,1286f
 miositis de cuerpos de inclusión, 1284
 polimiositis, 1284,1284f
 vasculitis, 1285
- músculo estriado normal, 1274f
- rabdomiólisis, 1291
- reacciones patológicas generales, 1276-1277
- regeneración, 1277
- síndrome de Lambert-Eaton, 1286,1287
- Esquistosomiasis, 278,424-425,425f
 características clínicas, 426f
 hepática, 425,427f
 urogenital, 425
 vejiga y, 425
- Esquizocefalia, 1359
- Estables, células, 105,106
- Estaflocócica, envenenamiento con comida, 348
- Estafilococos, 347
- Estallada, fractura, 1393
- Estasis, dermatitis, 473
- Esteatohepatitis, 720
- Esteatorrea, 711
- Estenosis, 449,606
- Esteroides, miopatía, 1294
- Esteroides, hormonas, y cáncer, 187
- Estertores, 284
- Estímulo-respuesta, acoplamiento, 74
- Estómago
 anatomía, 615-617,616f
 glándulas, 615
 gástricas, tipos celulares, 615-617
- regiones, 615,615f
- bezoares, 631
- cáncer de, 211
- enfermedad ulcerosa péptica, 622-626
- gastritis
 aguda, 617-618
 crónica, 618-622
 neopiasias benignas, 626-627
 trastornos congénitos, 617
 tumores malignos, 627-631
- Estornudos, 377
- Estrato
 basal, 1112
 córneo, 1112
 espinoso, 1112
 granuloso, 1112
- Estrechamiento, 638
- Estrechamientos, uniones, 102
- Estrecheces, 317
- Estrelladas, células, 679
- Estreptocócica, neumonía, en recién nacido, 548
- Estreptococos, 347
- Estreptolisinas S y O, 349
- Estrés
 proteínas, 62
 úlceras y erosiones, 617
- Estriatonigral, degeneración, 1350
- Estrógeno, 163
 función, 1228
 receptor a (RE-1), 1227
- Estroma, 86
 corneal, distrofias, 1396
- Estrongiloidosis, 421-422,421f
- Estruvita, 800
- Etanol
 efectos nocivos. Véase Alcohólica, hepatopatía pancreatitis inducida por, 739
- Euploide, 224
- Eventraciones, 112
- Ewing, sarcoma de, 1247-1248,1248f
 características clínicas, 1248
 patología molecular, 1247
 patología, 1248
- Exantemas, 1147
- Exoftalmos, 1224,1394
 hipertiroidismo y, 1394
- Exógena, neumonía lipídica, 564,564f
- Experimental, encefalitis alérgica (EAE), 1336
- Expleomórfico, adenoma, carcinoma de, 1191
- Extracelular, matriz (MEC)
 expresión de moléculas hícticas, 92t
 matriz provisoria, 86
 membrana basal, 86,86f, 87t
 procesos de reparación, 86-92
- tejido conjuntivo, 86f
 colágeno, 87,88t, 89,89f
 constituyentes que no son de colágeno, 90t
 fibras de elastina y elásticas, 89-91
 glucoproteínas de la matriz, 91
 glucosaminoglucanos, 91
 hialuronano, 91
 proteoglucanos, 91-92
- Extrafusales, fibras, 1273
- Extraganglionar, linfoma de célula T, zona marginal, 600
- Extrahepática
 colestasis, 685
 obstrucción biliar, 686
- Extrahepáticas, manifestaciones, hepatitis C, 703
- Extrahepáticos, conductos biliares, cáncer de, 736
- Extralobular, secuestro, 541,541f

- Extramamaria, enfermedad de Paget, 670
 Extrasuprarrenal, sistema nervioso simpático, histogénesis de tumores, 1074f
 Extraventricular, neurocitoma, 1377
 Extremidades, deformidades con reducción de, 218
 Extrínseca
 apoptosis, 31. *Véase también* Apoptosis
 asma, 570
 Exudado, 52
 Exudativa, retinopatía diabética, 1403
 Exudativas, placas, 649
 Exudativo, desprendimiento retiniano, 1406
 Eyección, fracción de, 483
- F**
 Fabry, enfermedad de, 253» 530
 Facial
 celulitis, 353
 parálisis del nervio, 263
 Facioescapulo humeral, distrofia muscular (DFEH), 1281
 Facoanafláctica, endofitalmitis, 1397
 Facomatosis, 199
 Factor VIII
 antígeno relacionado con, 164
 deficiencia. *Véase* Hemofilia A
 Facultativos, anaerobios, 347
 Fagocitos, 70
 Fagocitosis, 70
 Fagolisosoma, 70
 Fagosoma, 70
 Falopio, trompas
 anatomía, 884
 embarazo ectópico, 885
 salpingitis, 884
 tumores, 885
 Falso, signo de localización, 1301
 Falsos, aneurismas del ventrículo izquierdo, 506,506f
 Familiar
 cáncer pancreático, 744
 distrofia corneal epitelial, 1396
 fiebre mediterránea (FMF), 675
 hipercolesterolemia, 239,457
 hipoparatiroidismo, 1061
 aislado, 1061
 parálisis periódica, 1290-1291
 patogenia molecular, 1290-1291
 polineuropatía amiloideótica (PAF), 1106
 Familiares
 adenomas hipofisarios aislados (AHFA), 1041
 tendencias, 623
 Fanconi, síndrome de, 1230
 Fármacos
 esofagitis relacionada con, 612
 hepatitis autoinmunitaria inducida por, 720
 lesión hepática inducida por, 718-720,719f
 características, 718
 colestasis, 718
 hepatitis, 720
 hígado graso, 720
 necrosis hepatocelular zonal, 718
 pénfigo inducido por, 1126
 Fasciopsiosis, 428
 Fasciolosis, 427-428
 Fase tardía, respuestas, 128
 Fatal, insomnio familiar, 346
 Fecal, sangre oculta, 669
 Felones, 348
 Femenina, uretra, 811
 Femenino, sistema reproductor
 ciclo menstrual, 870-871
 embriología, 848
 enfermedades infecciosas, 849f
 infecciones genitales, 848-852
 ovario, 885-901
 peritoneo, 901-905
 placenta, 905-911
 trompas de Falopio, 884-885
 útero, 869-870
 vagina, 858-869
 vulva, 852-858
 Femeninos, genitales externos, 1067
 Feminización, 691
 Fémur, anatomía, 1202f
 Fenciclidina (PCP), 301
 Fenestra, 69
 Fenilcetonuria (PKU), 234,248-249,1339
 Fentanilo, 300
 Feocromocitomas, 1075,1075f
 características clínicas, 1075-1076
 patología, 1075
 Ferritina, 24,713
 Ferroportina, 713
 Fetal
 síndrome de alcoholismo, 219,300
 síndrome de hidantoína, 218-219
 Fetales, anomalías del tubo neural (DTN), 324,325
 FGF, receptor 3 (FGFR-3), 1208
 Fibrilares
 colágenos, 89
 paciones, 89
 Fibrilina, 91
 Fibrillas
 de fijación, 101
 proteínicas
 características
 clínicas, 1107-1108
 morfológicas, 1106-1107
 clasificación clínica, 1102-1106
 fallo orgánico, 1107-1108
 tratamiento, 1108-1109
 Fibrinoide, necrosis, 28,28f, 463
 Fibrinólisis, mecanismos, 444,444f
 Fibrinosa, pericarditis, 514,534
 Fibrinoso, exudado, 52,52f
 Fibroadenoma, 160
 Fibroblastos
 factor de crecimiento (FGF), 1203,1208
 focos, 582
 función de, procesos de reparación, 84
 Fibrocartilago, 1207
 Fibrodysplasia osificante progresiva, 1219
 Fibrohistiocíticos, tumores, 1165-1166
 Fibrolaminar, carcinoma hepatocelular, 728,728f
 Fibromas, 161
 Fibromatosis, 933f, 1267-1268,1267f
 palmar, 1267
 patogenia molecular, 1267
 patología, 1267-1268
 peniana, 1267-1268
 plantar, 1267
 Fibromuscular, displasia, 463-464,786
 Fibronectina, 91
 Fibrosa
 anomalía cortical. *Véase* No osificante, fibroma
 displasia, 1238-1239,1239f
 características patológicas y clínicas, 1238-1239
 patogenia molecular, 1238
 síndrome de McCune-Albright, 1239
 Fibrosante, forma, 583
 Fibrosarcoma, 159,1268,1268f
 congénito, 1268
 Fibrosis, 87,107
 Fibroso, tapón, 450
 Febre, 312
 Filadelfia, cromosoma, 173
 Filarías, infecciones por nematodos, 417-419
 Filariosis oculta, 418
 Filiforme, papila, 1170
 Filoides, tumor, 931,932f
 Filopodios, 84
 Fisher, síndrome de, 1386
 Física, oncogenia
 asbestos, 203-204
 cuerpos extraños, 204
 influencias dietéticas, 204-205
 radiación ultravioleta, 203
 Físicas, lesiones, 314
 abrasiones, 314
 contusiones, 314
 heridas, 315,315
 laceraciones, 315
 Fisiológica, hipertrofia, 484
 Fístulas, 655,669
 Fitobezoares, 631
 Flagelados, 404
 Flebotrombosis, 474
 Fleurette, 1414
 Fiexner-Wintersteiner, rosetas, 1414
 Flujo retrógrado, 291
 Flujo, citometría de, 126
 Fluorescencia, hibridación *in situ* con (FSH, por su sigla en inglés), 173,221
 Focal
 enfisema por polvo, 569
 glomeruloesclerosis segmentaria (GESF), 766-768,766f, 767
 glomerulonefritis
 lúpica proliferativa, 780
 segmentaria, 516
 hiperplasia nodular (HNF), 726,726f
 Focomelia, 218
 Foliada, papila, 1170
 Folicular
 carcinoma tiroideo (CTF)
 características clínicas, 1059
 patología, 1058-1059
 hiperplasia, 1003
 hiperqueratosis, 321
 Foliculares
 adenomas, 1055,1056f
 células dendríticas (CDF), 120,121f, 999
 sifilides, 376
 Folículo, estimulante del, hormona (FSH), 1039,1044
 Fosa oval, 489
 Fosfatidilserina (FS), 30
 Fosfato
 diabetes por, 1230
 síndrome de ayuno de, 1230
 Fosfatoinas, 1230
 Fosfofructocinasa (PFK), 1288
 Fosfolipidosis, 720
 Fosforribosilhipoxantina, transferasa de (HPRT), 1261
 Fosforribosilpirofosfato (FFRPF), 1261
 Fotofobia, 1409
 Fototerapia, 685
 Fractura, 1215-1217
 cicatrización, 1215-1217,1216f
 primaria, 1217
 compresión, 1215
 definición, 1215
 espiral, 1215

- falta de unión, 1217
- fase
 - inflamatoria, 1215
 - remodelado, 1215
 - reparadora, 1215
- seudoartrosis, 1217
- por tensión, 1217
- transversa, 1215
- Frágil, sitio, 252
- Frambesia, 377-378
- Fransdella tularensis*, tularemia por, 369-370
- Frataxina, 1352
- Frénico, parálisis del nervio, 263
- Fresa, hemangioma en, 475
- Friedreich, ataxia de, 234,1352f
 - características clínicas, 1352
 - epidemiología, 1352
 - patogenia molecular, 1352
 - patología, 1352
- Frío, absceso, 1223
- Frontal, prominencia, 1231
- Frontotemporales, degeneraciones lobulares (DLFT)
 - características clínicas, 1348
 - patología, 1348-1349
- Fuchs, distrofia corneal endotelial, 1396
- Fulminante, hepatitis, 704
- Fumar tabaco, hábito, 293-297
 - bronquiolitis respiratoria, 584,585f
 - cáncer, 295,295f
 - pulmonar, 295
 - tasa de muerte por, 295f
 - cáncereslaríngeos, 1189
 - carcinoma gástrico y, 628
 - efecto en el peso al nacer, 296f
 - enfermedad cardiovascular por, 294-295, 294f
 - enfermedades no neoplásicas por, 295,296f
 - enfisema y. *Véase* Enfisema
 - factor de riesgo para aterosclerosis, 453
 - fumar tabaco ambiental, 297
 - función reproductora femenina y, 295-296
 - metaplasia y, 12
 - mortalidad por, 293-294,294f
 - síndrome de tabaco fetal, 296-297,296f, 297
 - úlceras pépticas, 623
- Fungiforme, papila, 1170
- Furúnculos (forúnculos), 348
- Fusoespiroquetosis, 1171

- G
- G, proteína, vías, 74,74f
- Galactosemia, 717
- GAM. *Véase* Mielina, glucoproteína asociada con (GAM)
- Gammapatía, 1351
- Gamna-Gandy, cuerpos de, 695
- Ganancia de función, mutaciones, 174
- Ganancia de peso, 1083f
- Gangliocitoma, 1377
- Ganglioglioma, 1379
- Ganglioneuroma, 1079f
- Gangrena, 272
 - pulmonar, 549
- Gangrenosa, colecistitis, 734
- Gardnerella*, 850
- Gardnerella vaginalis*, 850
- Garganta, dolor de, 349
- Gargolismo, 246
- Gaseosa, gangrena, 365,366f, 367
- Gasto energético diario total (GEDT), 1081
- Gástricas, úlceras, 624-625, 625,625f, 626f
- Gástrico
 - adenocarcinoma, 159,160f
 - cáncer, 627-631
 - avanzado, 629
 - características clínicas, 630
 - epidemiología, 627-628
 - etiología, 628-629
 - inicial, 629-630,630f
 - tipos, 131f
- Gástricos, pólipos, 627,628f
- Gastrocnemio, músculo, 1276
- Gastrointestinal
 - ántrax, 371
 - obstrucción, causas, 673f
- Gaucher, enfermedad de, 243-244,243f, 530, 1238, 1338
 - fallo dei remodelado, 1238
 - fracturas patológicas, 1238
 - lesiones osteoesderóticas, 1238
 - osteomielitis y artritis séptica, 1238
 - osteonecrosis corticomedular, 1238
 - pérdida ósea localizada difusa, 1238
- Gen, definición, 179
- Generalizada, bronquiectasia, 544
- Genética
 - anticipación, 233,253
 - impronta, 254-255
- Genéticas, chaperonopatías, 10
- Genéticos, trastornos, 213-256. *Véase también*
- Desarrollo y genéticos, trastornos
- Génica, amplificación, 172
- Genital
 - actinomicosis, 853
 - herpes, 1327
- Genitales
 - crestas, 802
 - infecciones, 848
 - transmisión sexual, 848-853
- Genoma, asociación amplia con (AAG), 1084
- Germinial, hemorragia de la matriz, 1360
- Germinales, células, 811
 - tumores (TCG), 1080,1376
- Germinoma, 1376-1377,1378f
- Gerstmann-Straüssler-Scheinker, síndrome de (GSS), 346,1333
- Gestacional
 - coriocarcinoma, 920-922
 - diabetes, 1087
 - características clínicas, 916
 - patogenia molecular, 916
 - enfermedad trofoblástica, 918-921
- Ghon
 - complejo de, 388
 - foco, 388
- Giardiosis, 412
- Gigante
 - arteritis de célula, 466,466f, 785
 - hepatitis de célula, 724,724f
- Gigantes, tumor de células (TCG), 1246-1247,1247
 - características dínicas, 1247
 - patogenia molecular, 1246
 - patología, 1246-1247
- Gigantismo, 1042
- Gilbert, síndrome de, 682
- Ginecomastia, 10,691,945
- Glandular, tularemia, 370
- Glanzmann, trombastenia, 980
- Glaucoma, 1409. *Véase también* Ojo
 - cabeza del nervio óptico en, 1410
 - congénito, 1409-1410
 - definición, 1409
 - inicio primario en el adulto, 1410-1411
 - patogenia, 1410f
 - presión infraocular incrementada, efectos de, 1411
 - secundario, 1411
 - tensión baja, 1411
 - tipos, 1409-1411
- Glial, proteína ácida fibrilar (PAFG), 163,1297
- Gliales, inclusiones citoplasmáticas, 1350
- Gliomas, 1366f
- Gliomatosis cerebral, 1364
- Global, isquemia, 1309
 - mecanismos de lesión, 1309f
- Globoide, célula, leucodistrofia, 1337
- Glóbulos rojos (GR), 952
 - estructura, 952,952f
 - función, 952
 - normales, 952
 - promedio de vida, 952
- Glomerular
 - amiloide
 - amiloide AA, aspecto microscópico, 1107
 - microfotografía electrónica, 1106f
 - formación en media luna, 764
 - membrana basal (MBG), 755,755f
- Glomo, tumor del, 476,476f
- Glucagonomas, 749
- Glucógeno, 20
 - enfermedades por almacenamiento del, 717, 1287-1288
 - glucogenosis tipo II, 1287,1287f
 - glucogenosis tipo III, 1287-1288
 - glucogenosis tipo V, 1288
 - glucogenosis tipo VII, 1288
- Glucogenólisis, 680
- Glucogenosis (enfermedades por almacenamiento de glucógeno), 247-248
- Gluconeogénesis, 680
- Glucosa
 - homeostasis de, 680
 - péptido insulino-trópico dependiente de (PIDG), 1091
 - regulación, i090f
 - toxicidad, 1090
- Glucosaminoglucanos, 91,245-246,1100,1206-1207
- Glucosilación avanzada, productos finales (PFGA), 1095
- Glutatión, peroxidasa de (GPX), 18,19
- Golpe, lesión por, 1304
- Gomas, 220,1171
- Gomori, tinción tricrómica, 1283
- Gónadas,318
- Gonadoblastoma, 899
- Gonadotrópicos, síndromes, 206
- Gonadotropina, deficiencia de hormona liberadora de (GnRH), 1041
- Gonadotropinas, 811
- Gonococos. *Véase* *Neisseria gonorrhoeae*
- Gonorrea, 354-356,355f, 356f
 - genitales femeninos, 849
- Goodpasture, síndrome de, 130-131,131f, 562, 562f
- Gota, 1260-1263,1262f, 1263f
 - artritis gotosa aguda, 1261
 - características dínicas, 1261
 - epidemiología, 1261
 - hiperuricemia asintomática, 1261
 - patogenia, 1260f
 - molecular, 1260
 - patología, 1261
 - período intercrítico, 1261
 - primaria, 1260

- saturnina, 1261
 secundaria, 1261-1263
 tofácea, 1261
 Gotoso, tofo, 799
 Gramnegativas, bacterias, 347
 Grampositivas, bacterias, 347
 Gran altura
 edema pulmonar de, 314
 encefalopatía de, 314
 Granulación, tejido, 93,94-95,98f
 Granulocíticas, células precursoras, 949
 Granulocitos-macrófagos, colonia de, factor estimulante (GM-CSF, por sus siglas en inglés), 1228
 Granuloma
 anular, 1141-1142, U42f
 formación, 79,80f
 inguinal, 356-357,356f, 850
 Granulomatosa
 cistitis, 816
 colitis, 653
 dermatitis, 1140
 gastritis, 621
 inflamación, 79-80,80f
 linfadenitis, 372
 Gránulos a, 66
 Granulovacuolar, degeneración, 1346,1346f
 Grasa
 acumulación, 1083f
 almacenamiento, 20
 embolia, 1312,1313f
 embolismo por, síndrome, 277-278,278f
 necrosis, 27,27f, 925
 Graso, hígado, 20, 707
 Grave
 inmunodeficiencia combinada (ICG), 140
 síndrome respiratorio agudo, 335
 traumatismo, 617
 Graves, enfermedad de, 1050,1050f, 1051,1052f
 autoanticuerpos, 1050
 dermopatía, 1052
 manifestaciones clínicas, 1052f
 mecanismos inmunitarios, 1051f
 Gripe, 334-335
 virus de, 556
 Gris
 hepatización, 546
 médula, 1202
 síndrome plaquetario, 981
 Gruesa, extremidad ascendente (del asa de Henle), 756
 Grupo B, infecciones estreptocócicas, 351-352
 Guillain-Barré, síndrome de, 1386,1387
 Gusanos planos, 417,636

H
 H, fístula tipo, 607
 H, zona, músculo estriado y, 1273
 Habituales, consumidores de drogas intravenosas, 515
Haemophilus ducreyi, 356,825
Haemophilus influenzae, infecciones por, 353,1318
 Hageman, factor de, activación del, 53-54, 54f
 Hamartomas, 159,159f, 533
 Hamartomatosas, proliferaciones, 665
 Hamman-Rich, enfermedad de, 558
 Hand-Schüller-Christian, enfermedad de, 586,1224
 Hansen, enfermedad. Véase Lepra
 Haploide, 224
 insuficiencia, 235
 Haptenos, 1139
 Haptotaxis, 61,101,102
 Hashimoto, tiroiditis de (TH), 1053
 características clínicas, 1053-1054
 crónica. Véase Autoinmunitaria, tiroiditis, crónica
 mecanismos inmunitarios, 1051f
 patología, 1053
 Havers
 canales de, 1203
 sistema de, 1205
 HCL Véase Langerhans, célula, histiocitosis de (HCL)
 Heath y Edwards, sistema de gradación de la hipertensión arterial pulmonar, 590-591
 Heberden, nódulos, 1254
 Hedgehog, señalización de, 1215
 Hefastina, 713
Helicobacter pylori, 618
 gastritis y, 618-620,619
 HELLP, síndrome, 915
 Hemangioblastomas (HB), 1377,1378f
 Hemangioendotelioma, 476
 Hemangiomas, 475-476,726-727,726f
 Hemangiopericitoma, 477
 Hemartros, 271
 Hematocele como masas escrotales, 824
 Hematógena
 osteomielitis, 1220,1221f
 absceso de Brodie, 1220
 características clínicas, 1222
 cloaca, 1220
 factores etiológicos y patología, 1220
 involucro, 1220
 secuestro, 1220
 pielonefritis, 794
 Hematógenas, metástasis, 166,167
 Hematológicas, enfermedades malignas, 1228
 Hematológicos, trastornos, 1177
 Hematoma, 271,314
 Hematomielia, 1309
 Hematopoyéticos, blastocitos, 116, 948
 Hematoxilina y eosina, 1042
 Hemiesferización, 1208
 Hemihipertrofia, 1211,1212
 Hemocroniatosis, 727,1264
 Hemodinámicos, trastornos, 267-292
 choque, 287-292
 polimorfismos genéticos, 289
 síndrome de disfunción orgánica múltiple, 289-292
 síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, 288-289
 edema, 281286
 acumulación líquida en las cavidades corporales, 286
 cerebral, 286
 cirrosis y, 285
 insuficiencia cardíaca congestiva, 282,284
 pulmonar, 284-285
 síndrome nefrótico, 285-286
 embolismo, 274-278
 arterial pulmonar, 274-276
 arterial sistémico, 276-278
 infarto, 278-281
 pérdida y sobrecarga líquida, 286-287
 deshidratación, 286-287
 sobrehidratación, 287
 perfusión, 268-271
 hemorragia, 270-271,271f
 hiperemia, 268-270,269f, 270f
 trombosis, 271-274
 cardíaca, 272-273
 sistema arterial, 271-272-, 272f
 sistema venoso, 273-274,274f
 Hemofagocíticos, trastornos, 1030,1030f
 Hemofilia, 1264
 Hemofilia A, 252,981-982
 Hemofilia B, 982
 Hemoglobina, eritrocitos y, 953
 Hemolítica, anemia, 299
 Hemolítico-urémico, síndrome, 357,980
 Hemopericardio, 271,286
 Hemoperitoneo, 271
 Hemosiderina, 24,713
 macrófagos cargados de, 1265
 Hemosiderosis, 24
 Hemostasia, 974f
 definición, 441
 Hemostásicos, trastornos, 975
 causas principales del sangrado, 976f
 trastornos plaquetarios, 976
 vasos sanguíneos y, 975
 disfunción extravascular, 975
 disfunción vascular, 976
 púrpura de Henoch-Schönlein, 976
 síndrome de Rendu-Osler-Weber, 976
 Hemotórax, 271,603
 Hendido
 diafragma, 756
 oído medio, 1195
 Henle, asa de, extremidad descendente, 756
 Heno, fiebre del, 128,1179
 Henoch-Schönlein, púrpura de, 785
Hepar lobatum, 723
 Hepática
 amiloidosis, 1107f
 arteria, 678
 clonoroquiosis, 427,427f
 congestión, 721
 pasiva aguda, 721
 pasiva crónica, 721,721f
 encefalopatía, 1340
 enfermedad, 425, 427f
 venooclusiva, 693
 esquistosomiasis, 723
 flexura, 649
 regeneración, 681
 resistencia a insulina, 1085
 vena
 gradiente de presión, 691
 trombosis, 693
 Hepáticas, venas, 678
 Hepático
 ácido, 678-679,679f
 zona 1,679
 zona 2,679
 zona 3,679
 angiosarcoma, 720
 hidrotórax, 696
 infarto, 721-722
 trasplante, 730,730f, 731f, 1109
 rechazo agudo, 730,730f
 rechazo ductopéptico crónico, 730,730f
 Hepáticos
 adenomas, 720,725-726,725f
 quistes, 759
 sinusoides, 678
 Hepáticos, tremátodos, 723
 Hepatitis A, virus (VHA), 697,697
 Hepatitis B
 antígeno central (HBcAg), 698,701
 antígeno e (HBeAg), 698,701
 antígeno superficial (HBsAg), 698,699
 virus (VHB), 200-201,697-701,698f, 699f, 700f, 701f

- Hepatitis C, virus (VHC), 200-201,702-703,702f, 703f
- Hepatitis D, virus (VHD), 701-702
- Hepatitis E, virus (VHE), 703-704
- Hepatobiliar, 1086
- Hepatoblastoma, 729-730,729f
- Hepatocelular, carcinoma (CHC), 303,727-728,728f
- Hepatocitos, 679,680f
- funciones, 679
 - almacenamiento, 680
 - catabólica, 680
 - excretora, 680
 - metabólica, 680
 - sintética, 680
 - superficie
 - canalicular, 679
 - lateral, 679
 - sinusoidal, 679
- Hepatolenticular, degeneración. Véase Wilson, enfermedad de (EW)
- Hepatoma, 160
- Hepatopulmonar, síndrome, 696
- Hepatorrenal, síndrome, 696
- Hepatotoxinas, 39-40,40f
- Hepcidina, 713
- Hereditaria
- ECJ, 1335
 - hemocromatosis (HH), 24,712-715,713f, 714
 - intolerancia a la fructosa, 717
 - neuropatía con riesgo de parálisis por presión (NHPP), 1390
 - osteochondromatosis múltiple (OMH), 1211
- Hereditarias
- afecciones, 544
 - enfermedades del tejido conjuntivo, 235-239
 - enfermedades metabólicas
 - deficiencia de desaminasa de mioadenilato, 1290
 - enfermedades mitocondriales, 1289-1290, 1290f
 - enfermedades por almacenamiento de glucógeno, 1287-1288
 - miopatías por lípidos, 1288-1289,1289f
 - parálisis periódica familiar, 1290-1291
 - neoplasias intracraneales, 1381-1383
 - neuropatías, 1389-1390
 - motora y sensorial (NMSH), 1389t
- Hereditario
- angioedema, 1136
 - cáncer colorrectal sin poliposis (CCHSP), 669, 669t
 - fibrinógeno, 1106
- Herida
- contracción, 102
 - fuerza, 102
- Heridas que no cicatrizan, 87
- Hermansky-Pudlak, síndrome de, 981
- Hernia central, síndrome, 1301
- Heroína, 300
- Herpangina, 1172
- Herpes
- encefalitis por, 342
 - hepatitis por, 342
 - virus del, 219-220,1327-1328
 - patología, 1327-1328
- Herpes simple, 556
- encefalitis por, 1327f
 - tipo 2,851
 - virus (VHS), 342-343,342f, 342t, 343f, 1395
- Herpes zoster, virus (VHZ), 1327
- Heterocigosidad, pérdida de la (PH), 172
- Heteroplasmia, 253
- Heterotopias, 217,265,1359
- Heterotópica
- calcificación, 1219
 - distrófica, 1219
 - metastásica, 1219
 - osificación (OH), 1218-1219
- Hialina
- arterioesclerosis, 462
 - arterioesclerosis, 462, 786
 - enfermedad de membrana, 259,259f
- Hialinas, membranas, 259,559
- Hialino, 13
- cartílago, 1207
- Hialinosis, 767
- Hialuronano, 91
- Hiatal, hernia, 609,609f
- por deslizamiento, 609
 - paraesofágica, 609
- Hidranecfalia, 1360
- Hidrocefalia, 1302-1303,1302f
- características clínicas, 1302-1303
 - comunicante, 1302
 - ex vacuo, 1302
 - no comunicante, 1302
 - obstruktiva, 1302
 - presión normal, 1302
- Hidrocele, masas escrotales por, 824
- Hidrógeno, peróxido de, 17-18
- Hidromielia, 1357
- Hidropericardio, 281
- Hidroresia, 1197
- fetal, 262,262f
 - vesicular, 733,734f
- Hidrópica, hinchazón, 14-15,14f
- cambios subcelulares, 14-15,15f, 16f
 - célula hepática e, 14,14f
- Hidrostática, presión, 51
- Hidrotórax, 281, 603
- Hidroxilo, radicales
- daño del ADN y, 18
 - interacciones con las proteínas y, 18
 - formación, 18,18f
 - peroxidación de lípidos por, 18,18f
- 25-Hidroxivitamina D, 1229
- Hierro, 310
- anemia por deficiencia de, 660,669
 - síndromes por sobrecarga, 24,712-715
 - causas, 714t
 - hemocromatosis hereditaria, 712-715,713f
 - sobrecarga de hierro secundaria, 715
- Hifa, 393
- Hígado
- anatomía, 678,678f
 - ácino hepático, 678-679
 - hepatocito, 679
 - lobulillo hepático, 678, 679f
 - sinusoide hepático, 679
 - cirrosis, 688-689
 - biliar primaria, 710-711
 - infancia en la India, 718
 - colangitis esclerosante primaria, 711-712
 - enfermedad por hígado graso no alcohólico, 710
 - funciones, 679-781
 - hepatitis
 - autoinmunitaria, 706-707
 - viral, 696-706
 - hepatopatía alcohólica, 707-710
 - hipertensión portal, 691,692f
 - complicaciones, 694-696
 - intrahepática, 691-693
 - postsinusoidal, 693-694
 - presinusoidal, 693
 - infecciones bacterianas, 722
 - infestaciones parasitarias, 722-723
 - insuficiencia hepática, 689-691, 689f
 - cirrosis, 691
 - coagulación, defectos, 690-691
 - encefalopatía hepática, 690
 - hipoalbuminemia, 691
 - ictericia, 690
 - lesión hepática inducida por fármacos, 718-720
 - metabolismo de bilirrubina e ictericia, 681-688
 - bilirrubina conjugada, transporte reducido de, 682-684
 - captación hepática disminuida de la bilirrubina, 682
 - catabolismo del hemo, 681
 - conjugación disminuida de la bilirrubina, 682
 - flujo biliar canalicular reducido, 685-688
 - ictericia neonatal, 685
 - sepsis, 684-685
 - sobreproducción de bilirrubina, 682
 - porfirias, 720-721
 - síndromes
 - colestásicos de la infancia, 723-725
 - de sobrecarga de hierro, 712-715
 - trasplante, 730,731f
 - trastornos
 - hereditarios relacionados con la cirrosis, 715-718
 - vasculares, 721-722
 - tumores
 - benignos, 725-727
 - maligmos, 727-730
- Hígado graso agudo del embarazo (HGAE), 916-917
- Hiliares, colangiocarcinomas, 729
- Hipema, 1405
- Hiperbilirrubinemia, 681,682,683f
- Hipercalcemia, 13,206,327
- Hipercapnia, 284
- Hipercoagulabilidad, 985
- adquirida, 986
 - hereditaria, 985-986
 - trombosis, 985
- Hiperemia, 52
- Hiperesplenismo, 270,299,695,980
- Hiperestrogenismo, 691
- Hiperfenilalaninemia, 249
- Hiperfosfatemia, 1233
- Hiper-IgM, síndrome, 139
- Hiperparatiroidismo, 1228
- características clínicas, 1064f
 - primario, 1064f
 - secundario, 1064f
- Hiperplasia, 10-12,817f, 1185
- demanda funcional y, 11
 - estimulación hormonal y, 10
 - glándulas paratiroides, 11
 - lesión crónica y, 11
 - linfoide, 11
 - médula ósea, 11f
 - piel, 11, 11f
- Hiperprolactinemia, 1042
- Hipersecreción de ácido gástrico, 617
- Hipersensibilidad
- angitis por, 465,1138
 - neumonitis, 304,579,580f, 581f
 - reacciones de, 127
 - clasificación, 127,127t
 - tipo 1, 128-129,129

- tipo II, 129-131,130f, 131f
 tipo III, 131-134,132f,133f
 tipo IV, 134-136,134f, 135f, 136f
 respuesta, 125
- Hipertensión**
 causas, 461
 enfermedad vascular, 458-463
 factor de riesgo de aterosclerosis \geq , 453
 factores contribuyentes, 459-461,460f
 paradoja protrombótica, 461
 patogenia, 461-462
 patología, 462-463
- Hipertensiva**
 cardiopatía, 508,508f
 encefalopatía, 1312
 hemorragia intracerebral, 1313
 retinopatía, 1400-1401,1402f
- Hipertermia**, 311-312
 quemaduras
 cutáneas, 312-313
 grosor parcial, 312-313
 grosor total, 313
 eléctricas, 313,313f
 por inhalación, 313
 sistémica, 312
- Hipertiroidismo**, 1228
- Hipertrofia**, 4
 antagonistas, 5
 demanda funcional, 4
 factores de crecimiento, 5
 fisiológica, 5
 mecanismos, 5
 de señalización, 5
 miocárdica, 4f
 muscular, mecanismos, 5,6f
 patológica, 5
 remodelación celular, 5
 vías efectoras, 5
- Hipertrófica**, cardiomiopatía (CMH), 522
- Hipoalbuminemia**, 208
- Hipocalcemia**, 206,1233
- Hipofisarias**, hormonas, 1038
- Hipofisario**
 adenoma somatotrópico, 1043f
 gen transformador de tumor (PTTG), 1042
- Hipofisarios**, adenomas, 42, 1042f
 adenomas
 de célula nula, 1044
 silentes, 1044
 oncocitomas, 1044
- Hipófis**
 enfermedad del consumidor de rapé, 579
 lóbulo anterior normal, 1039f
- Hipófisis**, 1038
- Hipofosfatasa**, 1263
- Hipofosfatemia**, 1063
- Hipogammaglobulinémico**, esprúe, 644
- Hipoglucemia**, 206
- Hipogonadismo**, 1228
- Hipoparatiroidismo**, 139
 síntomas, 1061
- Hipopión**, 1397
- Hipoplasia**, 216,305
- Hipoplástico**, corazón izquierdo, síndrome de, 493
- Hipoproteínemiant**, enteropatía, 644
- Hipotálamico-hipofisario-glándula final**, eje,
 hormonas, 1045t
- Hipotaiárico-hipofisnrio-suprarrenal**, eje, 81
- Hipotáiario**, 1082
- Hipotermia**, 311
- Hipotiroidismo**, 1048
- manifestaciones clínicas dominantes, 1048f
 sin bocio, 1049
- Hipovitaminosis D**, 1229
- Hipoxia inducible**, factor de (FHI), 25
- Hirano**, cuerpos de, 1346
- Hirschsprung**, enfermedad de, 649-650,649f
- Histamina**, 128
- Hístico**, factor (TF), vía del, 442
- Histiocíticas**, neoplasias, 1030
- Histiocíticos**, trastornos, 1030
- Histiocitosis X**, 1224
- Histocompatibilidad** principal
 antígenos de, 122
 complejo (CHP), 63,1053,1G93,1105,1284,1335
- Histoplasma capsulatum*, 1324
- Histoplasmosis**, 397,398f, 399,552,1324
 aguda autolimitada, 399,400f
 diseminada, 399,400f
- HLA**, antígenos, 801
- Holoprosencefalia**, 1358,1358f
 alobular, 1358
 lobular, 1358
- Homan**, signo de, 274
- Homeostasis**, 951
- Homocistinuria**, 454
- Homogéneas**, regiones de tinción (RTH), 174
- Homovanflico**, ácido (AH), 1079
- Hongos**
 bolas de, 1181
 cerebrales, 1301
- Hormona**, 1038
 preparaciones para restitución (RH), 303-304
- Hormonales**, anomalías, 1041
- Horner**, síndrome de, 602
- Hospedador**, defensa, 115
- Howship**, laguna de, 1204,1204f
- HPRT**. Véase Fosferrribosilhipoxantina, transferasa de (HPRT)
- Hueso**, 1200-1224
 anatomía, 1200-1207,1201f
 cartílago, 1206-1207
 células, 1203-1205
 matriz ósea, 1203
 médula ósea, 1200-1202
 periostio, 1203
 riego sanguíneo, 1202-1203
 tejido, 1205-1206
 anomalías del modelado, 1212-1213
 displasia diafisaria progresiva, 1213
 osteopetrosis, 1212,1212f
 cortical, 1200,1201f
 definición, 1200
 esponjoso ordinario, 1200,1201f
 fisis, 1200,1202f
 formación de hueso reactivo, 1218-1220,1218f
 calcificación heterotópica, 1219
 miositis osificante, 1219-1220,1219f
 osificación heterotópica, 1218-1219
 formación y crecimiento, 1207-1208
 canalización, 1208
 osificación
 primaria, 1207-1208,1207
 secundaria, 1207f, 1208
 píaca de crecimiento, 1208
 fractura, 1215-1217
 cicatrización, 1215-1217,1216f
 por esfuerzo, 1217
 fundones, 1200
 mecánicas, 1200
 histiocitosis de células de Langerhans, 1224-1225
- enfermedad de Hand-Schüller-Christian, 1224
 enfermedad de Letterer-Siwe, 1224-1225
 granuloma eosinófilo, 1224,1224f
 infección, 1200-1224
 osteomielitis, 1220-1222,1222f
 síflis, 1223-1224
 tuberculosis, 1222-1223
 maduración retrasada, 1213-1215
 encondromatosis, 1214-1215,1214f
 osteogénesis imperfecta, 1213-1214,1213f
 osteonecrosis, 1217-1200 y ocho, 1217f
 placa
 de cartílago epifisario, 1200,12G2f
 de crecimiento, 1200,1202f
 secuencia del remodelado, 1205f
 trastornos de la placa de crecimiento, 1208-1212
 acndroplasia, 1210,1210f
 crecimiento asimétrico del cartílago, 1210-1212
 cretinismo.. 1208-1209
 escorbuto, 1210
 síndrome de Morquio, 1209-1210
- Humana**, virus de inmunodeficiencia (VIH), 125, 149,1329-1330,1330. Véase también VIH/SIDA
 enfermedades de la piel y, 1167-1168
- Humano**
 parvovirus B-19,339
 virus del herpes, 1147
 virus del herpes 8,201
- Humano**, antígeno leucocítico (HLA), 122,1050
 genes II, 1255
- Húmero**, fractura, 263
- Hunner**, úlcera de, 816f
- Huntington**, enfermedad de, 233,1351,1351f
 características clínicas, 1351
 epidemiología, 1351
 patogenia molecular, 1351
 patología, 1351
- Hurler**, síndrome de, 246-247,1338
- Hutchinson**
 dientes de, 221,377
 peca melanótica, 1154
 triada, 221
- Hutchinson-Gilford**, progeria, 44-45,45f
- I**
- i**, banda, músculo estriado y, 1273
- Ictericia**
 causas, 681,682f
 neonatal, 685
- Ictiosis**, 1118-1120,1118f, 1119,1120f, 1121
 vulgar, 1118,1119
- Idiopática**
 fibrosis pulmonar, 582
 fibrosis retroperitoneal, 813
 hemosiderosis pulmonar, 562
 litiasis por urato, 800
 neumonía eosinófila, 563
 neuronopatía sensorial, 1387
 osteonecrosis, 1218
 púrpura trombocitopénica (PTI),977,978f
- Idiopático**, hipoparatiroidismo, 1061
- Idiosincrásica**, reacción, 718
- IgA**, antiendomisio, 642
- Ihh**. Véase Erizo indio (EI)
- Impétigo** contagioso, 1147f
- Impétigo** (piodermia), 350-351,351f
- Impronta**, 106
- Improvisados**, dispositivos explosivos (DEI), 1306

- Inclusión
 - blenorrea de, 1395
 - conjuntivitis de, 381,1395
 - miositis por cuerpos de (MCI), 1284,1285f
 - Incretinas, 1091f
 - Indeterminada, colitis, 658
 - India, cirrosis infantil de la (CII), 718
 - Indiferenciado, sarcoma pleomórfico, 1268-1269, 1268f
 - patología, 1268-1269
 - Indolora, tiroiditis aguda, 1055
 - Industrial, exposición al manganeso, 328
 - Inespecífica, neumonía intersticial (NII), 583
 - Infantil
 - deficiencia de malfasa acida, 1281
 - enfermedad poliúística, 727
 - glaucoma, 1409
 - Infantil (preductal), coartación de tipo, 495
 - Infarto, 272,278,791
 - consecuencias
 - infarto cerebral, 281
 - infartos
 - intestinales, 281
 - miocárdicos, 280,280f
 - pulmonares, 280
 - Infecciones
 - cavidad bucal, 1171-1172
 - intestino
 - delgado, 635-637
 - grueso, 650-651
 - piel, 1144-1148
 - quemaduras o heridas quirúrgicas, por *S. aureus*, 348
 - Infecciosa
 - mononucleosis, 343-345,344f, 1002f, 1185
 - neumonía eosinófila, 564
 - Infecciosos, trastornos dei SNC, 1317-1318. *Véase también* Central, sistema nervioso (SNC)
 - enfermedades priónicas, 1332-1335, 1333t, 1334f
 - infecciones
 - bacterianas, 1318-1321
 - micobacterianas y micóticas del sistema nervioso, 1322-1324
 - parasitarias del sistema nervioso central, 1330-1332
 - virales, 1324-1330
 - Infectada, tromboembolia, 516
 - Infectados, cálculos, 800
 - Inferior, esfínter esofágico, 606
 - Inferiores, vías urinarias
 - embriología, 809

 - Escherichia coli* v. 796
 - pielonefritis crónica y, 795,797f
 - Inflamación, 47-82
 - aguda, 49-53,49f
 - consecuencias, 76-77
 - funciones leucocíticas, 69-73
 - reclutamiento leucocítico, 67-69
 - regulación de la respuesta, 73-76
 - regulación de líquidos vascular e hístico, 51-52,53f
 - secuencia de los hechos, 50-51, 50f
 - células, 63-66. *Véase también* Inflamatorias, células crónica, 49. *Véase también* Crónica, inflamación
 - células participantes, 77-78,79f
 - enfermedad maligna y, 80-81
 - lesión y reparación, 79
 - definición, 47
 - descripción general, 47-49
 - edema y, 50-52
 - granulomatosa, 79 80
 - manifestaciones sistémicas, 81-82
 - choque, 82
 - dolor, 82
 - febre, 82
 - leucocitosis, 81
 - leucopenia, 81
 - respuesta de fase aguda, 81-82
 - mediadores celulares, 57-62
 - ácido araquidónico, 57-58,58f, 58t
 - citocinas, 59-61
 - especies reactivas de oxígeno, 61-62
 - factor activador plaquetario, 58-59
 - leucotrienos, 59
 - lipoxinas, 59
 - neurocininas, 62
 - prostanoides, 59
 - proteínas de estrés, 62
 - mediadores de la matriz extracelular, 62-63,63f
 - mediadores plasmáticos, 53-57,53f
 - sistema del complemento, 54-57
 - cininas, 54
 - factor de Hageman, 53-54, 54f
 - proceso de reparación y, 94
 - respuesta a la lesión, 48f, 49
 - signos cardinales
 - calor, 47
 - dolor, 47
 - pérdida de función, 47
 - rubor, 47
 - tumefacción, 47
 - Inflamasomas, 75
 - Inflamatoria, enfermedad intestinal, 653
 - Inflamatorias
 - células, 63,64f,65f
 - basófilos, 65
 - células cebadas, 65
 - dendríticas, 63,65
 - endoteliales, 63
 - eosinófilos, 65
 - monocitos/macrófagos, 63
 - neutrófilos, 63
 - plaquetas, 66,66f
 - miopatías, 1283
 - características clínicas, 1283
 - dermatomiositis, 1284-1285,1286f
 - miositis por cuerpos de inclusión, 1284
 - polimiositis, 1284,1284f
 - vasculitis, 1285
 - Inflamatorios
 - pólipos. 656.666_____
 - seudotumores, 598-599,600f, 1394
 - trastornos, 824
 - Infracciones, 1238
 - Inguinoescrotal, hernia, 824
 - Iniciación, oncogenia por agentes químicos, 201
 - Injerto contra hospedero, enfermedad (EIH), 148,612
 - Inmersión, pie de, 311
 - Inmovilización, 67
 - Inmunitaria
 - reconstitución, síndrome inflamatorio de (SIRI), 1330
 - tolerancia, 140
 - Inmunitario, complejo, formación *in situ*, 762
 - Inmunitario, sistema, 115
 - biología, 116-125
 - complejo principal de histocompatibilidad y, 122-124
 - moléculas del complejo principal de histocompatibilidad
 - ciase I, 122,123f
 - clase II, 123
 - tipificación hística clínica, 123-124
 - componentes celulares, 116-122
 - blastocitos hematopoyéticos, 116
 - células dendríticas, 122
 - células presentadoras de antígenos, 120, 121f
 - fagocitos mononucleares, 119-120
 - linfocitos, 116-119
 - linfopoyesis y hematopoyesis, 116,117
 - retomo y recirculación de linfocitos, 122
 - enfermedad autoinmunitaria, 140-147
 - enfermedades por inmunodeficiencia, 136-140
 - evaluación clínica, 125-127
 - concentración de inmunoglobulinas en, 125,126f
 - estudios diagnósticos moleculares, 126-127
 - inmunidad dependiente de anticuerpos, 125-126
 - inmunidad mediada por células, 126
 - poblaciones linfocíticas, 126
 - lesión hística por, 127-136. *Véase también* Hipersensibilidad, reacciones de papel del, 115
 - respuestas celular/humoral, 124-125
 - actividades de los fagocitos mononucleares, 124-125
 - interacciones con el linfocito B, 124
 - interacciones con el linfocito T, 124
 - tejidos trasplantados, 147-148. *Véase también* Trasplante, reacciones de rechazo VIH y, 148-156
- Inmunodeficiencia, enfermedades por, 136
 - enfermedades por deficiencia primaria de anticuerpos, 136-139,137f, 138t
 - enfermedades primarias por la célula T, 139
 - inmunodeficiencias combinadas, 139-140, 139t
- Inmunodeficiencia adquirida, síndrome (SIDA), 125,136,148-149,1317. *Véase también* VIH/SIDA
 - agentes patógenos digestivos asociados con, 670,670t
- Inmunodeficiencia variable común, síndrome, 138, 666
- Inmunoglobulina (Ig), 1255
- Inmunoglobulina G (IgG), 1095
- Inmunoglobulinas, 68
- Inmunológicas, anomalías en la CMD, 522-523
- Inmunopatología. 115-156_____
- Inmunoproliferativa, enfermedad del intestino delgado, 647
- Inmunoproteasomas, 7
- Innato, sistema inmunitario, 115
- Insulina
 - proteínas de sustrato del receptor de (SRI), 1087
 - resistencia a, 1086-1087,1087
- Insulinoide, factor de crecimiento I (IGF-I), 1203
- Insulinomas, 749,751f, 1105
- Integrinas, 68,84
 - función, 1203
- Interauricular, comunicación (CIA), 489-492,490f
- Inter celular, comunicación, mecanismos, 1038f
- Interleucina 1 (IL-1), 1203
 - función en la inflamación, 60,60f
- Interleucina 3 (IL-3), 949
- Intermedia, zona, 811

International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN), 221

Intersticial

- edema, 286,1302
- fibrosis, 317
- hueso lámina, 1205
- líquido, 268
- neumonía, 554,555f
- queratitis, 221

Intersticio, 86

Interventricular, comunicación (GIV), 489

Intestinal

- fase, 638
- hemorragia y perforación, 636
- infarto, 272
- linfoma, 647
- obstrucción, 655,675
- tuberculosis, 637

Intestinal (abdominal), angina, 638

Intestinales

- infecciones por tenias, 428-430,428t
- nematodos, 419-422,419t
- trastornos del transporte, 640,640t

Intestino delgado

- adenomas, 646
- anatomía, 632-634
- cáncer, 155
- enfermedades vasculares, 637-638
 - isquemia intestinal
 - aguda, 637-638
 - crónica, 638
- infecciones, 635-637
 - bacterias invasivas y, 635-636
 - diarrea bacteriana, 635
 - gastroenteritis viral, 636-637
 - hongos intestinales, 637
 - parásitos, 637
 - tuberculosis intestinal, 637

linfoma de célula T, 642

malabsorción, 638

- abetalipoproteinemia, 644
- causas, 638,639f
- deficiencia de lactasa, 641
- enfermedad
 - celíaca, 641-642, 642f,643f
 - de Whipple, 643-644,644f

- enteritis por radiación, 645
- enteropatía autoinmunitaria, 642
- esprúe tropical, 645
- evaluación de laboratorio, 640-641
- fase
 - intestinal, 639-640
 - luminal, 639
- hipogammaglobulinemia, 644
- linfangiectasia congénita, 644-645

- mecanismos de absorción de nutrientes, 633f
- neoplasias, 646-648
 - tumores
 - benignos, 646
 - maligros, 646-648
- neumatosis quistoide intestinal, 648
- obstrucción, 669
 - mecánica, 645-646

trastornos congénitos

- atresia, 634
- divertículo de Meckel, 634-635,634f
- duplicaciones, 634
- estenosis, 634
- íleo meconial, 635
- rotación anómala, 635

Intestino grueso

- anatomía, 648-649
- enfermedad diverticular, 651-652
 - diverticulitis, 652
 - diverticulosis, 651-652,652f
- enfermedad intestinal inflamatoria, 653
 - colitis
 - colagenosa, 659
 - linfocítica, 659
 - ulcerativa, 656-659
 - enfermedad de Crohn, 653-656,654f, 655f
- enfermedades vasculares, 659-660
 - angiodisplasia, 660
 - colitis isquémica, 659-660,660f
 - hemorroides, 660
- enterocolitis por radiación, 660
- infecciones, 650-651
 - colitis pseudomembranosa, 650-651,651f
 - enterocolitis necrosante neonatal, 651
- pólipos de colon y recto, 661-666
 - adenomatosos, 661-664
 - hiperplásicos, 664,664f
 - no neoplásicos, 665-666,666f
 - poliposis adenomatosa familiar, 664-665
 - variables de pólipos hiperplásicos, 664, 665f
- síndrome por úlcera rectal solitaria, 661
- trastornos congénitos, 649-650
 - malformaciones anorrectales, 650
 - megacolon
 - adquirido, 650
 - congénito, 649-650
- trastornos mixtos
 - endometriosis, 670
 - infecciones gastrointestinales en pacientes con SIDA, 670
 - melanosis coli, 670
- tumores malignos, 667-670
 - adenocarcinoma, 667-669,668f
 - cánceres del conducto anal, 670
 - linfoma intestinal grande, 669-670
 - tumores colónicos neuroendocrinos, 669

Intestino medio, vólvulo del, 645

Intraabdominales, adherencias, 107

Intracelular, almacenamiento, 20-24

- anormal, 21f
- colesterol, 20,21f, 22
- enfermedades hereditarias del

almacenamiento lisosómico, 20

- glucógeno, 20
- grasa, 20
- hierro y otros metales, 21f, 24
- lipofuscina, 21f, 23
- melanina, 21f, 23
- pigmentos exógenos, 23-24
- proteína, anormal, 22

Intracelulares, antígenos, 1355

Intracerebral, hemorragia, 1313-1315

- características clínicas, 1314-1315
- ganglios basales, 1314f
- patología, 1313

Intracraneal

- hemorragia (HIC), 263,294,1313
 - factores etiológicos, 1313
- hemorragia
 - intracerebral, 1313-1315
 - subaracnoidea, 1315-1317
- presión (PIC), 1300

Intraductales papilares, neoplasias productoras de

- mucina (NPMIP), 746-747,747f

Intrafusales, fibras, 1273

Intrahepática, colestasis, 685

del embarazo, 684

Intrahepáticos, conductos biliares, 678

Intralobular, secuestro, 541, 541f

Intramembranosa, osificación, 1200

Intrauterino, restricción del crecimiento (RCIU), 911-912

Intraventricular, hemorragia, 1314,1314f

cerebral, 260,260f

Intrínseca

- apoptosis, 31. *Véase también* Apoptosis
- asma, 570

Invadopodios, 193

Invasión, 1152

mínima, 1191

Invasiva, mola hidatidiforme, 920

Inverso, transporte de colesterol, 455

Involución, fallas de, 217

Involucro, 1220

Involutivo, uraco fetal, 810

Iónicos, canales, 19. *Véase también* Canalopatías

Iridociditis, 1397

Iritis, 1397

Irritantes, gases, infecciones respiratorias y, 542

Islote, antígeno 512 de la célula del (ACI-512), 1093

Islotes de Langerhans, 737,748t

células a, 748

células β , 748

células δ , 748-749

células secretoras de polipéptido pancreático, 749

Isocromosomas, 224

Isotipo, 124

Isquemia, 2-3,15 16

muerte celular. *Véase* Necrosis

tumefacción mitocondrial, 15,35f

Isquémica

cardiomiopatía, 507

encefalopatía, 1309

enfermedad intestinal, 636

lesión, 24-25

Isquémica, cardiopatía

- afecciones que influyen en riego sanguíneo del corazón, 499-501

- afecciones que limitan la disponibilidad de

- oxígeno, 501

- causas, 499t

- crónica, 507-508

- demanda incrementada de oxígeno, 501

- efectos

- angina de pecho, 498

- infarto del miocardio, 498

- insuficiencia cardíaca congestiva crónica, 498

- muerte súbita, 498

- epidemiología, 498-499

- factores de riesgo, 499

- infarto del miocardio, 501-507

- intervenciones terapéuticas, 507

Isquémico, ataque, 294,1309

excitotoxicidad, 1309

factores etiológicos, 1309

infartos delimitados, 1309

necrosis laminar, 1309

Izquierda, insuficiencia cardíaca, 487

Izquierdo, lóbulo hepático, 678

J

JAK-STAT, vía de, 74f, 75

JC, virus, 1329

Jefe, células, 1061

Jerárquico, modelo, 116

- Jones, criterios de, 512
 Juvenil
 artritis, 1259-1260
 diabetes de inicio, 1087
 hemangioma, 475,475f
 hemocromatosis, 714
 Juveniles, pólipos, 665-666,666f
- K**
 Kala azar, 413
 Kallmann, síndrome de, 1041
 Kaposi, sarcoma de (SK), 154,201,477,477f, 1167, 1167f, 1172,1188
 Kartagener, síndrome de, 544
 Kawasaki, enfermedad de, 468,468f, 785
 Kayser-Fleischer, anillos de, 716,1339
 Kearns-Sayre, síndrome de, 1290
 Kernohan, muesca de, 1301
 Ki-67,164
 Kiesselbach, plexo de, 1178
 Kimmelstiel-Wilson, enfermedad de, 1096
 Kimmelstiel-Wilson, nódulos, 770
Klebsiella, infección por, 363 364
 Kleeblattschadel, deformidad de, 1170
 Klinefelter, síndrome de, 230-231,230f, 1080
 Korsakov, psicosis de, 299
 Krabbe, enfermedad de
 patogenia molecular, 1337-1338
 patología, 1338
 Krebs, enzimas del ciclo de, 1274
 Krukenberg, tumor de, 630
 Krukenberg, tumores de, 901
 Kugelberg-Welander, enfermedad de, 1291,1293
 Kupffer, células de, 679
 Kuru, 346,1334-1335
 Kwashiorkor, 319,320,320f
- L**
 L, transposición, 495
 Lábilis, células, 106
 Lactoferrina, 73
 Lactosa, prueba de tolerancia a, 640
 Lactotrófico, adenoma, 1042
 características clínicas, 1042
 patología, 1042
 Lacunares, infartos, 1302
 Laennec, cirrosis de, 688
 Laguna, 1204f
 Lambert-Eaton, síndrome de, 1286-1287
 Lamelipodios, 84
 Lámina
 cribosa, 1399
 vitrea, 1398
 Lámina A, proteína. 44
-
- Laminar
 hueso, 1205,1205f, 1206f
 circunferencial, 1205
 concéntrico, 1205
 intersticial, 1205
 trabeculado, 1205
 ictiosis, 1120
 necrosis, 1309,1310f
 Laminina, 91,1115
 Langerhans, célula, histiocitosis de (HCL), 586-587, 587f, 1030-1031,1044,1224-1225
 enfermedad de Hand-Schüller-Christian, 1224
 enfermedad de Letterer-Siwe, 1224-1225
 granuloma eosinófilo, 1224,1224f
 patología, 1224
 Langerhans, células de, 1113-1115,1114f
- Langhans, célula gigante de, 80,81f
 Largo plazo, contaminación intestinal bacteriana a, 645
 Laringe e hipofaringe
 infecciones, 1188
 neoplasias, 1188-1189
 nódulo/pólipo de la cuerda vocal, 1188,1189f
- Láser
 queratomileusis epitelial con (QEL), 1411
 queratomileusis *in situ* asistida con (QAL), 1411
 Latente en adultos, diabetes autoinmunitaria (DAILA), 1092
 Leber, neuropatía óptica hereditaria de, 254,1409
 Legg-Calvé-Perthes, enfermedad de, 1218
Legionella pneumophila, neumonía por, 364,364f
 Legrado, papel del, 1243
 Leiomioma, 613,1271
 Leiomiosarcoma, 823,1271,1271f
 Leishmaniosis, 412-413,413f
 cutánea localizada, 412
 mucocutánea, 413
 visceral, 413,414
- Léntigo, 1159
 Leontiasis ósea, 1238
 Leporino, labio, 1170
 Lepra, 389-391
 epidemiología, 389
 etiología y patología de, 389-391, 390f
 lepromatosa, 391,391f
 Mycobacterium leprae y, 389
 tuberculoide, 391
- Leptina
 mutaciones en gen del receptor de, 1084
 mutaciones genéticas, 1084
 Leptomeningitis, 1317,1318
 Leptospirosis, 378-379,379f, 723
 fase inmune, 379
 fase leptospirémica, 379
 Lesch-Nylan, síndrome de, 1261
 Letal, granuloma de la línea media, 1184
 Letterer-Siwe, enfermedad de, 586,1224-1225
 características clínicas, 1224-1225
- Leucemia, 160
 Leucemoide, reacción, 81
 Leucocíticos, cilindros, 794
 Leucocito
 antígeno común, 163
 detención, 67
 función, inflamación aguda y, 69-73,70f, 71f
 función en el proceso de reparación, 84
 reclutamiento
 factores quimiotácticos, 69
 requisitos, 68-69
 inflamación aguda y, 67-69,67f
 moléculas de adherencia, 68,68f
- Leucocitoclástica, vasculitis, 1138
 Leucocitos, 986
 leucemias, 988
 mielógena crónica, 989-991
 mieloide aguda, 995-997,996f, 997f
 suptipos de leucemia mieloide aguda
 seleccionados, 997-998
 mastocitosis, 994
 mielofibrosis primaria (MFP), 992-993
 neoplasias mieloproliferativas, 989t
 policitemia verdadera, 991-992
 síndromes mielodisplásicos, 988,989t, 995
 trastornos no malignos, 986
 basofilia, 988,988t
 eosinofilia, 987, 988t
 monocitosis, 988
- neutropenia, 986-987
 trastornos proliferativos de células cebadas, 988
 trombocitemia esencial (TE), 993,994, 994f
- Leucocitosis, 81
 Leucodistrofias, 1337-1338
 Leucopenia, 81
 Leucoplaquia, 1173, 1173f
 Leucotrienos, 59
 Levaduras, 393
 Leve, degeneración, 686
 Lewis A, antígeno, 163
 Lewy, cuerpo de, demencia con (DCL), 1344,1349
 Lewy, cuerpos de, 22
 Leydig, células, 811
 Lhermitte-Duclos, enfermedad de, 1377
 Libman-Sacks, endocarditis, 143,514
 Libre, presión de la vena hepática, 691
 Licuefactiva, necrosis, 26-27,26f
 abscesos de la piel y, 26f
 áreas del sistema nervioso central y, 27
- Lieberkühn, criptas de, 649
 Li-Fraumeni, síndrome de, 180
 Ligamento arterioso, 492
 Límbica, encefalitis, 207,1355
 Limitante, placa, 678
 Limítrofe, línea, 1251
 Linfadenitis, 76,474
 Linfangiectasia, 475
 Linfangioleiomiomatosis (LAM), 587-588, 588f
 Linfangiosarcoma, 478
 Linfagítico, carcinoma, 602
 Linfangitis, 76
 Linfática
 circulación, 437
 flariosis, 417-418
 Linfáticas, metástasis, 167,167f
 Linfático, flujo, 51
 Linfáticos
 ganglios, hiperplasia reactiva, 1003-1005, 1004f, 1005f
 vasos, 474-475
 Linfedema, 51
 Linfocítica
 colitis, 659
 gastritis, 621
 tiroiditis, 1055
 Linfocítico, retomo y recirculación, 116,122
 Linfocitopenia, 1003
 Linfocitos, 998
 citotóxicos naturales, 1001
 citotóxicos, 1001
 desarrollo de linfocitos B, 999
 linfocitos T, 1000-1001
 morfología, 1002f
 tipos, 216
 células B, 119
 células NK, 119
 células T, 116-119
 Linfocitos T, 116-119
 Linfocitosis, 81
 Linfogranuloma venéreo, 381,381f, 851
 Linfoide, trastornos del sistema, 998
 benignos, 1002-1005
 hiperplasia interfolicular, 1003
 hiperplasia reactiva de ganglios
 linfáticos, 1003
 histiocitosis sinusal, 1005
 linfocitopenia, 1003
 linfocitosis, 1002
 plasmocitosis de la médula ósea, 1002

- linfomas malignos, 1005
 célula B, leucemia linfodtica crónica, 1014
 leucemia-linfoma
 de célula T adulta, 1022
 linfoblásticos agudos del precursor de la célula B, 1006-1007
 linfoblásticos agudos del precursor de la célula T, 1007
- linfoma
 angioinmunoblástico de célula T, 1023-1024
 de Burkitt, 101 i, 1002f
 de célula B grande difuso, 1010-1011, 1010f
 de células del manto, 1009, 1010
 de Hodgkin, 1024-1028
 folicular, 1013-1014, 1013f
 linfodtico pequeño, 1014-1015
 linfoplasmacítico, 1016-1017
- linfomas
 anaplásicos no microdticos, 1023f
 de célula B madura (periférica), 1008, 1009
 de zona marginal, 1015-1016
 micosis fungoides, 1022
 neoplasia de célula plasmática, 1018-1021, 1019f, 1020f
 neoplasias de célula T periférica y de linfocito citolítico natural, 1021-1022
 síndrome de Sézary, 1022, 1023f
 trastornos Bnproliferativos
 postrasplante, 1028-1029
 relacionados con inmunodeficiencia
 yatrógena, 1029-1030
 tricoleucemia, 1017-1018, 1017f
- Linfoidea
 hiperplasia, 11
 neumonía intersticial (NIL), 585, 586f, 587t
- Linfoideos
 pólipos, 666
 progenitores, 116, 118f
- Linfoma, 160
- Linfomatoide, granulomatosis, 600-601, 601f
- Linfoproliferativos, trastornos, 588
- Lingual, tiroides, 1170
- Lionización, 229
- Lípidos, miopatías por, 1288-1289, 1289f
 deficiencia de camitina, 1289
 deficiencia de palmitoiltransferasa de carnitina, 1289
- Lipofusina, 21f, 23
- Lipohialinosis, 1313
- Lipoma, 1269, 1269f
 patogenia molecular, 1269
 patología, 1269
- Lipomas, 161
- Lipooxigenación, 58, 58f
- Lipopolisacáridos (LPS), 59, 347
- Lipoproteína (a) (Lp(a)), 458
- Lipoproteinososis, 560
- Liposarcoma, 1269-1270, 1270f
 patogenia molecular, 1269
 patología, 1269-1270
- Lipotrópica, hormona (LPH), 1039
- Lipoxinas, 59
- Liquen
 plano (LP), 1136, 1137f, 1138f
 simple crónico, 1118
- Lisencefalia, 1359
- Lisérgico, dietilamida de! ácido (LSD), 301
- Liso, músculo
 células, función en proceso de reparación, 84
 contracción, 570
 tumores, 1271
- Lisomas, 66
- Lisosómica, galactosidasa a A, 253
- Lisosómicas, hidrolasas, 73
- Lisosómico, almacenamiento, enfermedades por, 20, 242-243, 1407
- Lisozima, 73
- Listeria monocytogenes*
 infección por, 371
 meningitis bacteriana y, 1319
- Listeriosis, 371
 embarazo y, 371
 septicémica, 371
- Litógena, bilis, 732
- Lobular
 HfC, 1313
 holoprosencefalia, 1358
 neumonía, 545
- Lobulillar
 distorsión, 704
 glomerulonefritis, 776
 paniculitis, 1143
- Lóbulo medio, síndrome del, 388
- Localizada, bronquiectasia no obstructiva, 544
- Localizados, depósitos amiloides, 1099
- Loiasis, 418-419, 419
- L-selectina, 68
- Luética
 demencia, 1321
 vasculitis, 375
- Luminal, fase, 638
- Luteinizante, hormona (LH), 1039, 1042t
- Lutembacher, síndrome de, 491
- Lyme, enfermedad de, 378, 1260
- Lyon, efecto, 229
- M**
- M, línea, músculo estriado y, 1273
- M, proteína, 349
- MacArdle, enfermedad de, 248, 1288, 1288f
- Macroadenomas, 1042
- Macrófagos, 124-125
 factor estimulante de las colonias de (M-CSF), 1203
- Macrometástasis, 1158
- Maeromodular, cirrosis, 688
- Macrovesicular, esteatosis, 720
- Macular, degeneración, 1406-1407
- Madura, pie de, 403
- Madurez, diabetes del joven de inicio en la (MODY), 1090
- Maffud, síndrome de, 1214
- Malabsorción, 208, 655, 688
- Malacoplaquia, 816, 816f
 patología, 816-817
- Malezas, tifus de las, 385
- Malformaciones, 215
- Maligna
 arteriooesderosis, 463
 hipertensión, 462, 1401
 hipertermia, 312, 1282
 pústula, 371
- Maligno
 citotrofoblasto, 921f
 histiocitoma fibroso (HFM), 1268-1269, 1268f
 patología, 1268-1269
 mesotelioma, 203
- Maligno, mdanoma, 163, 1150-1158, 1412-1413, 1412f. Véase también
- Oculares, neoplasias
 estadificación y pronóstico, 1156-1158
 fase de crecimiento
 radial dei melanoma, 1151-1152, 1151f, 1152f
 vertical del mdanoma, 1152-1154, 1152f, 1153f
 lentiginoso, 1154-1155, 1155f
 acial, 1155-1156, 1156f, 1157
 metastásico, 1156
 nodular, 1154, 1155f
- Malignos
 leucocitos, 988
 linfomas, 163
 tumores, 158-160
 genitales femeninos, 855-858
 óseos, 1243-1250
 tubo digestivo, 674f
- Mallory, cuerpos de, 22, 709
- Mallory-Weiss, síndrome de, 299, 613
- Maltoma, 620
- Mamario, cáncer, 211
- Mamas
 anatomía, 923
 anomalías del desarrollo, 925
 arquitectura a diversas edades, 924f
 cambios fisiológicos, 923
 cáncer
 anomalías HER-2/neu en, 944f
 estadificación, 941, 942t
 estado de los ganglios linfáticos, 942
 subtipos moleculares, 942t
 tratamiento, 944-945
 carcinoma, 932-945
 carcinomas medulares, 940
 ductal *in situ*, 935-936
 ductal invasivo, 939
 enfermedad de Paget, 936
 epidemiología, 933
 factores de riesgo de, 932t
 factores pronósticos, 940-941
in situ, 934-937
 mamario invasivo, 939
 metaplásico, 940
 micropapilar, 940
 mucinoso, 940
 papilar encapsulado, 936
 patogenia molecular, 933t-934t
 tubular, 939-940
 desarrollo, 923
 enfermedades inflamatorias, 925-926
 fibroadenoma juvenil, 931
 lesiones epiteliales benignas, 926
 adenosis esclerosante, 928
 atipia epitelial plana, 929
 cambios fibroquísticos, 927f
 cicatriz radial, 928f
 cicatriz radial/lesiones esclerosantes
 complejas, 928
 hiperplasia ductal atípica, 928-929, 929f
 hiperplasia lobulillar atípica, 929, 930f
 papiloma intraductal, 928
 lesiones estrómicas, 931-932
 lesiones fibroepiteliales, 930-931
 masculina, 945
 carcinoma, 945
 ginecomastia, 945
- Mamosomatótrofos, adenomas, 1043
- Manganeso, deficiencia, 328
- Mañosa, Itetina de unión de (LUM), 55
- Marasmo, 319-320

- Marchiafava-Bignami, enfermedad de, 1341
 Marco de lectura, mutaciones, 233
 Marfan, síndrome de, 235-236
 Marmórea, enfermedad ósea. *Véase* Osteopetrosis
 Más plegadas, proteínas, 22
 lesión celular y, 22-23
 depósitos extracelulares, 23
 formación de agregados proteínicos tóxicos, 22
 pérdida de función, 22
 retención de proteínas secretoras, 22-23
 Masa corporal, índices de (IMC), 1082
 Masculina, esterilidad, 829
 aplasia de células germinales, 831
 causas, 829t, 830f
 hipogonadismo hipogonadotrópico, 830f
 patología, 830
 Masculino, sistema genital, 812
 células germinales primordiales, 812
 desarrollo embrionario, 812
 Masculino, sistema reproductor
 anatomía y embriología, 810f, 811-812
 criptorquidia, 828-829, 828f
 esterilidad, 829t
 masa escrotal, 823, 823f, 834, 838
 perturbaciones circulatorias
 disfunción eréctil, 824, 824t
 edema escrotal, 824
 priapismo, 824, 967
 testículo, epidídimo y conducto deferente, 828
 epidídimo, 830, 831, 838
 neoplasias testiculares, 836
 orquitis, 831, 832, 1190
 trastornos
 congénitos, 823
 de diferenciación psicosexual, 829t
 inflamatorios, 824-828
 balanitis, 824, 826
 enfermedad de Peyronie, 113, 825t, 826, 1267
 transmisión sexual y, 374, 824
 prostáticos, 839, 840
 cáncer, 839
 hiperplasia nodular, 839
 prostatitis, 839-840
 uretritis, 826, 851, 1259
 Masiva, necrosis hepática, 704
 Materna
 deficiencia de yodo, 1208
 muerte, 913
 Matricinas, 93
 Matriz, metaloproteinasas de la (MMP), 72, 93, 1252
 Matriz celular, proteínas, 62-63
 Maullido de gato, síndrome de, 224
 Mayor
 curvatura, 615
 epiplón, 615
 proteína básica (PBM), 73
 McCune-Albright, síndrome de, 1239
 Mebendazol, infección por oxiuros (*Eitertobius*), 422
 Meconial, ileo, 241
 Médicos, infecciones por dispositivos, 349
 Médula ósea, 948
 células hematopoyéticas derivadas de, 948-951
 embolismo de, 278
 estructura normal, 948f
 exámenes, 951-952
 médula
 amarilla, 1202
 gris, 1202
 roja, 1200-1202
 normal, 951f
 Medular
 adenocarcinoma, 160
 carcinoma, 160
 hueso, 1200
 Medular, carcinoma tiroideo (CTM), 1059f
 características clínicas, 1060
 patología, 1059-1060
 Meduloblastoma y neuroectodérmicos, tumores, 1373-1375, 1375f
 Megacariocíticos, precursores, 949
 Megacolon, 415
 Megaesófago, 415
 Megaloblástica, anemia, 299
 Meissner, plexo de, 632
 Melanina, 21f, 23
 Melanocítica, displasia, 1150, 1150f, 1151f
 Melanocítico, nevo (mola), adquirido común
 compuesto, 1149, 1150f
 dérmico, 1149, 1150f
 de la unión, 1149
 Melanocito, hormona estimulante del (MSH), 1039
 Melanocitos, 1113-1114, 1114f
 melanoma maligno *Véase* Maligno, melanoma
 tumores benignos. *Véase* Benignos, tumores
 Melanófagos, 1136
 Melanoma, 23, 160
 in situ, 1152
 Melanosoma, 1113
 Melioidosis, 365
 aguda, 365, 365f
 crónica, 365
 Membrana
 complejo de ataque contra la, 128
 inmunoglobulina de la (IgM), 119
 mucinas unidas a la (MUM) y cáncer, 188, 188f
 Membrana basal, zona (ZMB), 1115, 1116f
 enfermedades, 1126-1136
 dermatitis herpetiforme, 1129, 1132f, 1133f
 epidermolisis nerviosa, 1126-1128, 1127f
 eritema multiforme, 1129, 1131, 1133f
 liquen plano, 1136, 1137f, 1138f
 lupus eritematoso sistémico, 1133-1136, 1134f, 1135f
 penfigoide ampolloso, 1128-1129, U30f
 Membranosa, uretra, 811
 Mendelianos, rasgos, 232
 Ménétier, enfermedad de, 622, 622f
 Ménière, enfermedad de, 1197
 Meninges
 capa ABC 1198
 capa DBC, 1298
 duramadre, 198
 función, 1298
 Meningioma, 1363-1364, 1365f-1366f
 esporádico, 1364
 patogenia molecular, 1364
 suptipos, 1364t
 yatrogénico, 1364
 Meningitis, 221, 351, 1317
 Meningocele, 218, 1356
 Meningococos, 353-354
 Meningocele, 1356, 1357f
 Meningovascular, sífilis, 221, 377
 Meniscos, función de, 1250
 Menopausia, temprana, 295
 Menor, enfermedad motora cognitiva (EMCM), 1330
 Menores, glándulas salivales, 1170
 Mensajero, ARN (mARN), 1083
 Mental, retraso, 1049
 Mercurio, 309
 Merkel
 carcinoma de células de (CCM), 1163-1164, 1163f
 células de, 1113, 1115, 1115f
 Mesangiales, células, 755
 Mesequimático, condrosarcoma, 1246
 Mesoapéndice, 670
 Metabólica, encefalopatía, 1340
 Metabólicas, enfermedades óseas, 1225-1250, 1225f
 definición, 1225
 displasia fibrosa, 1238-1239, 1239f
 enfermedad
 de Gaucher, 1238
 de Paget, 1234-1238, 1236f-1237f
 hiperparatiroidismo primario, 1231-1233, 1232f, 1233f
 osteodistrofia renal, 1233, 1234f
 osteomalacia y raquitismo
 metabolismo de la vitamina D, 1228-1230, 1229f
 trastornos renales, 1230-1231
 osteoporosis, 1226-1228, 1226f
 primaria, 1226-1228
 secundaria, 1228
 tumores benignos del hueso, 1239-1243
 condroblastoma, 1243, 1243f
 condroma solitario, 1242-1243
 fibroma no osificante, 1240
 osteodastoma, 1242
 osteoma, 1240
 osteoides, 1242, 1242f
 quiste óseo
 aneurismático, 1240-1242, 1241f
 solitario, 1240, 1241f
 tumores malignos
 condrosarcoma, 1245-1246, 1246f
 mieloma múltiple, 1248-1249, 1249f
 osteosarcoma, 1243-1245, 1244f
 sarcoma de Ewing, 1247-1248, 1248f
 tumor de células gigantes, 1246-1247, 1247f
 tumores metastásicos, 1249-1250, 1249f
 Metabólico
 almacenamiento, enfermedades por, 1338-1339
 síndrome, 1086-1087, 1087t
 Metacarpianos, 1211
 Metacéntricos, cromosomas, 221
 Metacromática, leucodistrofia (LDM)
 patogenia molecular, 1337
 patología, 1337
 Metáfisis, 1200
 Metaloproteinasas, 72
 Metanfetaminas, 300
 Metaplasia, 12
 escamosa, 12, 12f
 intestinal, 12
 proceso reversible, 12
 Metastásica
 calcificadón, 13, 799
 enfermedad, 1383f
 Metastásico, carcinoma, en hígado, 730, 730f
 Metastásicos
 cánceres, 1074
 tumores, 533, 1249-1250, 1249f, 1381, 1414.
Véase también
 Oculares, neoplasias
 Metástasis, 166
 genes inhibidores de, 196
 hematógena, 166, 167
 linfática, 167
 órganos objetivo, 168
 siembra de cavidades corporales, 167-168

- Metastizante, ameloblastoma, 1178
 Metazoarios, infecciones por, SNC y, 1331-1332
 Meticilina, infecciones por *S. aureus* resistentes a (SARM), 348-349
 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MFTP), 1350
 5-Metilcitosina, 234, 234f
 Metotrexato, tratamiento con y daño alveolar difuso, 560
 MFTP, parkinsonismo inducido por, 1350
 Miastenia grave, 207, 1285-1286
 características clínicas, 1286
 patogenia molecular, 1285-1286
 patología, 1286
 Miasténico-miopático, síndrome, 1286
 Micelio, 393
 Micetoma, 403-404, 404f
 Michaelis-Gutmann, cuerpos de, 816, 817
 "Mickey mouse", mesencéfalo en, 1351
 Micobacterianas y micóticas, infecciones del sistema nervioso, 1322-1324
 características clínicas, 1322
 infecciones micóticas, 1322-1324
 meningitis tuberculosa y tuberculoma, 1322, 1322f
 patología, 1322
 Micoplasma, neumonía por, 549
 Micoplasmas, 850
 Micoplasmáticas, infecciones, 385-386, 385t
 Micosis fungoides, 1166-1167, 1166f, 1167f
 Micóticas
 infecciones cutáneas
 profundas, 1146
 superficiales, 1144
 infecciones del SNC, 1322-1324. *Véase también*
 Central, sistema nervioso (SNC)
 aspergilosis, 1324
 blastomicosis, 1324
 candidiasis, 1324
 coccidioidomicosis, 1323
 histoplasmosis, 1324
 meningitis criptocócica, 1323, 1323f
 mucormicosis, 1324
 Micóticos, aneurismas, 473, 1316
 Microadenomas, 1042
 Microaerófilo, 347
 Microambientes, 105
 Microangiopática, anemia hemolítica (AHM), 208, 788
 Micro-ARN (miARN) y cáncer, 184-185
 Microcítico, carcinoma pulmonar, 597-598, 598f, 1355
 Microglia, 1297-1298, 1299f
 Micrometástasis, 1158
 Micronodular, cirrosis, 687
 Microsatélites, 172
 Microscópica, poliangeitis, 562
 Microsómico, sistema, oxidante del etanol, 707
 Microtia, 218
 Microvesicular, hígado graso, 720
 Mielina
 glucoproteína asociada con (GAM), 1388
 proteína cero (PMC), 1384
 Mielodisplásicos, síndromes, 305
 Mieloides, sarcoma, 998
 Mieloma, 1309
 Mielomeningocele, 218
 Mielopoyéticas, células, 948
 Mientérico, plexo nervioso de Auerbach, 632
 Migratoria, tromboflebitis (Trousseau, síndrome de), 745
 Mikulicz, síndrome de, 1398
 Miliar, tuberculosis, 388, 388f, 551, 551f
 Milkman-Looser, síndrome de, 1230
 Milroy, enfermedad de, 475, 644
 Mineralización, lapso de, 1203
 Minutos dobles, 174
 Mioadenilato, desaminasa de, deficiencia, 1290
 Mioblasto, 1273
 Miocárdico, amiloide (tipo AL), 1107f
 Miocardio, infarto, 272
 agudo, 502f, 504f
 características
 macroscópicas, 502
 microscópicas, 502-504
 cicatrizado, 504f
 complicaciones, 505-507, 505f, 506f, 507f
 desarrollo, 503f
 diagnóstico clínico, 505
 localización, 501-502
 reperfusión, 504-505
 Miocarditis, 514
 Miocitólisis, 487, 487f
 Míofibrilares, colágenos, 89
 Miofibroblastos, 102, 103f
 función en proceso de reparación, 84
 Miofibrosa, estructura, 1273-1274
 banda A, 1273
 banda I, 1273
 banda Z, 1273
 línea M, 1273
 sarcómero, 1273
 zona H, 1273
 Miopatías, 1276
 Miopía, 1411. *Véase también* Ojo
 Miosina, agotamiento de la cadena pesada, síndrome de, 1294
 Miositis osificante, 1219-1220, 1219f
 definición, 1219
 factores etiológicos, 1219
 patología, 1219-1220
 Miotónica, distrofia (DM), 233-234, 1280-1281
 anillo fibroso, 1281f
 características clínicas, 1281
 congénita, 1281
 patogenia molecular, 1280
 patología, 1280-1281
 Miotubular, miopatía, 1283
 Miracido, 424
 Mitocondrial
 ADN (mtADN), 1289
 permeabilidad, poro de transición (PTPM), 29
 Mitocondriaes
 anomalías, 1087
 encefalomiopatías, 1289
 enfermedades, 253-254, 1289-1290, 1290f
 características clínicas, 1290
 patogenia molecular, 1289
 patología, 1289-1290
 Mitocondriaes, miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a ataques (MEALAM), 1290
 Mitógenos, proteínas cinasas activadas por (MAP), 1087
 Mixedema, corazón del, 1048
 Mixopapilar, ependimoma (EM), 1371, 1373f
 Mixta, función, oxidasas de, 203
 Mixtas, células germinales, tumores, 1377
 Mixto, tumor, 1191
 Mixtos
 pólipos adenomatosos hiperplásicos, 664
 tumores glioneurales, 1379-1380
 Mohos, 393
 Molecular
 mimetismo, 140
 patogenia, 1040-1041
 Moleculares, chaperonas, 9-10
 chaperonopatías y, 19
 defectos, 10
 Moléculas de adherencia, reclutamiento leucocítico y, 68f
 adreínas, 68
 inmunoglobulinas, 68
 integrinas, 68
 selectinas, 68
Molluscum contagiosum, 8S2, 1147, 1148f
 Mönckeberg, esclerosis medial de, 463
 Mongolismo, 228
 Moniiasis, 1172
 Monocíticas, células precursoras, 949
 Monocitos, 84, 119-120
 Monoclonal, gammopatía, 1388
 Monofásico, sarcoma sinovial, 1272
 Mononeuropatía múltiple, 1386
 Mononucleares, fagocitos, 77, 119-120, 124-125
 Monos, viruela de, 340
 Monosomía, 224
 Monotópico, efecto, 217
 Monro-Kellie, hipótesis de, 1300
 Moras, molares en, 221
 Morfea, 1142
 Morfeiforme, CCB, 1162
 Morquio, síndrome de, 1209-1210
 Morton, neuroma de, 1390
 Mosaicismo, 225
 Motéada
 leucoplaquia, 1173
 mucosa, 1173
 Motora
 función, 608
 neuropatía, 1387
 Motoras, unidades, 1274
 Mucinoso quístico, neoplasia (NMQ), 747, 747f
 Mucinoso, 668
 Mucinosos, cistoadenomas, 671
 Mucocela, 1175
 apéndice y, 671-672, 672f
 Mucociliar, delantal, 538
 Mucocutáneo, ganglio linfático, síndrome del. *Véase* Kawasaki, enfermedad de
 Mucopolisacaridosis (MPS), 242, 245-247, 246f, 246t
 Mucormicosis, 396-397, 1097, 1181, 1324
 pulmonar, 396-397, 397f
 rinocerebral, 396
 subcutánea, 397
 Mucosa
 secreción, 570
 tejido linfoides relacionado con la (TLRM), 998
 linfoma, 620, 620f
 Mucosas
 células, 538
 placas, 376
 Mucoviscidosis, 241, 741
 Muermo, 372
 Muerte
 dominios de, 31
 in útero, 262
 ósea, 1215
 Muerte súbita del lactante, síndrome (SMSL), 263-265, 296
 epidemiología, 263

etiología, 264
factores de riesgo
del lactante, 264
materno, 264
patología, 264-265
Muguet, 395,1172,1181
Müller, conductos de (paramesonéfricos), 148
Müller, sustancia inhibidora de, 1038
Multicolor, FSH, 221
Multifactorial, herencia, 255-256
enfermedades asociadas con, 255t
labio y paladar hendido en lactantes, 255,256f
Multifocal
gastritis atrófica, 619-620,620f
neuropatía motora, 1387
sensibilidad desmielinizante adquirida, 1387
Multinodular, bocio atóxico, 1048
Múltiple
atrofia sistémica (ASM), 1350
esclerosis (EM), 1335-1337,1336f
características clínicas, 1336-1337
epidemiología, 1335
patogenia molecular, 1335-1336
patología, 1336
mieloma, 211,305,1248-1249,1249f
neoplasia endocrina (NEM), síndromes, 1077f
neoplasia endocrina tipo 1,625
síndrome hemangiomaso, 476
Múltiples
gestaciones, 912
infartos, demencia por, 1312
Múltiples fármacos, proteínas resistentes a (PRMF), 682
Multipotencial, 105
Multiquistica, leucoencefalopatía, 1360
Muñeca caída, 308
Muscular, biopsia, 1276
aceite rojo de 0 , 1276
ATP-asa de miosina, 1276
esterasa inespecífica, 1276
fosfatasa alcalina, 1276
NADH-TR, 1276
oxidasa del citocromo C, 1276
PAS, 1276
SDH, 1276
tinciones de fosfatasa ácida, 1276
tricrómica de Gomori modificada, 1276
Muscular, distrofia, 1276f
distrofia miotónica, 1280-1281
distrofia muscular
de Duchenne, 1227-1280,1279f
facioescapulohumeral, 1281
oculofaríngea, 1281
distrofias musculares
congénitas, 1280
cinturas de las extremidades, 1280
síndrome de nucleótido repetido, 1280
Músculo, actina específica de, 163
Mutaciones, 170,232
consecuencias funcionales, 234
manchas calientes, 234
sin sentido, 233
tipos, 232-234,232f, 233
Mutágeno, 201
Muy activo, tratamiento antirretroviral (TARV), 1330
Mycobacterium avium intracelulare (MAI), infección por, 391-392,392f
Mycobacterium tuberculosis, 386,386f, 853
Mycoplasma hominis, 851

N
Nacimiento
lesiones, 262-263
craneal, 263
fracturas, 263
nerviosa periférica, 263
rotura hepática, 263
marcas de, 475
NADH-tetrazolio, reductasa de (NADH-TR), 1276
Naegleria, género, 1330
Narinas, 1178
Nariz y tráquea, 538
Nasal
fosa, 1178
tipo, linfoma de célula T/linfocito citolítico
natural angiocéntrico, 1184
vestíbulo, 1178
Nasal, hemorragia (epistaxis), 1178
Nasofarínge y bucofarínge, 1184
hipoplasia e hiperplasia del tejido linfoide
farínge, 1184-1185
infecciones, 1185
neoplasias
angiofibroma nasofarínge, 1185,1186f
carcinoma
de células escamosas, 1185-1186
nasofarínge, 1186-1187,1187f
cordoma, 1188,1188f
linfomas del anillo de Waldeyer, 1187-1188
otros tumores malignos, 1188,1188f
plasmacitoma, 1188
Nasofarínge, cáncer, 200,210
Nasogástricas, sondas, 612
Naturales, linfocitos citolíticos, 119
células diana, 136, 136f
neoplasias por, clasificación histológica de la OMS, 1006t
Navaja, filo de, atrofia en, 1349
Necrosante
arteritis, 802
enteritis, 365,366f, 367
enterocolitis, 260,651
granulomatosis sarcoidea, 590,591f
linfadenitis, 381
Necrosis, 26,1276
caseosa, 27-28,27f
coagulativa, 26, 26f
definición, 28
fibrinoide, 28,28f
grasa, 27,27f
licuefactiva, 26-27,26f
mecanismos participantes, 28-29
muerte celular isquémica, 28-29
vías de señalización activas, 29
segmentaria, 1276f
Necrosis tumoral, factor a (TNF-a), 1103, 1203
papel en la inflamación, 60,60f
Necrosis tumoral, receptor del factor de, vías, 74-75,74f
Necrótico, hueso cortical, 1218
Nefrocalcinosis, 327,796
Nefrosclerosis, 463
Nefrógena
diabetes insípida, 1044
metaplasia, 817f, 818
Nefrógenos, restos, 805
Nefrolitiasis, 327,799,800
Nefrona, 754f, 755
Nefrótico, síndrome, 208,285-286,672,1108
Negativa, selección, 118
Negro, cálculos de pigmento, 733,733f

Neisseria gonorrhoeae, infección por, 354-356,355f
Neisseria meningitidis, infecciones, 353-354,354f, 1319
Nemalina, miopatía por, 1282
Nematodos, 636
Neonatal
hepatitis, 723-724,724f, 724t
herpes, 342
ictericia, 258, 685
Neonatal, síndrome de dificultad respiratoria (SDRN), 258,560
características clínicas, 259-260
complicaciones, 260
factores de riesgo, 258
patogenia, 258-259,259f
patología, 259
Neoplasia, 157-212
benigna o maligna, 158
clasificación, 158-170,159f, 160f
diagnóstico histológico, 161-164
marcadores tumorales, 162-164,165t-166t
microscopía electrónica, 162,172f
tumores
benignos, 161,171f
malignos, 161-162,162f
estadificación y gradación, 168-169
invasión y metástasis, 164,166-168
diseminación raetastásica, 166-168,167f
extensión directa, 164,164f, 166,166f
Neoplasias, 158
intestino delgado, 646-648
piel, 1148-1168
Neovascular, glaucoma, 1405
Nerviosas, lesiones
concusión, 1304
contusión cerebral, 1304-1305
lesión
axónica difusa, 1305-1307
cerebral traumática penetrante, 1307-1308
de médula espinal, 1308-1309,1308f
Nervioso, traumatismo, SNP y. Véase también
Periférico, sistema
nervioso (SNP)
neuroma traumático, 1390
neuroma de Morton, 1390
Neumatoceles, 548
Neumococo, 351
Neumoconiosis, 304,573-578
Neumonía, 351,364
alba, 220
por *Legionella*, 364,548
Neumónica
peste. 369
tularemia, 370
Neumoperitoneo, 626
Neumotorax, 602
Neuríticas, placas, 1345,1345f, 1347
Neuroblastoma (NB), 1078,1078f
características clínicas, 1078-1079
patología, 1078
resultado, 1079
Neurocmina, sistema, inflamación y, 62
Neurocisticercosis, 1331,1332f
Neurocitoma
central, 1377
extraventricular, 1377
Neurodegenerativos, trastornos del SNC, 1343.
Véase también Central, sistema nervioso (SNC)
corticales, 1343
enfermedades neurodegenerativas de la

- corteza cerebral, 1344-1349
 esclerosis lateral! amiotrófica, 1352-1353
 ganglios basales, 1343
 neurodegeneración, 1349-1351
 neurodegeneración cefalorraquídea, 1352
 neurona motora, 1343
 patogenia molecular, 1343
 Neuroendocrinas, células, 538
 Neuroendocrinos, tumores, 163
 Neuroentérico, quiste, 1381
 Neurofibrilares, ovillos (ONF), 22,1345,1346,1346f
 Neurofibromas, 1392
 cutáneos solitarios, 1392
 Neurofibromatosis, 237
 tipo I(NF-1), 237-238,238f
 tipo II (NF-2), 238
 Neurofiamentos, proteínas, 163
 Neurofilina, 756
 Neuroglial, proliferación y migración, 1359
 Neurohipófisis, 1038
 Neuromelanina, pigmento, 1297
 Neuromielitis óptica (NMO), 1337
 Neuromuscular, unión, trastornos, 207
 Neurona!, superficie de la célula, antígenos, 1355
 Neuronales, tumores, 1377-1379
 Meuronopatías, 1385
 Neuropatías
 clasificación etiológica, 1385t
 enfermedades hereditarias relacionadas con, 1389t
 Neuropática, enfermedad articular, 1254
 Neuropáticas, úlceras, 113
 Neurosífilis, 377,1319-1321
 Neurotóxica, necrosis tubular aguda (NTA), 792
 Neurotoxinas, 347
 Neurulación, anomalías, 1355-1358
 Neutrófila, capilaritis, 561
 Neutrófilos
 gránulos, 70
 lesión por isquemia/reperusión y, 25
 Neutropenia, 986,986t
 Nevo flameo, 1381
 Nichos, 105
 Niemann-Pick, enfermedad de (ENP), 244-245,
 1338-1339
 tipo A, 245
 tipo B, 245
 Nilo occidental, virus del (WNV), 339
 Níquel, 310
 Nítrico, óxido, 19
 función en la inflamación, 62
 lesión por isquemia/reperusión, 25
 Nitrógeno, óxido de, 306-307
 No alcohólica
 enfermedad por hígado graso (EHGNA), 710,
 1086
 esteatohepatitis (EHNA), 710
 No asmáticos, pacientes, 543
 No cirrótica, hipertensión porta!, 726
 No dolorosas, úlceras, 318
 No enzimática, glucosilación, 1095
 No esenciales, aminoácidos, 327
 No esteroideos, fármacos antiinflamatorios
 (AINE), 1256
 inhibición de la COX por, 59
 No inflamatorios, trastornos corneales genéticos,
 1396
 No invasivo, carcinoma exadenoma pieomórfico,
 1191
 No microcítico, carcinoma, pulmonar, 597,597
 No mielinizadas, fibras nerviosas, 1039
 No neoplásicas, enfermedades
 cavidad nasal y senos paranasales, 1179-
 1181,1182f
 nariz externa y vestíbulo nasal, 1178,1179t
 No obstructiva, bronquiectasia, 544
 No osificante, fibroma, 1240
 No seminomatosos, tumores de la célula germinal
 (TCGNS), 833
 No sistémica, neuropatía vasculítica, 1387
 No supurativa, colangitis destructiva, 710
 Nocardiosis, 373-374,374f, 552,552f
 Nocirrepción, 82
 Nodular
 fascitis, 161,161f, 1266-1267,1267
 glomeruloesclerosis, 1096
 hiperplasia
 linfoidea, 666
 prostática. Véase Benigna, hiperplasia
 prostática (HPB)
 regenerativa, 720,726
 suprarrenal, 1070
 Noduloquistico, carcinoma de célula basa!, 1162
 Noma, 380,380f, 1171
 Noradrenalina, 1079
 Norwaik, infección por virus de, 637
 Nuclear
 ADN (nADN), 1289
 cuerpo, 346
 factor kB (NF-kB), 8-9, 288
 Núcleo central, enfermedad, 1281-1282,1282f
 patogenia molecular, 1281-1282
 patología, 1282
 Nucleótido, pirofosfohidrolasa de trifosfato de
 (NTP), 1263
 Nucleótido repetido, síndromes de, 1280
 Nuez moscada, hígado en, 270,270f, 721
 Numulares, sifilides, 376
 Nutricional, neuropatía, 1386
 Nutricionales, trastornos, 319-328
 deficiencias de vitaminas, 320-328
 desnutrición proteico-calórica, 319-328
 minerales traza esenciales y, 328
 O
 Obesidad
 causas, 1083-1085
 cerebro y peso corporal, 1081-1083
 amiúna, 1083
 colecistocinina (CCC), 1082
 endocannabinoides, 1082
 flora intestinal, 1083
 grelina, 1082
 insulina, 1083
 leptina, 1082
 péptido YY (PYY), 1082
 polipéptido pancreático (PP), 1083
 ritmos circadianos, 1082
 tubo digestivo, 1082
 complicaciones, 1085,1085f
 consumo y gasto de energía, 1081
 índice de masa corporal, 1083-1086
 Obliterante, bronquiolitis, 543
 Obstructiva, bronquiectasia, 544
 Obstructivos, síntomas, 669
 Occidental, tipo, linfomas, 647
 Ocronosis, 1264. Véase también Alcaptonuria
 Ocular, hipertensión, 1409
 Oculares
 anomalías, 220
 neoplasias
 melanoma maligno, 1412-1413,1412f
 retinoblastomas, 1413-1414, 1413f
 tumores metastásicos, 1414
 Oculocutáneo, albinismo (AOC), 250
 Oculofaríngea, distrofia muscular (DMOF), 1281
 Oculoglandular, tularemia, 370
 Oculomotoras, parálisis, 1042
 Odinofagia, 608
 Odland, cuerpos de, 1112
 Odontógenos, quistes, 1177
 Oftalmía del recién nacido, 1395
 Oftalmitis simpática, 1397-1398
 Oído
 externo, 1193,1194
 otitis externa maligna, 1194
 pólipos auriculares, 1194
 recaída de poúcondritis, 1194,1194f
 tumores, 1194
 interno, 1196-1198
 enfermedad deMénière, 1197-1198,1197f
 infecciones virales, 1198
 meningiomias, 1198
 otoesclerosis, 1196-1197,1197f
 schwanomas, 1198
 toxicidad laberíntica, 1198
 traumatismo acústico, 1198
 medio, 1194-1196
 otitis media, 1195-1196
 paraganglioma yugulotimpánico, 1196,1196f
 Ojo
 conjuntiva, 1394
 conjuntivitis, 1394-1395
 hemorragia conjuntiva!, 1394
 córnea
 arco lipoide, 1396
 oncocercosis, 1395-1396
 queratopatía en banda, 1396
 trastornos corneales genéticos no
 inflamatorios, 1396
 virus del herpes simple, 1395
 cristalino
 catarata, 1396-1397, 1397f
 endofía!mitis facoanafiláctica, 1397
 presbiopía, 1397
 efecto de la diabetes, 1404f
 glaucoma, 1409
 presión infraocular aumentada, efectos, 1411
 tipos, 1409-1411
 lesiones físicas y químicas, 1393
 miopía, 1411
 neoplasias oculares
 melanoma maligno, 1412-1413,1412f
 retinoblastomas, 1413-1414,1413f
 tumores metastásicos, 1414
 nervio óptico
 atrofia óptica, 1408-1409,1409
 edema de la cabeza, 1408
 órbita, 1394
 párpados, 1393-1394
 retina, 1398f
 degeneración macular, 1406-1407
 desprendimiento retiniano, 1405-1406
 enfermedad vascular oclusiva retiniana, 1399
 enfermedades por almacenamiento
 lisosómico, 1407
 hemorragia retiniana, 1398-1399
 rayas angioides, 1408
 retinitis pigmentaria, 1406
 retinopatía
 diabética, 1401-1405
 hipertensiva, 1400-1401
 prematurez, 1408,1408f
 tisis bulbar, 1412,1412f

- úvea
 oftalmítis simpática, 1397-1398
 sarcoidosis, 1398
 tracto uveal, 1397
- Olfatoria, región, 1178
- Oligodendrogüa, 1299f
 función, 129/
- Oligodendrogliomas (ODG), 1370-1371,1371f
 anaplásicos, 1370-1371
- Oligohidramnios, 217f
- Oligomeganefronia, 757
- Oliguria, 287
- Olivopontocerebelosa, atrofia (AOPC), 1350
- Ollier, enfermedad de. *Véase* Encondromatosis
- OMH. *Véase* Hereditaria, osteocondromatosis múltiple (OMH)
- Oncocercosis, 418,1395-1396
- Oncocitoma, 1192
- Oncogén
 apoptosis mediada por, 185
 senescencia inducida por (SIOG), 186-187,187f
- Oncogenes, 173
 activación, 173-174
 amplificación génica, 174
 mutación, 173
 translocaciones cromosómicas, 173,174f
 factores de crecimiento y, 174-175
 mecanismos de acción, 174-177,175f
 origen, 173
 proteínas cinasas que no son del receptor y, 176-177
 oncogén Ras, 176-177,177f
 proteínas reguladoras nucleares, 177
 receptores del factor de crecimiento y, 176
- Onconeurales, antígenos, 1353
- Oncótica, presión, 51
- Onduladas, fibras, 502
- Ondulante, fiebre, 369
- Onicodistrofia, 46
- Opistótonos, 367,368f
- Oporto, vino de, manchas en, 265,475,1381
- Oportunistas, agentes patógenos, 333
- Opsoclono-mioclono, 207
- Opsoninas, 55, 56,70
- Opsonización, 55,70,129
- Óptica, atrofia, 1408-1409,1409f
- Óptico, nervio
 atrofia óptica, 1408-1409,1409f
 edema de la cabeza del, 1408
- Oral, cavidad, 1170
 anomalías del desarrollo, 1170-1171, 1171f
 carcinoma de células escamosas, 1174-1175, 1174f, 1175f
-
- caries dental, 1176,1177f
 enfermedad periodontal, 1177
 enfermedades benignas
 labios, 1175,1175f
 lengua, 1176,1176f
 enfermedades de la pulpa y de los tejidos periapicales, 1176
 infecciones, 1171-1172
 bacterianas, 1171-1172
 micóticas, 1171-1172
 virales, 1172,1172f
 lesiones epiteliales neoplásicas, 1173
 neoplasias malignas de las glándulas salivales menores, 1175
 quistes y tumores odontógenos, 1177-1178
 tumores benignos, 1172-1173
- Oral, leucoplaquia pilosa, 1173
- Orales, anticonceptivos
 beneficios, 303
 complicaciones, 302-303,303f
 neoplásicas, 303
 otras complicaciones, 303
 vasculares, 303
- Orceína, aceite rojo de (aceite rojo O), 1276
- Orgánica, inmadurez, en lactantes, 257-258,258
- Orgánicos, disolventes, 301
- Organización, 93
- Organizadora, patrón de neumonía, 584-585, 586f
- Oroya, fiebre de, 372
- Orquitis, 831-832
- Ortopnea, 284,487
- Ortostática, hipotensión, 1076
- Orzuelo, 1394
 externo, 1394
 interno, 1394
- Orzuelos, 348
- Ósea
 anquilosis, 1223,1256
 matriz, 1203
 mineralizada, 1203
 orgánica, 1203
 proteína morfogénica (PMO), 1042
 unidad de remodelación, 1226
- Osificación
 centro epifisario, 1208
 centro secundario, 1208
 endocondral, 1207
 primaria, 1207-1208,1207f
 secundaria, 1207f, 1208
- Osmótica
 desmielinización, síndrome, 1340
 presión, 51
- Osteítis
 deformante, 1234
 fibrosa, 1231,1232,1234f
 quística, 1232
- Osteoblastoma, 1242
- Osteoblastos, función, 1203
- Osteocalcina, 1203
- Osteocito, 1203,1204f
 función, 1203
- Osteodásticas, células gigantes, 1224
- Osteoclastos, 1204f
 función, 1203-1205
- Osteocondroma, 1211,1211f
 factores etiológicos, 1211
 patogenia molecular, 1211
 patología, 1211
- Osteofitos, 1252
- Osteoaénesis imperfecta (OI), 237.1213-1214.1213f
 patogenia molecular, 1213
 patología y características clínicas, 1213-1214
 tipo I, 1213
 tipo II, 1214
 tipo III,1214
 tipo IV, 1214
- Osteogénico, sarcoma, 159. *Véase también*
- Osteosarcoma
 Osteoide, 1203,1205
 osteoma, 1242,1242f
 características clínicas, 1242
 patogenia molecular, 1242
 patología, 1242
 uniones de, exageración, 1230
- Osteoma, 1240
- Osteomalacia, 711,1230f
 raquitismo y
- metabolismo de la vitamina D, 1228-1230, 1229
 trastornos renales, 1230-1231
 relacionada con un tumor, 1230
- Osteomielitis, 348,1220-1222,1222f
 bacteriana, 1222f
 complicaciones, 1221-1222
 crónica, 1221-1222,1222f
 hematógena, 1220,1221f
 penetración directa, 1220
 tuberculosa, 1222f
 vertebral, 1220-1221
- Osteona, 1205
- Osteonecrosis, 1217-1218, 1217f
 causas, 1217t
 definición, 1217
 idiopática, 1218
 patología, 1217-1218
 sustitución progresiva, 1217
- Osteopetrosis, 1212,1212f
 características clínicas, 1212
 esqueleto esclerótico, 1212
 patogenia molecular, 1212
 patología, 1212
- Osteopontina, 63,1203
- Osteoporosis, 299,711,1226-1228,1226f
 circunscrita, 1237
 definición, 1226
 epidemiología, 1226
 factores etiológicos y patogenia molecular, 1296
 frecuencia de activación incrementada, 1226
 primaria, 1226-1228,1227
 absorción de calcio y vitamina D, 1227
 captación de calcio, 1227
 características clínicas, 1228
 causas, 1226-1227
 ejercicio, 1227
 factores
 ambientales, 1227
 genéticos, 1226-1227
 patología, 1227-1228
 tipo 1,1226
 tipo 2,1226
 secundaria, 1228
 factores etiológicos y patogenia molecular, 1228
- Osteoprogenitora, célula, función, 1203
- Osteoprotegerina, 1203
- Osteosarcoma, 1243-1245,1244f
 características clínicas, 1244-1245
 factores etiológicos, 1244
 patogenia molecular, 1244
 patología, 1244
 yuxtacortical. 1245
-
- Otitis media, 351
- Otorrea, 1195
- Ovario
 anatomía, 885-886
 coriocarcinoma, 898
 disgerminoma, 897
 embriología, 885-886
 gonadoblastoma, 899
 hipertecosis estrómic, 887
 síndrome de ovario poliquístico, 886-887
 suptipos de carcinomas, 893t
 teratoma, 897
 tumor de células granulosas, 900f
 tumores
 ováricos, 887-901
 saco amniótico, 898
- Oxicodona, 300

- Oxidadas
lipoproteínas, 449
proteínas, 7
- Oxidativo, estrés
envejecimiento y, 43-44
lesión celular a causa de, 16-18
mecanismos de lesión, 19f
radiación ionizante como causa de, 37
- Óxido nítrico, sintetasa de (NOS), 62
isoformas
endotelial (eNOS), 62
expresada de manera constitutiva en
- neuronas (nNOS), 62
inducible (iNOS), 62
- Oxitocina, 1039
- Oxiuros, 403,1144
infección por (enterobiosis), 422
- OXPPOS, enfermedades, 254
- P
- P, selectina, 68
- p-53, gen, función en la oncogenia, 179-180,179
- p-53, proteína
activación de la apoptosis, 34-35,35f
envejecimiento y, 43
función, 35
homeostasis, 34-35
inactivación, 35
- Pacchioni, granulaciones de, 1306
- PAFG. Véase Glial, proteína ácida fibrilar (PAFG)
- Paget, enfermedad de, 936,1234-1238,1236f-1237f
actividad osteoblástica y osteoclastica, etapa mixta, 1235
cambio sarcomatoso, 1238
características clínicas, 1237-1238
cráneo, 1237-1238
epidemiología, 1234
etapa
apagada, 1235
osteoclastica resorptiva, 1235
fracturas y artritis, 1238
hipotética etiología viral, 1235f
insuficiencia cardíaca de gasto alto y, 1238
líneas cementadas, 1237
patogenia molecular, 1234-1235
patología, 1235-1237
patrón en mosaico, 1237
robo pagético, 1238
tumor de células gigantes, 1238
- Pagético, robo, 1238
- Pájaros, criadores de, pulmón de, 579
- Pálidos, infartos, 278,279f
- Palmar
eritema, 691
fibromatosis, 1267
- Paludismo (malaria)
características patológicas y clínicas, 405
cerebral, 405,407f
ciclo vital, 404,406f
epidemiología, 404,405f
maligno, 404
Plasmodium, género y, 404
tratamiento, 405
- Panal de abeja, pulmón, 558, 578, 582, 584f
- Panarteritis nudosa (PAN), 465,465f, 785,1285
- Pancitopenia, 305
- Pancoast
síndrome de, 602
tumor de, 602
- Páncreas, 737-752
anatomía y fisiología, 737
anomalías congénitas, 737-738
endocrino, 748-752
islotos de Langerhans, 748-749,748f, 748t
síndromes paraneoplásicos, 749-752
tumores neuroendocrinos pancreáticos, 749
neoplasias exoerinas, 742-748
adenocarcinoma ductal infiltrante, 742-745
carcinoma de células acinosas, 745-746,746f
neoplasia
mucinoso papilar intraductal, 746-747, 747f
quística mucinoso, 747,747f
quística serosa, 746
seudopapilar sólida, 747-748,748f
pancreatoblastoma, 746, 746f
pancreatitis
aguda, 738-739
crónica, 739-742,743f
- Pancreática, neoplasia intraductal (NIP), 744, 744f
- Pancreáticas
células beta, secreción de insulina y, 1090
enzimas, 638
- Pancreático
adenoma de células del islote, 159
cáncer, 742-745, 745f, 756f
gastrinoma, 749,751
polipéptido (PEPE), 1083
seudoquiste, 739,741f
- Pancreáticos, tumores neuroendocrinos (TNEP), 749,750f, 751f
- Pancreatoblastoma, 746,746f
- Paneth, células de, 633
- Panhipopituitarismo, 1039
manifestaciones clínicas, 1040f
- Paniculitis, 1142-1143
- Paño, 1256
- Paperas (parotiditis), 337
- Papilar, 754
adenocarcinoma, 160,160f
célula renal, carcinoma de, 807, 807f
cistoadenocarcinoma seroso, 160
dermis, 1115
necrosis, 796
músculo, rotura de una parte del, 506
- Papilares, nódulos hiperplásicos, 1056
- Papiledema, 1408
- Papiloma humano, virus (VPH), 199,345-346, 1147,1159. Véase también Verruga
infecciones condíomas inducidas por, 852f
- Papilomas, 159, 735,928
- Paquigiria, 1359,1360f
- Paracelular, diapédesis, 69
- Paracéntricas, inversiones, 223f, 224
- Paracetamol, hepatotoxicidad inducida por, 39-40, 40f, 718
- Paracoccidiodiomycosis, 402,402f
- Paracrina
estimulación, 174
función, 59
- Paradójico, embolismo, 276
- Paraduodenal, pancreatitis, 741
- Parafolicular, 1046
- Paragangliomas, 1074,1076,1379
- Paragonimiosis, 427
- Paragripal, virus, 335
- Paraneoplásica
encefalomielitis, 1388
endocarditis, 208
granulocitosis, 208
neuronopatía sensorial, 1388
neuropatía, 1388
vasculítica, 1388
polineuropatía sensorimotora, 1388
- Paraneoplásicos, síndromes, 206
- Paraneoplásicos, trastornos neurológicos (TNP), 1353,1355
- Paraplejía, 1223,1309
- Paraproteinémica, neuropatía, 1388f
- Parasitarias, infecciones del sistema nervioso
central, 1330-1332
metazoarias, 1331-1332
protozoarias, 1330-1331
- Paratiroidea
fiebre, 359,636
hiperplasia, 1063f
hormona (PTH), 1227
proteína relacionada con (PTHrP), 1208
receptores, 1203
- Paratiroideo
adenoma, 1063f
características clínicas, 1042
patología, 1042,1062
carcinoma, 1062,1063
- Paratiroides, glándulas, 1062
- Parcial
drenaje venoso pulmonar anómalo, 493
mola hidatidiforme, 919,920f
- Paresia general, 377
- Parietal
trombo, ventrículo izquierdo y, 276f
trombosis, 450
- Parinaud, síndrome oculoglandular, 372
- Parkin, 8,1284
- Parkinson, enfermedad de (EP), 1349-1351,1350f
epidemiología, 1349
patogenia molecular, 1349-1350
patología, 1350-1351
- Parkinsonismo, 1350
inducido por la MFTP, 1350
posinfecioso, 1350
- Paroniquia, 348
- Paroxismos, 405
- Paroxística, disnea nocturna, 284,487
- Párpados, 1393-1394
- Parrott, seudoparálisis de, 1223
- Particulado, 307
- Parto, tumor del, 263
- PAS. Véase Peryódico, ácido de Schiff (PAS)
- Pasos múltiples, oncogenia en, 187
- Patogenia, hepatitis alcohólica, 708
- Patógenos, patrones microbianos (PMP), 75
- Patología, definición, 1, 2
- Patológica, hipertrofia, 484
- Patrón, reconocimiento de, receptores (RRP), 75
- Pauciarticular, artritis, 1260
- Pecten carinatum*, 1231
- Pediculosis, 1148
- PEES. Véase Subaguda, panencefalitis esclerosante (PEES)
- Pelagra, 323
- Peligro, patrones moleculares relacionados con (PMRP), 75
- Peliosis hepática, 720
- Pélvica, enfermedad inflamatoria, 675,852
- Pene, trastornos congénitos, 823,823f
episodias, 823
fimosi, 823
hipospadias, 823
- Penetrante, lesión cerebral traumática, 1307-1308
patogenia molecular, 1307-1308

- Pénfigo
eritematoso, 1126
foliáceo, 1126
vulgar (PV), 1124-U26,1124f-1125f, 1126f
- Peniana, fibromatosis, 1267-1268
- Penicilina, sífilis y, 221
- Pepsinógeno 1, 623
- Péptido YY (PYY), 1082
- Percutánea, angioplastia coronaria transluminal, 453
- Pérdida de la función, mutaciones, 177
- Perforado, 669
- Perforina/granzima, vía, 31. *Véase también*
- Apoptosis
- Perfusión, presión de, 267
- Periamígdalino, absceso, 1185
- Pericárdicos, derrames, 286
- Pericéntricas, inversiones, 223f, 224
- Pericitos, función en el proceso de reparación, 84
- Pericolecístico, absceso, 734
- Pericondrio, 1207
- Periférica
neuropatía, 207,1389
motora, 308
proteína 22 de la mielina (PMP22), 1384
resistencia vascular, 267
sinequia anterior, 1397,1399,1405
tolerancia, 140
- Periférico, condrosarcoma, 1245
- Periférico, sistema nervioso (SNP), 1383,1392
anatomía, 1383-1384
degeneración axónica, 1387f
estructura, 1383f
neuropatías periféricas, 1385-1386
características clínicas, 1386
gammapatía monoclonal, 1388
ganglionitis de la raíz dorsal, 1387
infección por el VIH, 1390
mielopatía paraneoplásica, 1388
neuropatía
alcohólica, 1386
amiloide, 1388
diabética, 1386
nutricional, 1386
tóxica, 1388, 1389
urémica, 1386
vasculítica, 1387
neuropatías hereditarias, 1389-1390
patología, 1385-1386
polineuropatía en la enfermedad crítica, 1386
poiineuropatías axónicas idiopáticas crónicas, 1390
polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, 1386-1387
reacciones a la lesión
degeneración axónica, 1384-1385
lesión de la célula de Schwann, 1385
traumatismo nervioso
neuroma de Morton, 1390
neuroma traumático, 1390
tumores, 1390-1391
neurofibromas, 1392
schwanomas, 1391-1392,1391f
tumor maligno de la vaina nerviosa
periférica, 1392
- Perineural, vaina, 1383
- Perinuclear, inmunofluorescencia, 464
- Periodontales, quistes, 1177
- Periostio, 1203,1207
capa de cambio, 1203
capa serosa, 1203
- Periostitis, 221,1224
- Peritoneal, derrame, 286
- Peritoneo, 672
endometriosis, 902-903
fibrosis retroperitoneal, 675
neoplasia, 675
peritonitis, 672,675
tumores mesoteliales, 903-904
tumores serosos, 904-905
- Peritonitis o septicemia, 638
- Periventricular, leucomalacia, 1360
- Permanentes, células, 106
- Permeabilidad vascular incrementada y edema, 570
- Permeable, conducto arterioso (CAP), 491f, 492
- Perniciosa, anemia, 621
- Peroxinitrito, 18
- Persistente
conducto arterioso permeable, 260
linfadenopatía generalizada, 153
tronco arterioso, 492-493
- Peryódico, ácido de Schiff (PAS), 1043,1248,1276, 1338
- Peso muy bajo al nacer, lactantes, 257
- Petequia, 271, 271f, 1312
- Peutz-Jeghers, síndrome de, 646
- Peyer, placas, 632
- Peyronie, enfermedad de. *Véase* Peniana, fibromatosis
- pH, bulbo duodenal y, 624
- Pick
cuerpos de, 1349,1349f
enfermedad, 1344,1348
- Pickwick, síndrome de, 592,1086
- Picnosis, 26
- Pico, masa ósea, 1226
- Pie, procesos, 756
- Pie caído, 308
- Piel, 1111-1168
acné vulgar, 1143-1144,1145f, 1146f
anatomía y fisiología, 1111-1117
cáncer, 203,211
enfermedades
epidémicas, 1118-1126
inflamatorias del lecho vascular superficial y profundo, zona de la membrana basal, 1126-1136
esderodermia, 1142
fallo de, en el LES, 143
infecciones e infestaciones, 1144-1148
bacterianas, 1144,1147f
micóticas, 1144, 1146,1147f, 1148f
virales, 1147, 1148f
neoplasias primarias, H 48,1168
trastornos inflamatorios del panículo adiposo, 1142-1143
- Pielonefritis, 358,1097
- Pigmentada
nefropatía, 792
sinovitis villonodular (SVNP), 1265, 1266f
- Pileflebíticos, abscesos, hígado y, 722,722f
- Pilocíticos, astrocitomas (AP), 1368-1369,1369f
- Pilomixoides, astrocitoma, 1369
- Pineal, glándula, 1299,1300f
quistes, 1380
- Pineales (epifisarios), tumores parenquimatosos, 1380
- Pineoblastoma, 1080,1380
- Pineocitoma, 1080f, 1380
- Pinguécúla, 1395
- Pinta, 378
- Piocele, 1180
- Pioderma gangrenoso, 658
- Piógenos, abscesos hepáticos, 722
- Piotórax, 603
- Pirimidina, dímeros, 203
- Pirógenos, 82
- Pituitaria (hipófisis), glándula, 1038f
- Placa (ateromatosa), rotura, 451
- Placenta
anatomía, 905-907
infecciones, 907-911
- Placentario, tumor trofoblástico, 921
- Plantar
fibromatosis, 1267
neuroma interdigital, 1390
- Plantares, verrugas, 346,1159-1160
- Plaqueta gigante, síndrome de, 980
- Piaqueta(s), 84
activación, 973
desarrollo a partir de, 972
función, 972
lesión por isquemia/reperfusión y, 25
morfología, 972
secuestro esplénico, 980
trastornos, 976
cualitativos adquiridos, 981
hereditarios, 980
- Plaquetaria, molécula de adhesión a la célula endotelial (PECAM-1), 69
- Plaquetas
factor activador de (PAF), 58-59,128
factor del crecimiento derivado de las (PDGF), 1203
- Plasmática, membrana, funciones, 2
- Plasminógeno/activador del plasminógeno/plasmina, sistema, 444
- Plasticidad, 105
- Plata, alambres, 1401. *Véase también* Hipertensiva, retinopatía
- Platibasia, 1237
- Pleomórfico
adenoma, 1172
rabdomiosarcoma, 1271
xantastrocitoma (XAP), 1369-1370,1369f
- Pleomorfismo, 161
- Pleotropía antagonista, 42
- Pleura
derrame pleural, 603
neumotorax, 602
pleuritis, 603
tumores, 603-604
mesotelioma maligno, 604-604f
tumor fibroso solitario, 603-604,603f
- Pleural
derrame, 286,603
mesotelioma maligno, 604, 604f
- Pleurales, placas, 557-578,577f
- Pleuritis, 603
- Plexiforme, neurofibroma, 1392
- Pliegue circular, 632
- Plomo, 307-309,308f
cólico por, 308
encefalopatía por, 308
nefropatía por, 308-309
- Plummer-Vinson, síndrome de, 607
- Pluripotente, 105
- Pneumocystisjiroveci*, neumonía por, 393,394f, 553-554,554f
- Podagra, 1261
- Podocina, 756
- Podocitos, 755,756

- Poli(A), gen de la proteína nuclear 1 de unión (PABPN1), 1281
- Poliarticular, enfermedad
con síntomas sistémicos, 1260
sin síntomas sistémicos, 1260
- Poicitemia, eritrocitos y, 972
- Policlonal, célula B, activadores de la, 124
- Policombo, proteínas del grupo (PcG), 44,45f
- Polidipsia, 1094
- Polifagia, 1094
- Polimerasa, reacción en cadena de la (RCP), 1279, 1318
- Polimicrogira, 1359,1360f
- Polimiositis, 208,1284,1284f
patogenia molecular, 1284
patología, 1284
- Polimorfismos, 170
- Polimorfonuclear, neutrófilo (NPM), 63,67
- Polimorfonucleares, leucocitos, función en el proceso de reparación, 84
- Polineuropatía, 300,1385
- Poliomielitis, 1325-1326
- Poliploide, 224
- adenocarcinoma, 160
- Polipoides, lesiones inflamatorias, 826
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), 1387
- Polirradiculoneuropatía, 1386
- Polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria aguda (PD1A), 1386-1387
- Politópico, efecto, 217
- Poliuria, 1044,1094
- Polvo de carbón
manchas, 576
nódulos, 576
- Pompe, enfermedad de, 247-248,1281
características clínicas, 1287
ocurrencia, 1287
patogenia molecular, 1287
patología, 1287
- Pontiac, fiebre de, 364, 548
- Pontina, hemorragia, 1314,1314f
- Porcelana, vesícula en, 734
- Porfirias, 720-721
- Poroma, 1164,1165f
- Porta, vena, 678
- Portal, triada, 678
- Portopulmonar, hipertensión, 696
- Positiva, selección, 118
- Posmitóticas, células, 5-7
- Pospericardiotomía, síndrome, 286
- Posradiación, atrofia tubular testicular, 800 31f
- Posrenal, insuficiencia renal aguda, 800
- Posterior
distrofia corneal polimorfa, 1396
lóbulo, 1038
sinequia, 1397,1405
- Posterolateral, pared nasal, 1185
- Postinfarto miocárdico, síndrome, 507
- Posttransfusión, púrpura, 979
- Posvacunal, fibromiositis, 1337
- Potenciales, genes asociados, 106
- Pott, enfermedad de, 1322,1323f
- Potter, complejo de, 217f
- Prader-Willi, síndrome (SPW), 254
- Preeclampsia, 913
características clínicas, 915
factores etiológicos, 913
patogenia, 914
- Preinfarto, angina, 498
- Premutaciones, 253
- Presbiopía, 1397
- Presenilina, 1347
- Presión, sobrecarga de, 484,510
- Priapismo, 824
- Primaria
artrosis, 1252
cicatrización, 107,108f
cirrosis biliar (CBP), 710-711,711f
colangitis esclerosante (CEP), 658,711-712,702f
disacaridasa, deficiencia, 640
etapa esponjosa, 1208
hipertensión, 459
pulmonar, 509
trabécula. Véase Primaria, etapa esponjosa
- Primaria, osificación, 1207f
cilindrización, 1207-1208
esponjosa primaria, 1208
periostio, 1207
primordio cartilaginosa, 1207
- Primaria, osteoporosis, 1226-1228,1227f
absorción de calcio y vitamina D, 1227
captación de calcio, 1227
características clínicas, 1228
causas, 1226-1227
ejercicio, 1227
factores
ambientales, 1227
genéticos, 1226-1227
patología, 1227-1228
tipo 1,1226
tipo 2,1226
- Primarias, neoplasias, piel y, U 48-1168
- Primario
glaucoma de ángulo abierto, 1410-1411.
Véase también Adulto, glaucoma primario de inicio en el glaucoma de ángulo cerrado, 1411.
Véase también Adulto, glaucoma primario de inicio en el linfoma, del sistema nervioso central (LPSNC), 1330,1380,13S0f
linfomas con derrame (LDP), 154,201,1172
- Primario, hiperparatiroidismo, 1231-1233,1232f, 1233f
características clínicas, 1233
definición, 1231
factores etiológicos, 1232
patología, 1232-1233
- Primarios, linfomas tiroideos, 1061
- Primitivo, tumor neuroectodérmico (TNEP), 1373
- Primordiales, células germinales, 812
- Prinzmetal, angina (angina variable), 498
- Priones, 1333
enfermedades por, 22,346,1332-1335,1333t, 1334f
características clínicas, 1334,1335
epidemiología, 1333
patogenia molecular, 1333
patología, 1334
- Procariotas, 385
- Proctosigmoiditis, 656
- Proflagrina, 1118
- Profunda, trombosis venosa, 273,474
- Profundas, heridas penetrantes, 315
- Progenitoras, células, 84,104,105,948-949
autorrenovación, 950f
médula ósea y, 949
- Progerina, 44
- Progesterona, 163
- Progresión
factores de, 177
- oncogenia química, 202
- Progresiva
colestasis intrahepática familiar (CIHFP), 684
degeneración cerebelosa (DCP), 207
displasia diafisaria, 1213
esclerosis sistémica. Véase Esclerodermia leucoencefalopatía multifocal (LMP), 1324, 1329,1329f-1330f
características clínicas, 1329
factores etiológicos, 1329
patología, 1329
parálisis supranuclear (PSP), 1350-1351
tuberculosis primaria, 388,550
- Proliferativa
célula, antígeno nuclear de (ANCP), 164
retinopatía, 1401
- Promoción, oncogenia química, 201
- Propiomelanocortina (POMO), 1039,1082
- Proptosis, 1051, 1394
- Prostaciclina (PGI2), 443
- Prostanoides, 59
- Próstata, 811
cápsula prostética, 812
zona
central, 812
periférica, 802
de transición, 812
- Prostática
cápsula, 812
hiperplasia nodular, 841f
uretra, 811
- Prostático
adenocarcinoma, 843
características clínicas, 843
epidemiología, 840
estadificación, 845f
TNM, 844
patogenia molecular, 841
patología, 842-843
sistema de gradación de Gleason, 843
antígeno específico (ArE), 162,163
cáncer, 211
- Prostatitis, 839
aguda, 839
bacteriana crónica, 839
granulomatosa, 839
no bacteriana, 839
- Proteasomas, 7
lesión por isquemia/reperfusión y, 25
- Proteína
conformacional, trastornos, 1353
plegamiento equivocado de, 22,23f
síntesis de, 22
- Proteína cinasa C (PKC), 1095
- Proteínas
choque por calor, 10
estrés, 62
matriz celular, 62-63
- Proteinasas, 71
clasificación, 71-72,72t
inhibidores, 72
- Proteínica
deficiencia y kwashiorkor, 320,320f
fibrillogénesis, 1344f
- Proteínico, plegamiento, 22,23f
- Proteoglicanos, 91-92,1206
- Protésicas, válvulas, y endocarditis, 515
- Protooncogenes, 173
- Protozoarios, 404-636
infecciones por, en el SNC 1330-1331
- Protrombinasa, complejo, 442

- Provisoria, matriz, 86
Provocación, fase, 1139
Proximal
necrosis tubular, 309
túbulo, 756
contorneado, 756
Prurito, 685,688
PSARC (proteína secretada acida y rica en cisteína), 63
Pseudomonas, 242
Pseudomonas aeruginosa, infección por, 364-365
Pseudomonas mallei, muermo por, 372
Psitacosis (ornitosis), 382
Psoas, absceso del, 1223
Psoriásica, artritis, 1259
Psoriasis, 1120-1124, U22f, 1123f
PSP. Véase Progresiva, parálisis supranuclear (PSP)
Pterigion, 1395
PTH, producción de, 1233
Puerperal, sepsis, 351
Pulmón
anatomía, 538,539f
anomalías congénitas, 539-541
cáncer
adenocarcinoma, 595-596,595f, 596f
características generales, 601-602
carcinoma
bronquioloalveolar, 596f, 597,597f
metastásico, 602,602f
microcítico, 597-598,598f
no microcítico, 597,597f
carcinomas de células escamosas, 594-595, 595f
epidemiología, 594
heterogeneidad histológica, 598
linfomas pulmonares, 600-601,601f
patogenia molecular, 594
patología, 594
sistema de estadificación, 601t
tumores
carcinoides, 598,599f
pulmonares raros, 598-600,599f
daño alveolar difuso, 557-560
enfermedad intersticial, 578-588
enfermedades
alveolares raras, 560-564
bronquiales y bronquiolares, 541-545
pulmonares obstructivas, 564-573
hamartomas pulmonares, 593-594,593f
hipertensión pulmonar, 590-593,591f, 592f
infecciones, 545-557
neumoconiosis, 573-578
trasplante, 588-589,588f
vasculitis y granulomatosis, 589-590
-
- Pulmonar**
absceso, 557,557f
arteria, sarcoma de, 600,600f
blastoma, 600
cáncer, 295
edema, 269,269f, 487
embolismo, 274-276,274f
agudo, 274-275
características clínicas, 274
consecuencias, 275
crónico, 275
infarto pulmonar y, 275
masivo, 275,275f
paradójico, 276
sin infarto, 275
estenosis, 496
granuloma eosinófilo, 586
hamartoma, 593-594,593f
- hipertensión, 269
hipoplasia, 540
pústula, 371
surfactante, 257
vasculatura, 538
Pulmonar-renal, síndrome vasculítico, 784
Pulпитis, 1176
Pulso paradójico, 534
Puntos negros, 1144
Puntuales, mutaciones, 232,232f
Púrpura, 271
Purulenta, meningitis, 1318,1318f
Purulento, exudado, 52,53f
Pústula, 1144
Pustulosa, psoriasis, 1124
- Q**
Q, fiebre, 385
Queilosis, 322
Queloides, 113,113f, 1194
Queratinocitos, 101,1112-1113,1112f, 1113f
Queratitis intersticial, 323
Queratoacantomas, 1161,1161f
Queratoconjuntivitis seca, 144,1190
Queratodermia blenorragica, 1259
Queratomalacia, 321,321f
Queratosis, 1160-1161
folicular, 1120
Querníctero, 262,681, 682
Quilosa, ascitis, 286
Quilotórax, 603
Química, oncogenia, 201-203
activación metabólica, 202-203
factores endógenos y ambientales, 203
mutágenos, 201
proceso de múltiples pasos, 201-202
- Quimiocinas, 60-61, 84
enfermedad y, 61
estructura y nomenclatura, 61
función de, 61
inflamatoria, 61
objetivos, 61
- Quimiotaxia, 60,69,101,102
Quiste(s)
folicular, 853
glándulas de Bartholin, 853,854f
mucinoso, 853-854
- Quística
enfermedad hepática, 727
fbrosis (FQ), 240-242,241f, 242f, 716
regulador de la conductancia
transmembrana (RTFQ), 240-241
necrosis media, 471
-
- Quístico
infarto, 279,280f
linfangioma, 478
- Quísticos
higromas, 265
nódulos, 384
- R**
RA, antígeno nuclear asociado al (RANA), 1255
Rabdoide, predisposición tumoral, síndrome de, 1376
Rabdomiólisis, 1276,1291
Rabdomiosarcoma, 823,1270-1271,1170f
alveolar, 1270
botriode embrionario, 1270
embrionario, 1270
pleomórfico, 1271
- Rabia, 1326
características clínicas, 1326
- epidemiología, 1326
patología, 1326
- Radiación, 315-316
aguda, síndromes, 316f
campos electromagnéticos, 319
cáncer, 318-319,318f
complicaciones no neoplásicas de, 317f
cuerpo entero, 316-317
dermatitis por, 317
externa, 612
localizada, 317-318
microondas, 319
nefritis por, 317
neumonitis por, 317,560
ultrasonido, 319
vasculitis por, 469
- Radial, 1152
rayo, deficiencia, 544
- Radiculares, quistes, 1177
Radicuiopatía, 1386
Radioescintigrafía, 1056
Radiolúcidas, lesiones, del cráneo, 1224
Radón, 319
Ragadías, 220
Raíz dorsal, ganglionitis, 1387
RANK, ligando (RANKL), 1203
RANK, vía de señalización, 1234
Ranvier, anillo de, 1211
Ranvier, zona de, 1208
Rápida, sacudida, 1275-1276
Raquisquisis, 1355,1356,1357f
Raquíptico, rosario, 1231
Raquitismo, 1230-1231
osteomalacia y
metabolismo de la vitamina D, 1228-1230, 1229f
trastornos renales, 1230-1231
placa de crecimiento, 1231f
- Rathke, quiste de, 1381
Raynaud, fenómeno de, 463,463f
Reactiva, formación de hueso, 1218-1220,1218f
calcificación heterotópica, 1219
miositis osificante, 1219-1220
osificación heterotópica, 1218-1219
patología, 1218
patrón en "piel de cebolla", 1218
patrón en "rayos de sol", 1218
- Reactiva, gastropatía, 621,621f
Reactivas, especies de oxígeno (EOR), 16-18,1094
generación y detoxificación, 16f
inflamación y, 61-62
papel en la enfermedad, 16,16f
peróxido de hidrógeno, 17-18
peroxinitrito, 18
radicales hidroxilo, 18,18f
superóxido, 17
tipos, 17t
- Recanalización, 445
Receptor activador del factor nuclear κ B (RANK), 1203
Recesivo, rasgo fenotípico, 232
Recíproca, translocación, 222-223,223f
Rectal, prolapso, 660
Recuento sanguíneo completo, valores normales del adulto, 953t
- Recurrente
fiebre, 379
policondritis, 1194,1194f
- Redes, colágenos formadores de, 89
Redondos, gusanos (nematodos), 417
Reestenosis, 453

- Reflujo, esofagitis por, 299
- Refractario, esprue, 642
- Regeneración, 102
 - células madre, 102-106
 - de palanca, 108-109
- Regional
 - distribución adiposa, 1084f
 - enfermedad cerebrovascular oclusiva, 1312
 - arterias extracraneales e intracraneales grandes, 1312
 - arterias y arteriolas parenquimatosas, 1312
 - circulación venosa, 1312
 - microcirculación, 1312
 - enteritis, 653
- Regmatógeno, desprendimiento retiniano, 1405
- Reid, índice de, 565
- Reiter, síndrome de, 826,1259
- Renal
 - amiloidosis, 1109
 - carcinoma de célula (CCR), 761,806-807,807f
 - enfermedad, LES y 143
 - insuficiencia, 1261
 - necrosis papilar, 1097
 - osteodistrofia, 1233,1234f
 - factores etiológicos y patogénesis molecular, 1233
 - patología y características clínicas, 1233
 - pelvis
 - dilataciones, 813
 - obstrucción ureteral, 813
 - trastornos congénitos, 812-813
 - tumores, 813
 - ureteritis, 813
- Renal, trasplante, 801-804
 - categorías de rechazo del injerto renal, 801t
 - infección con el poimavirus BK, 804
 - nefrotoxicidad por cidosporinas, 803,803't
 - rechazo
 - celular agudo, 802,802f
 - humoral agudo, 801-802,802f
 - humoral crónico, 802-803,803f
 - humoral hiperagudo, 801
 - recurrencia de la enfermedad en, 803,803t
- Renales, trastornos, 1230-1231
 - características clínicas, 1231
 - patogénesis molecular, 1230
 - patología, 1230-1231
- Renina-angiotensina, sistema, 459
- Reparación, 83
 - condiciones que la modifican, 106-107
 - lugares específicos
 - corazón, 110
 - corneal, 107-108
 - hígado, 108-109
 - piel, 107
 - pulmón, 109-110
 - reparación en la vida fetal, 110-112
 - riñón, 109
 - sistema nervioso, 110
 - remodelado, 93
 - resultado de una lesión, 93
 - secuencia en cicatrización de la herida, 94-102, 95f,96f,97f
 - señales extracelulares, 99t
 - subóptima, 112-113
 - contracción excesiva, 113
 - formación
 - de cicatriz excesiva, 113
 - deficiente de la cicatriz, 112-113
- Reperusión, lesión de, 25
- Replicativa, senescencia, 41
- Reproductor, sistema, 1049
- Resfriado común, 334
- Residentes, macrófagos, 84
- Resistencia, vasos de, 437
- Resonancia magnética, imágenes de (IRM), 1222, 1241,1307
- Respiratoria
 - bronquiolitis (BR), 584,585f
 - enfermedad pulmonar con bronquiolitis e intersticial, 584
 - región, 1178
- Respiratorio
 - brote, 72
 - virus sincitial (VRS), 335,542
- Respiratorio, sistema
 - anatomía, 538
 - embriología, 538
 - mecanismos de defensa, 538-539
 - trastornos, y LES, 143
- Respiratorios, bronquiólos, 538
- Respuesta
 - antiinflamatoria mixta, síndrome de (SRAM), 289
 - inflamatoria sistémica, síndrome de (SRIS), 81, 288
- Restricción, punto de (R), 170
- Restrictiva, cardiomiopatía (CMR), 522,1108
- Reticular, dermis, 1115
- Retina, 1398f. Véase también Ojo
 - degeneración macular, 1406-1407
 - desprendimiento retiniano, 1405-1406
 - enfermedad
 - por almacenamiento lisosómico, 1407
 - retiniana vascular oclusiva, 1399
 - hemorragia retiniana, 1398-1399
 - rayas angioides, 1408
 - retinitis pigmentaria, 1406
 - retinopatía
 - diabética, 1401-1405
 - hipertensiva, 1400-1401
 - de premadurez, 1408
- Retiniana
 - enfermedad vascular oclusiva, 1399
 - hemorragia, 1398-1399
 - isquemia, 1401
- Retiniano, desprendimiento, 1405-1406
 - exudativo, 1406
 - por tracción, 1405-1406
 - regmatógeno, 1405
- Retinitis pigmentaria, 1406,1406f
- Retinoblastoma (Rb), 178,1244,1413-1414,1413f. Véase también
- Oculares, neoplasias
 - difuso, 1413
 - endofítico, 1413
 - exofítico, 1413
 - proteínas del (pRb), 170
- Retinoblastomas, 224
- Retinoides, 19,320
- Retinopatía de la premadurez, 1408,1408f
- Retrógrada, falla, 487
- Retrógrada, neuropatías de muerte, 1384
- Retrolenticular, fibroplasia, 1408
- Retroviral agudo, síndrome, 152-153
- Reumática
 - cardiopatía, 514-515
 - enfermedad de la válvula aórtica, 517
 - fiebre (FR)
 - ataques recurrentes, 512
 - critérios
 - mayores, 512
 - menores, 512
- Reumatoide
 - factor (FR), 1255
 - nódulo, 1256,1259f
- Reumatoide, artritis (AR), 1254-1260,1258f
 - agentes infecciosos, 1255
 - artritis juvenil, 1259-1260
 - características clínicas, 1256
 - espondiloartropatía, 1256-1259
 - factores
 - genéticos, 1255
 - locales, 1255-1256
 - formación de paños, 1256
 - histogénesis, 1257f
 - inmunidad
 - cdular, 1255
 - humoral, 1255
 - nódulos reumatoides, 1256
 - patogenia molecular, 1255-1256
 - patología, 1256
- Revestimiento epitelial, células, 1048
- Revisión, puntos de, 170
- Reye, síndrome de, 720
- Rh (Rhesus), incompatibilidad, 260-262,261f
- Rianodina, gen del receptor 1 de la, 1282
- Rickettsia rickettsii*, infección por, 382-384, 383f
- Rickettsias
 - infecciones por, 382,383t
 - grupo de fiebre manchada, 382
 - grupo de tifus, 382
 - vasculitis por, 469
- Riedel, tiroiditis de, 1055f
 - características clínicas, 1055
 - patología, 1055
- Rinocerebral, aspergilosis, 1181
- Rinofima, 1178
- Rinorrea, 1179
- Rinosporidiosis, 1181
- Riñón,753-807
 - anatomía, 754-757,754f
 - aparato yuxtglomerular, 756
 - células endoteliales glomerulares, 755-756, 756f
 - glomérulo, 755,755f
 - intersticio, 757
 - membrana basal glomerular, 755
 - mesangio, 756
 - podocitos, 756
 - túbulos, 756
 - vasos sanguíneos, 754-755
 - anomalías congénitas, 757-761
 - agenesia renal, 757
 - displasia renal, 757-758,758f
 - enfermedad glomeruloquistica, 760
 - enfermedad quística medular, 760
 - enfermedad renal poliquística autosómica dominante, 758-759,759f
 - recesiva, 759-760
 - hipoplasia renal, 757
 - nefronoptosis, 760
 - riñón
 - ectópico, 757
 - en esponja medular, 760-761
 - en herradura, 757,757f
 - secuencia de ceramista, 757
 - cálculos renales, 800,800f
 - enfermedad renal quística adquirida, 761
 - enfermedad quística adquirida, 761
 - quistes renales simples, 761
 - enfermedad vascular
 - ateroembolismo renal, 787-788
 - hipertensión renovascular, 787

- infarto renal, 790-791,790f
microangiopatía trombótica, 788-789,788t, 789f
necrosis cortical, 791,791f
nefroesclerosis hipertensiva, 785-786, 786f
nefropatía
 hipertensiva maligna, 786-787,787f
 por células falciformes, 789-790
preedampsia, 789,790f
vasculitis renal, 784-785,784t, 785f
enfermedades de túbulos e intersticio
necrosis tubular aguda, 791-794,792f, 792t, 793f
nefritis tubulointerstitial aguda inducida por fármacos, 798,798f
nefrocalcinosis, 799-800,799t
nefropatía
 analgésica, 797
 por cilindros de cadena ligera, 798,799
 por urato, 798-799,799f
pielonefritis, 794-797,795f, 796f, 797f
enfermedades glomerulares
amiloidosis, 771-773,772f, 773f
enfermedad por depósito de inmunoglobulina monodonal, 773
glomeruloesclerosis
 diabética, 769-771,771f
 segmentaria focal, 766-768,766f, 767t
glomerulonefritis
 aguda postinfecciosa, 774-776,776f
 membrana basal antglomerular, 782-783,783f
 lúpica, 779-780, 779f,779t
 membranoproliferativa tipo I,776-777, 776t, 777f, 778f
 membranoproliferativa tipo II, 777-779, 778f, 779f
 autoanticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, 783-784,784f
glomerulopatía de cambio mínimo, 764-766, 765f, 766f
 membranosa, 768-769, 769f, 770f, 771f
nefritis hereditaria, 773-774,774f
nefropatía de membrana basal glomerular delgada, 774
 por IgA, 780-782,781 f, 782f
síndrome
 nefrítico, 762-764,763f
 nefrótico, 761-762,761f, 761t, 762t
infarto, 272
trasplante renal, 801-804, 802f, 803f, 803t
tumores benignos, 804
tumores malignos, 804-807
 carcinoma
----- celuiar-re«alr806-807r8Q7f-----
 células de transición, 807
 tumor de Wilms, 804-805,805f
 uropatía obstructiva e hidronefrosis, 801,801f
Río, ceguera del, 1396. Véase también Oncocercosis
Robertsoniana, translocación, 223-224
Rocosas, montañas, fiebre manchada de las, 382-384,383f
Rodamiento, 67
Roja
 hepatización, 546
 médula, 1200-1202
Rojos, infartos, 278-279,279f
Rokitanski-Aschoff, senos de, 731
Rosácea, 1178
Rosenthal, fibras de, 1368
Rotavirus, infección por, 337,636-637
Rotor, síndrome de, 684
Rubéola, 219,336
Rubeosis iridis, 1405
Rubí, manchas en, 475
Rugby, columna en playera de, 1233
S
S. aureus, 516
Sable, espinillas en, 221-300, 377,1224
Sacudida lenta, 1274-1275
Saculares, aneurismas, 1315-1316,1316f
 fisiopatología, 1316
S-adenosilmetionina (SAM), 324,325
Safena, vena, bypass aortocoronario con, 453,454f
Salivales, glándulas, 1189-1190
 adenoma pleomórfico, 1190-1191
 adenomas monomórficos, 1191-1192
 síndrome de Sjögren, 1190,1190f
 tumores malignos, 1192-1193
 adenocarcinoma de la célula acinosa, 1193,1193f
 carcinomas mucoepidermoides, 1192-1193,1192f
 carcinomas quísticos adenoideos, 1193, 1193f
Salmonella, género, 1220
Salmonella typhi, fiebre tifoidea por, 359-360
Salmonella, envenenamiento por alimentos con, 359
Sandhoff, enfermedad de, 244
Sangrantes, varices esofágicas, 694
Sangre
 coagulación, 441-442,442f, 442t
 niveles de Glucosa en, 1090
Sanguínea, presión, control, 287
Sanguíneos, grupos, antígenos, 623
Sanguíneos, vasos, 435-478
 aneurismas, 469-473
 ateroesclerosis, 445-458
 células de la pared de, 437-441
 células de músculo liso, 440,441f
 células progenitoras vasculares, 440-441
 endoteliales, 437,439-440,439f, 439t, 440f
 leucocitos, 440
 pericitos, 440
 displasia fibromuscular, 463-464
 esclerosis medial de Monckeberg, 463
 estructura, 435-437,436f
 arterias, 435-437
 capilares, 437
 vasos linfáticos, 437
 venas, 437
 fenómeno de Raynaud, 463
 hemostasia y trombosis, 441-445
 adherencia y agregación plaquetaria, 442-443j,443f-----
 coagulación de la sangre, 441-442,442f, 442t
 factores endoteliales, 443-444,443t, 444f
 lisis del coágulo, 444-445,444f
 reparación endotelial, 444
 hipertensión y, 458-463
 trastornos inflamatorios, 464t
tumores
 benignos, 475-476
 malignos, 476-477
 sistema linfático, 477-478
 vasculitis, 464-469,464f
 vasos linfáticos, 474-475
 venas, 473-474
Santorini, conducto de, 737
Sarampión, 335-336,556
Sarampionosa, neumonitis, 556,556f
Sarcoidosis, 579,581-582,581f, 582f, 1140-1141,1398
Sarcoma, 159
 botrioide, 823,270
Sarcómeros, 480,1273
Sarcoplasmático, retículo, 1274
Sardónica, risa, 367
Sarna, 1147-1148, 1148f
Saturnina, gota, 799,1261
Schatzki, anillo mucoso de, 607,607f
Schumann, cuerpos de, 581
Schneider, papilomas de
 fungiforme, 1182
 invertido, 1182
 oncocítico, 1182
Schwann
 lesión de las células de, 1385
 proliferación celular de, 1384
Schwanoma(s), 1391-1392,1391f
 espinal y periférico, 1391
 patrón A de Antoni, 1392
 patrón B de Antoni, 1392
 vestibular, 1391
Sebáceos, folículos, 1117
Seborreica
 dermatitis, 322
 queratosis, 1160-1161,1116f
Seca, gangrena, 278
Secretora, IgA, 632
Secretores, canalículos, 615
Secuestosoma 1 (SQSTM1), 1234
Secuestro, 1220
Secundaria
 artritis, 1252
 cicatrización, 107,108f
 cirrosis biliar, 241
 hemorragia, 1301
 neumonía eosinófila, 564
 sífilis, 375-376,376f
 sobrecarga de hierro, 712
Secundaria, osificación, 1207f, 1208
 centro epifisario, 1208
 matriz territorial, 1208
 placa de crecimiento, 1208,1209f
 zona
 calcificación, 1208
 hipetrófica, 1208
 osificación, 1208
 proliferativa, 1208
 reserva, 1208
Secundaria, osteoporosis, 1228
 afecciones endocrinas, 1228
 alcoholismo, 1228
 enfermedades malignas hematológicas, 1228
tt' tuiw yotVgw na1lvICv tlla j i_zzO
 hiperparatiroidismo, 1228
 hipertiroidismo, 1228
 hipogonadismo, 1228
 malabsorción, 1228
Secundarias, estructuras de Scherer, 1370
Secundario, glaucoma, 1411
Secundarios, espermatozoides, 811
Selectinas, 68,116
Selectiva
 desmielinización, 644
 IgA, deficiencia, 138
Senil
 amiloidosis
 aórtica, 529
 transtirretina, 1102
 atrofia, 4
 osteoporosis, 1226

- Sensibilización, fase de, 1;39
- Sensorial
- neuronopatía, 1386
 - neuropatía axónica, 1387
- Sentido equivocado, mutación en, 233
- Sepsis, 684-685
- Septal
- paniculitis, 1143
 - perforación, 506
- Séptica, artritis, 353
- Septicemia, 348,1221
- Septicémica, peste, 369
- Septicémico, ántrax, 371
- Séptico
- choque, 288
 - infarto, 279-280,2S0f
 - síndrome, 289
- Séricas, electroforesis de proteínas (EPS), 125,126f
- Sérico, componente P amiloide (ASP), 1100
- Serina
- gen inhibidor der proteasa, mutaciones puntuales, 741
 - proteinasas de, 71-72
- Seronegativa, artritis, 1124
- Seropositiva, artritis, 1259-1260
- Serosa, neoplasia quística, 746,747
- Serosanguíneos, 52
- Serosas
- células, 538
 - membranas, en el LES, 143
- Seroso, exudado, 52
- Serotonina, 1079
- Serrado, adenoma, 664
- Serrados, pólipos, 664
- Sertoli, células de, 811
- Sertoli-Leydig, tumor de células de, 900,901f
- Sésil serrado, adenoma, 664
- Seudoangiomas, hiperplasia estrómic (HES), 232
- Seudoartrosis, 1217,1263
- Seudoautosómica, región, 230
- Seudogota, 1263
- Seudohifias, 393
- Seudohipertrofia, 1279
- Seutlohipoparatiroidismo, 1062f
- Seudomembrana, 360
- Seudomembranosa
- amigdalitis, 1185
 - cistitis, 816
 - colitis, 368,650-651,651f
 - enterocolitis, 651
- Seudomixoma peritoneal, 672,905,905f
- Seudoneurotrófica, enfermedad, 1263
- Seudoparálisis de Parrott, 1223
- Sendópodos, 98f
- Seudorreumatoide, artritis, 1263
- Sexo, rasgos ligados al, 232
- Sexual, anomalías de diferenciación, 829,829t
- hermafroditismo, 829
 - seudohermafroditismo
 - femenino, 829
 - masculino, 829
- Sexual, enfermedades transmitidas por vía (ETS)
- balanitis, 826 826
 - enfermedad de Peyronie, 826
 - lesiones penianas y, 824
 - chancroide, 825
 - condiloma acuminado, 825
 - granuloma inguinal, 825
 - herpes genital, 824-825
 - linfogranuloma venéreo, 825
 - sífilis, 825
 - uretritis de transmisión sexual, 826
- Sézary, síndrome de, 1167
- Sherman, paradoja de, 253
- Shiga, toxina de, 360
- Shigella*, género, infección por, 360
- Shigelosis, 360,635
- Sialoproteína, 1203
- SIDA asociado a enfermedad de Gastleman, 154
- Siderosis buibar, 1393
- Sífilis, 374-375,374f, 375f, 1223-1224
- adquirida, 1224
 - congénita, 1223,1223f
 - genitales femeninos y, 849-850
 - prueba de, 640
- Sifilítica
- aortitis, 376-377,377f
 - goma, 377f
- Sifilíticos, aneurismas, 473
- Sigmoideo, vólvulo, 645
- Silicoproteinosis, 575
- Silicosis, 573-576
- Silla de montar
- émbolo en, 275,275f
 - nariz en, 220,377,1224
- Silla vacía, síndrome de la, 1041f
- Silos, enfermedad de los rellenadores, 542
- Simio
- virus de inmunodeficiencia de! (VIS), 1S6
 - virus 40 del (SV-40), 1329
- Simpática, oftalmítis, 1397-1398
- Sinaptofisina, 163
- Sinartrosis, 1250
- Sincitiotroblasto, 921f
- Sincondrosis, 1250
- Sindecanos, 63
- Sindesmosis, 1250
- Síndrome, 218
- Sínfisis, 1250
- Sinónimo, mutación, 233
- Sinostosis, 1250
- Sinovia, 1250-1251
- células tipo A, 1250
 - células tipo B, 1250
 - función, 1250
- Sinovial
- condromatosis, 1264-1265,1265f
 - ostecondromatosis, 1265
 - sarcoma, 1271-1272,1272f
 - monofásico, 1272
 - ocurrencia, 1271
 - patogenia molecular, 1272
 - patología, 1272
 - patrón bifásico, 1272, 1272f
- Sinoviales, articulaciones, 1250
- articulación
- biaxial, 1250
 - plana, 1250
 - uniaxial, 1250
- articulaciones poliaxiales, 1250
- cartílago articular, 1251, 1251f
- clasificación, 1250
- estructuras, 1250-1251
- histología articular, 1251
- sinovia, 1250-1251
- unidad de carga, 1250
- zona
- calcificada, 1251
 - radial!, 1251
 - tangencial!, 1251
 - de transición, 1251
- Sintropía, 218
- Sinucleinopatías a, 1350
- Sinusal, micetoma, 1181
- Sinusitis, 351
- Siringobulbia, 1357
- Siríngomas, 1164,1164f
- Siringomielia, 1357
- Sirtuinas, 42
- envejecimiento y, 42
- Sistema nervioso, 1048. Véase también Central, sistema nervioso (SNC)
- astrocitos, 1297,1298f
 - células, 1296, 1298
 - edad y, 1296
 - epéndimo, 1298
 - función, 1296
 - microglía, 1297-1298
 - neuronas, 1297,1297
 - oligodendroglia, 1297
 - sustancia
 - blanca, 1297,1297f
 - gris y neurópilo, 1296-1297,1296f
 - topografía, 1296
- Sistémica, amiloidosis, 1099
- Sistémicas, complicaciones, 655
- Sistémico, lupus eritematoso (LES), 142-143,142f, 481, 1133-1136, 1134f, 1135f
- Sjogren, síndrome (SS), 144-145,1190,1190f
- SNC
- enfermedad, 143
 - lesiones, 220
 - paludismo, 1331
 - toxicidad, 309
- Solar, léntigo, 1159
- Sólidas, neoplasias pseudopapilares (NSPS), 747-748,748f
- Sólidos, tumores, 319
- Solitario
- condroma, 1242-1243
 - patología, 1242-1243
 - encondroma, 1214
 - quiste óseo, 1240,1241f
 - características clínicas, 1240
 - factores etiológicos, 1240
 - patología, 1240
 - tumor fibroso pleural, 603-604,603f
- Solitarios, neurofibromas cutáneos, 1392
- Somatotastinomas, 749
- Somatótrofos, adenomas, 1043
- Sónico, erizo (ES), 1375
- Splendore-Hoeppli, material de, 373
- Staphylococcus aureus*, 1220
- envenenamiento alimentario por, 636
 - infecciones, 347-349
- Starling, principio de, 51
- Stevens-Johnson, síndrome de, 1131,1133
- Streptococcus pneumoniae*
- infección por, 351
 - meningitis bacteriana y, 1318,1319
- Streptococcus pyogenes*, infecciones por, 349-351,350f
- celulitis, 351
 - erisipela, 350,351f
 - faringitis estreptocócica, 349
 - fiebre escarlata, 350
 - impétigo, 350-351, 351f
 - sepsis puerperal, 351
- Sturge-Weber, síndrome de, 476,1381-1383,1383f
- Subaguda
- degeneración combinada, 1341
 - endocarditis bacteriana, 514
 - neuropatía motora, 207
 - tiroiditis, 1054,1054f

- Subaguda, panencefalitis esclerosante (PEES), 1328-1329,1329f
 características clínicas, 1328
 patología, 1328-1329
- Subaracnoidea, hemorragia (HSA), 263,1313, 1315-1317
 aneurismas
 ateroescleróticos, 1316
 micóticos, 1316
 saculares, 1315-1316,1316f
 características clínicas, 1317
 malformación arteriovenosa, 1317
 malformaciones vasculares, 1317
- Subcondral, hueso, 1251
 quiste, 1256
- Subdural, hematoma, 1298,1304
 características clínicas, 1304
 crónico, 1305f
 desarrollo, 1305f
 membrana
 externa, 1304
 interna, 1304
 patología, 1304
- Subdurales, hemorragias, 263
- Subendocárdico, infarto, 501
- Subependimario, astrocitoma de células gigantes (ACGS), 1370,1370f
- Subependimoma (SE), 1371, 1373f
- Suberosis, 579
- Subfalciana, hernia, 1301
- Submetacéntricos, cromosomas, 221
- Submucosa, 1170
- Subperiostio, resorción ósea, 1232
- Succinato, deshidrogenasa de (SDH), 1276
- Succinilcolina, 1282
- Sueño, enfermedad, 415. *Véase también* Africana, tripanosomiasis
- Suero, enfermedad del, 131-133, 132f, 464
- Superficial
 CCB multicéntrico, 1162
 melanoma de diseminación, 1151
- Superóxido, anión, 17,61
- Suprarrenal
 adenoma, 1071f
 corteza, carcinoma, 1071,1072f
 médula, histogénesis de los tumores, 1074f
 hiperplasia, 1076
 mielolipoma, 1074
- Suprarrenales
 corticoesteroides, síntesis, 66f
 glándulas, patología, 1065
 quistes, 1074
- Supraventricular, taquicardia, 481
- Supurativa :-----
 cistitis, 816
 inflamación, 52
 linfadenitis, 372
- Surco, pancreatitis del, 741
- Sustentaculares, células, 1184
- SVNP. *Véase* Pigmentada, sinovitis villonodular (SVNP)
- Sweet, síndrome de, 208
- SYT-SSX2, proteína, 1272
- T
- T, linfocito, activación, 120
- Tabaco ambiental, fumar y (FTA), 297
 enfermedades por, 297
- Tabes dorsal, 377,1320-1321,1321f
- Taenia echinococcus*, 1331
- Taenia solium*, 1331
- Taenia coli*, 649
- Takayasu, arteritis de, 467-468, 785
- Talco, embolia por, 278,279f
- Talcosis, 578
- Talidomida, malformaciones inducidas por, 218,218f
- Tarui, enfermedad de, 1288
- Tatuajes, 24
- Tauopatías, 1346,1353
- Taussig-Bing, 489
 malformación de, 495
- Tay-Sachs, enfermedad de, 244,1338,1339f
 mancha en cereza roja, 1338
- TCIRG1*, gen, 1212
- Tejido adiposo, tumores, 1269-1270
 lipomas, 1269,1269f
 liposarcoma, 126971270,1270f
- Tejido blando
 sarcomas, 163
 tumores, 1265-1272
 benignos, 1265
 músculo liso, 1271
 origen fibroso, tumores y afecciones de tipo tumoral, 1266-1269
 fascitis nodular, 1266-1267,1267f
 fibromatosis, 1267-1268, 1267f
 fibrosarcoma, 1268,1268f
 histiocitoma fibroso maligno, 1268-1269
 principios, 1266
 rabdomyosarcoma, 1270-1271,1270f
 sarcoma sinovial, 1271-1272,1272f
 tejido adiposo, 1269-1270
 lipoma, 1269,1269f
 liposarcoma, 1269-1270,1270f
 vasculares, 1271
- Tejido óseo, 1205-1206,1206f
- Telangiectasia, 1317
- Teleología, 1
- Telógeno, 1117
- Telomerasa, 41-42,183
- Templadas, zonas, 564
- Temporal
 arteritis, 466,466f
 heterogeneidad, 582
- Tenascinas, 63
- Tenosinomial, tumor de células gigantes, 1265
 difuso, 1265
 localizado, 1265
 patogenia molecular, 1265
 patología, 1265
- Tensión, neumotórax a, 602
- Tensión baja, glaucoma de, 1411
- Tensor de difusión, imágenes del (ITD), 1307
- Teratógenos, 215,216f-----
- Teratoide/rabdoide atípico, tumor (TTRA), 1376, 1376f
- Teratología, 215
 principios de, 215
- Teratoma, 159
- Terciaria, sífilis, 376-377,723
- Terminal
 bronquiólo, 538
 ileítis, 653
 membrana, 632
 vénula hepática, 678
- Territorial, matriz, 1252
- Terrosa, sustancia, 86
- Testicular, cáncer, 211
- Testiculares, tumores, 832t, 833f
 linfoma maligno, 839
 metástasis, 838
- TCGIT en, 834
- niños prepuberales, 836
- seminomas, 834,835f
 características clínicas, 834-835
 epidemiología, 834
 patología, 834
- TCGNS como, 833,837
- tumor adenomatoide, 836-838
- tumores
 células germinales no seminomatosos, 835
 estroma gonadal-cordón sexual, 836-838
- Tetania, 367
- Tetanos, 365,366f,367
- Tetraciclina
 enfermedad de Lyme y, 378
 fiebre recurrente, 379
 psitacosis, 382
- Tetralogía de Fallot, 493-494,494f
- Teh International Agency for Research in Cancer* (IARC), 202
- The International Workshop on Human Leukocyte Differentiation Antigens*, 116
- Tiabendazol
 larva migrante cutánea, 423
 toxocariasis, 422
- Tifoidea
 fiebre, 359-360,361f, 636
 tularemia, 370
- Tifoideos, nódulos, 360
- Timo
 anatomía, 1034
 función, 1034-1035
 hiperplasia tímica, 1035,1035f
 timoma, 1035,1035f
 características microscópicas, 1036f
 maligno, 1036
- Tiña, 403
 barba, 1144
 cabeza, 1144
 crural, 1144
 facial, 1144
 mano, 1144
 pie, 1144
 ungueal, 1144
 versicolor, 1144
- Tipo I, células de los alvéolos, 538
- Tipo II
 atrofia de la fibra, 1293-1294, 1293f
 células de los alvéolos, 538
- Tipo IV, colágeno, 1115
- Tipo VII, colágeno, 1115
- Tipo XVII, colágeno, 1115
- Tiroglobulina, 163-----
- Tirogloso, conducto, 1046
 quistes, 1170
- Tiroidea
 dísgenesia, 1049
 hormona, 1038,1054, 1208
 hormona liberadora de (TRH), 1048
- Tiroideo
 agrandamiento, 1049
 cáncer, 1056
 carcinoma tiroideo
 anaplásico, 1060-1061,1060f
 folicular, 1058-1059,1058f
 medular, 1059-1060, 1059f
 papilar, 1057,1057f
 características clínicas, 1058.
 factores etiológicos, 1057
 patología, 1057-1058

- Tiroideo, factor de transcripción 1 (TTF1), 1046
 Tiroideos, adenomas, 159,159f, 161
 Tiroides
 glándula, 1038
 hormona estimulante de la (TSH), 1038,1039, 1044
 Tiroiditis, 1053
 Tiroidización, 796
 Tironina, globulina de unión de la (TBG), 1046
 Tirosinemia, 249-250,717-718
 aguda, 249,718
 crónica, 250,718
 Tirótrofos, adenomas, 1044
 Tisis bulbar, 1412,1412
 TNED. Véase Disembrioplásico, tumor neuroepitelial (TNED)
 TNM, sistema de estadificación del cáncer, 168
 Tofo, 1261
 gotoso, 799
 Toll, receptores tipo (RTT), 75
 TomograSa computerizada (TC), 1222
 Tonoñbrilla, 1102
 TORCH, complejo, 219-220, 219f, 223
 Torio, dióxido de, 319
 Tos ferina, 352-353
 etapa
 catarral, 353
 paroxística, 353
 fase convaleciente, 353
 Totipotencial, 105
 Tóxica
 necrosis tubular aguda (NTA), lesión tubular aguda por, 793
 neuropatía, 1388-1339, 1390
 agentes asociados con, 1389t
 Tóxico
 bocio multinodular, 1048
 megacolon, 657
 síndrome de choque, 348,853
 Tóxicos, adenomas tiroideos, 1053
 Toxocariasis, 422
 Toxoplasma, 219
 Toxopiasmosis, 219,407-409,408f, 1330, 1331f
 encefalitis por, 409
 infección congénita, 407,408
 linfadenopatía, 408
 T. gondii, 407
 Trabécula, 1237
 Trabeculado, hueso, 1200
 laminar, 1205
 Tracción, desprendimiento retiniano por, 1405-1406
 Tracoma, 107-108,381-382, 1395f
 epidemiología, 1394
 factores etiológicos, 1394
 patología, 1394-1395
 Tracomatoso, pannus, 1295
 Transcelular, diapédesis, 69
 Transdiferenciación, 105
 Transferrina, 713
 receptor de la (RTf), 713
 Transformante, factor del crecimiento, (5(TGF- β 5), 1096,1203
 cécery, 187-188,188t
 Transglutaminasa hística, anticuerpos contra, 642
 Transición, célula de, carcinoma, 159
 Transitoria
 bacteriemia, 515
 hipogammaglobulinemia de la infancia, 138-139
 Transitorio
 ataque isquémico (AIT), 1311-1312
 receptor, canal 6 del catión potencial (C6RTCP), 756
 Translocación, 222
 recíproca, 222-223,223f
 robertsoniana, 223-224
 síndromes de, 228
 Transmembrana, proteínas, 89
 Transparietal
 colitis, 653
 enfermedad inflamatoria, 653
 infarto, 501
 Transposición de grandes arterias (TGA), 494-495, 494f
 Transtentoria!, hernia, 1301,1301f
 Transversa, mielitis, 318,1337
 Transverso, sistema tubular, 1274
 Tráquea, anatomía, 538
 Traqueoesofágica, fístula, 606
 Trasplante, reacciones de rechazo, 147
 aguda, 147,148f
 crónica, 147-148,148f
 enfermedad de injerto contra hospedero, 148
 hiperaguda, 147,148f
 Trasudado, 52
 Traumático, neuroma, 1390
Treponema pallidum, 825,1319
 sífilis y, 220,374-375,374f
Trichinella spiralis, 1332
Trichomonas vaginalis, 351
 Tricobozoar (bola de cabellos), 631,631f
 Tricocéfalos, 420
 Tricoepitelioma, 1164,1165f
 Tricomonosis, 852
 Tricurosis, 420,420f
 Tricúspide, atresia, 494
 Trígono, 810
 Trinchera, pie de, 311
 Triquinosis, 422,423f, 1332
 Trismo, 367
 Trisomía, 224
 Trisomía 18,228
 Trisomía 21,226-228
 Trisomías 13 y 22,228
 Tróficas, úlceras, 113
 Tromboangitis obliterante. Véase Buerger, enfermedad de
 Trombocitemia esencial (TE), 983
 Trombocitopenia, 271,299,690,977
 autoinmunitaria inducida por fármacos, 978
 causas principales, 977t, 980
 neonatal, 978-979
 relacionada con el embarazo, 978
 Trombocitosis, 208,981
 clonal, 981
 reactiva, 981
 Tromboembolia infectada, 516
 Tromboembolismo, 276,276f, 500
 Tromboémbolo, 274
 Tromboflebitis, 474
 Trombólisis, 974,975
 Trombomodulina, 444
 Trombopoyetina, 949
 Trombosis, 51,94,441,600,60,974f
 función de las plaquetas, 442,443f
 Trombospondinas, 63
 Trombótica, púrpura trombocitopénica (PTT), 788,979-980
 Tropical
 eosinofilia pulmonar, 418
 neumonía eosinófila, 564
 pie, 379-380,380f
 úlceras fagedénicas. Véase Tropical, pie
 Tropicales, regiones, 564
 Tropomiosina o-1, 481
 Troponina, complejo de, 481
 Tsutsugamuchi, fiebre de, 385
 Tuberculoma, 1322,1322f
 Tuberculosa
 artritis, 1223
 endometritis, 853
 espondilitis, 1222-1223,1223f
 patología, 1223
 meningitis, 1322
 osteomielitis, 1222f, 1223
 salpingitis, 853
 Tuberculosis, 386,549-551,575,1222-1223
 activa, 387
 epidemiología, 386
 etapas, 387f
 etiología, 386-387
 infección, 387
 M. tuberculosis, 386,386f
 necrosis caseosa, 27-28,27f
 ósea, 1222-1223
 primaria, 387-388,387f, 388f, 549-550,550f
 secundaria, 387,387f, 389,389f, 550-551,550f, 551f
 Tuberosa, esclerosis, 235, 587,1370,1381
 Tubo digestivo, 605-675,1082
 Tubo neural, anomalías (DTN), 1355
 Tubular, fibrosis, 425
 Tubulitis, 802
 Tubuloreticulares, inclusiones, 780
 Tubuiorrexia, 109
 Tularemia, 369-370,370f
 glandular, 370
 Tumor, antígenos relacionados con el (ART), 205
 Tumor(es), 158
 benigno, 158
 maligno, 158. Véase también Cáncer mamario, 942
 órganos reproductores femeninos, 303
 pelvis renal, 813
 sistema linfático, 477-478
 testículos, 832-839
 uréter, 813
 vasos sanguíneos, 475-477
 vejiga urinaria, 818-823
 Tumoral
 desarrollo, y ubicuitinación, 8
 heterogeneidad, 189
 inactividad, 196-197
 síndrome
 de lisis, 799
 de predisposición, 1364
 Tumoraes
 antígenos específicos (AET), 205
 émbolos, 278
 inhibidores, 177
 TUNEL, ensayo, 37
 Túnica
 albugínea, 811
 vaginal, 811
 Turner, síndrome de, 224,231-232,231f
 U
 Ubicuitina, 7
 gen de la proteasa de (USP6), 1241

- Ubicuitinación, 7-8
función en la patogenia de las enfermedades, 8-9,8t
- Ubicuitinadas, proteínas, 7
- Ubicuitina-proteasoma, vías, 7-8,7f
- Úlcera péptica, enfermedad, 622-626
epidemiología, 622
etiología, 622-623
factores fisiológicos, 623-624
- Ulcerativa
cistitis, 816
proctitis, 656
yeyunitis, 642
- Ulcerativa, colitis, 653,656-659
cáncer colorrectal, 658-659
características clínicas, 657
complicaciones, 658f
diagnóstico diferencial, 658
displasia, 659,659f
enfermedad de Crohn y, comparación de, 658t
manifestaciones extraintestinales, 657-658
patología, 656-657
pólipos inflamatorios del colon, 657f
- Uiceroglandular, tularemia, 370
- Una célula, placas hepatocíticas del grosor de, 678
- Uncal, hernia, 1301
- Unicameral, quiste óseo. Véase Solitario, quiste óseo
- Unión, proteínas de, 680
- Uniparental, disomía, 254
- Unipotenciales, blastocitos, 105
- Uraco
divertículo, 814
quiste, 814
- Urato, cálculos, 1262
- Ureaplasma urealyticum*, 851
- Urémica, neuropatía, 1386
- Urémico-hemolítico, síndrome, 357,980
- Uréter
bifurcado, 813
dilataciones, 813
inflamación, 813
causas extrínsecas, 813
causas intrínsecas, 813
megauréter congénito, 813
obstrucción ureteral, 813
causas, 813f
trastornos congénitos, 812-813
tumores, 813
ureteritis, 813
válvulas, 813
- Ureteral, obstrucción, 813
- UréteresSIO
Jreteritis quística, 818f
- Ureterovesicales, válvulas, 811
- Uretra, 811
- Uretrales, carúnculas, 826
- Orico, ácido, cálculos, 800
- Urinaria
excreción de coproporfirina, 684
vejiga, 809-810, 814
cambios
metaplásicos, 817f
proliferativas, 817f
inflamación, 814
lesiones quísticas, 818
trastornos congénitos, 814
divertículos, 814
extrofia vesical, 814
remanentes del uraco, 814
- válvula vesicoureteral, incompetencia congénita, 814
- tumores, 818
carcinoma urotelial, 820-823, 821f
epidemiología, 818
estadificación TNM del carcinoma urotelial, 822t
factores etiológicos, 818
papiloma urotelial, 819-820
patología, 819
- Urinarias
proteínas de cadena liviana, 1104
vías
desarrollo embrionario, 810f
cloaca y, 811
líneas del epitelio de transición (uroteio), 811
infecciones, 1097
- Urobilinógeno, 681
- Urogenital, esquistosomiasis, 425
- Urolitiasis, 800
- Urotelial, carcinomas de célula, 813
- Uroteliales, lesiones, 817
- Urticaria, 128,1136
pigmentaria, 1117,1117f
- Usual, neumonía intersticial (NIU), 582-583,583f
- Otero**
adenomiosis, 872-873
anatomía, 869-870
anomalías congénitas, 871-872
ciclo menstrual, 870-871
efectos hormonales, 872-873
endometrio del embarazo, 871
endometriosis, 872
lesiones traumáticas, 872
sangrado uterino anormal, causas, 874t
tumores endometriales, 874-883
- Úvea. Véase también Ojo
oftalmitis simpática, 1397-1398
sarcoidosis, 1398
tracto uveal, 1397
- Uveal, tracto, 1397
- Uveítis, 657,1397
- V**
Vaca, leche, hipersensibilidad a, 563
- Vacuolar, mielopatía, 1330
- Vagina
afecciones no neoplásicas, 858-859
anatomía, 858
tumores
benignos, 858-859
malignos, 859-860
- 'vaina nerviosa periférica, tumor maligno de la (TMVN), 1392
- Valvular
estenosis, 509
insuficiencia, 510
- Vanililmandélico, ácido (AVM), 1076
- Varicela, infección, 556
- Variceia-zóster, virus (VZV), 340-342
- Varicocele, masa escrotal por, 824
- Varicosas, venas, 473,474f
- Vascular, daño, en médula espinal, 318
- Vasculares
gastropatías, 621
malformaciones, 1317
tumores, 164,1271
- Vasculítica, neuropatía, 1387,1387f, 1390
- Vasculitis, 143,1285
- Vasculogénesis, 101,440
- Vasculogénico, edema, 286,1302
- Vasoactivos, mediadores, 52
- Vasopresina, 1044
- Vasos
rectos, 755
vasculares, 436
- VEB, tumores de músculo liso asociados con el, 1271
- Vegetaciones, 273
- VEGF. Véase Crecimiento endotelial vascular, factor de (VEGF)
- Vellosos, pelos, 1117
- Venas, 437
- Venooclusiva, enfermedad pulmonar, 593, S93f
- Venosa
hemorragia, 271
trombosis, 208,272
- Venoso
angioma, 1317
retomo, 267
- Venoso pulmonar anómalo total, drenaje, 493
- Vénulas, 437
endoteliales altas (VEA), 122
- Verdadero, divertículo esofágico, 607
- Verruga, 1159-1160,1160f
peruana, 372
plana, 1160
vulgar, U 59,1160f
- Verrugoso, carcinoma (CV), 1175
- Versicano, 90
- Vertebral, osteomielitis, 1220-1221
causas, 1220
discitis, 1220
- Vertical, crecimiento, melanoma maligno y, 1152, 1152f
- Vesical-umbilical, fístula, 814
- Vesícula biliar, 678
anatomía, 731
anomalías congénitas, 731
cálculos pigmentarios, 733,733f
colecistitis
aguda, 733-734
crónica, 734
colecistiasis, 731-732
colesterosis vesicular, 734-735
tumores, 735-736
- Vestibular, laberinto, 1196
- Vestibulares, schwannomas, 1391
- Vías respiratorias, infecciones de, por *S. aureus*, 348
- Vibrio cholerae*, infección por, 360,362-363,362f
- Vibrio parahaemolyticus*, infección por, 363
- Vibriones, 347
- Vidrio esmerilado, hepatocitos, 705
- VIH**
encefalopatía por (EVIH), 1330, i330f, Í331Í
enfermedad neurológica secundaria a (ENSH), 1330
- VIH/SIDA, 148-150
infecciones oportunistas, 154-155
prevalencia, 149,149f
tratamiento antirretroviral combinado, 155-156
- VIH-1
ciclo vital, 150,151f, 152
nefropatía secundaria a, 768,768f
patología y características clínicas, 152-154, 154f
transmisión, 150
vacunas, 155,155f
- VIH-2,156
- Vimentina, 163
- Vincent, angina de, 1185
- Vipomas, 751

- Viral
 encefalitis, 1324-1328, 1325f
 características clínicas, 1325
 patología, 1325
 poliomielitis, 1325-1326
 rabia, 1326
 transmitidas por insectos, 1328f
 virus del herpes, 1327-1328
 meningitis, 1324
 miocarditis, 522
 Viral, hepatitis, 696-706, 697
 agentes infecciosos, 696, 696t
 características comparativas de formas comunes, 703t
 hepatitis A, 697, 697f
 hepatitis B, 697-701, 700f, 709
 hepatitis C, 702-703, 702f, 703f
 hepatitis D, 701-702
 hepatitis E, 703-704
 patología
 hepatitis aguda, 704, 704f
 hepatitis crónica, 705-706, 705f, 706f
 necrosis hepática confluyente, 704-705, 705f
 Virales
 antígenos, 464
 fiebres hemorrágicas, 337-339, 338t
 infecciones, 54
 genitales femeninos, 851-853
 SNC, 1324-1330. *Véase también* Central, sistema nervioso (SNC)
 encefalitis viral, 1324-1328, 1325f
 transmitida por artrópodos, 1328, 1328t
 leucoencefalopatía multifocal progresiva, 1329, 1329f-1330f
 meningitis viral, 1324
 panencefalitis esclerosante aguda, 1328-1329, 1329f
 virus de inmunodeficiencia humana, 1329, 1330
 Virchow, ganglio de, 630
 Virchow, Rudolf, 1, 47
 Virchow-Robin, espacios de, 1319
 Viruela, 339-340, 340f
 Visceral, larva migrante. *Véase* Toxocariasis
 Vitamina A, 320
 deficiencia, 320, 321f
 complicaciones, 321f
 metabolismo, 320
 patología, 321
 toxicidad, 321
 Vitamina B₂, 638
 deficiencia, 325
 Vitamina C (ácido ascórbico), 19, 325-326, 326f
 Vitamina D, 326
 deficiencia, '
 exceso, 327
 metabolismo, 1228-1230, 1229f
 alteraciones adquiridas, 1229-1230
 patogenia molecular, 1228-1229
 raquitismo dependiente de, 1229
 tipo I, 1229
 tipo II, 1229
 raquitismo resistente a, 1230
 receptor de la (RVD), 1227
 Vitamina E, 19, 327
 Vitamina K, 327, 983
 Vitaminas del complejo B, 321, 321t
 ácido
 fólico (B₉), 324-325
 pantoténico (B₅), 324
 biotina (B₇), 324
 cianocobalamina (B₁₂), 325
 niacina (B₃), 323-324, 323f
 piridoxina (B₆), 3*1
 riboflavina (B₂), 322-323, 323f
 tiamina (B₁), 321-322, 322f
 Viuda, joroba de, 1228
 Volkmann, canales de, 1203
 Volumen, sobrecarga de, 484, 510
 Vólvulo, 675
 Von Gierke, enfermedad de, 234, 247
 Von Hippel-Lindau, enfermedad de, 19, 476
 Von Willebrand, enfermedad de, 982-983, 982f
 características clínicas, 983
 patogenia molecular, 982-983
 Vulnerable, ateroma, 450
 Vulva
 anatomía, 853
 anomalías del desarrollo, 853
 dermatosis, 854-855
 tumores
 benignos, 854-855
 malignos, 855-858
 W
 Walldeyer, anillo de, 1184
 Walleriana, degeneración, 1385
 Warthin, tumores de, 1192, 1192f
 Waterhouse-Friderichsen, síndrome de, 292, 292f, 354, 1069, 1319
 Wegener, granulomatosis de (GW), 466-467, 467f, 589, 589f, 1285
 Weil, enfermedad de, 379
 Weil, síndrome de, 723
 Werdnig-Hoffman, enfermedad, 1281, 1291, 1293f, 1353
 Wermer, síndrome de (SW), 45-46, 1076
 Wernicke, encefalopatía de, 299, 1341f
 Wernicke, síndrome de, 322, 1340-1341
 Wernicke-Korsakov, síndrome de, 1340
 Williams, síndrome de, 496
 Wilms, tumor de, 804-805, 805f
 síndrome de aniridia y, 224
 Wilson, enfermedad de (EW), 24, 715-716, 716f, 1339-1340
 características clínicas, 1339-1340
 Wirsung, conducto de, 737
 Wolff, conductos de (mesonéfricos), 848
 Wolff-Parkinson-White, síndrome de, 481
 Woolsorters, enfermedad de, 371
 X
 X frágil
 ataxia con temblor, síndrome (SATXF), 253
 síndrome de, 233, 252, 253f
 Xantelasma, 1394
 Xantina, oxidasa de, 25
 Xantogranulomatosa, pielonefritis, 796
 Xantoma, células de, 796
 Xantomas, 21f, 22, 688, 711
 XAP. *Véase* Pleomórfico, xantastrocitoma (XAP)
 Xerodermia pigmentaria (XP), 173, 203
 Xeroftalmía, 321
 Xerostomía, 144, 1176
 XXX, masculino, 231
 Y
 Yatrógena, ECJ, 1335
 lesión farmacológica, 302, 302f
Yersinia enterocolitica, infección por, 363
Yersinia pestis, infección por, 369
Yersinia pseudotuberculosis, infección por, 363
 Yodo, 318
 Yodo-meíayodobenciguanidina (I-MiBG), 1075
 Yuxtacortical, osteosarcoma, 1245
 Yuxtacorticales, condrosarcomas, 1245
 Yuxtaductal, constricción, 495
 Z
 Z, banda, músculo estriado y, 1273
 Zahn, infarto de, 721-722
 Zinc, deficiencia crónica, 328
 Zollinger-Ellison, síndrome de, 625
 Zona de Ranvier, 1208
 Zoon, balanitis de, 826

RUBIN

Patología

Fundamentos clinicopatológicos en medicina

SEXTA EDICIÓN

Raphael Rubin • David S. Strayer

Patología de Rubin establece las bases para la formación y la práctica médica con una cobertura experta de los procesos de enfermedad y sus efectos sobre las células, órganos e individuos. En su 6ª edición es elogiado por incluir «justo lo que necesitan los estudiantes de medicina», es decir, un perfecto equilibrio entre la patología básica y las perspectivas junto al enfermo, sin detalles más allá de las necesidades del que está aprendiendo.

Su diseño, fácil y entretenido, pone al alcance del estudiante la información más reciente sobre las neoplasias, las células madre, la obesidad y otros temas de actualidad, con el sello distintivo de un estilo de escritura accesible, lo que hace de *Patología* de Rubin un recurso invaluable en los años preclínicos.

Más de 1 400 ilustraciones a todo color [250 imágenes nuevas] ayudan a los estudiantes a identificar los tipos de enfermedades que necesitan conocer para la preparación de sus exámenes.

Novedades Incluye un capítulo sobre el sistema nervioso; el capítulo sobre neoplasias se revisó por completo y se amplió; se conservó el diseño entretenido y sencillo, y las ilustraciones se incrementaron en un 20 % lo que incluyó nuevos dibujos de línea, microfotografías e imágenes patológicas macroscópicas [1 400 en total].

Recursos adicionales en thePoint

- **Novedad:** ofrece más recursos en línea que cualquier otro libro de texto de patología en el mercado, con 140 estudios de caso interactivos, 1 500 preguntas de repaso en audio, conferencias en podcast y una selección de tarjetas para memorizar compatibles con los dispositivos móviles de Apple.
- Proporciona recursos docentes a través de **thePoint**, a partir de un generador de exámenes con cientos de preguntas sobre los aspectos prioritarios y los objetivos de los capítulos.
- Tiene un enfoque clínico, con una cobertura ágil y un estilo entretenido que resulta atractivo para los estudiantes de medicina.
- Cuenta con una organización única en dos partes, 10 capítulos sobre los principios de la patología y 19 sobre sistemas de órganos individuales y/o enfermedades que afectan a varios sistemas.

LWW.com

ISBN 13: 978-84-15419-56-3



9

788415

419563



Wolters Kluwer
Health

Lippincott
Williams & Wilkins